



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

HIDROGENACIÓN ESTEREOSELECTIVA DE
N-Cbz-*L*-FENILALANIL-*N*-METILFURANO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA

**pQFB. JOURDAN JESUS CARRILLO
PEÑALOZA**

ASESORA:

**DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS. JUDIT
ARACELI AVIÑA VERDUZCO**



MORELIA MICHOACÁN, ENERO 2015

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis de Química Orgánica del Instituto de Investigaciones de Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, se realizó con financiamiento del Proyecto 2.34 aprobado por la coordinación de la investigación científica (CIC-UMSNH) y proyecto CB-2009-131812-Q de Ciencia Básica aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia Y Tecnología (CONACyT).

Se contó con el apoyo de la beca de titulación otorgada por el Programa Nacional de Becas de Educación Superior.

Parte de este trabajo se presentó en el XIX Congreso de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico llevado a cabo en nuevo Vallarta Nayarit del 20 al 23 de agosto del 2014.

AGRADECIMIENTOS.

Muchas gracias Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco, por permitirme unirme a su gran grupo de trabajo, gracias a usted conozco este mundo tan maravilloso de la investigación, gracias por todo el conocimiento que adquirí, y sobre todo muchas gracias por el apoyo y confianza que tuvo en mí al trabajar en este proyecto.

Con alegría y una sonrisa le agradezco al M.C. Ramón Guzmán Mejía por todo el apoyo, explicaciones y su ayuda, realmente le estoy muy agradecido. También te agradezco mucho M.C. Fernando Pablo Ávila Poliz (Fercho) por tus explicaciones tan laaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaargas, por siempre regresar a explicarme si se te había pasado algo, pero lo que más te agradezco es tu amistad, aunque me hicieras ir en fin de semana jaja. También te agradezco a ti Juanca por contestar siempre a mis dudas, agradezco mucho también al Panchitirris, a Jessy, Gera, Angie, Julio por su amistad y compañerismo que me han demostrado en todo este tiempo.

Con el mismo entusiasmo es preciso agradecer al D.C. Juan Diego Hernández Hernández, la D.C. Janet Betzabe Gonzáles Campos, al M.C. Ramón Guzmán Mejía, al D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez y al D.C. Rafael Herrera Bucio, muchísimas gracias por sus aportaciones y sugerencias tan valiosas para enriquecer esta tesis.

Agradezco mucho a una persona en especial, gracias a ella fue que me anime a entrar al Verano Nicolaita, lo que cambio mi vida y me hizo descubrir que es lo que en verdad deseo ser en el futuro, le estoy muy agradecido a esa persona, y extrañare mucho su amistad.

También le agradezco mucho a mi familia por el apoyo que me han dado en toda la vida, sobre todo le agradezco mucho a mi hermano Carlo Dorian (el R), por todo el apoyo que me ha dado desde que inicie la carrera hasta la fecha, muchas gracias R.

RESUMEN

Los heterociclos aromáticos son compuestos presentes en la naturaleza y con propiedades biológicas importantes ya que son utilizados en la 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 de *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano catalizada con Pd/C.

De igual manera se llevó a cabo un análisis minucioso para la identificación y caracterización de los compuestos obtenidos, además del análisis de estereoselectividad a través de métodos instrumentales como espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de una y dos dimensiones, infrarrojo y Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).

Palabras clave: Enantioselectividad, furano, hidrogenación.

ABSTRACT

Aromatic heterocycles are naturally occurring compounds with important biological properties as they are used in the pharmaceutical, 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 of *N*-Cbz-*L*-phenylalanyl-*N*-methylfuran catalyzed with Pd/C.

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

Keywords: Enantioselectivity, furan, hydrogenation.

INDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	1
INTRODUCCIÓN	3
Aminoácidos.....	7
ANTECEDENTES	9
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	15
CONCLUSIONES.....	27
PARTE EXPERIMENTAL.....	28
Generalidades	28
<i>N</i> -Protección de aminoácidos con cloroformiato de bencilo (CbzCl)	28
Cbz- <i>N</i> - <i>L</i> -Fenilalanina (2)	29
Cbz- <i>N</i> -Glicina (6).....	30
Reacción de acoplamiento vía anhídridos mixtos	30
<i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -Fenilalanil- <i>N</i> -metilfurano (1)	31
Hidrogenólisis del <i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -Fenilalanil- <i>N</i> -metilfurano (1)	32
<i>N</i> -Cbz-Gli- <i>L</i> -Fen- <i>N</i> -metilfurano (7) y <i>N</i> -Cbz-Gli- <i>L</i> -Fen- <i>N</i> -metiltetrahidrofurano (<i>S,R</i>)-8 y (<i>S,S</i>)-8.....	33
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	37

