



**UNIVERSIDAD MICHUACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**SÍNTESIS Y ACTIVIDAD CATÁLITICA
DE PÉPTIDOS EN PRESENCIA DE $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

pQFB. JAQUELINA JULIA GUZMÁN RODRÍGUEZ

ASESOR:

Dra. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

MORELIA, MICHUACÁN. OCTUBRE 2009



El presente trabajo se realizó en el Instituto de investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco y con el apoyo económico del Programa de Mantenimiento del Profesorado (PROMEP), Proyecto 103.5/07/2715.

Además se contó con el apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) 2.34 y del Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología (COECYT) 508-02/146

Durante el desarrollo de ésta tesis, el trabajo se presentó los siguientes congresos:

XVI Congreso de la Investigación Científica “Delfín” realizado en el 2007 en Nuevo Vallarta.

4^{to} Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología, celebrado durante los días 30 y 31 de Octubre del 2008.

5^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, realizada en la ciudad de Zacatecas, Zacatecas en el 2009.

DEDICATORIA

A Dios:

A quien le debo la vida.

A mi papá:

Por que él me enseñó que ser profesional, no es solo tener un título universitario, es toda una forma de vida.

A mi mamá:

Por todos sus consejos y comprensión, por que a pesar de la ausencia siempre estuvo conmigo.

A mi hermana:

Que vino a llenarme de ánimos con su compañía.

A Ramiro:

Por estar conmigo a lo largo de este camino, por impulsarme y hacerme sentir como en casa, aunque estuviera lejos de mi familia.

A toda mi familia:

Gracias, por que de una forma u otra, siempre estuvieron apoyándome.

AGRADECIMIENTOS:

Durante la realización de este trabajo conté con la colaboración de muchas personas; por eso, es preciso dedicar este espacio para agradecer a cada una de ellas.

En primera instancia, a mi asesora, la Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco, muchas gracias, por su tiempo y su paciencia; por compartir conmigo su conocimiento, y sobre todo por ser ella la persona que me invitó a conocer el mundo de la investigación, al que me da tanto orgullo pertenecer.

Gracias también, a la D. C. Rosa Elba Norma del Río Torres, el D. C. Luís Chacón García, la D. C. Claudia Araceli Contreras Celerón y la D. C. Urania Román Marín, por sus valiosas aportaciones para enriquecer ésta tesis.

De manera muy particular quiero agradecer a la Q. F. B. Concepción Armenta y el Q. F. B. Ramón Guzmán por el apoyo técnico otorgado en la elucidación estructural de los productos trabajados.

A mis compañeros de la Facultad, Citlalli, Claudia, Luis, Marilyn, Dulce, Juan Carlos, Chayo, Nancy, Aurora, Yuri y Yanett; con ellos compartí momentos y experiencias muy especiales en mi vida; gracias por estar conmigo.

Mil gracias a mis compañeros y amigos del laboratorio, Eli, Junior, Meli, Sandra, Liz, Omar, Roberto, Juanito, Víctor, Lira, Meche, Itzel, Osar, Tania, Walter, Roxana y Yola; todos fueron fundamentales para darme el apoyo y motivación cuando más la necesité, gracias por compartirme su experiencia y sobretodo por brindarme su amistad.

CONTENIDO

Abreviaturas.....	II
Introducción.....	1
Antecedentes.	6
Origen de la Quiralidad.....	6
Isomerismo.....	7
Importancia de las Moléculas Quirales.....	9
Reacciones de Condensación Aldólica.....	10
Aminoácidos y Péptidos.	15
Nitrato de Bismuto Como Organocatalizador en Síntesis Química...	17
Objetivo General.....	19
Objetivos Específicos.....	19
Resultados y Discusión.	20
Síntesis de Péptidos.....	20
Análisis Catalítico.....	28
Conclusiones.....	47
Parte Experimental.....	48
Aspectos Generales.....	48
N-Protección de Aminoácidos.....	49
O-Protección de Aminoácidos.....	52
Reacciones de Acoplamiento.....	56
O-Desprotección de Dipéptidos.....	62
N-Desprotección de Dipéptidos.....	63
Reacción de Condensación Aldólica.....	66
Referencias.....	68
Anexo I: Espectros de RMN ¹ H y ¹³ C.....	70

ABREVIATURAS.

δ.....	Desplazamiento Químico
AA.....	Aminoácido
AcOEt.....	Acetato de etilo
Ala.....	Alanina
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
Bi(NO ₃) ₃	Nitrato de bismuto (III)
BnOH.....	Alcohol bencílico
Btz.....	Benzotriazol
°C.....	Grados Celcius
Cat.....	Catalizador
CbzCl.....	Cloroformiato de bencilo
Cbz.....	Benciloxycarbonilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CH ₃ CN.....	Acetonitrilo
d.....	señal doble
DMF.....	Dimetilformamida
DMSO.....	Dimetilsulfóxido
ee.....	Exceso enantiomérico
Equiv.....	Equivalente químico
Et ₃ N.....	Trietilamina
Fen.....	Fenilalanina
Glu.....	Ácido glutámico
HCl.....	Ácido clorhídrico
H ₂ O.....	Agua
Hex.....	Hexano
Hz.....	Hertz
<i>i</i> -BBCl.....	Cloroformiato de isobutilo

J.....	Constante de acoplamiento
LiOH.....	Hidróxido de litio
m.....	Multiple
M.....	Molar
MeOH.....	Metanol
MHz.....	Megahertz
mmol.....	Milimol
N.....	Normal
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
pH.....	Potencial de hidrógeno
p. f.....	Punto de fusión
PPL.....	Polileucinas
RMN.....	Resonancia Magnética Nuclear
% Rto.....	Porcentaje de rendimiento
rd.....	Relación diastereomérica
s.....	Simple
SOCl_2	Cloruro de tionilo
TEA.....	Trietilamina
THF.....	Tetrahidrofurano
TMS.....	Tetrametilsilano
Trp.....	Triptófano
TsOH.....	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

INTRODUCCIÓN:

La humanidad a través de los tiempos, ha tenido gran fascinación por el estudio de la naturaleza. Los investigadores basaban sus experimentos en la observación de los procesos en su ambiente natural con la intención de comprender la manera en que éstos sucedían.

En el siglo XVI, se lograron aislar las primeras sustancias puras de plantas y animales, pero fue hasta el año 1828 en que Friedrich Wöhler,¹ de la Universidad de Berlín, preparó *urea* en el laboratorio, sin la intervención de procesos biológicos o de algún organismo vivo. Siendo considerada ésta la primera síntesis *in vitro*, con lo que se dió paso al nacimiento de la síntesis orgánica.

Por otra parte, un área muy interesante es el estudio de la especificidad que tienen algunos procesos efectuados en la naturaleza, como los relacionados con el reconocimiento molecular, por ejemplo el de una enzima por un sustrato. En éste sentido, se ha determinado que las interacciones que se establecen entre el sitio activo de la enzima y el sustrato son *específicas y complementarias*. Es decir, que el sustrato debe presentar las características estructurales correctas que permitan la formación del complejo con la enzima. Figura 1.

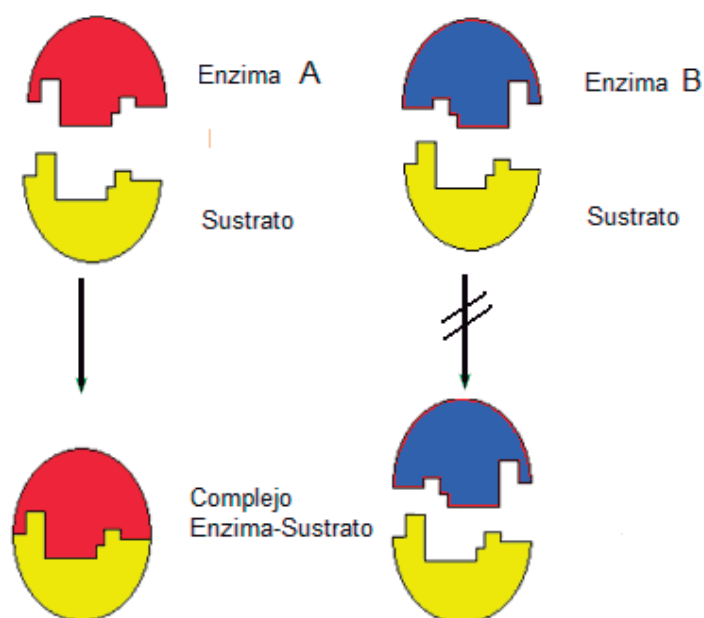


Figura 1. Formación del complejo enzima-sustrato.

Los Químicos en su interés por comprender e imitar los procesos naturales, desarrollaron la síntesis química, que es el conjunto de procedimientos químicos adecuados para la preparación de compuestos más complejos a partir de materias primas simples.

Dentro de la síntesis química, una de las líneas de investigación que genera mayor interés, es la preparación de compuestos enantioméricamente puros, debido a que en la naturaleza se desarrollan procesos altamente selectivos (Fig. 2), por ejemplo; las interacciones fármaco-receptor, en las cuales es absolutamente necesaria la complementación específica que depende no solo de las propiedades físicoquímicas y químicas de los componentes, sino de manera muy particular de su orientación espacial.

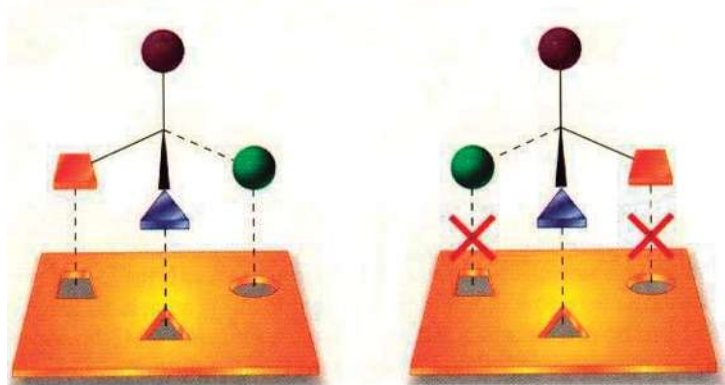


Figura 2. Representación esquemática del reconocimiento selectivo de sitios activos.²

Químicamente, se puede explicar esta estructura tridimensional de las moléculas mediante su estereoquímica; que es el estudio de su distribución espacial o configuración y el modo en que las reacciones químicas se ven afectadas por éstas.

Ejemplos de cómo se ven alteradas las reacciones químicas y bioquímicas respecto a la configuración de las moléculas hay muchos. Un caso muy conocido es la talidomida, cuya estructura se observa en la figura 3; en la década de los 60's, se administraba la mezcla racémica como sedante; pero fue sacada del mercado por sus efectos teratogénicos. Fue hasta 1984 que en estudios con ratones, se demostró que el isómero *S* era el que poseía los efectos teratogénicos, mientras que el isómero *R* mostró el efecto esperado como sedante.

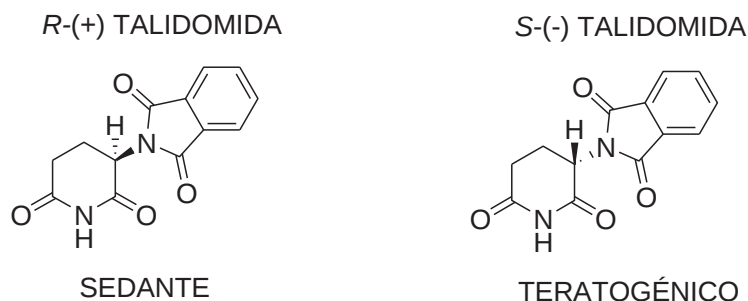


Figura 3. Enantiómeros de la Talidomida.

Cabe resaltar que selectividad de los procesos biológicos depende de la estereoquímica de las moléculas. Por ejemplo, la penicilina degrada los enlaces peptídicos que unen los residuos de *D*-alanina presentes en las paredes celulares de las bacterias, pero no en las células humanas.³

Otro ejemplo de la alta selectividad de algunos procesos biológicos, respecto la estructura tridimensional de las moléculas, es el caso de los aminoácidos, que al unirse con uno o más aminoácidos forman péptidos, y a su vez, éstos son la estructura fundamental de las proteínas.

Los aminoácidos, son moléculas que poseen centros quirales; y de manera muy particular, la naturaleza solo reconoce, salvo ciertas excepciones, los que tienen la configuración *L* para realizar muy diversas funciones en el organismo.

Los aminoácidos y los péptidos han sido objeto de numerosos estudios, debido a la gran actividad que poseen. Durante los últimos tiempos se han utilizado fármacos sintéticos con naturaleza peptídica, los antibióticos como la ampicilina y la gramicidina son ejemplo de ello. Ver figura 4.

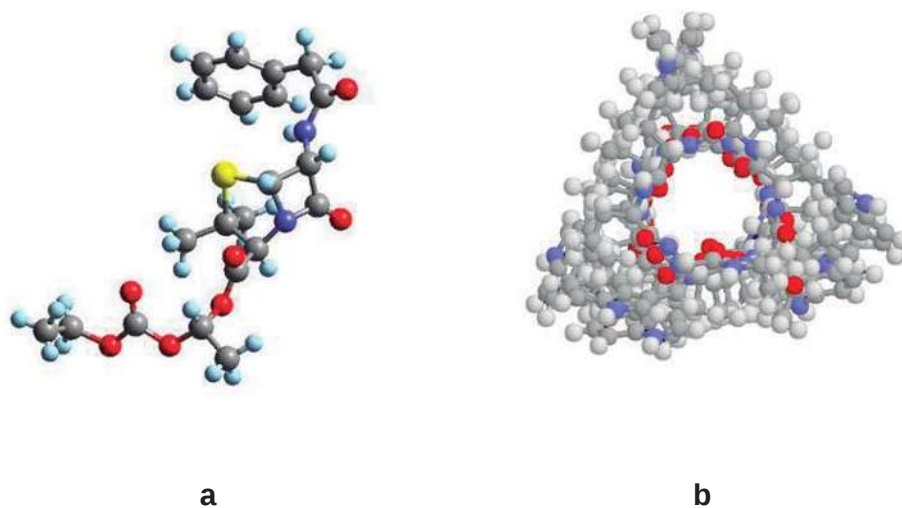


Figura 4. a) Ampicilina, b) Gramicidina.

Otra característica importante de los péptidos, es que son moléculas que actúan como catalizadores biológicos, estos se dan en los procesos de degradación enzimática. Es por ello que en el presente trabajo se busca imitar en cierta medida estos procesos catalíticos, proponiendo la síntesis de péptidos y su estudio catalítico en reacciones de adición estereoselectivas.

ANTECEDENTES.

Como se mencionó, la estereoquímica es una característica de la configuración estructural de las moléculas, de la cual depende en gran parte su actividad; por ello es necesario explicar más ampliamente, la forma en que ésta afecta a las reacciones químicas.

Origen de la Quiralidad.

Todas las moléculas tienen estructuras tridimensionales, pero por conveniencia, es común representarlas en dos dimensiones. Esta representación proporciona una imagen bastante apropiada de moléculas como el benceno y el etileno, en las cuales todos los enlaces de los átomos de carbono con hibridación sp^2 están en un mismo plano, o en el acetileno en el que los átomos de carbono tienen hibridación sp (Fig. 5).

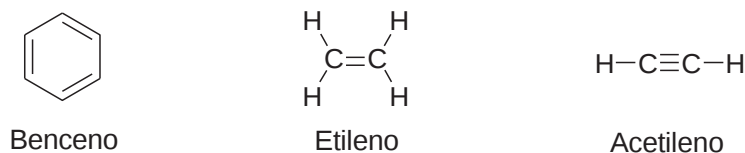


Figura 5. Representación bidimensional de moléculas con hibridación sp^2 y sp .

Sin embargo, cuando intervienen átomos de carbono con hibridación sp^3 cuyos enlaces, en el caso de moléculas, están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro y forman ángulos de 109° entre sí, la representación bidimensional es inadecuada. Para obtener una noción exacta de la *Estereoquímica* de estas moléculas es necesario utilizar modelos tridimensionales.⁴

La quiralidad es una propiedad netamente geométrica. Una molécula es quiral cuando no es superponible con su imagen en el espejo, es decir que no presenta simetría y es aquiral cuando si es superponible (Figura 6).

Se consideran centros de quiralidad a los átomos que están sustituidos con cuatro ligandos diferentes. Ver figura 6.

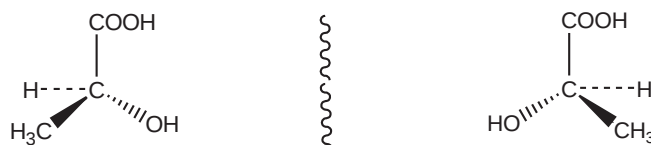


Figura 6. Imágenes especulares del ácido láctico.

En la Figura 6 puede observarse claramente que la molécula de ácido láctico tiene sus cuatro sustituyentes diferentes, por lo tanto es asimétrica y puede existir en dos formas no superponibles, es decir *enantioméricas*.

Otro aspecto importante que se puede apreciar en el esquema anterior, es que guardan entre sí una relación de imagen especular, lo cual se puede analogar con la situación que presenta una mano izquierda y una mano derecha (Fig. 7).⁵



Figura 7. Relación especular que presentan la mano izquierda y la derecha.

Con base en lo anterior se dice que las moléculas de la figura 6 son *quirales*, y que los átomos responsables de la asimetría son *centros de quiralidad*.

Isomerismo.

Las moléculas que guardan una relación especular son denominadas *enantiómeros*; sin embargo, existen ejemplos como los mostrados en la figura 8; en los que se puede advertir una diferencia fundamental.

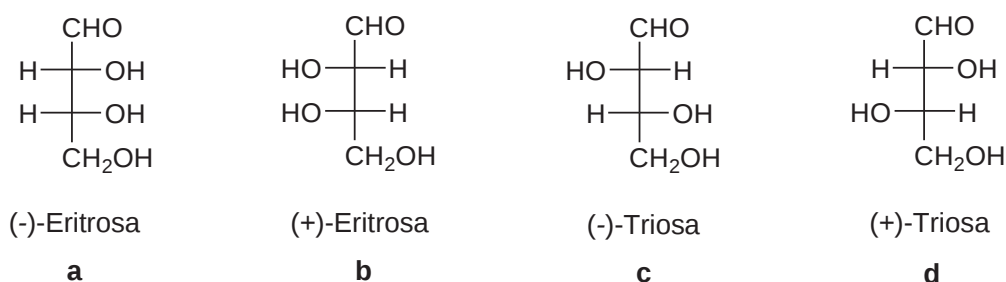


Figura 8. Proyecciones de Fisher de azúcares con dos centros quirales.

Al observar las estructuras **a** y **b**, se puede apreciar que son imágenes especulares y, por tanto, enantiómeros, al igual que **c** y **d**. Sin embargo al comparar cualquiera de las triosas con las eritrosas se puede observar que aunque son estereoisómeros, no son imágenes especulares. Estos estereoisómeros, que no son imágenes especulares uno de otro, se llaman *diastereómeros*.

En la siguiente figura se muestra más concretamente, la manera en que se clasifican los compuestos que poseen la misma fórmula condensada.

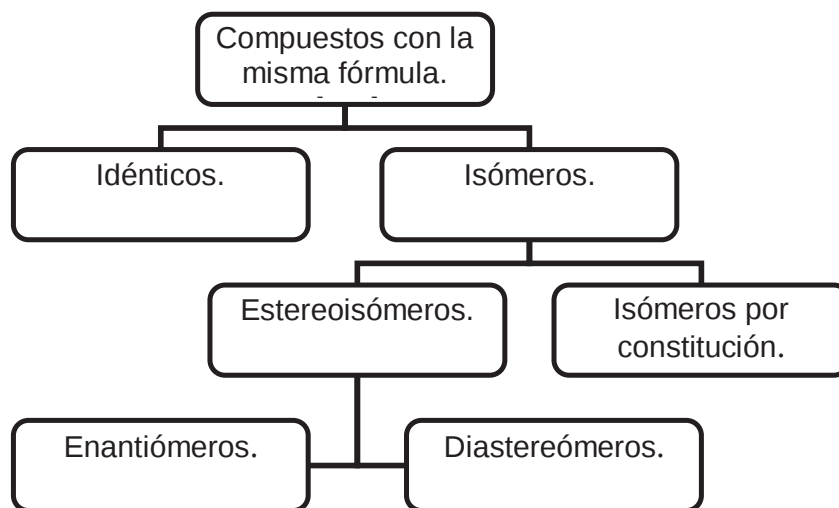


Figura 9. Isomerismo.

Importancia de las moléculas quirales.

En la naturaleza existen un gran número de moléculas quirales, con funciones tanto diversas como fundamentales, por ejemplo; hormonas, carbohidratos, proteínas, péptidos, aminoácidos, entre otros.

En la industria farmacéutica, se ha estudiado particularmente el uso de fármacos enantioméricamente puros. Como se muestra en el gráfico de la figura 10, en los últimos años, el número de fármacos que surge en el mercado como enantiómeros puros es mucho mayor que los que lo hacen como la mezcla racémica.

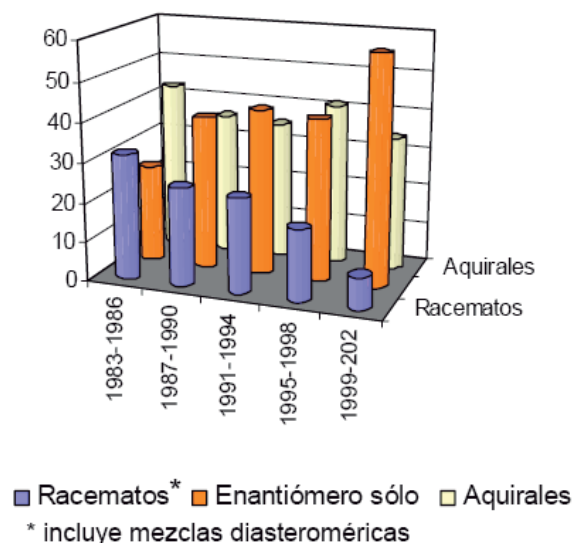


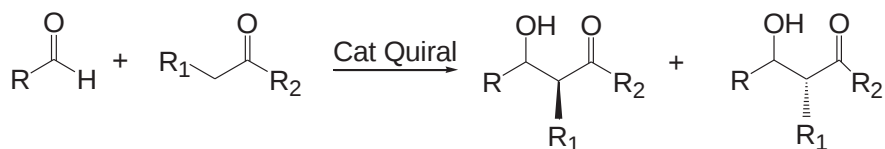
Figura 10. Distribución de los fármacos aprobados en el mundo de acuerdo a su carácter quiral.⁶

En la figura anterior, se puede apreciar la importancia de diseñar nuevas y más eficientes metodologías para la síntesis asimétrica; con el fin de ver favorecida la producción de un estereoisómero en específico.

Reacciones de Condensación Aldólica

La reacción de condensación aldólica es una de las herramientas más útiles en síntesis orgánica para la generación estereoselectiva de nuevos enlaces carbono-carbono, y permite la obtención de compuestos β -hidroxi carbonílicos o β -amino carbonílicos (reacción de Mannich) de gran importancia sintética y biológica.

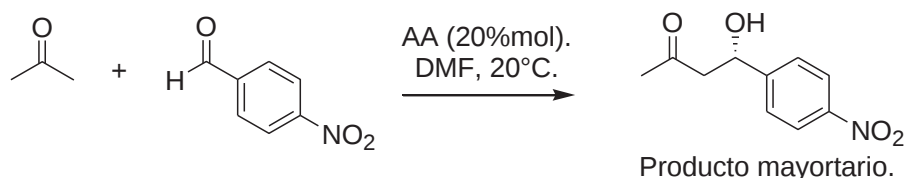
Un ejemplo de estos métodos es la síntesis de compuestos cetoalcohólicos, en las que se lleva a cabo una condensación intra o intermolecular entre un aldehído y una cetona mediante el empleo de un catalizador quiral, obteniendo mayoritariamente uno de los estereoisómeros posibles. Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de compuestos cetoalcohólicos.

En este sentido, el uso de aminoácidos como organocatalizadores quirales ha sido reportado desde el siglo pasado, siendo el primer trabajo el realizado por Hajos y Parrish,⁷ quienes utilizaron a la fenilalanina como catalizador quiral en la reacción intramolecular de cetonas no quirales.

En el 2006 Limbach y colaboradores,⁸ publicaron el uso de aminoácidos como catalizadores quirales en la síntesis de cetoalcoholes aromáticos con rendimientos y enantioselectividades por arriba del 70%. Ver esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de cetoalcohóles aromáticos realizada por Limbach.⁸

En el mismo año Armando Córdova de la Universidad de Estocolmo,⁹ evaluó la capacidad catalítica de aminoácidos y péptidos pequeños, en reacciones aldólicas. (Esquema 3).



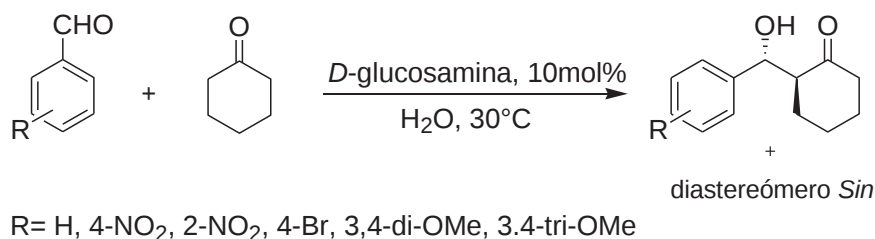
Esquema 3. Reacción aldólica realizada por Córdova.⁹

Los resultados obtenidos con los aminoácidos libres fueron semejantes a los que presentó Limbach; en particular la alanina como catalizador presentó excelentes rendimientos y muy buena estereoselectividad. Como parte del estudio, analizaron la influencia del disolvente utilizado, DMSO, CHCl_3 , MeOH, DMF y agua; en la reacción con los aminoácidos libres el disolvente que mas favoreció, tanto rendimiento como estereoselectividad fué el DMSO.

En el año siguiente, Tripanthi *et. al.*,¹⁰ publicaron un trabajo donde se utilizó como catalizador la *D*-glucosamina, un aminoazúcar que actúa prominentemente como precursor de la glicosilación de las proteínas y de los lípidos. Eligieron este producto por su carácter “amigable” con la naturaleza además de que la reacción se lleva a cabo en medio acuoso, lo cual tiene varios beneficios, como bajo costo y sobre todo que no produce impacto ambiental negativo.

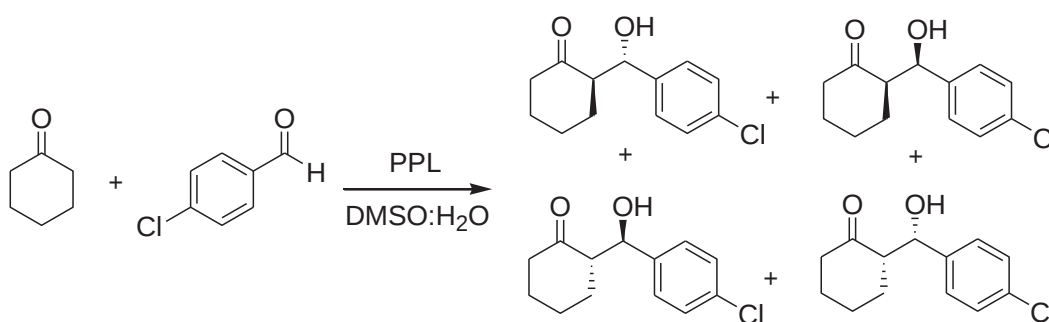
En la primera parte del estudio analizaron varias bases orgánicas como organocatalizadores. Los mejores resultados de estereoselectividad fueron los de la *D*-glucosamina.

La segunda parte del estudio fue probar la capacidad estereoselectiva de la *D*-glucosamina con diferentes aldehídos aromáticos, en todos los casos se presentó el producto aldólico en buenos rendimientos, obtuvieron una mayor selectividad cuando $\text{R} = 4\text{-NO}_2$ y 4-Br . Esquema 4.



Esquema 4. Reacción aldólica catalizada por *D*-glucosamina.

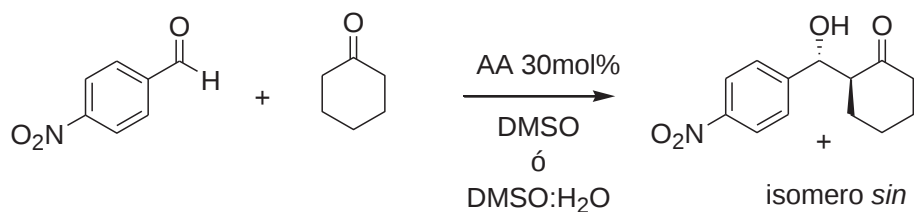
Posteriormente en el mismo año, Carrea y Col.,¹¹ describieron un estudio basado en el trabajo realizado por Córdova⁹, en el cual se observaron excesos enantioméricos mayores al 99% utilizando péptidos pequeños como catalizadores; estos resultados se ven comparados con procesos enzimáticos debido a su alta selectividad. Con esto como antecedente, Carrea y su equipo realizaron pruebas de enantioselectividad en reacciones aldólicas, utilizando Polileucinas, como catalizadores. Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis de cetoalcoholes.¹¹

Para el experimento utilizaron polileucinas de diferentes marcas comerciales además de la *L*-leucina como aminoácido libre, los resultados de estereoselectividad fueron muy superiores con la *L*-leucina.

A principios del año 2008, Hayashi y colaboradores¹² publicaron un artículo en el que, basados en los buenos resultados de estereoselectividad que presentan ciertos aminoácidos, catalizando adiciones aldólicas; realizaron variaciones en el disolvente utilizado, DMSO y una mezcla de DMSO:H₂O. (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción aldólica presentada por Hayashi.¹²

Los resultados obtenidos fueron mejores cuando utilizaron la mezcla de solventes (DMSO:H₂O).

Con lo anterior, se puede apreciar la gran actividad estereoselectiva que presentan algunos aminoácidos y péptidos pequeños; por ello es necesario describir más ampliamente cuales son sus propiedades.

Aminoácidos y Péptidos.

Los aminoácidos comúnmente encontrados en las proteínas, son moléculas cuya estructura fundamental esta conformada por un grupo carboxilo y un grupo amino. Difieren entre sí en la estructura de sus cadenas laterales distintivas, conocidas como grupos R (Fig. 11).¹³

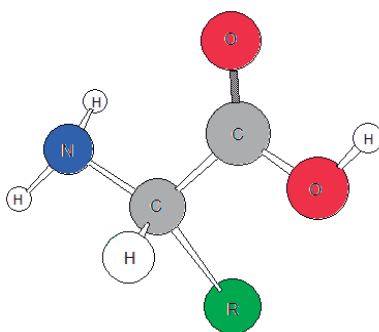


Figura 11. Estructura general de los aminoácidos.

La reacción química producida entre el extremo amino de un aminoácido, y el extremo carboxilo de otro aminoácido da origen a la formación de un enlace amida, el cual es mejor conocido como *enlace peptídico*. Ver Figura 12.

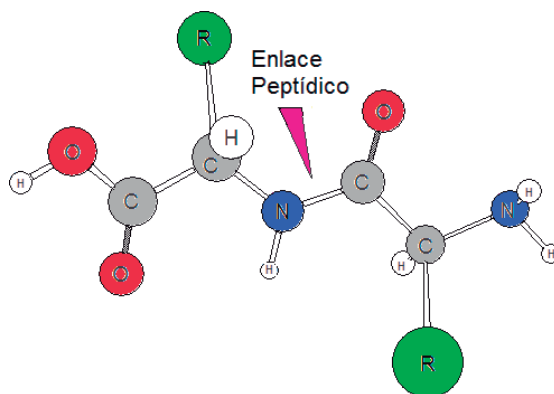


Figura 12. Estructura general de un dipéptido.

Tanto los aminoácidos como los péptidos poseen actividad óptica, es decir, contienen en su estructura centros quirales que les confieren características específicas para que cumplan las diferentes funciones biológicas.

La síntesis de péptidos en el laboratorio se realiza por acoplamiento de dos aminoácidos; para lo cual es necesaria la protección de todos los grupos funcionales que no participarán en la formación del enlace peptídico (Fig. 13).¹⁴

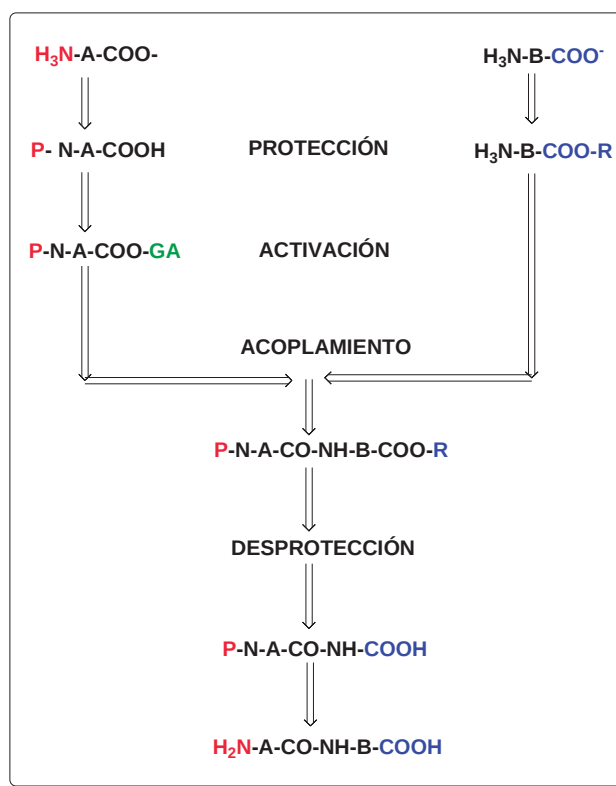


Figura 13. Metodología general para la síntesis de péptidos.

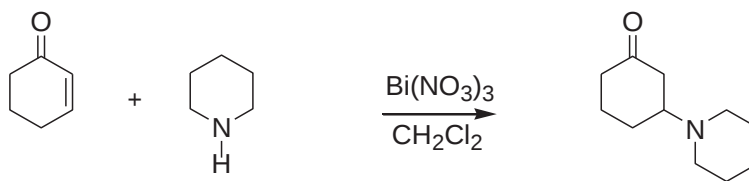
En la figura 13 se puede observar la importancia de la presencia de un agente activante, el cual facilita el ataque del grupo amino sobre el carboxilo del primer aminoácido; dentro de los agentes activantes están los cloroformatos de alquilo, y alcoholes aromáticos.¹⁵

Nitrato de Bismuto como catalizador en síntesis orgánica.

El uso del nitrato de bismuto como catalizador en la síntesis de derivados orgánicos ha aumentado considerablemente. Este nuevo interés en el bismuto es justificado por que es considerado el metal pesado menos tóxico, su comportamiento como ácido de Lewis, además de ser barato y estar disponible comercialmente.¹⁶ Debido a eso, además de la catálisis, es utilizado en muy diversas áreas; por ejemplo, en productos farmacéuticos, cosmética, entre otros.

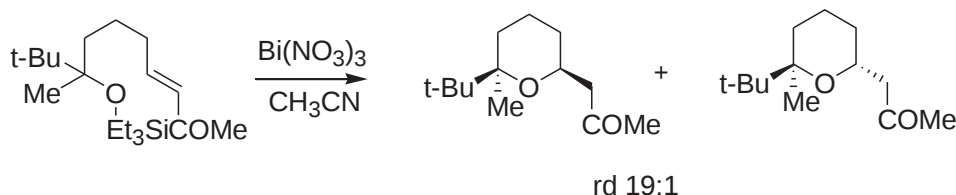
Un uso importante en la farmacéutica se dió a conocer a finales de la década de los 90's, cuando se publicó un estudio basado en fármaco antitumoral *cis*-diamindicloroplatino(II) (DDP), el cual produce toxicidad a nivel renal y gastrointestinal. Se administró un tratamiento previo con nitrato de bismuto (III) a ratones, presentando una disminución en la toxicidad causada por una sola inyección de DDP.¹⁷

En catálisis, en el año 2003¹⁸ se presentó al nitrato de bismuto como una alternativa muy eficaz para reducir las complicaciones que presenta la reacción de Michael, en contraste con los catalizadores ácidos convencionales, este método es muy general, simple y de alto rendimiento. Ver esquema 7.



Esquema 7. Reacción de Michael propuesta por Srivastava.¹⁸

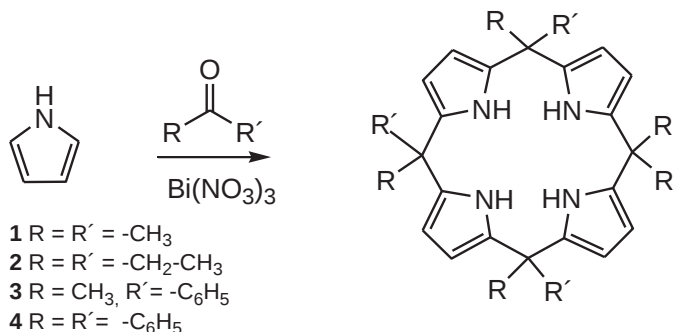
Años más tarde Evans *et al.*,¹⁹ presentaron una reacción intramolecular de triethylsilyloxy substituted α,β -unsaturated ketone, la cual es catalizada por Nitrato de Bismuto (III) y proporcionó un método suave y eficiente para la síntesis estereoselectiva de *cis*-2,6-tetrahidrofurano disustituido. Esquema 8.



Esquema 8. Reacción intramolecular catalizada por bismuto.

Recientemente Chacón y col.²⁰ publicaron la síntesis de calix[4]pirroles mediante la condensación de pirrol con la respectiva cetona, catalizada por sales de bismuto como ácidos de Lewis. (Esquema 9).

Los resultados que obtuvieron con Bi(NO₃)₃ presentan rendimientos de hasta 93% en el caso de la ciclohexanona.



Esquema 9. Síntesis de calix[4]pirroles.²⁰

Por todo lo anterior, se planteo la posibilidad de realizar la síntesis de diferentes dipéptidos y emplearlos como organocatalizadores quirales en presencia y ausencia de nitrato de bismuto (III) en reacciones de condensación aldólica.

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y analizar la actividad catalítica de dipéptidos en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, en reacciones de condensación aldólica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Sintetizar los dipéptidos, $\text{H}_2\text{N-Trp-Fen-OH}$, $\text{H}_2\text{N-Fen-Glu-OH}$ y $\text{H}_2\text{N-Ala-Fen-OH}$.
- 2.- Realizar la elucidación estructural de los dipéptidos sintetizados.
- 3.- Estudiar la capacidad de los dipéptidos sintetizados como catalizadores quirales en reacciones de condensación aldólica.
- 4.- Estudiar la capacidad de los dipéptidos en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizadores quirales en reacciones de condensación aldólica.
- 5.- Determinar la relación diastereomérica de los productos obtenidos, mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de Péptidos.

De acuerdo a los objetivos de este trabajo, se comenzó con la selección de los aminoácidos y grupos protectores presentes en los péptidos a sintetizar.

Se seleccionaron los aminoácidos triptófano (Trp), fenilalanina (Fen), ácido glutámico (Glu) y alanina (Ala), cuyas estructuras se presentan en la figura 14; y como grupos protectores el éster metílico (O-Me) y el grupo carbobenciloxilo (N-Cbz).