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

[α] _D	Rotación específica
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
atm	Atmósfera
ATP	Adenosín trifosfato
Cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonil
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CCF	Cromatografía de capa fina
col.	Colaboradores
COSY	Correlación espectroscópica
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DEPT	Realce sin distorsión por transferencia de polarización
DMHF	4-hidroxi-2,5-dimetil-3-furanona
ee	Exceso enantiomérico
<i>et. al.</i>	Y otros
Fen	<i>L</i> -Fenilalanina
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	Cloroformiato de isobutilo

<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal multiple
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
Min	Minutos
mL	Militros
mmol	Milimoles
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
OTMS	Octadeciltrimetoxisilano
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
rac	Racémica
rd	Relación distereomérica
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto.	Rendimiento
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
THF	Tetrahidofurano
TMS	Tetrametilsilano
^w / _w	Relacion peso-peso
ZGF-F	<i>N</i> -Cbz-Gli- <i>L</i> -Fen- <i>N</i> -Metilfurano
ZGF-THF	<i>N</i> -Cbz-Gli- <i>L</i> -Fen- <i>N</i> -Metiltetrahidrofurano
δ	Desplazamiento químico
ΔG	Energía de Gibbs

INTRODUCCIÓN

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.¹

Dentro de este grupo de heterociclos se encuentra el furano, un compuesto que contiene en su estructura cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno. Posee seis electrones deslocalizados, de los cuales el oxígeno contribuye con dos electrones y los cuatro átomos de carbono sp^2 contribuyen con un electrón cada uno (Figura 1).²

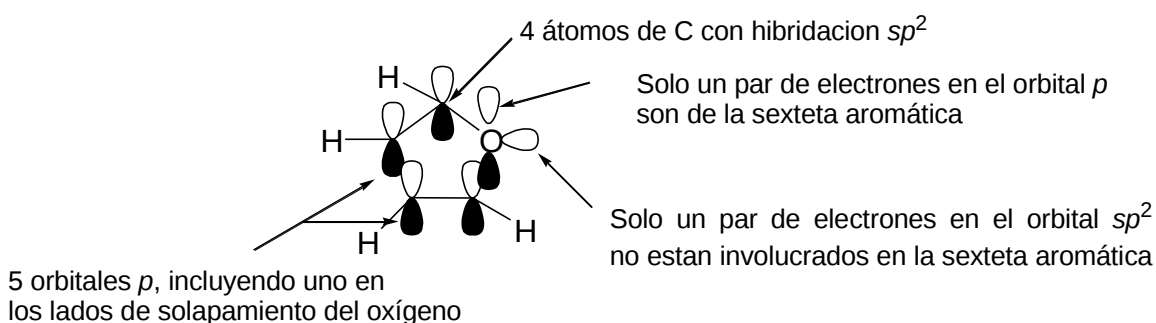
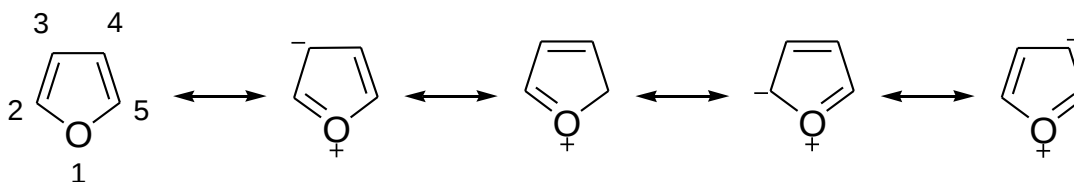


Figura 1. Estructura del furano.

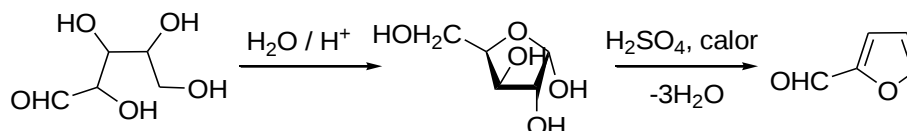
En términos de la teoría de enlace-valencia la estructura del furano puede ser representada como un híbrido de resonancia (Esquema 1). Esta resonancia provoca una carga parcial negativa sobre los átomos de carbono y una carga parcial positiva sobre el átomo de oxígeno (efecto mesómero), esta polarización es compensada por la atracción de los electrones de los enlaces C-O hacia el átomo de oxígeno (efecto inductivo).³



Esquema 1. Estructuras de resonancia del furano.