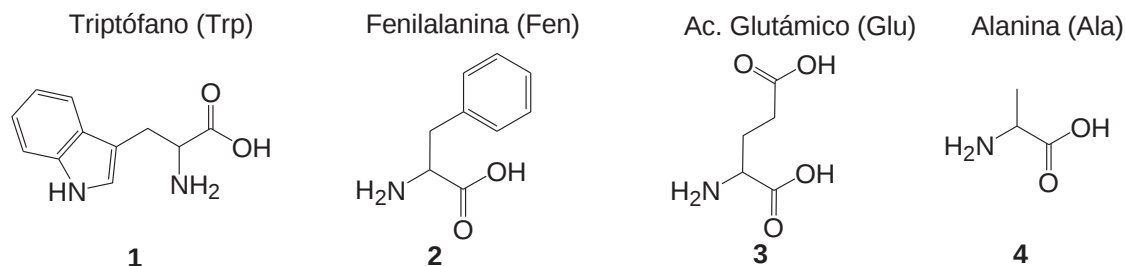
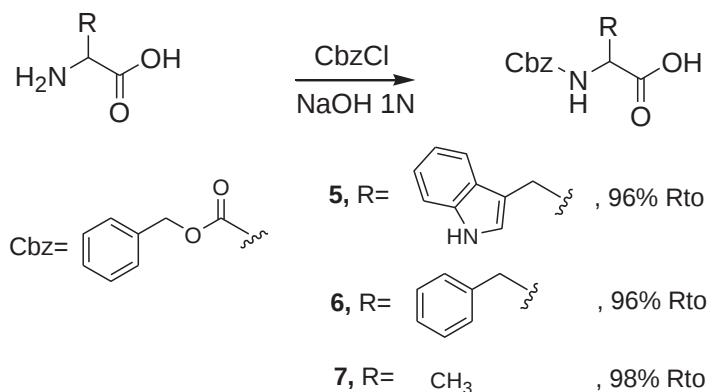


Figura 14. Aminoácidos utilizados en la síntesis de los péptidos.

El primer paso en la ruta sintética fue la *N*-protección de los aminoácidos **1**, **2** y **4** (el uso del amino ácido **3** se describe más adelante); para lo cual se utilizó cloroformiato de bencilo para la formación del grupo N-Cbz, NaOH como base y agua como disolvente para obtener el carbamato correspondiente en rendimientos por encima del 90%. Esquema 10.

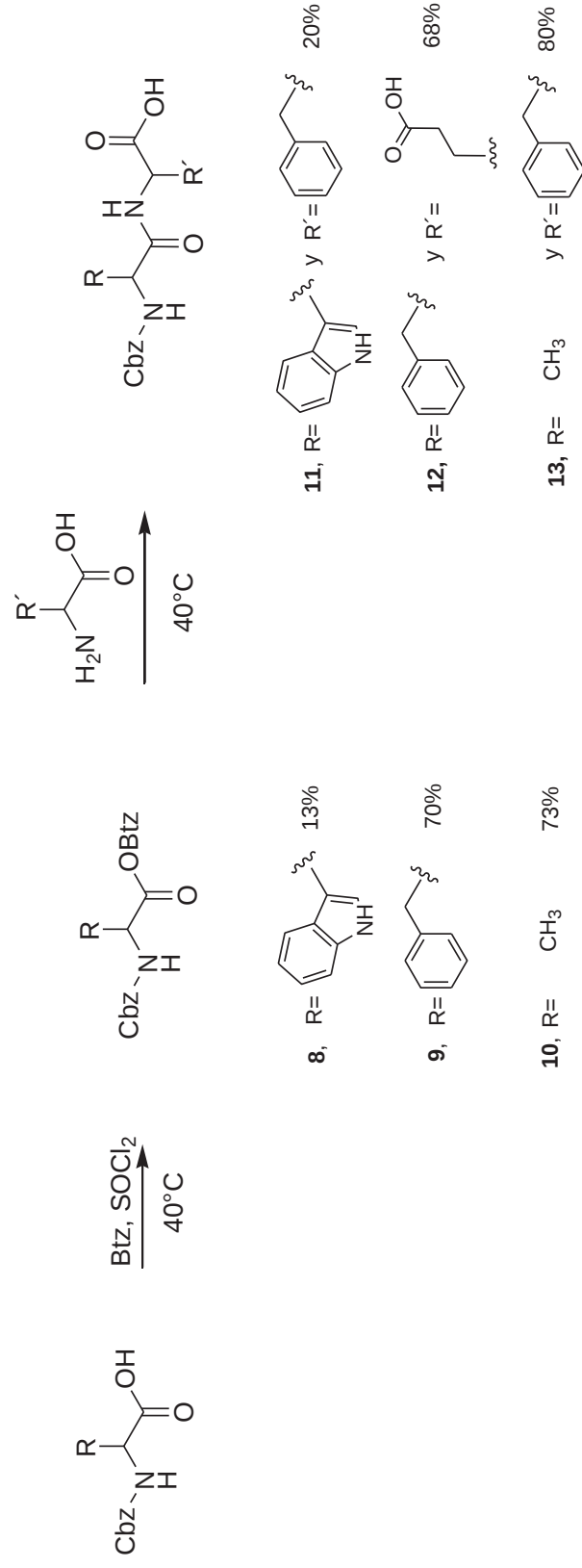


Esquema 10. Síntesis de aminoácidos *N*-Protegidos **5**, **6** y **7**.

Posteriormente y teniendo como finalidad obtener los dipéptidos libres de forma sencilla y bajo condiciones suaves de reacción para evitar la epimerización, se procedió a la síntesis de estos compuestos a través de la formación de ésteres activos de benzotriazol, mediante la metodología descrita por Katritzky.²¹ (Esquema 11).

Se partió de la formación de los ésteres derivados de los productos **5**, **6** y **7**, mediante el uso de benzotriazol (Btz) y SOCl_2 a una temperatura de reacción de 20°C y posterior adición de un segundo aminoácido en forma libre.

Teniendo como finalidad el optimizar la reacción, se aumentó la temperatura a 40°C en las dos etapas, mejorando considerablemente los rendimientos de reacción.

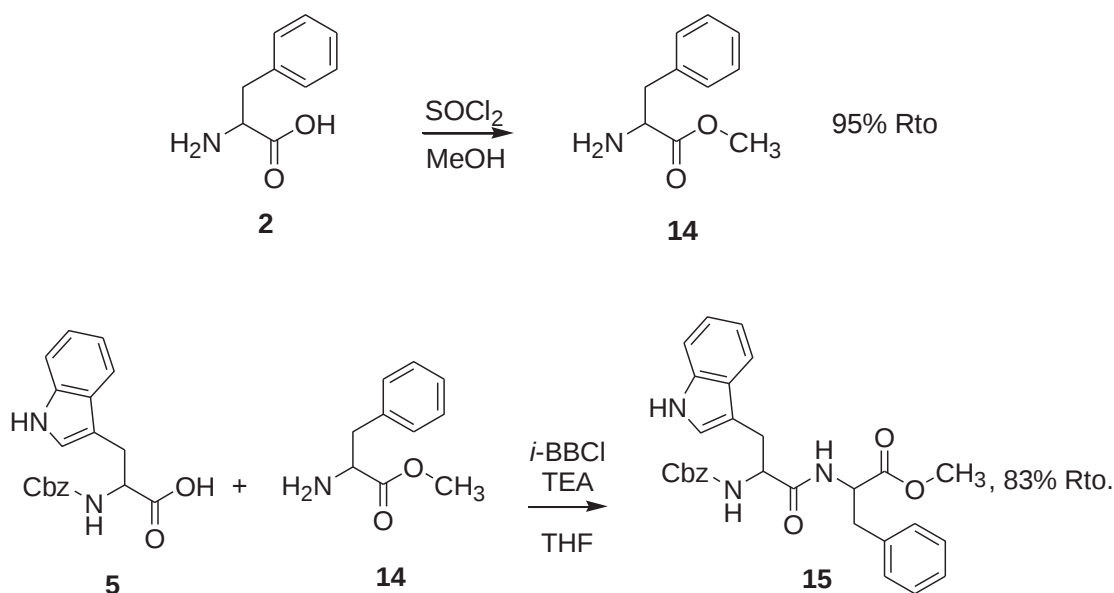


Esquema 11. Síntesis de ésteres de benzotriazol y reacciones de acoplamiento.

Como se puede observar en el esquema anterior, los rendimientos de **8** y **11** fueron entre 13 y 20%, y el proceso de purificación muy tedioso, lo cual resultó ser una limitante para el desarrollo del trabajo. Por esta razón se optó por seguir la metodología ya conocida en nuestro grupo de trabajo para la síntesis del dipéptido $\text{H}_2\text{N-Trp-Fen-OH}$ ²².

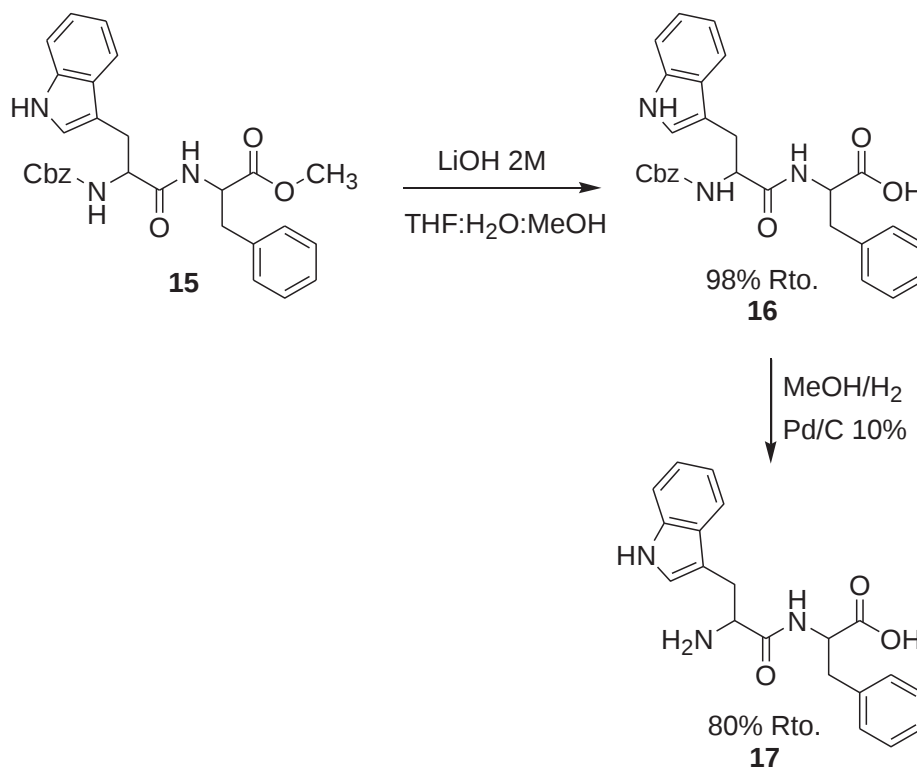
Se comenzó con la *O*-protección de la fenilalanina, utilizando MeOH y SOCl_2 a temperatura ambiente obteniendo el éster metílico con un rendimiento del 95%.

Posteriormente se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre el aminoácido *N*-protegido **5** y el amino éster **14**, para lo cual se utilizó *i*-BBL, TEA y THF obteniéndose el dipéptido diprotegido **15** en un rendimiento del 83 %. Ver Esquema 12.



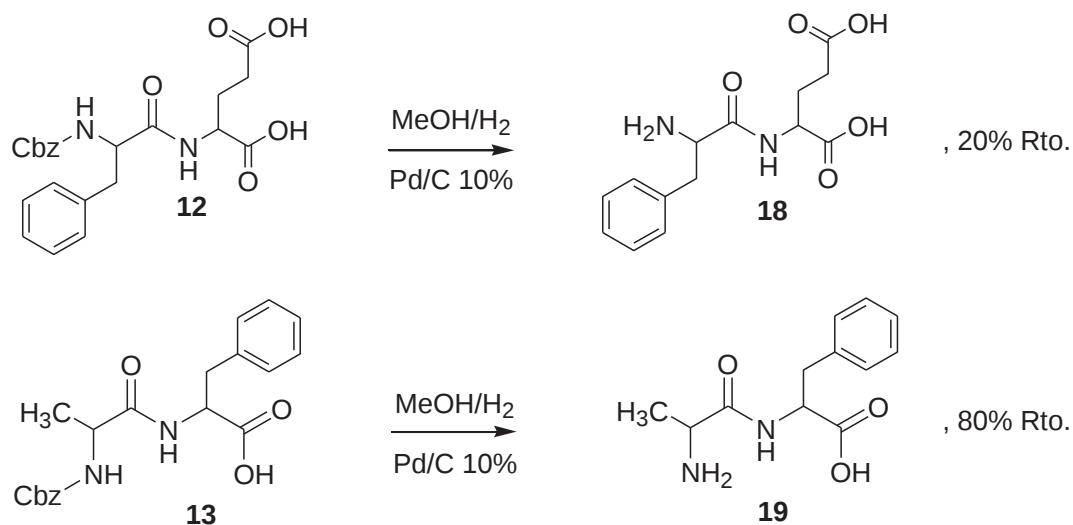
Esquema 12. *O*-Protección y acoplamiento para la obtención del compuesto **15**.

El compuesto **15**, se sometió a una hidrólisis alcalina con LiOH en una mezcla de THF:H₂O:MeOH y posteriormente a una hidrogenólisis catalítica con Pd/C al 10% en metanol, para eliminar el grupo protector Cbz y así obtener el dipéptido **17**. (Esquema 13).



Esquema 13. O- y N-Desprotección del dipéptido **15**.

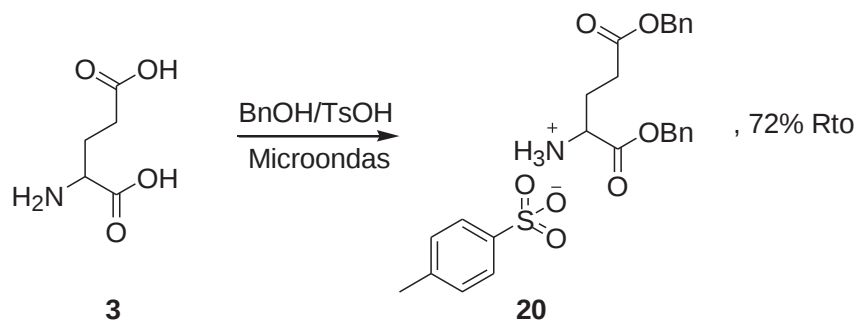
Para la obtención de los dipéptidos H₂N-Fen-Glu-OH **18** y H₂N-Ala-Fen-OH **19**, se realizó una hidrogenólisis catalítica a presión atmosférica empleando Pd/C como catalizador y metanol como disolvente. Los resultados se observan en el Esquema 14.



Esquema 14. N-desprotección de los péptidos **12** y **13**.

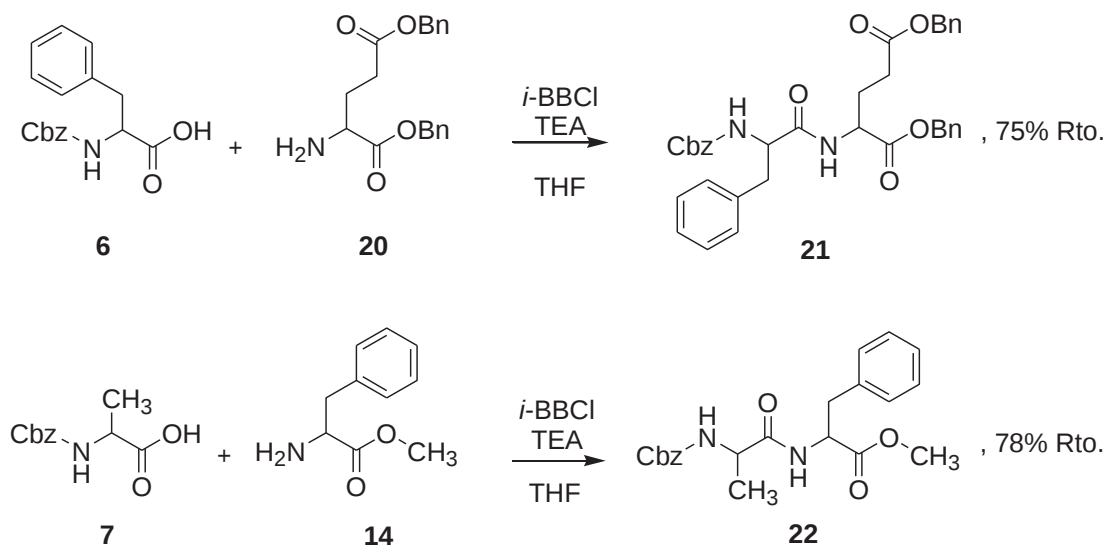
Una vez sintetizados los productos, **17**, **18**, y **19** se reservaron para ser probados como catalizadores.

Por último y para poder realizar uno de los objetivos de este trabajo se requería sintetizar los péptidos diprotegidos CbzHN-Fen-Glu-OMe y CbzHN-Ala-Fen-OMe; para lo cual se comenzó con la esterificación del ácido glutámico **3**, el cual se obtuvo mediante la reacción con alcohol bencílico (BnOH) y ácido *p*-toluensulfónico (TsOH), realizada con radiación de microondas a una potencia del 60%, como lo muestra el esquema 15.



Esquema 15. O-protección del aminoácido **3**.

Posteriormente se llevaron a cabo las reacciones de acoplamiento, para lo cual se utilizó *i*-BBCl, trietilamina y THF obteniéndose los dipéptidos **21** y **22** en rendimientos del 75 y 78 % (Esquema 16). Como se puede observar los rendimientos obtenidos en cada uno de los productos son buenos.



Esquema 16. Síntesis de los derivados péptidicos **21** y **22**.

Análisis catalítico.

La segunda parte de este trabajo contempla el estudio catalítico de los diferentes péptidos sintetizados, con y sin bismuto (Figura 15), en reacciones de condensación aldólica.

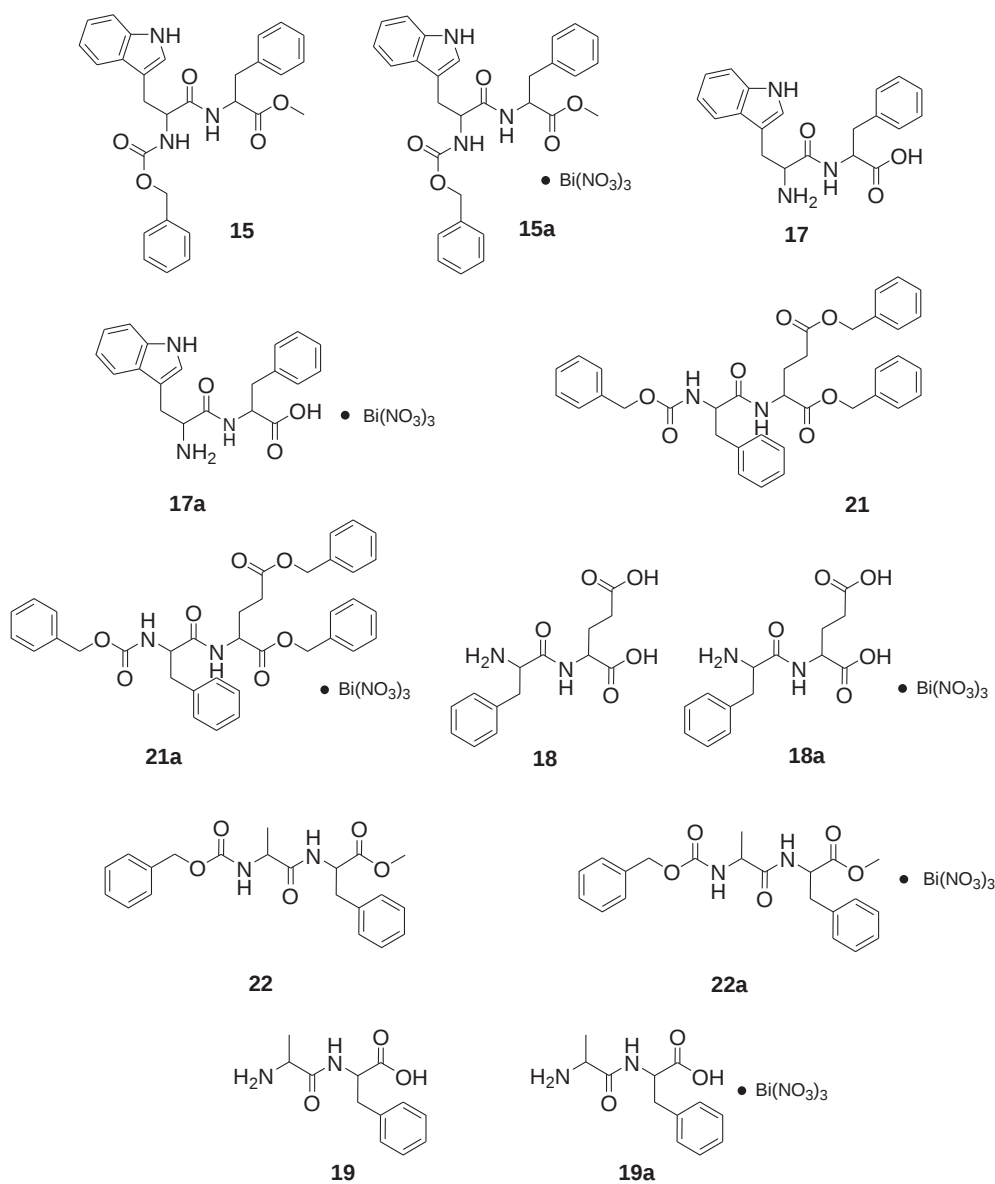
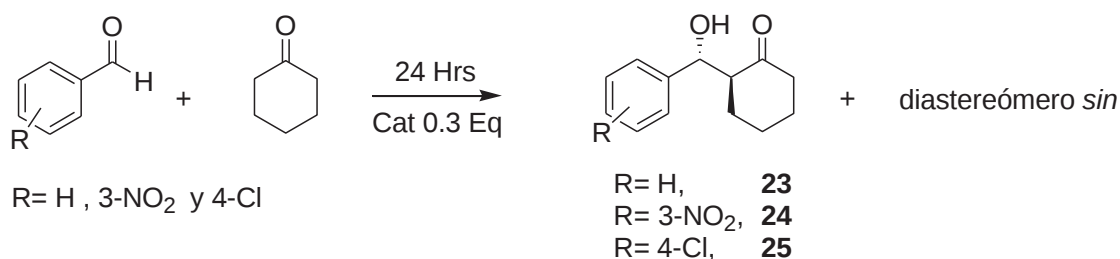


Figura 15. Péptidos y complejos usados como catalizadores quirales.

Para ello se hicieron reaccionar por separado benzaldehído, 3-nitro-benzaldehído y 4-cloro-benzaldehído; con ciclohexanona a temperatura ambiente, catalizadas por el péptido con y sin bismuto.



Esquema 17. Reacción general para el análisis catalítico.

También se hicieron variaciones en el disolvente; se utilizó DMSO, agua y la mezcla 20:1.1 de estos disolventes.

En todas las series de reacciones se realizó un blanco, utilizando como catalizador solamente $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y éste solo presentó el producto aldólico con una proporción 1:1 de los dos diastereómeros posibles.

Para calcular la relación diastereomérica, se realizó una comparación de las integrales de las señales que corresponden al hidrógeno del metino 7 y 7'. Ver figura 16

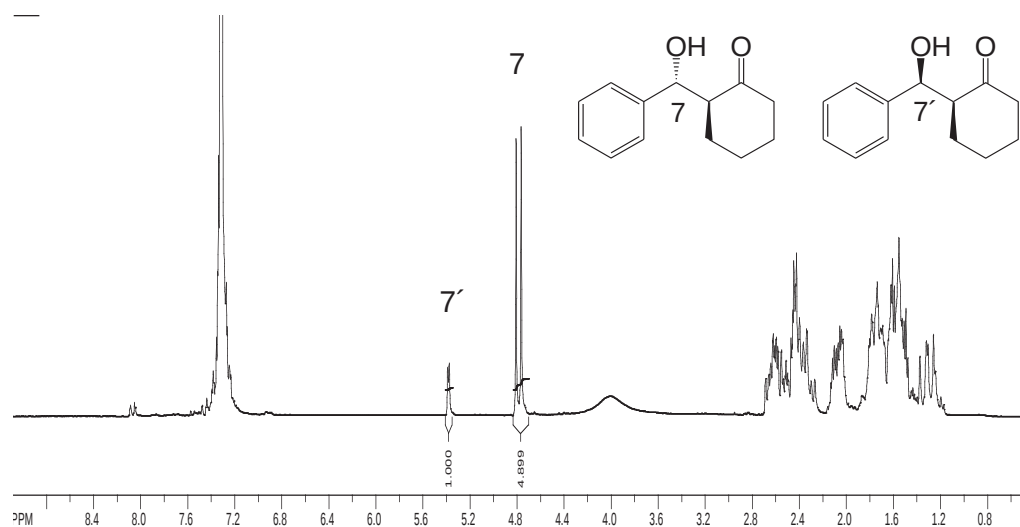
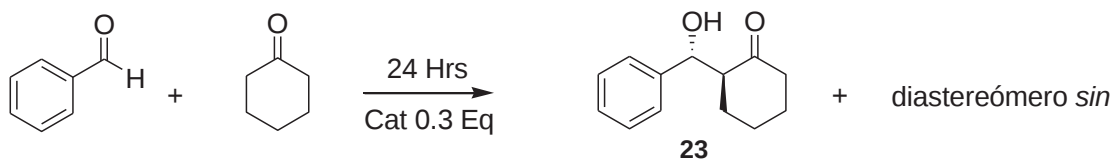


Figura 16. Espectro de RMN ^1H de la mezcla diastereomérica del cetoalcohol **23**.

La figura 16 muestra que la señal doble 7 con $J = 2.4$ Hz, correspondiente al isomero *sin*, está en 5.37 ppm e integra para 1 protón y la señal 7' con $J = 8.2$ Hz, correspondiente al isomero *anti* se encuentra en 4.78 ppm e integra para 5 H's; con lo que se puede decir, que la relación diastereomérica *sin:anti* es de 1:5.

Una vez estandarizado el método, se llevo a cabo la reacción empleando benzaldehído, ciclohexanona y como catalizadores quirales los péptidos descritos en la figura anterior. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y la Figura 16.



Catalizador	Ensayo	Disolvente	Rendimiento (%)	rd* <i>Anti:Sin</i>
15a	1	DMSO-H ₂ O	---	---
	2	DMSO	---	---
	3	H ₂ O	---	---
17	4	DMSO-H ₂ O	---	---
	5	DMSO	---	---
	6	H ₂ O	---	---
17a	7	DMSO-H ₂ O	---	---
	8	DMSO	---	---
	9	H ₂ O	---	---
21a	10	DMSO-H ₂ O	---	---
	11	DMSO	---	---
	12	H ₂ O	---	---
18	13	DMSO-H ₂ O	12.4	1:3
	14	DMSO	35.8	1:1
	15	H ₂ O	---	---
18a	16	DMSO-H ₂ O	---	---
	17	DMSO	---	---
	18	H ₂ O	---	---
22a	19	DMSO-H ₂ O	---	---
	20	DMSO	---	---
	21	H ₂ O	---	---
19	22	DMSO-H₂O	57.6	5:1
	23	DMSO	38.1	5:1
	24	H ₂ O	---	---
19a	25	DMSO-H ₂ O	---	---
	26	DMSO	---	---
	27	H ₂ O	---	---
Bi(NO ₃) ₃	28	DMSO-H ₂ O	---	---
	29	DMSO	---	---
	30	H ₂ O	---	---

*La relación diastereomérica se determinó mediante RMN ¹H.

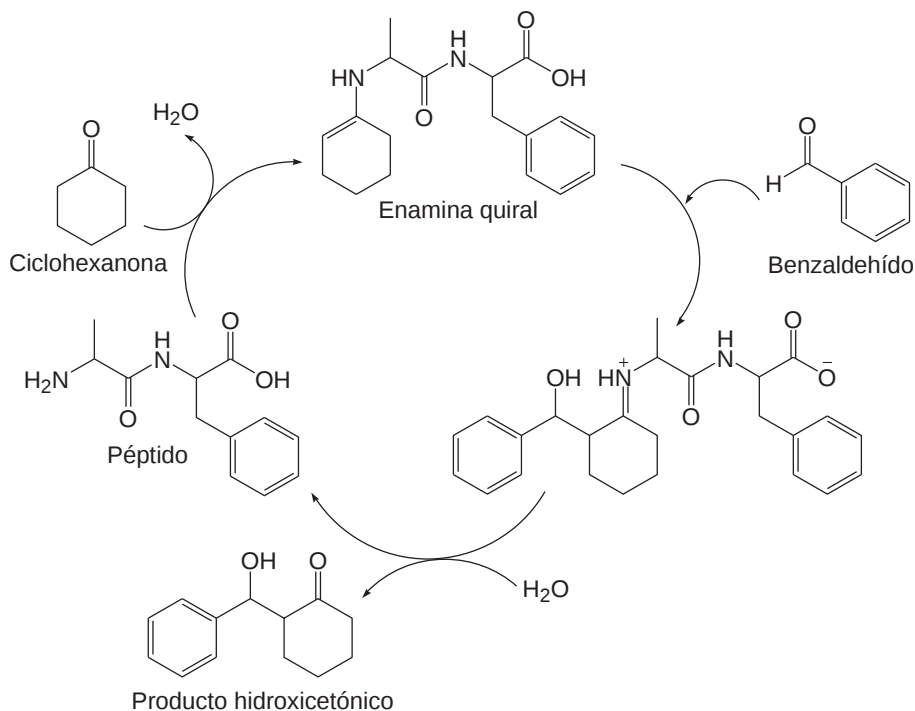
Tabla 1. Resultados de la reacción de ciclohexanona con benzaldehído.

En la tabla 1 se puede observar que las mejores resultados se obtienen cuando se utiliza como disolvente DMSO y DMSO:H₂O. En H₂O no se lleva a cabo la reacción lo cual se debe probablemente, a que con la presencia de agua se desestabiliza el equilibrio ceto-enol, favoreciéndose mas la forma cetónica, impidiendo que se lleve a cabo la condensación con el aldehído.

La reacción solo se lleva a cabo cuando se emplean como catalizadores los dipéptidos libres H₂N-Fen-Glu-OH **18** y H₂N-Ala-Fen-OH **19** (ensayos 13, 14, 22 y 23) obteniéndose los mejores resultados con **19** como catalizador.

El ensayo 13 muestra como producto mayoritario el isómero *sin*, mientras que cuando se tiene **19** como catalizador (ensayos 22 y 23) la diastereoselectividad se invierte mostrando ahora el isómero *anti* como el producto mayoritario en una relación 5:1.

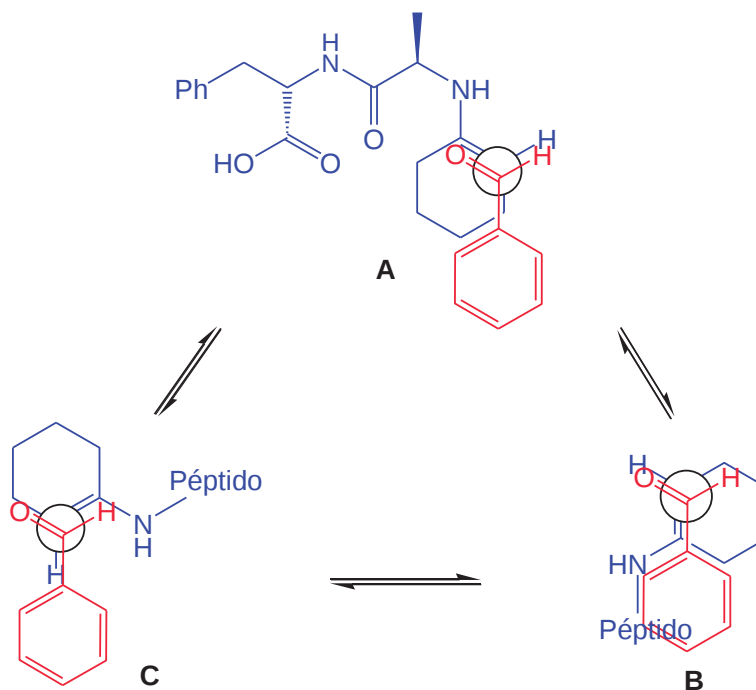
Para tratar de explicar los resultados obtenidos, se planteó el mecanismo del ciclo catalítico que se ilustra en el esquema 18, en el cual se puede observar que la ciclohexanona reacciona con el dipéptido, con la correspondiente formación de una enamina quiral y la eliminación de una molécula de agua. En seguida el benzaldehído reacciona de manera estereoselectiva con la enamina; para obtener, después de una hidrólisis, el producto hidroxicetónico y recuperar el catalizador quiral para iniciar nuevamente el ciclo.



Esquema 18. Mecanismo de reacción propuesto para la condensación aldólica catalizada por péptidos.

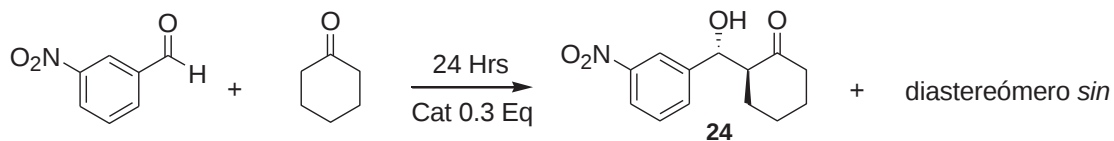
Una vez propuesto el mecanismo de catálisis, se realizaron cálculos computacionales²³ con la finalidad de explicar las selectividades mostradas en la reacción.

En el esquema 19 se muestran los estados de transición **A**, **B** y **C**. Se observa que en el estado de transición **A** la distribución de los grupos voluminosos es lo más alejada posible, minimizando las repulsiones estéricas entre grupos, a diferencia de los estados de transición **B** y **C**, los cuales están muy impedidos. En la estructura **A** se puede observar que la cara *Si* de la enamina quirál se aproxima por la cara *Re* del aldehído generando de esta manera el producto de estereoquímica *anti*.



Esquema 19. Estados de transición **A**, **B** y **C**.

Siguiendo con el estudio catalítico de este trabajo se llevó a cabo la reacción aldólica bajo las mismas condiciones de reacción mostradas anteriormente, solo que ahora empleando el 3-nitro-benzaldehído. Los resultados se muestran en la tabla 2.



Catalizador	Ensayo	Disolvente	Rendimiento (%)	rd* <i>Anti:Sin</i>
15a	1	DMSO-H ₂ O	58.2	1:2
	2	DMSO	68.0	2:1
	3	H ₂ O	---	---
17	4	DMSO-H ₂ O	29.1	4:3
	5	DMSO	---	---
	6	H ₂ O	77.3	1:1
17a	7	DMSO-H ₂ O	61.8	2:1
	8	DMSO	---	---
	9	H ₂ O	62.4	1:1
21a	10	DMSO-H ₂ O	17.0	2:3
	11	DMSO	---	---
	12	H ₂ O	---	---
18	13	DMSO-H ₂ O	23.0	4:3
	14	DMSO	22.7	3:2
	15	H ₂ O	---	---
18a	16	DMSO-H ₂ O	40.0	2:1
	17	DMSO	21.0	1:0
	18	H ₂ O	---	---
22a	19	DMSO-H ₂ O	13.1	1:2
	20	DMSO	27.2	1:2
	21	H ₂ O	---	---
19	22	DMSO-H ₂ O	96.0	1:1
	23	DMSO	69.4	2:3
	24	H ₂ O	54.8	2:1
19a	25	DMSO-H ₂ O	96.0	2:1
	26	DMSO	93.4	4:1
	27	H ₂ O	---	---
Bi(NO ₃) ₃	28	DMSO-H ₂ O	25.5	1:1
	29	DMSO	11.8	1:1
	30	H ₂ O	---	---

- La relación diastereomérica se determinó mediante RMN ¹H.

Tabla 2. Resultados de la reacción de condensación aldólica con 3-Nitro-benzaldehído.

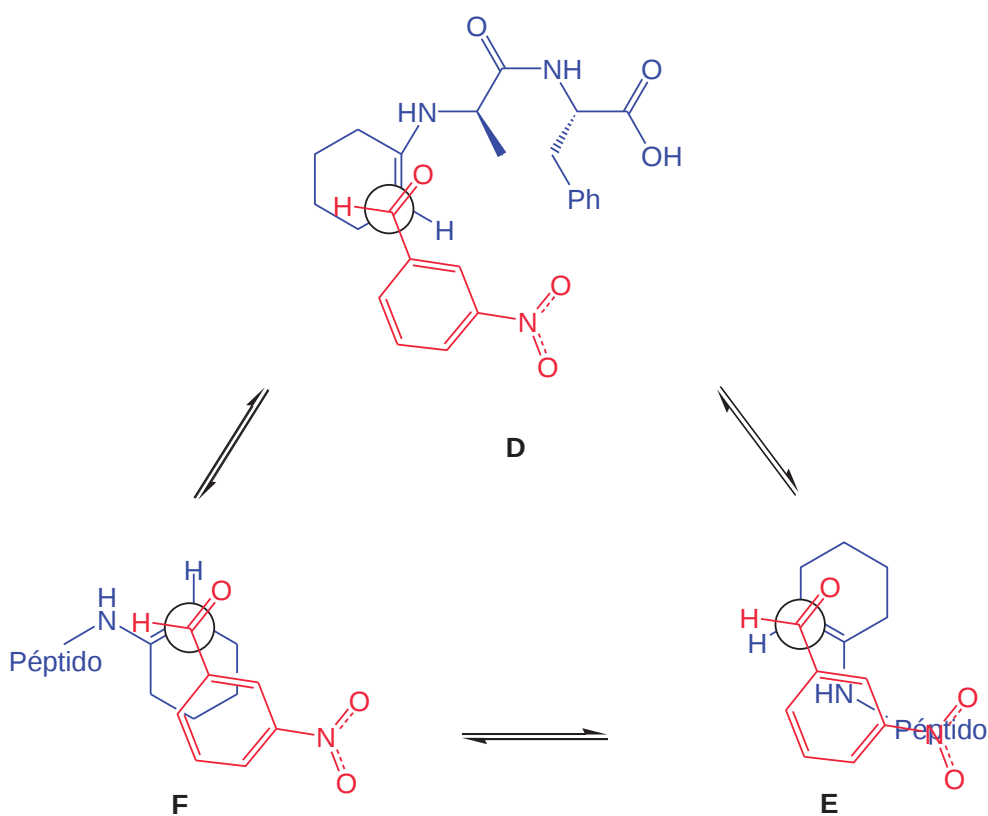
Como se observa en la tabla 2, al utilizar el benzaldehído meta sustituido con el grupo NO₂ la mayoría de las reacciones proceden, excepto aquellas en las que se tiene agua como disolvente. Cuando se tiene el dipéptido triptofano-fenilalanina **17** o sus formas **15a** y **17a** como catalizadores (ensayos 1-9), los rendimientos van del 29 al 77 %. Cabe destacar que las mejores diastereoselectividades se obtienen con los catalizadores **18a** y **19a** (ensayos 1,2 y 7).

Para el caso del péptido fenilalanina-ácido glutámico **18**, y del complejo con bismuto **18a** y **21a** (ensayos 10 al 18) los rendimientos que van desde 17 al 40%, mientras que el complejo **18a** muestra los mejores resultados ya que cuando la reacción se lleva a cabo en DMSO:H₂O como disolvente, genera el diastereómero *anti* como producto mayoritario y con DMSO sólo se presenta el diastereómero *anti* como producto de reacción.