El nombre furano viene del Latín *furfur* que significa salvado³ y fue sintetizado por primera vez por Heinrich Limpricht en 1870, llamándolo “tetrafenol”. El primer derivado del furano descrito en la literatura fue el ácido 2-furoico, por Car Wilhelm Scheele.⁴

Por otra parte, el derivado más importante del furano es el furfural. Este aldehído se obtiene por la deshidratación con H_2SO_4 de los pentosanos (presentes en el salvado, la cáscara de avena o el marlo del maíz), los cuales bajo estas condiciones se transforman a pentosas y luego de someterse a deshidratación al aldehído (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención del furfural.

Los derivados de furano se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza tal es el caso de la glucofuranosa y la fructofuranosa (Figura 2), monosacáridos utilizados por los organismos vivos como fuente de energía y almacenamiento; la ribosa que constituye uno de los principales componentes del ácido ribonucleico y de otros nucleótidos no nucleicos como el Adenosín Trifosfato (ATP).

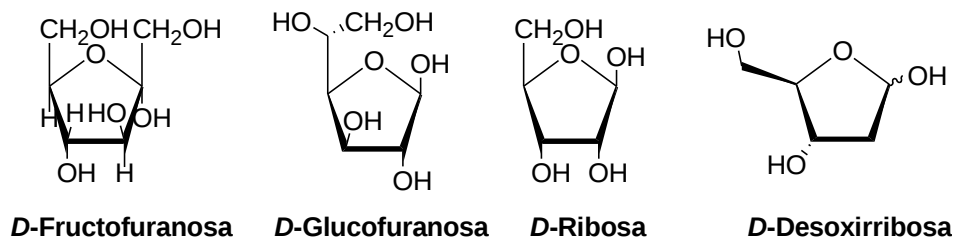


Figura 2. Azúcares derivados de furano.

El anillo del furano aparece en compuestos naturales, como las furoquinolinas (una clase de alcaloides de rutáceas)⁵ y las furocumarinas o psoralenos con propiedades fotosensibilizadoras, carcinogénicas y mutagénicas (Figura 3).⁶ Estos compuestos son utilizados en el tratamiento del vitíligo.

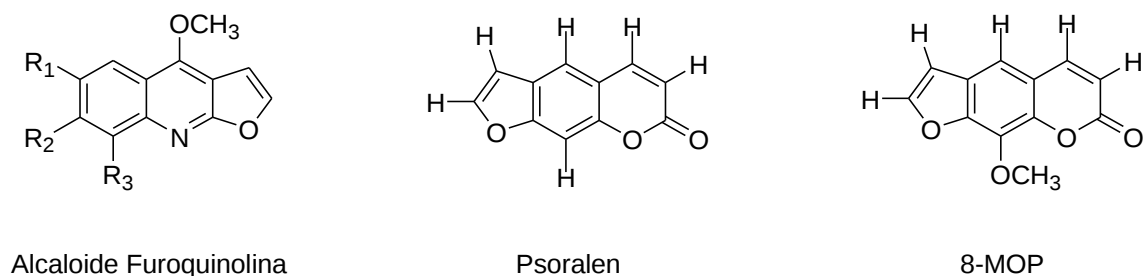


Figura 3. Anillo de furano en compuestos naturales.

Los derivados de furano han mostrado una amplia actividad biológica como antimicrobianos, anticancerígenos, analgésicos, antihistamínicos y principalmente dentro de la industria alimenticia.

Un ejemplo de ello son los nitrofuranos, un grupo de fármacos con actividad antibacteriana, antituberculosa y antitumoral. La nitrofurazona, la furazolidona y la nitrofurantoína (Figura 4), han sido usados en el tratamiento de varias clases de infecciones bacterianas por más de 50 años. Algunos derivados del 5-nitrofurano, además de poseer propiedades antibacterianas y antifúngicas, tienen actividad antiprotozoaria, como es el caso del nifurtimox, usado en el tratamiento de la tripanosomiasis y la leishmaniasis.⁷