El uso del péptido alanina-fenilalanina **19** y con bismuto **19a** y **22a** como catalizadores lleva a los mejores resultados (ensayos 19 al 27), mostrando rendimientos hasta del 96%. Se puede observar también que al utilizar como catalizador el péptido en forma libre se obtiene el diastereómero *sin* como producto mayoritario; caso contrario sucede con los complejos Péptido-Bi en los cuales se obtiene mayoritariamente el producto *anti*.

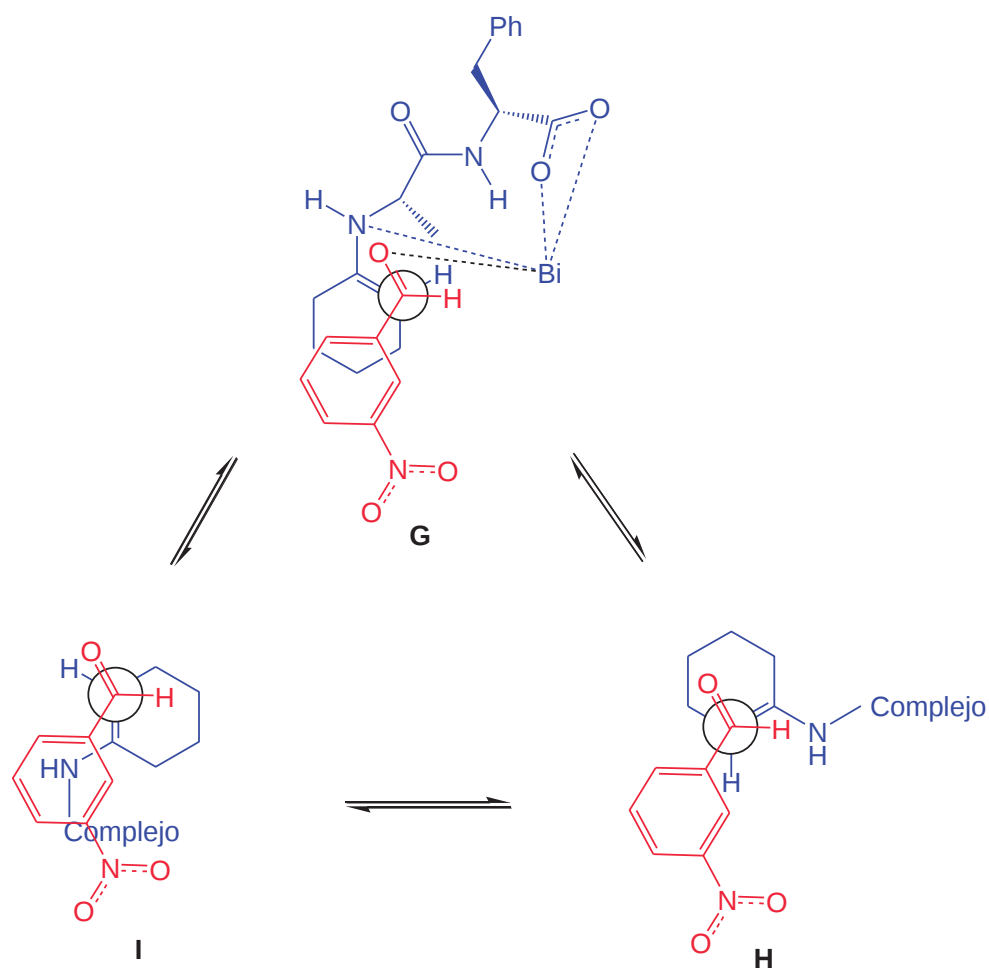
Con estos datos se puede apreciar que los mejores resultados en cuanto a selectividad se obtuvieron cuando se emplearon como catalizadores los tres “complejos péptido-bismuto” dando como producto principal el diastereómero *anti*.

En el esquema 20 se muestran los estados de transición de la reacción catalizada con el péptido **19** donde el estado de transición **D** es el que presenta la conformación que mas favorece la reacción; caso contrario ocurre con los estados **E** y **F** los cuales muestran conformaciones de muy alta energía. Por lo anterior se puede explicar la configuración relativa *sin* en el estado de transición **D**, donde se observa que la cara *Si* del aldehído es atacada por la cara *Si* de la enamina quiral para dar el producto aldólico de configuración relativa *sin*.



Esquema 20. Estados de transición **D**, **E** y **F**.

Para explicar los resultados obtenidos con el péptido en presencia de bismuto, se planteó la teoría de la formación *in situ*, de un complejo entre el péptido y el bismuto, para lo cual se propusieron los estados de transición **G**, **H** e **I** (Esquema 21), con el cual se obtiene la configuración relativa *anti*, que presenta el producto mayoritario cuando el catalizador es **19a**. El estado de transición **G** es el que presenta menor energía, en comparación con el **H** e **I**, ya que éstos presentan aglomeración estérica que dificultaría el proceso de reacción.



Esquema 21. Estados de transición **G**, **H** e **I**.

En el estado de transición **G**, se puede observar que la enamina quiral del complejo se acerca al aldehído por la cara *Sí*. El aldehído a su vez reacciona por la cara *Re* dando el producto cetoalcoholico de configuración relativa *anti*.

En la estructura **G**, el bismuto se coordina con el ácido carboxílico y el nitrógeno de la enamina en el dipéptido adoptando una conformación cuyo impedimento estérico podría contribuir a la estereoselectividad facial de la reacción. Además, el bismuto interacciona con el carbonilo del aldehído favoreciendo aún más el ataque sobre una de las caras estereotópicas de este último.

Por otro lado, se aprecia un estado de transición cíclico de seis miembros formado entre el bismuto, grupo imino del péptido y el carbonilo del aldehído, el cual también puede incrementar la estabilización del alcóxido generado en la reacción.

Para comprobar esta teoría, el complejo péptido-Bi **19a** se analizó mediante espectroscopia de RMN de ¹³C (Figura 17 b), y de infrarrojo (Figura 18 b), y se comparó con los espectros del péptido libre **19** (Figuras 17 a y 18 a).

El espectro de ¹³C del dipéptido muestra que la mayoría de las señales están duplicadas, lo que nos indica la existencia de un efecto dinámico en la molécula. En 167.9 y 169 ppm se encuentran las señales del carbonilo amidico y en 170.7 y 173.5 ppm las asignadas al carboxilo. Al compararlo con el espectro del complejo se observa que las señales correspondientes al carboxilo desaparecen lo que confirma la hipótesis propuesta de la interacción de los oxígenos del carboxilato con el bismuto. También se observa que las señales correspondientes al carbonilo amidico no se desplazan y cabe resaltar que ahora solo se ve una señal en 169 ppm lo que indica que la formación del complejo con bismuto fija la molécula del péptido en una conformación definida.

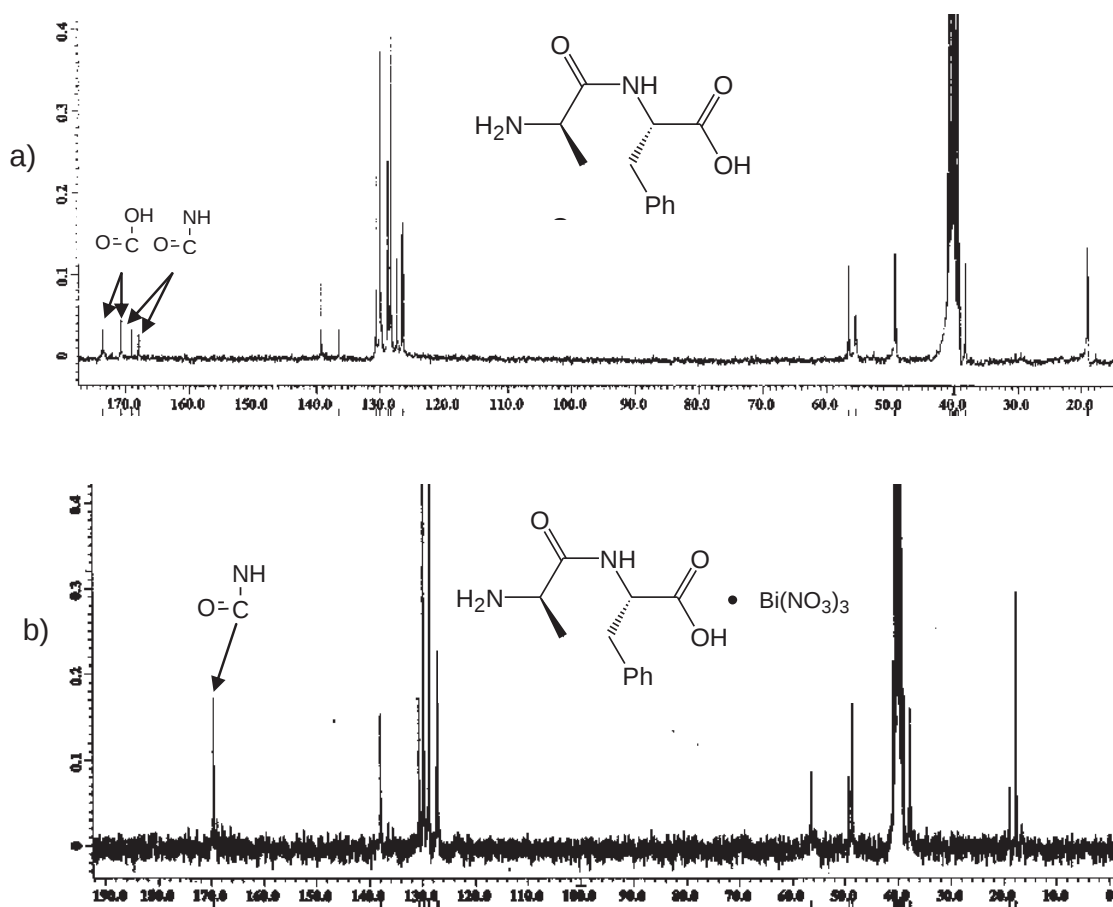


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C de **19** a) y **19a** b).

El espectro de infrarrojo del péptido presenta dos bandas, una en 1668.12 cm^{-1} atribuida a la tensión $\text{C}=\text{O}$ del ácido y otra en 1641.14 cm^{-1} que es el $\text{C}=\text{O}$ de la amida (figura 18 arriba). Al compararlo con el espectro del complejo (figura 18 abajo), se aprecia la desaparición de la banda del carboxilo, el corrimiento de 36.64 cm^{-1} de la banda del carbonilo de la amida y lo más importante la aparición de una señal fuerte en 1386.57 cm^{-1} , que es la región donde aparecen las bandas de tensión $\text{C}-\text{O}$.

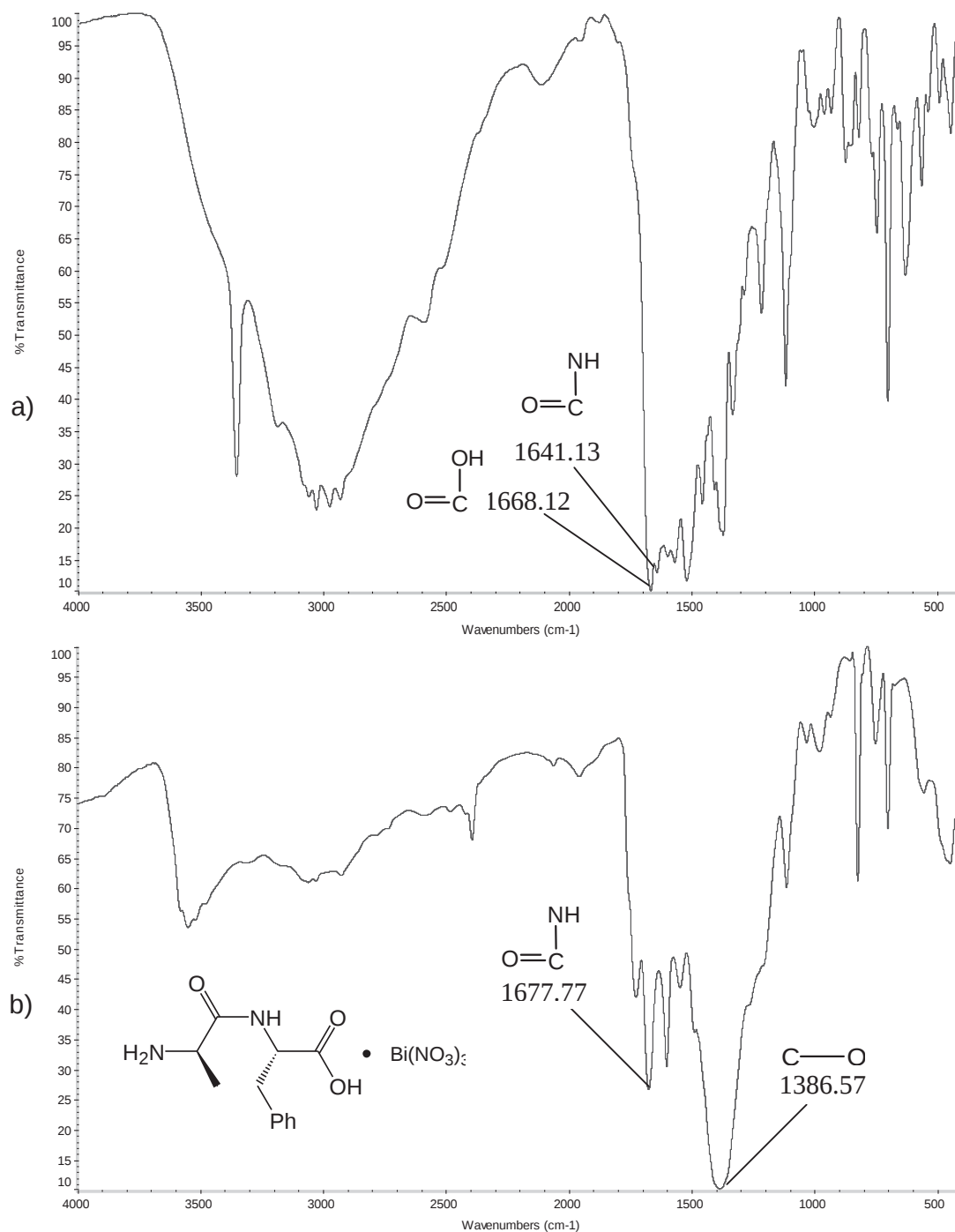
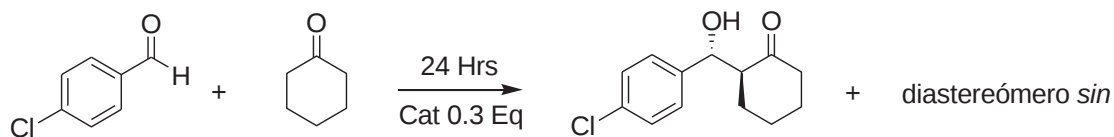


Figura 18. Espectros de infrarrojo de **19 a)** y **19a b).**

Los resultados de la tabla 2 muestran también que la estereoquímica de los dipéptidos afecta de manera significativa la selectividad de la reacción; por ejemplo, el catalizador **18a** en DMSO sólo se favorece la formación del compuesto **24** con configuración relativa *anti*, mientras que con el catalizador **19a** se tiene el producto en una relación diastereomérica 4:1 *anti:sin*. Ver tabla 2, ensayos 17 y 26.

Así mismo, los ensayos 28, 29 y 30 muestran que con el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador procede la reacción de manera no selectiva dando los producto *anti:sin* en una relación 1:1.

Por último se llevo a cabo la reacción aldólica empleando el 4-cloro-benzaldehído (Tabla 3).



Catalizador	Ensayo	Disolvente	Rendimiento (%)	rd* <i>Anti:Sin</i>
15a	1	DMSO-H ₂ O	36.7	1:1
	2	DMSO	---	---
	3	H ₂ O	---	---
17	4	DMSO-H ₂ O	---	---
	5	DMSO	---	---
	6	H ₂ O	---	---
17a	7	DMSO-H ₂ O	---	---
	8	DMSO	---	---
	9	H ₂ O	---	---
21a	10	DMSO-H ₂ O	---	---
	11	DMSO	---	---
	12	H ₂ O	---	---
18	13	DMSO-H₂O	9.5	3:5
	14	DMSO	29.3	1:1
	15	H ₂ O	---	---
18a	16	DMSO-H ₂ O	---	---
	17	DMSO	---	---
	18	H ₂ O	---	---
22a	19	DMSO-H ₂ O	---	---
	20	DMSO	---	---
	21	H ₂ O	---	---
19	22	DMSO-H ₂ O	---	---
	23	DMSO	38.1	3:2
	24	H ₂ O	---	---
19a	25	DMSO-H ₂ O	---	---
	26	DMSO	---	---
	27	H ₂ O	---	---
Bi(NO ₃) ₃	28	DMSO-H ₂ O	---	---
	29	DMSO	---	---
	30	H ₂ O	---	---

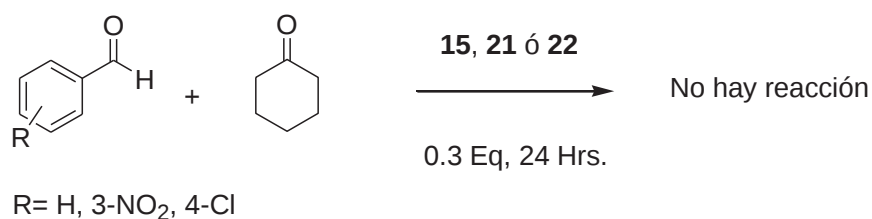
* La relación diastereomérica se determinó mediante RMN ¹H.

Tabla 3. Resultados de las reacciones con benzaldehído y 4-Cloro-benzaldehído.

Como se observa en la tabla 3, al utilizar el 4-cloro-benzaldehído solo se obtuvo el producto de reacción cuando son empleados los dipéptidos libres como catalizadores (ensayos 1, 13, 14 y 23), los rendimientos mostrados son moderados y las selectividades encontradas son moderadas también.

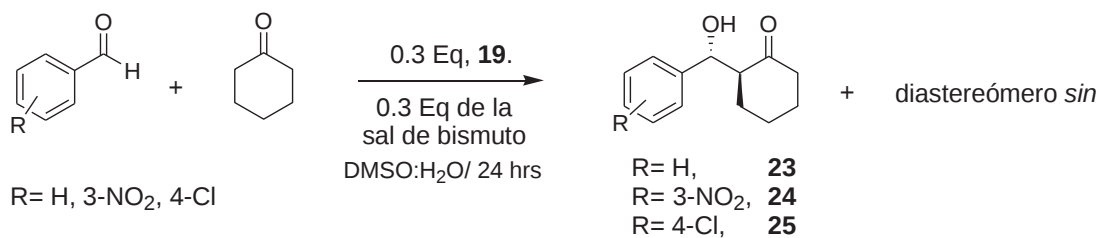
La mayor selectividad se presenta con $\text{H}_2\text{N-Fen-Glu-OH}$ **18** como catalizador, siendo la relación de 3:5, favoreciéndose el isómero *sin*.

Es importante destacar que para las reacciones de condensación aldólica con los diferentes aldehídos se probaron también como catalizadores los tres dipéptidos diprottegidos **15**, **21** y **22** como se muestra en el esquema 22, no observándose producto de reacción en ninguno de los tres casos.



Esquema 22. Ensayos realizados con los dipéptidos diprottegidos.

Con el fin de enriquecer el trabajo y comprobar la eficiencia del $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador, se llevo a cabo la reacción de condensación aldólica, sustituyendo el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ por citrato de bismuto, bajo las condiciones mostradas en la tabla 4.



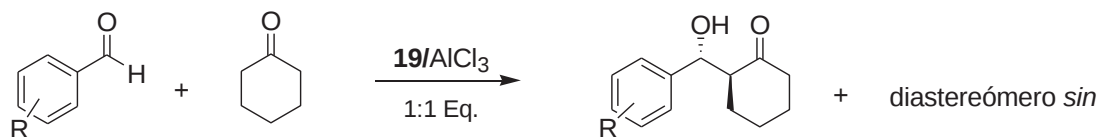
R	Sal de bismuto	Rendimiento (%)	rd* <i>Anti:Sin</i>
H	Citrato	15.5	3:2
	Nitrato	---	---
3-NO ₂	Citrato	13.0	3:1
	Nitrato	93.4	4:1
4-Cl	Citrato	18.0	2:3
	Nitrato	---	---

* La relación diastereomérica se determinó mediante RMN ^1H .

Tabla 4. Reacción con el dipéptido **19** y citrato de bismuto, en comparación con el nitrato de bismuto.

Los resultados obtenidos demuestran un mejor rendimiento y selectividad en la reacción con el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ mientras que con citrato los rendimientos varían entre el 13 al 18% y las selectividades son menores.

Por otra parte se probó formar los complejos péptido-metal con $\text{H}_2\text{N-Ala-Fen-OH}$ **19** y AlCl_3 ; y llevar a cabo la condensación, para lo cual se seleccionaron las mejores condiciones de reacción como se muestra en la tabla 5.



Dipéptido	R	Disolvente	Rendimiento (%)	rd* <i>Anti:Sin</i>
19	H	DMSO-H ₂ O	24.4	1:2

* La relación diastereomérica se determinó mediante RMN ¹H.

Tabla 5. Reacción con H₂N-Ala-Fen-OH **19** y AlCl₃ como catalizador.

El rendimiento y la selectividad que se presentan en la reacción son mucho menores que los observados por el catalizador **19a**.

CONCLUSIONES:

- 1.- Se optimizó la metodología empleada para la síntesis de péptidos, obteniendo los productos en buenos rendimientos.
- 2.- Los mejores resultados se dieron cuando se utilizó el 3-Nitro-benzaldehído con ciclohexanona en DMSO como disolvente a temperatura ambiente y 24 horas de reacción.
- 3.- El péptido H₂N-Ala-Fen-OH con y sin bismuto **19a** y **19**, presentaron los mejores resultados, mostrando excelentes rendimientos y alta selectividad.
- 4.- El péptido H₂N-Fen-Glu-OH con Bi **18a** fue el que mostró mejor selectividad en la condensación aldólica, observándose únicamente la formación del diastereómero de configuración relativa *anti*.
- 5.- La eficiencia del catalizador quiral depende de los siguientes factores
 - La configuración y conformación del dipéptido.
 - Las interacciones que presenta el dipéptido con el bismuto.
 - La naturaleza del sustituyente en el aldehído.

PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos Generales.

El material de laboratorio empleado en el desarrollo del trabajo se lavó antes de utilizarlo, se enjuagó con acetona, y se seco en la estufa. La purificación de los productos de reacción se realizó por recristalización con dos disolventes y cromatografía en columna utilizando sílica gel 70-230 Mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina sobre cromatofolios Merck, empleando como fase estacionaria sílica gel 60 F₂₅₄ y como reveladores se empleó radiación ultravioleta y vapores de yodo. Los puntos de fusión se determinaron por el método de Fisher en un equipo marca Fisher-Johns Mod. 4121 utilizando cubreobjetos y no están corregidos.

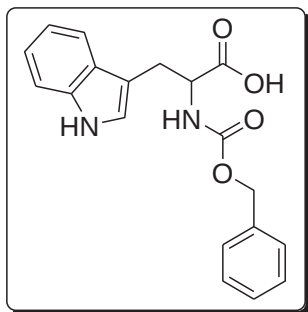
Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono (^{13}C RMN) se realizaron en equipos Varian 200, Bruker 300 y Mercury 400. Los disolventes deuterados utilizados en la obtención de los espectros fueron: agua (D_2O), cloroformo (CDCl_3), y metanol (CD_3OD) con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón, las constantes de acoplamiento (J) se obtienen en Hertz y para indicar la multiplicidad de las señales en ^1H se utilizan las abreviaturas: a, s, d, dd, t, c, y m.

N-Protección de Aminoácidos.

En un matraz balón provisto de agitación magnética se suspendió el aminoácido libre en NaOH 1N a 0°C, posteriormente se adicionaron 1.1 equivalentes de cloroformiato de bencilo (CbzCl) y se mantuvo el pH de reacción en 10. La mezcla se dejó reaccionando por 12 h a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se lavó con CH_2Cl_2 tres veces; la fase orgánica se desechó y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH menor a 4, el producto se extrajo de la fase acuosa con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida.

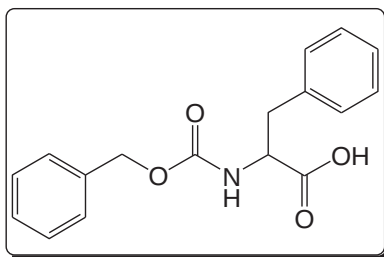
Síntesis de CbzHN-Trp (**5**).



Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos, se colocaron 2 g de *L*-triptófano (9.79 mmol) y 1.53 ml de CbzCl (11.7 mmol). Se obtuvieron 3.2 g de producto como un sólido color ámbar que funde a 116°C, reportando un rendimiento del 96%.

¹ H RMN. (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.13 (dd, $J = 8.05$ y 14.64 Hz, 1H, CH_2), 3.33 (dd, $J = 4.94$ y 14.46 Hz, 1H, CH_2), 4.47-4.51 (m, 1H, CH), 5 (d, $J = 12.44$ Hz, 1H, CH_2), 5.04 (d, $J = 12.44$ Hz, 1H, CH_2), 6.98 (t, a, $J = 7.14$ Hz NCHC), 7.03-7.33 (m, 9H), 7.55 (d, $J = 7.87$ Hz, 1H, NH aromático), 10.28 (s, a, 1H, OH).

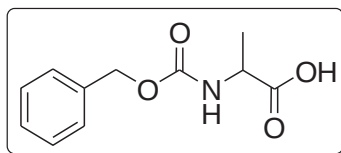
¹³C RMN. (CDCl_3 , 50 MHz) δ 28.58 (CH_2CH), 56.33 (CH), 67.5 (CH_2OCO), 111.02, 112.22, 119.25, 119.79, 122.33, 124.45, 128.69, 128.89 y 129.42 (C's aromáticos), 138.19 (C *ipso*), 154.75 (CONH), 175.19 (CO_2H).

Síntesis de CbzHN-Fen (**6**).

Se siguió la metodología general para la *N*-protección de aminoácidos, se colocaron 2 g de *L*-fenilalanina (12.1 mmol) y 1.9 ml de CbzCl (14.5 mmol). Se obtuvieron 3.5 g de producto en cristales blancos con p.f. 66°C, con un rendimiento del 96%.

¹H RMN. (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.08 (dd, *J* = 6.2, 14 Hz, 1H, CH₂), 3.21 (dd, *J* = 5.4, 14 Hz, 1H, CH₂) 4.65 (dd, *J* = 6.0, 13.6Hz, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH₂), 5.08(s, 2H, CH₂), 5.25 (d, *J* = 8.0, 1H, NH), 7.11-7.32 (m, 10H).

¹³C RMN. (CDCl₃, 50 MHz) δ 37.67 (CH₂), 54.11 (CHCH₂), 67.11 (CH₂OCO), 127.16, 128.06, 128.20, 128.49, 128.61, 128.30 (C's aromáticos) 135.76, 136.01 (C *ipso*) 155.84 (CONH), 176.00 (CO₂H).

Síntesis de CbzHN-Ala (**7**).

Utilizando la metodología descrita, se colocó 1 g de *D*-alanina (11.2mmol) y 1.76ml de CbzCl (13.5mmol). La reacción se efectuó con un 98% de rendimiento, obteniendo 2.45g de producto en cristales blancos con p.f. de 78°C.

¹H RMN. (CDCl₃, 400MHz) δ 1.46 (d, *J* = 7.3Hz, 3H, CH₃), 4.41 (t, *J* = 7.14Hz, 1H, CH), 5.12 (s, 2H, CH₂), 5.53 (d, *J* = 6.59Hz, 1H, NH), 5.05-5.36 (m, 5H).

¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 18.35 (CH₃), 49.42 (CH), 67.1 (CH₂), 128.11, 128.25, 128.53 (C's aromáticos), 136.03 (C *ipso*), 155.81 (CONH), 177.07 (CO).

O-Protección de Aminoácidos.

I.- Esterificación con metanol (MeOH). En un matraz balón provisto de agitación magnética se suspendió el aminoácido libre en MeOH , y se colocó en baño de hielo.

La mezcla de reacción se trató con 2 equivalentes de cloruro de tionilo (SOCl_2) y se dejó en agitación por 12 hrs. Transcurrido el tiempo se filtró el producto y se lavaron los cristales con acetato de etilo (AcOEt).

II.- Esterificación con alcohol bencílico (BnOH).

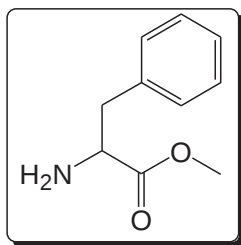
Se colocó el aminoácido libre en una vial con 1.1 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico y BnOH suficiente para cubrir el sólido. La mezcla se sometió a radiación de microondas (en un aparato tipo doméstico) a 40% de potencia en pulsaciones de 10 seg hasta completar 40 seg. El crudo de reacción se dejó enfriar y se lavó con hexano varias veces hasta eliminación del alcohol bencílico, el producto se cristalizó en $\text{Hex}:\text{AcOEt}$.

III.- Esterificación con benzotriazol.

En un matraz provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente de SOCl_2 y 4 equivalentes de benzotriazol en THF anhidro; la mezcla se llevó a 40°C por 20 min. en atmósfera inerte. Posteriormente se enfrió a 0°C y se trató con una solución de 1 equivalente del aminoácido *N*-protegido en THF anhidro. Terminada la adición se llevó nuevamente la reacción a 40°C por 12 h.

La reacción se filtró y el líquido se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con HCl 6N, agua y solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se cristalizó en $\text{Hex}:\text{AcOEt}$.

Síntesis de $\text{H}_2\text{N-Fen-OMe}$ (**14**).

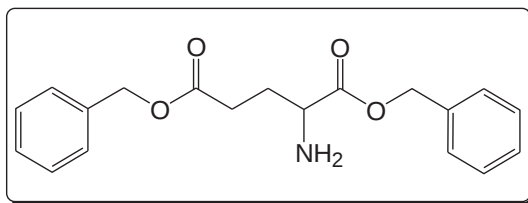


Se siguió la metodología **I** colocando 3 g de *L*-fenilalanina (18 mmol) y 2.65 ml de SOCl_2 (36.3 mmol). Se obtuvieron 7.5 g de producto en cristales color blanco con punto de fusión de 130°C , con un rendimiento del 95%.

^1H RMN. (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.09 (dd, $J = 7.51$ y 14.48 Hz, 1H, CH_2), 3.23 (dd, $J = 5.86$ y 14.29 Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.31 (dd, $J = 6.32$ y 7.33 Hz, 1H, CH), 7.13-7.53 (m, 5H).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 50 MHz) δ 35.72 (CH_2), 53.72 (CH_3), 54.25 (CH), 128.27, 128.44 y 129.53 ($\text{C}'\text{s}$ aromáticos), 133.87 (C *ipso*), 170.2 (CO_2).

Síntesis de H₂N-Glu-(OBn)₂ (**5**).

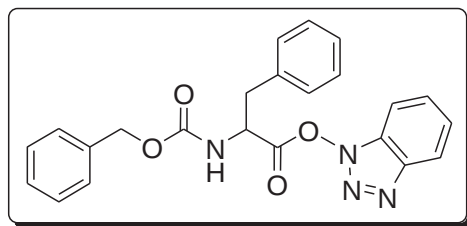


Se utilizó la metodología **II**. Se colocaron 1.8 g de *L*-ácido glutámico (12.23 mmol), 2.56 g de TsOH (13.45 mmol) y 10 ml de BnOH. Se obtuvieron 4.4 g de producto en forma de cristales blancos con p.f de 225°C y un rendimiento del 72%.

¹ **H RMN.** (CD₃OD , 400 MHz) δ 2.09-2.26 (m, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.42-2.64 (m, 2H, CH₂), 4.02, 4.14 (2t, *J* = 6.59 Hz, 1H, CH), 5.09 (d, *J* = 9.53 Hz, 1H, CH₂), 5.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH₂), 7.19 (d, *J* = 8.06 Hz, 2H, 2CH's), 7.32-7.40 (m, 10H), 7.7 (d, *J* = 8.064Hz, 2H, 2CH's).

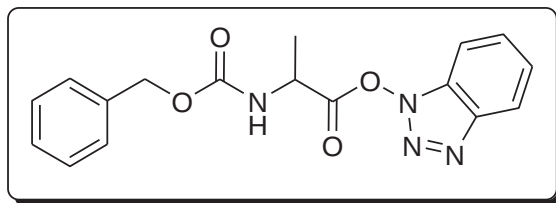
¹³**C RMN.** (CD₃OD, 100 MHz) δ 21.31 (CH₃), 26.55 (CH₂CO), 30.4 (CH₂CH), 53.17 (CH), 67.57 y 69.15 (CH-Ph), 125.44, 127.95, 127.98, 128.05, 128.21, 128.4, 128.45 (C's aromáticos), 135.01, 135.92, 137.54 y 145.7 (C *ipso*), 170.54 y 171.48 (CO₂).

Síntesis de CbzHN-Fen-Btz (**9**).



Se siguió la metodología **III**, colocando 0.73 ml de SOCl_2 (10 mmol) y 4.76 g de benzotriazol (40 mmol) disueltos en 30 ml de THF. Por otro lado se disolvieron 3 g de CbzHN-Fen **6** (10 mmol) en 10 ml de THF y se adicionaron a la mezcla anterior. El producto se purificó por cristalización en Hex:AcOEt y se obtuvieron 2.9 g de producto sólido de color blanco con un rendimiento de 70%.

Síntesis de CbzHN-Ala-Btz (**10**).



La metodología utilizada se describe en el apartado **III**, se colocó 1.6 ml de SOCl_2 (21.94 mol) y 10.48 g de benzotriazol (87.97 mmol) disueltos en 60 ml de THF; por otro lado se disolvieron 5 g de CbzHN-Ala **7** (22 mmol) en 22 ml de THF y se adicionaron a la mezcla anterior. El producto se purificó por cristalización en Hex:AcOEt y se obtuvo un peso neto de 5.5 g de producto sólido de color blanco con un rendimiento de 73%.

Reacciones de Acoplamiento.

a).- Acoplamiento de aminoácidos vía un anhídrido mixto.¹³

Por un lado, en un matraz balón provisto de agitación magnética se colocó 1.1 equivalentes del aminoéster disuelto en THF y se trata con 2.5 equivalentes de TEA; la mezcla se dejó agitando por 3 horas en baño de hielo.

Por otro lado en otro matraz balón provisto de agitación magnética y en baño de hielo, se colocó 1 equivalente del aminoácido *N*-protegido disuelto en THF, esta mezcla se trató con 1 equivalente de trietilamina (TEA) y posteriormente se adicionaron lentamente 1.05 equivalentes de una solución 0.2 M de cloroformiato de isobutilo (*i*-BBCl) en THF; la mezcla se dejó reaccionar por 20 minutos a una temperatura de 0 a 4 °C.

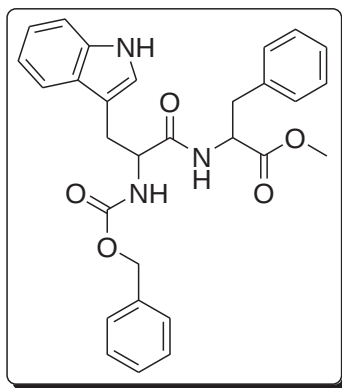
Posteriormente se adicionó lentamente la mezcla conteniendo el aminoéster al aminoácido *N*-protegido activado (aproximadamente 30 minutos), una vez terminada la adición se dejó en agitación por 1 h 0 °C y toda la noche a temperatura ambiente.

Terminada la reacción el producto se filtró y el líquido se evaporó a presión reducida, el residuo se disuelve en AcOEt y se lavó con agua 3 veces; la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor.

b).- Acoplamiento vía ésteres activos.

En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del aminoácido libre, se suspendió en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (10:4). La solución resultante se trató con 1 equivalente de TEA y se dejó en agitación por 5 min.

Terminado el tiempo se adicionó 1 equivalente del aminoácido esterificado con benzotriazol, la reacción se llevó a 40°C por 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se resuspendió en AcOEt, la solución se lavó con HCl 6 N; la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.

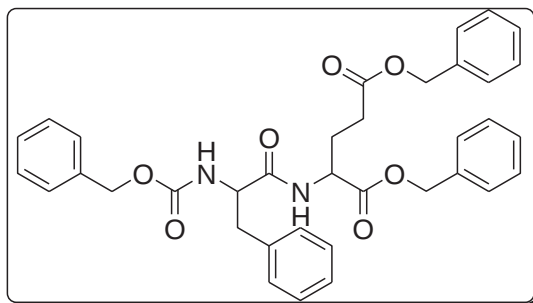
Síntesis de CbzHN-Trp-Phe-OMe (**15**).

De acuerdo con el método de acoplamiento (**a**) se colocaron 2.9 g de CbzHN-Trp (8.8 mmol) **5** disueltos en 44.1 ml de THF, la mezcla se trató con 1.22 ml de TEA (8.79 mmol) y una solución de 1.2 ml de *i*-BBCI (9.22 mmol) en 46.12 ml de THF. A la solución anterior se agregó la mezcla de 44.1 ml de THF y 1.5g de H_2N -Fen-Ome **14** (9.71mmol) tratada con 3.37 ml de TEA (24.21 mmol). El producto se purificó por columna en un sistema 7:3 Hex:AcOEt, obteniendo 3.5 g de producto en forma de un sólido amarillento que funde a 126°C con un rendimiento del 83%.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.93 (m, 2H, CH_2), 3.11 (dd, $J = 7.68$ y 14.64 Hz, 1H, CH_2), 3.32 (dd, $J = 4.2$ y 14.09 Hz, 1H, CH_2), 3.61 (s, 3H, CH_3), 4.5 (d, $J = 5.67$ Hz, 1H, CH), 4.71 (c, $J = 5.85$ Hz, 1H, CH), 5.1 (s, 2H, CH_2), 5.48 (D, $J = 7.14$ Hz, 1H, NH), 6.15 (d, $J = 7.13$ Hz, 1H, NH), 6.78-8.09 (m, 15H).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 50 MHz) δ 28.51 (CH_2), 37.77 (CH_2Ph), 52.22 (CH_3), 53.21 (CHCO_2), 55.36 (CHCONH), 66.97 (CH_2OCO), 110.3, 111.18, 118.81, 119.83, 122.29, 123.405, 126.98, 128.15, 128.45, 128.51, 129.06 (C's aromáticos), 136.46 y 136.16 (C *ipso*), 155.98 (CO_2CH_2), 170.79 (CO_2CH_3), 171.25 (CONH).

EM m/z 473 M^{+1} (0.07), 77 (48), 103 (58), 131 (91), 191 (6), 207 (25).

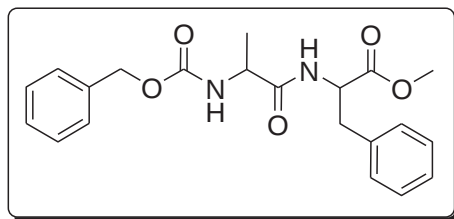
Síntesis de $\text{CbzHN-Fen-Glu-(OBn)}_2$ (**21**).

Se siguió la metodología de acoplamiento (**a**). Se colocó 1g de CbzHN-Fen **6** (3.34 mmol) disueltos en 16.7 ml de THF tratados con 0.5 ml de TEA (3.65 mmol) y una solución de 0.29 ml de *i*-BBOCl (3.49 mmol) en 10.82 ml de THF. A la solución anterior se agregó la mezcla de 1.83 g de $\text{H}_2\text{N-Glu-(OBn)}_2$ **20** (3.66 mmol) tratada con 1.28 ml de TEA (9.17 mmol). El producto se purificó por columna en un sistema 1:1 Hex:AcOEt, obteniendo 2 g de producto en forma de un sólido amarillento que funde a 139°C con un rendimiento calculado de 75%.