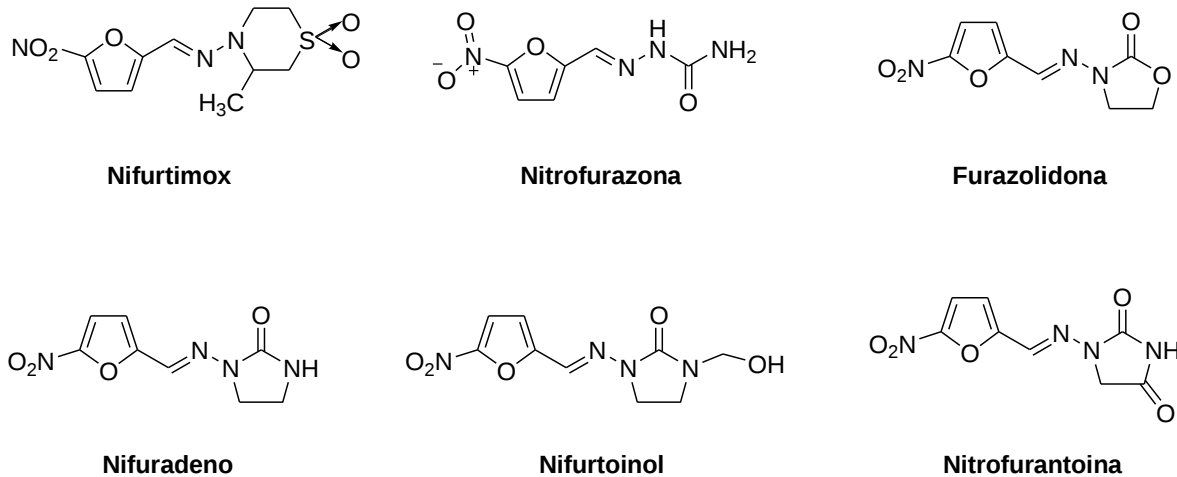
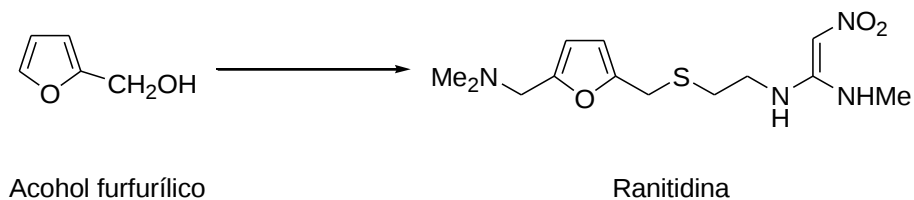


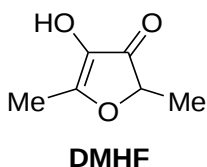
Figura 4. Estructura de nitrofuranos con actividad biológica.

La Ranitidina es uno de los medicamentos más comercializados para el tratamiento de úlceras gástricas y es sintetizada a partir del alcohol furfurílico (Esquema 3).²



Esquema 3. Síntesis de la ranitidina.

El furaneol o 4-hidroxi-2,5-dimetil-3-furanona (DMHF) es otro ejemplo de este tipo de compuestos, es uno de los principales saborizantes naturales utilizados en la industria alimenticia y es obtenido de frutas como piña y fresa.² Este compuesto proporciona a los alimentos un aroma a caramelo, café, cerveza y piña.



Adicionalmente, se ha demostrado que el DMHF muestra un amplio espectro de actividad antimicrobiana y antifúngica (sobre *Candida albicans*).⁸

Algunos ácidos grasos derivados del furano se encuentran abundantemente en el aceite de hígado de pescado y en vegetales como los champiñones, fresas y limones (Figura 5).

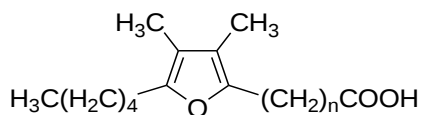


Figura 5. Ácidos grasos derivado del furano.

Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas pequeñas formadas principalmente por un grupo carbonilo y un amino. Estas moléculas se encuentran en todas las células de los seres vivos como responsables de la producción de proteínas. Estos aminoácidos se unen entre sí formando péptidos y proteínas. Se ha identificado una gran variedad de aminoácidos en los organismos vivos pero solo son 20 los que son importantes para los humanos, de estos 8 son esenciales y los 12 restantes los sintetiza el ser humano.⁹

Como se dijo anteriormente los aminoácidos forman parte de péptidos y proteínas desempeñando un papel fundamental en las funciones corporales siendo importantes para el transporte y almacenamiento de nutrientes, el mantenimiento y la reparación de los músculos, tendones, piel, ligamentos, glándulas, etc.; ayudan en la producción de hormonas, neurotransmisores y enzimas.