$^1\text{H RMN}$. (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.82-2.38 (m, 4H, CH_2), 3.03 (dd $J = 6.2$ y 13.0, 1H, CH_2), 4.42 (dd $J = 5.76$ y 12.7, 1H, CH), 4.58 (dd $J = 7.42$ y 12.41, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH_2), 5.13 (d $J = 7.54$ 1H, CH), 5.26 (d $J = 8.42$, 1H, CH), 7.15-7.37 (m, 20H).

$^{13}\text{C RMN}$. (CDCl_3 , 50 MHz) δ 27.09 (CH_2CH), 29.9 (CH_2OCO), 38.26 (CH_2Ph), 51.75 (CHOCO), 56.06 (CHCONH), 66.52, 67.12 y 67.35 (CH_2Ph), 127.06, 128.03, 128.25, 128.28, 128.5, 128.54, 128.62, 128.69, 129.28 (10 C's aromáticos), 135.04, 135.64, 136.02 (C *ipso*), 155.81 (CONH), 170.79, 170.98 (CO_2CH_2), 172.48 (CH_2NH).

EM m/z 607 M^{+1} (0.2), 65 (100), 77 (62), 91 (100), 191 (62), 207 (74), 229 (67).

Síntesis de CbzHN-Ala-Fen-OMe (**22**).

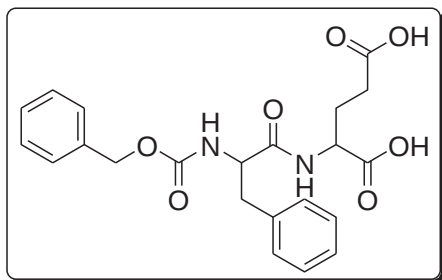
La metodología que se utilizó es la expresada en el apartado (a) de las reacciones de acoplamiento. Se colocaron 2.5 g de CbzHN-Ala **7** (11.2 mmol) disueltos en 51 ml de THF, se trató con 1.7 ml de TEA (12.3 mmol) y una solución de 1.5 ml de *i*-BBrCl (11.7 mmol) en 55 ml de THF. A la solución anterior se agregó la mezcla de 62 ml de THF y 2.65 g de H₂N-Fen-OMe **14** (12.28 mmol) tratada con 4.29 ml de TEA (30.78 mmol). El producto se purificó por columna en un sistema 7:3 Hex:AcOEt, obteniendo 3.68 g de producto en forma de un sólido amarillento que funde a 94°C con un rendimiento calculado de 78%.

¹H RMN. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.3 (d, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH₃), 3.07 (dd, *J* = 6.08 y 13.77 Hz, 1H, CH₂), 3.15 (dd *J* = .23 y 13.77 Hz, 1H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 4.21-4.27 (m, 1H, CH), 4.86 (dd, *J* = 5.97 y 13.66 Hz, 1H, CH), 5.11 (d, *J* = 12.17Hz, 1H, CH₂), 5.32 (d, a, *J* = 6.62 Hz, 1H, NH), 6.49 (a 1H, NH), 7.37-8.07 (m, 10H).

¹³C RMN. (CDCl₃, 50 MHz) δ 18.69 (CH₃ CH), 37.76 (CH₂Ph), 50.43 (OCH₃), 52.41 (CHCH₃), 52.94 (CHCH₂), 67.0 (OCH₂), 127.18, 128.06, 128.53, 128.55, 129.24 (C's aromáticos), 135.5 y 136.06 (C *ipso*), 155.78 (CO₂CH₂), 170.94 (CO₂CH₃), 171.93 (CONH).

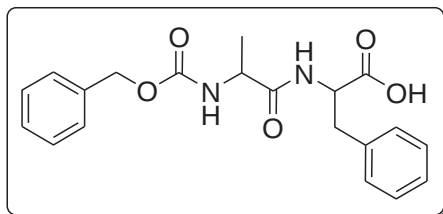
EM m/z 385 M⁺¹ (0.03), 65 (86), 77 (100), 91 (100), 131 (100), 162 (100), 207 (24).

Síntesis de CbzHN-Fen-Glu-OH (**12**).



Se siguió la metodología (**b**); se colocaron 1.37 g de *L*-Glu (9.31mmol) suspendidos en 196 ml de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (10:4) la solución resultante se trató con 1.3 ml de TEA (9.35 mmol). Posteriormente se adicionaron 3.9 g CbzHN-Fen-Btz **9** (9.36 mmol); después del tratamiento se obtuvieron 2.9 g de producto en forma de un aceite amarillo altamente viscoso, con un rendimiento calculado del 68%.

Síntesis de CbzHN-Ala-Fen-OH (**13**).



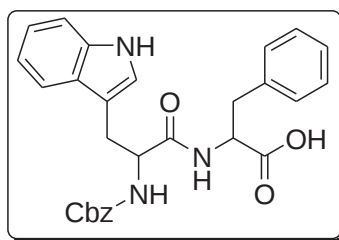
Se sigue la metodología **b**). Se colocaron 2.31 g de *L*-Fen (13.98 mmol) suspendidos en 196 ml de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (10:4) la solución resultante se trató con 1.95 ml de TEA (13.99 mmol). Posteriormente se adicionaron 5 g CbzHN-Ala-Btz **10** (14 mmol); después del tratamiento se obtuvieron 5.2 g de producto en forma de un aceite amarillo muy viscoso, con un rendimiento calculado del 80%.

O-Desprotección de Dipéptidos.

Hidrólisis Alcalina.

En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del dipéptido diprotegido y se disuelven en una mezcla de THF:H₂O:MeOH (25:3:0.1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH. H₂O el cual se utilizó en solución al 2 M. La mezcla de reacción se llevó a baño de hielo y se dejó bajo fuerte agitación durante 4 h. El crudo de reacción se evaporó a sequedad y en residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.

Síntesis de CbzHN-Trp-Fen-OH (**16**).

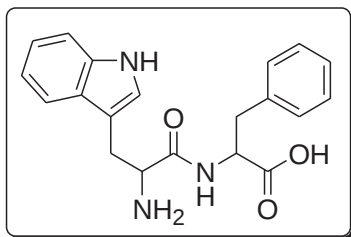


Para la síntesis de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente; se colocó 1 g de CbzHN-Trp-Fen-OMe **15** (2 mmol) disuelto en 10 ml de THF:H₂O:MeOH (25:3:0.1). Posteriormente se adicionaron 3 ml LiOH en solución, después del tratamiento el producto se purificó en columna cromatográfica con un sistema 1:1:0.1 de Hex:AcOEt:ácido acético, obteniendo 0.98 g de un aceite rojizo (Rto. 98%).

N-Desprotección de Dipéptidos.

En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del dipéptido *N*-protegido disuelto en metanol, 10% (w/w) de Pd/C al 10%. Esta mezcla se saturó con H₂ y se dejó reaccionar por 3 h a presión atmosférica. Terminada la reacción se filtró sobre celita, al vacío y se eliminó el disolvente a vacío.

Síntesis de H₂N-Trp-Fen-OH (**17**).



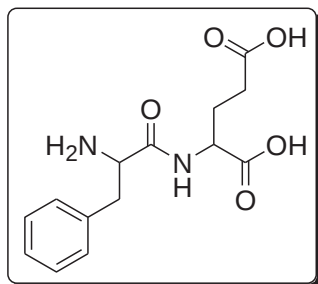
Para la síntesis de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente, se colocó 1 g del dipéptido CbzHN-Trp-Fen-OH **16** (2.1mmol) y 0.1 g de Pd/C en 20 ml de MeOH, después del tratamiento se obtuvieron 0.6 g de producto como un sólido color café que funde a 135°C con un rendimiento del 80%.

¹H RMN. (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.04 (dd, *J* = 8.97 y 14.09 Hz, 1H, CH₂), 3.18 (dd, *J* = 8.78 y 15.01 Hz, 1H, CH₂), 3.25 (dd, *J* = 5.12 y 14.09 Hz, 1H, CH₂), 3.43 (dd, *J* = 5.21 y 15.1 Hz, 2H, CH₂), 4.16 (dd, *J* = 5.6 y 8.32 Hz, 1H, CH), 4.68 (dd, *J* = 5.0 y 8.8 Hz, 1H, CH), 7.03-7.69 (m, 10H).

¹³C RMN. (CD₃OD, 100 MHz) δ 28.68 (CH₂), 38.11 (CH₂Ph), 54.65 (CHCO₂H), 55.52 (CHCONH), 107.66, 112.57, 119.13, 120.23, 122.8, 125.87, 127.84, 129.49 y 130.22 (C's aromáticos), 138.16 (C *ipso*), 170.1 (CONH), 174.0 (CO₂H).

EM *m/z* 351 (0.2) M⁺, 65 (33), 91 (100), 103 (100), 128 (55), 130 (100), 207 (33).

Síntesis de H₂N-Fen-Glu-OH (**18**).



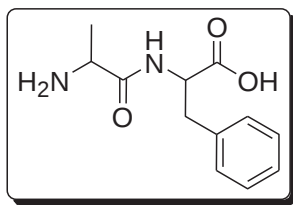
Se siguió la metodología para la hidrogenólisis catalítica, se colocaron 2.4g del dipéptido CbzHN-Fen-Glu-OH **12** (5.6mmol) y 0.24 g de Pd/C en 25 ml de MeOH, después del tratamiento se obtuvieron 0.350 g de producto como un sólido color blanco que funde a 149°C con un rendimiento del 20%.

¹ H RMN. (D₂ O, 300 MHz) δ 1.73 (m 1H, CH₂), 1.96 (m 1H, CH₂), 2.97 (dd J = 7.8 y 14.4 Hz 2H, CH₂), 3.04 (m 2H, CH₂, 1H, CH, 1H, NH), 3.83 (dd J = 5.3 y 7.7 Hz, NH₂), 4.01 (dd J = 5.1 y 8.1 Hz H, NH₂) 4.13 (t J = 6.8 Hz, 1H, CH) 6.77-7.40 (m, 5H aromáticos).

¹³ C RMN. (D₂ O, 75 MHz) δ 27.37 (CH₂), 31.50 (CH₂COOH), 36.62 (CH₂Ph), 54.68 (CH, CO), 56.29 (CHCOOH), 127.99, 129.68 y 129.91 (C's aromáticos), 168.74 (C *ipso*), 174.22 (CONH), 177.05 y 179.07 (COOH).

EM m/z 294 (14) M⁺, 180 (90), 186 (80), 195 (94), 207 (100), 209 (63), 223 (65).

Síntesis de H₂N-Ala-Fen-OH (**19**).



Utilizando la metodología para la *N*-desprotección de dipéptidos, se colocaron 5 g del dipéptido CbzHN-Ala-Fen-OH **13** (13.5 mmol) y 0.5 g de Pd/C en 50 ml de MeOH, después del tratamiento se obtuvieron 2.2g de producto como un sólido color blanco que funde a 134°C con un rendimiento del 80%.

¹H RMN. (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, CH₃), 3.05 (dd, *J* = 6.8 y 22.62 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (t, *J* = 3.41 y 8.23Hz, 1H, CH), 4.85 (c, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 5.74 (d *J* = 3.55, 1H, NH), 7.02-7.35 (m, 5H).

¹³C RMN. (CD₃OD, 50 MHz) δ 17.7 (CH₃), 39.24 (CH₂), 57.06 (CHCH₃), 57.61 (CHCH₂), 121, 122, 122.7, 123, 125 y 129 (C's aromáticos) 130.41 (C *ipso*), 170.57 (CONH), 177.62 (CO).

EM m/z 236 (0.1) M⁺, 65 (100), 91 (100), 103 (69), 127 (100), 218 (88).

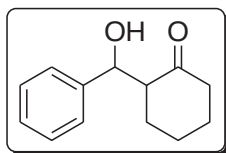
Reacción de Condensación Aldólica.

En un matraz provisto de agitación magnética, se colocó 1 equivalente del derivado de benzaldehído y 0.3 equivalentes del catalizador, se disolvieron en 3.33 ml del disolvente ($\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ 20:1.1, DMSO ó H_2O) por cada mmol del derivado de benzaldehído. A la mezcla de reacción se adicionaron 5 equivalentes de ciclohexanona, se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se mantuvo en agitación por 24h.

Una vez terminada la reacción se llevó a neutralidad con una solución saturada de NH_4Cl ; el producto se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en un sistema 8:2 Hex: AcOEt .

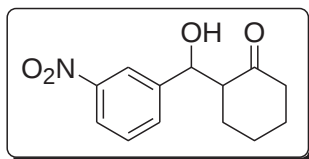
NOTA: Cuando se utilizó el complejo con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador, este se preparó *in situ* adicionando 1 equivalente molar de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ al dipéptido suspendido previamente en el disolvente correspondiente agitando por unos minutos.

Productos hidroxiketónicos.



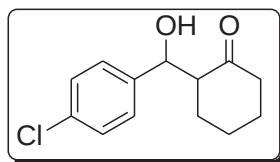
23. ¹H RMN. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.39 (m, 1H, CH₂), 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.62 (m, 1H, CH₂), 1.75 (m, 1H, CH₂), 2.08 (m, 1H, CH₂), 2.32 (m, 1H, CH₂), 2.44 (m, 1H, CH₂), 2.58 (m, 1H, CH₂), 3.99 (s, 1H, CH), 4.78 (d J= 8.8, 1H, CH), 7.3 (m, 5H, aromáticos).

23. ¹³C RMN. (CDCl₃, 50 MHz) δ 24.6, 27.7, 30.7 y 42.5 (CH₂), 57.3 (CH), 74.6 (CHOH), 126.9, 127.8 y 128.2, (C's aromáticos), 140.8 (C *ipso*), 215.4 (CO).



24. ¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.39 (ddd J = 4, 14.2, y 18.6 Hz, 1H, CH₂), 1.57 (m, 2H CH₂), 1.69 (m, 1H, CH₂), 1.83 (m, 1H, CH₂), 2.12 (m, 1H, CH₂), 2.38 (m, 1H, CH₂), 2.5 (m, 1H, CH₂), 2.6 (m, 1H, CH₂), 4.15 (s, 1H, OH), 4.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CH), 7.53 (dd, J = 4 y 8Hz, 1H aromático), 7.67 (m 1H aromático), 8.16 (ddd, J = 1.01, 2.31, y 6.9Hz, 1H aromático), 8.2 (dd, J = 1.6 y 2.4Hz, 1H, aromático).

24. ¹³C RMN. (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.5, 27.5, 30.6 y 42.6 (CH₂), 57 (CH), 73.9 (CHOH), 121.9, 122.8, 129.2, 133.1 y 143.1 (C's aromáticos), 148 (C *ipso*), 214.8 (CO).



25. ¹H RMN. (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (m, 2H, CH₂), 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.66 (m, 1H, CH₂), 1.79 (m, 1H, CH₂), 2.07 (m, 1H, CH₂), 2.34 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 4.01 (s, 1H, CH), 4.76 (d, J = 8.7, 1H, CH), 7.2 (m, 4H aromáticos).

REFERENCIAS

- ¹ Rakoff Henry, Rose Norman C. *Química Orgánica Fundamental*; Octava Edición. México; Ed Limusa, S.A.; **1982**.
- ² Smith, H. J. “*Introduction to the Principles of Drug Design and Action*”, Hartwood Academic Publishers: Amsterdam; **1998**.
- ³ Whittaker David; *Stereochemistry and Mechanism*; supervisada por P. V. Atkins, J.S.E. Holker y A.K. Holliday; Oxford University Press; **1977**.
- ⁴ Juaristi E, Navarro O.; *Quiralidad en la Química la Física y la Biología*. Primera Edición, México; Ed. Rosa Campos de la Rosa; **2008**.
- ⁵ Juaristi E. *Introducción a la Estereoquímica y al análisis conformacional*. Primera Edición, México; Ed. Rosa Campos de la Rosa; **2007**.
- ⁶ <<http://www.drugdiscoverytoday.com>>; [Junio **2004**].
- ⁷ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. J. Org. Chem, 39, 1615-1621; **1974**.
- ⁸ Limbach M. “b-Homoamino Acids As Catalysts In Enantioselective Intra And Intermolecular Aldol Reactions”; *Tetrahedron letters*; No 47 pp 3843-3847; **2006**.
- ⁹ Córdova A., Zou W. Dziedzic P., Ibrahim I., Reyes E., Xu Y. “Direct Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions Catalyzed By Amino Acids And Small Peptides”; *Inter Science*; pp 5383-5397; **2006**.
- ¹⁰ Singh N., Pandey J., Tripathi R. P.; “D-Glucosamine, A Natural Aminosugar As Organocatalyst For An Ecofriendly Direct Aldol Reaction Of Ketones With Aromatic Aldehydes In Water”; *Science Direct*; No 9 pp 743-746; **2007**.
- ¹¹ Carrea G., Ottolina G. Lazcano A., Pironti V., Colonna S. “Enantioselective Aldol Reaction Catalysed By Polyleucines”; *ScienceDirect*; No 18, pp 1265-1268; **2007**.
- ¹² Hayashi Y., Itoh T., Nagae N., Ohkubo M., Ishikawa H.; “The Effectiveness Of Proteinogenic Amino Acids In The Asymmetric Aldol Reaction In DMSO And Aqueous DMSO”; *SYNLETT*; No. 10, pp 1565-1570; **2008**.
- ¹³ Lehninger Albert L. *Bioquímica*; Segunda edición, Barcelona; Ediciones Omega S. A. **1995**.
- ¹⁴ Carey, F., A.; *Química Orgánica*, McGraw-Hill: Madrid, **1999**.

- ¹⁵ Barret, G. C.; Elmore, D. T. *Amino Acids and Peptides*. Cambridge University Press: Oxford, **1998**.
- ¹⁶ Varughese A. "Bismuth (III) Nitrate Pentahydrate A Versatile Reagent in Organic Synthesis"; *SYNLETT*; No. 17, pp 2699-2700; **2005**.
- ¹⁷ Naganuma A., Satoh M., Imura N. "Prevention of Lethal and Renal Toxicity of cis-Diamminedichloroplatinum(II) by Induction of Metallothionein Synthesis without Compromising Its Antitumor Activity in Mice₁"; *Cancer Research*; No. 47, pp 983-987; **1987**.
- ¹⁸ Srivastava N., Bimal K. "Bismuth Nitrate-Catalized Versatile Michael Reactions" *J. Org. Chem.* pp 2109-2114; **2003**.
- ¹⁹ Evans A., Adreus W. "Stereoselective construction of cis-2,6-disubstituted tetrahydropyrans via an intramolecular bismuth-mediated oxaconjugate addition reaction"; *Tetrahedron Lett*; No. 46; pp 5625-5627; **2005**.
- ²⁰ Itzel Mejía-Farfán, Claudia Contreras-Celedón, Judit Aviña-Verduzco and Luis Chacón-García*; "An Efficient Síntesis of Calix[4]pyrroles Under Lewis Ácid Conditions"; *Letters in organic chemistry*; 5, 237-239; **2008**.
- ²¹ Katrizky A., Angrish P., Hür D., Suzuki K. "N-(Cbz- and Fmoc- α -Aminoacyl) Benzotriazoles: Stable Derivatives Enabling Peptide Coupling Of Tyr, Trp, Cys, Met, and Gln With Free Amino Acids in Aqueous Media With Complete Retention of Chirality". **2004**.
- ²² Torres-Rubén O. "Diseño de Péptidos Mediante Inteligencia Artificial y su Síntesis Química en Solución". Asesores, Chacón L., Aviña A.; Tesis de Licenciatura; Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; **2008**.
- ²³ Software **Hyper Chem 6.03** for Windows; *HiperCube Inc.*, **2000**.

ANEXO 1.
ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C

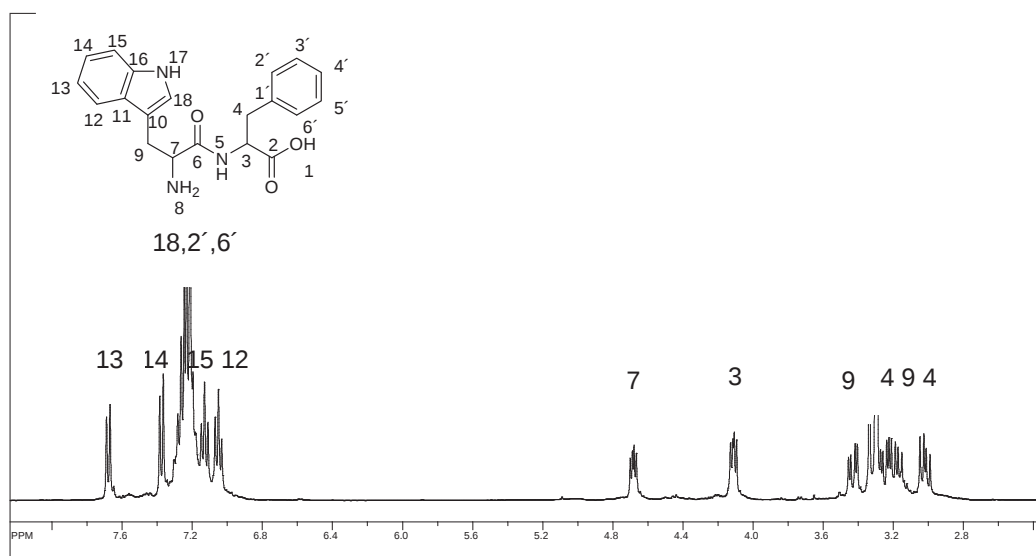


Figura 14. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CD_3OD de **17**.

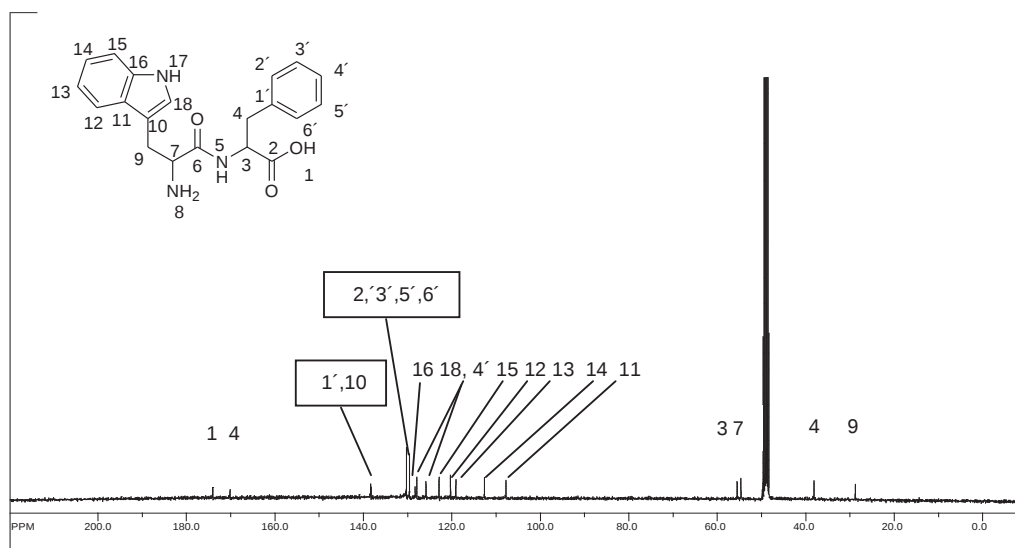


Figura 15. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz en CD_3OD de **17**.

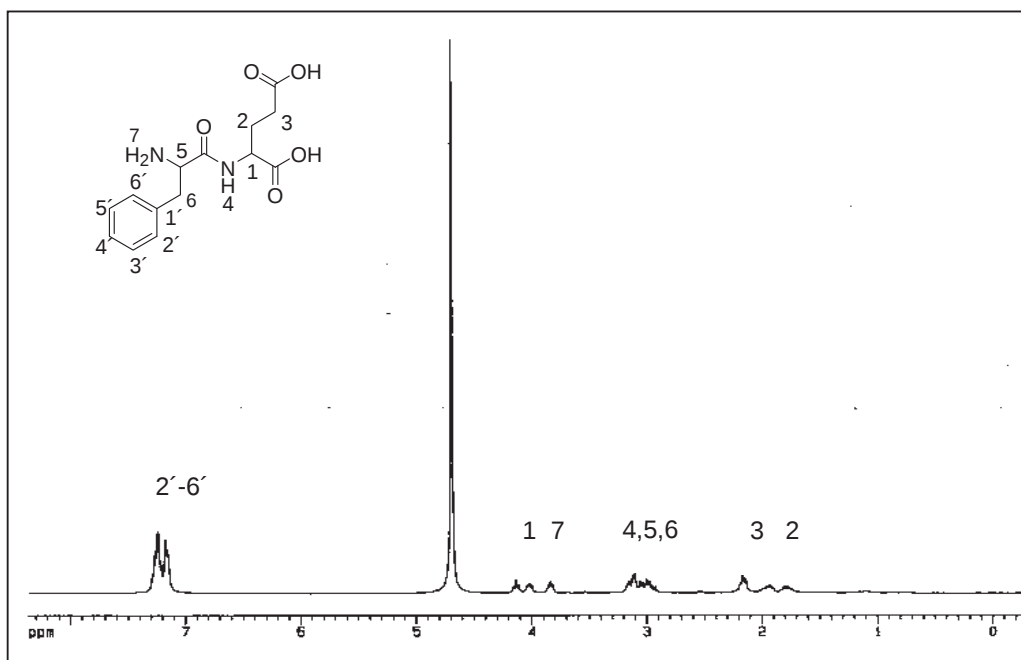


Figura 16. Espectro de ¹H RMN a 300 MHz en D₂O de **18**.

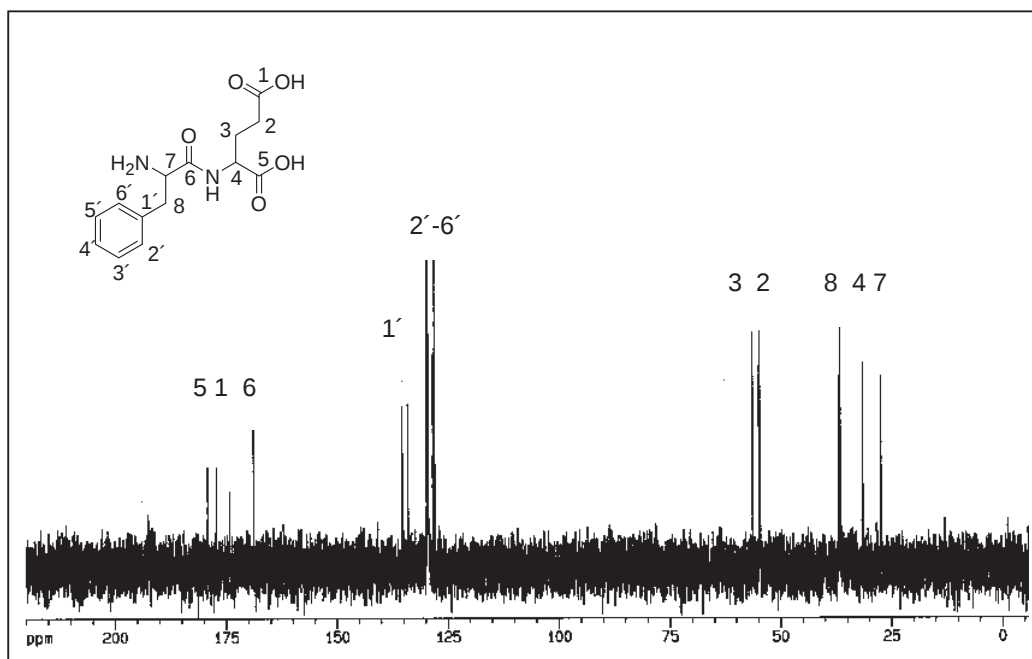


Figura 17. Espectro de ¹³C RMN a 75 MHz en D₂O de **18**.

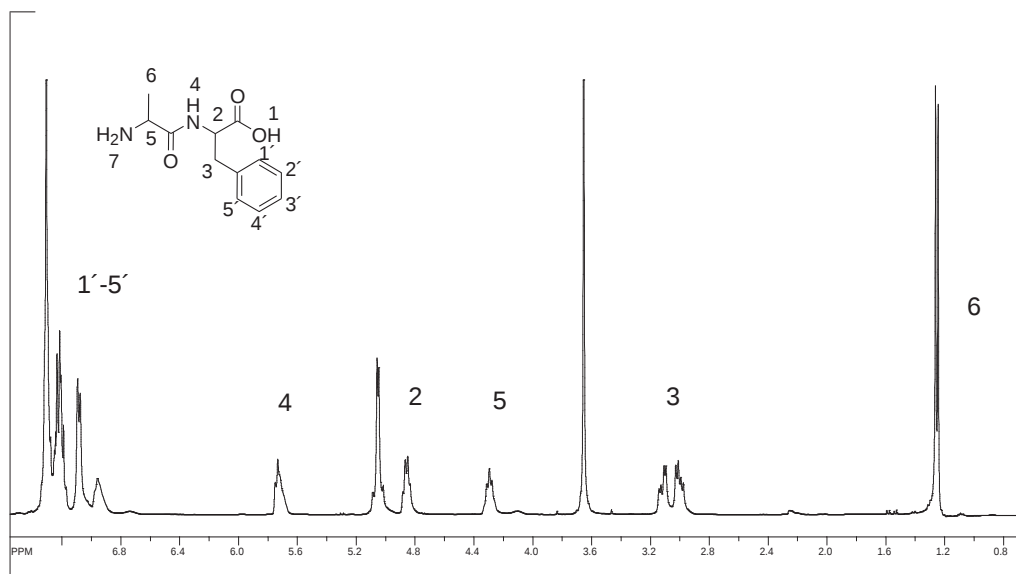


Figura 18. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz en CD_3OD de **19**.

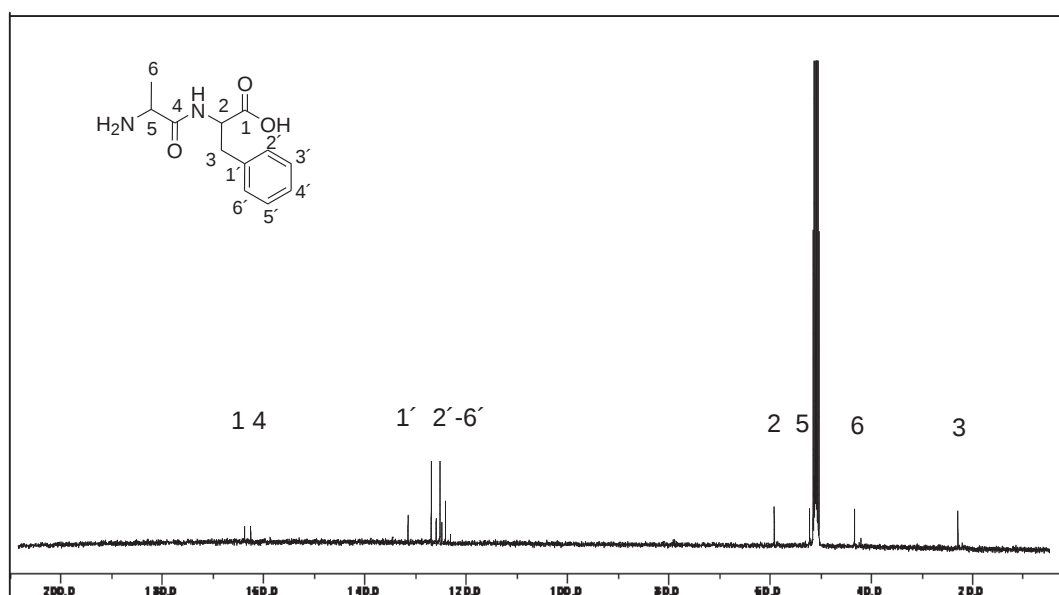


Figura 19. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz en CD_3OD de **19**.

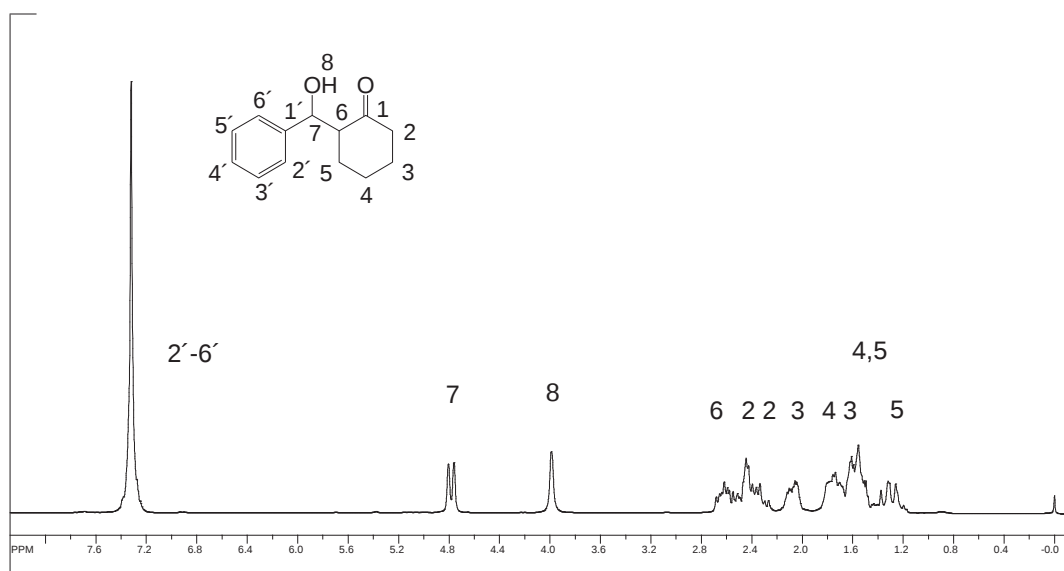


Figura 20. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz en CDCl_3 de **23**.

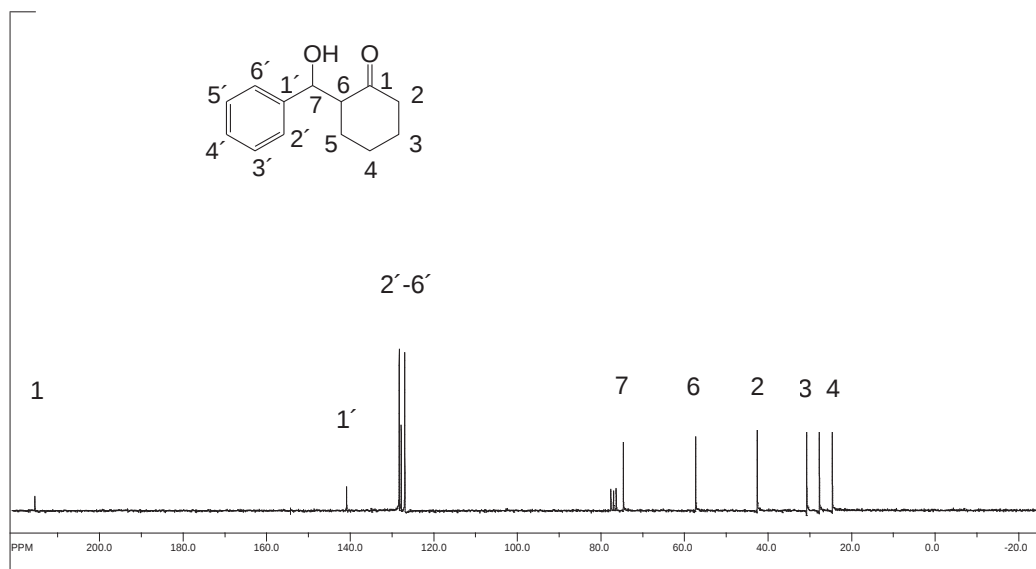


Figura 21. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz en CDCl_3 de **23**.

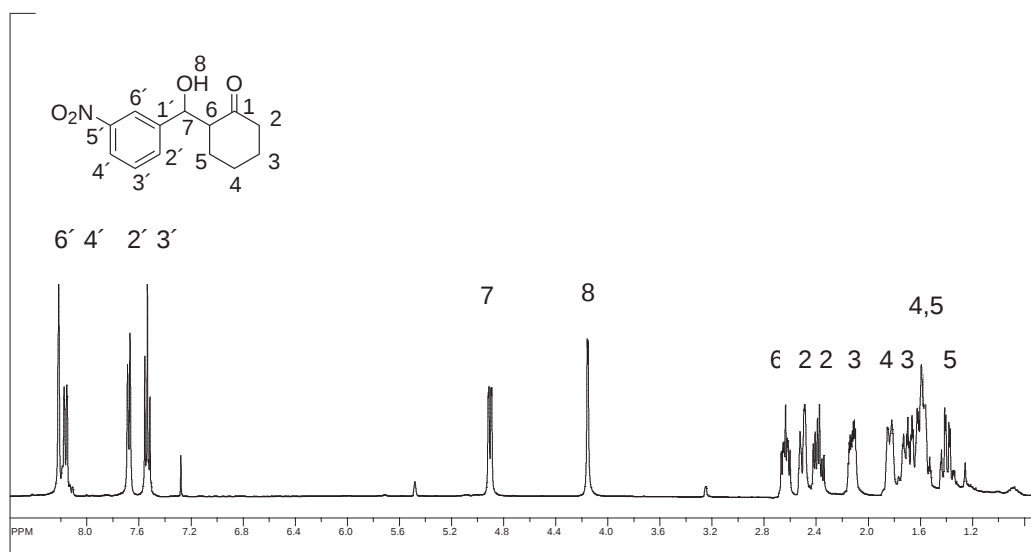


Figura 22. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de **24**.

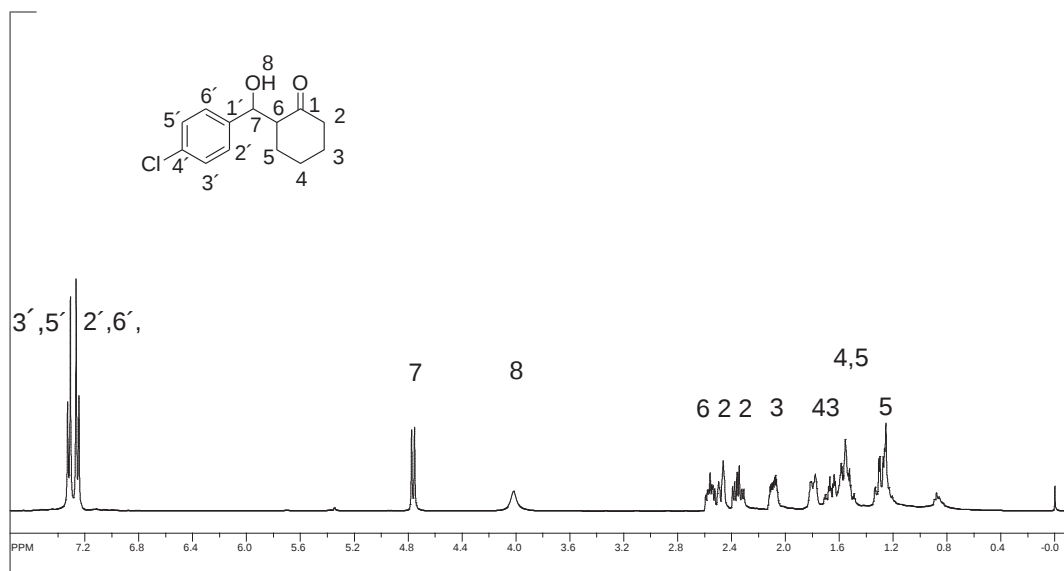


Figura 23. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz en CDCl_3 de **25**.