La diversidad funcional de los aminoácidos y por ende de los péptidos, así como su amplia distribución en la naturaleza, ha dado lugar a que estas biomoléculas no

solo sean consideradas como constituyentes celulares sino que además han atraído la atención y el interés de químicos, farmacéuticos, y otros profesionales relacionados, para su estudio explotando la actividad de estos compuestos en diversas áreas, tal es el caso de la química farmacéutica y la medicina. Se ha encontrado que biomoléculas que contienen aminoácidos dentro de su estructura presentan un amplio espectro de potenciales beneficios clínicos, entre los que destacan: antimicrobianos, antivirales, desordenes en el sistema inmune, enfermedades cardiovasculares, desordenes neuronales y cáncer (Figura 6).¹⁰

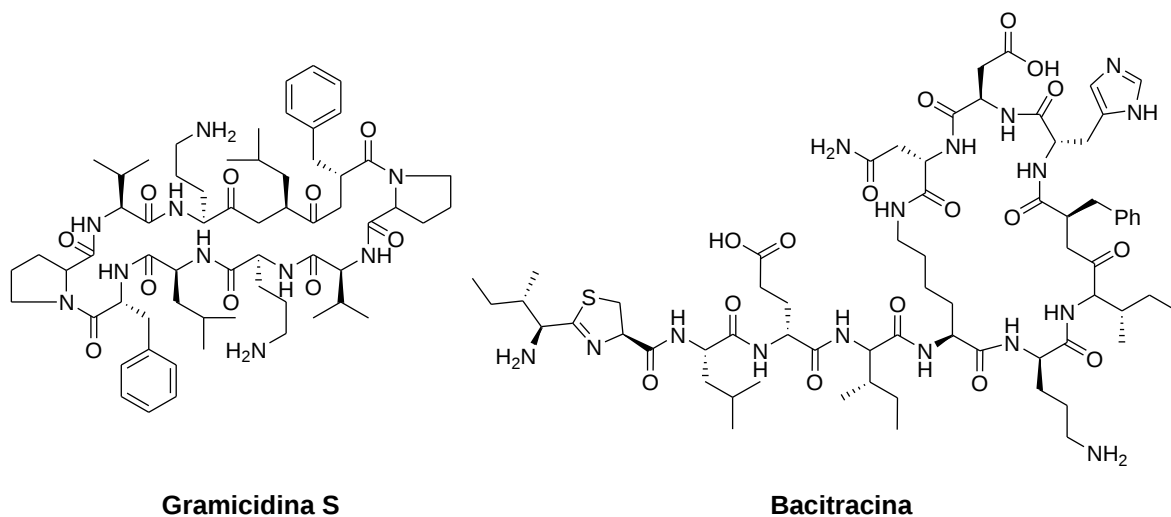


Figura 6. Antibióticos polipeptídicos.

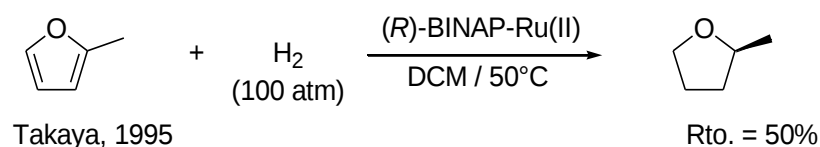
Con base a lo anterior, se aprecia la importancia que tiene la síntesis de derivados furanoil peptídicos, especialmente en el campo de la química farmacéutica y es por ello también trascendental el desarrollar nuevas metodologías que presenten una nueva alternativa sintética en la fabricación de estos compuestos.

ANTECEDENTES

Las hidrogenaciones catalíticas asimétricas de compuestos insaturados proquirales, tales como olefinas, cetonas, e iminas, han sido ampliamente estudiadas y son consideradas como un método versátil para acceder a compuestos quirales.¹¹

Por otra parte, la hidrogenación asimétrica de compuestos heteroaromáticos ha sido mucho menos explorada, probablemente debido a 1) La gran estabilidad de los compuestos aromáticos por lo general requiere elevadas temperaturas y presiones lo que afecta la enantioselectividad de la reducción,¹² 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 de metal, dificulta el que se lleve a cabo la reacción enantioselectiva.¹¹ 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.

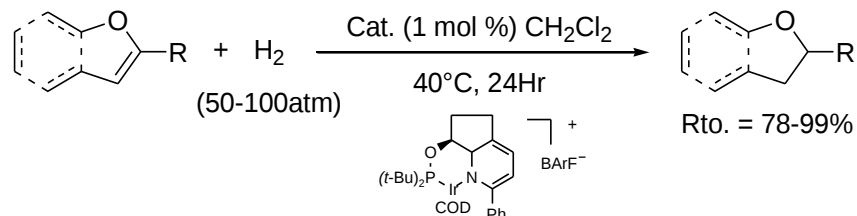
El primer ejemplo de hidrogenación asimétrica homogénea de furanos es el reportado en 1995 por Takaya y col,¹³ ellos sometieron el 2-metilfurano a condiciones de hidrogenación en presencia de $[\text{Ru-Cl}(\text{R-BINAP})(\mu\text{-Cl}_3)][\text{NH}_2\text{Et}_2]$ como catalizador (Esquema 4). En este trabajo se reporta un exceso enantiomérico (ee) del 50%.



Esquema 4. Hidrogenación asimétrica del 2-metilfurano.¹³

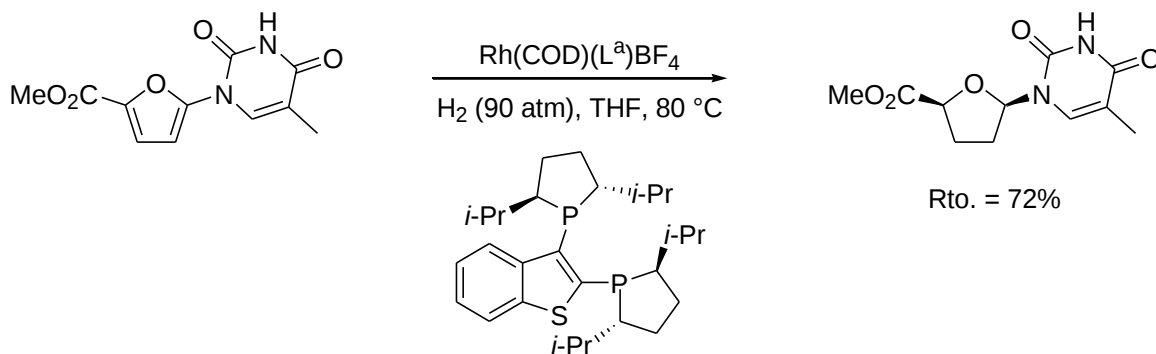
En el año 2006, Pfaltz *et. al.*, reportaron la hidrogenación asimétrica de derivados de furano con catalizadores de Ir con ligandos de piridina-fosfinita quirales

(Esquema 5). El derivado tetrahidrofuranico se obtuvo con un 78-99% de ee.¹⁴ El sustituyente de fosforo en el ligando bidentado piridina-fosfito es crucial en la enantioselectividad mostrada.



Esquema 5. Hidrogenación de derivados de furano reportada por Pfaltz.¹⁴

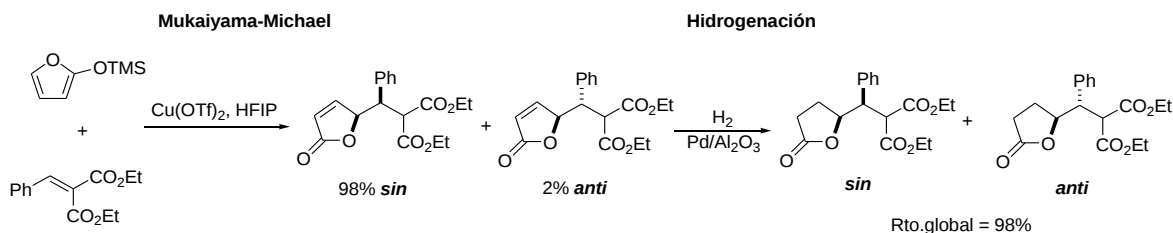
En ese mismo año, Albert y colaboradores describieron la hidrogenación asimétrica homogénea de furanos 2,5-disustituídos, usando complejos de rodio catiónico con bisfosfina,¹⁵ obteniendo hasta un 72% de ee (Esquema 6).



Esquema 6. Hidrogenación de furanos disustituídos.¹⁵

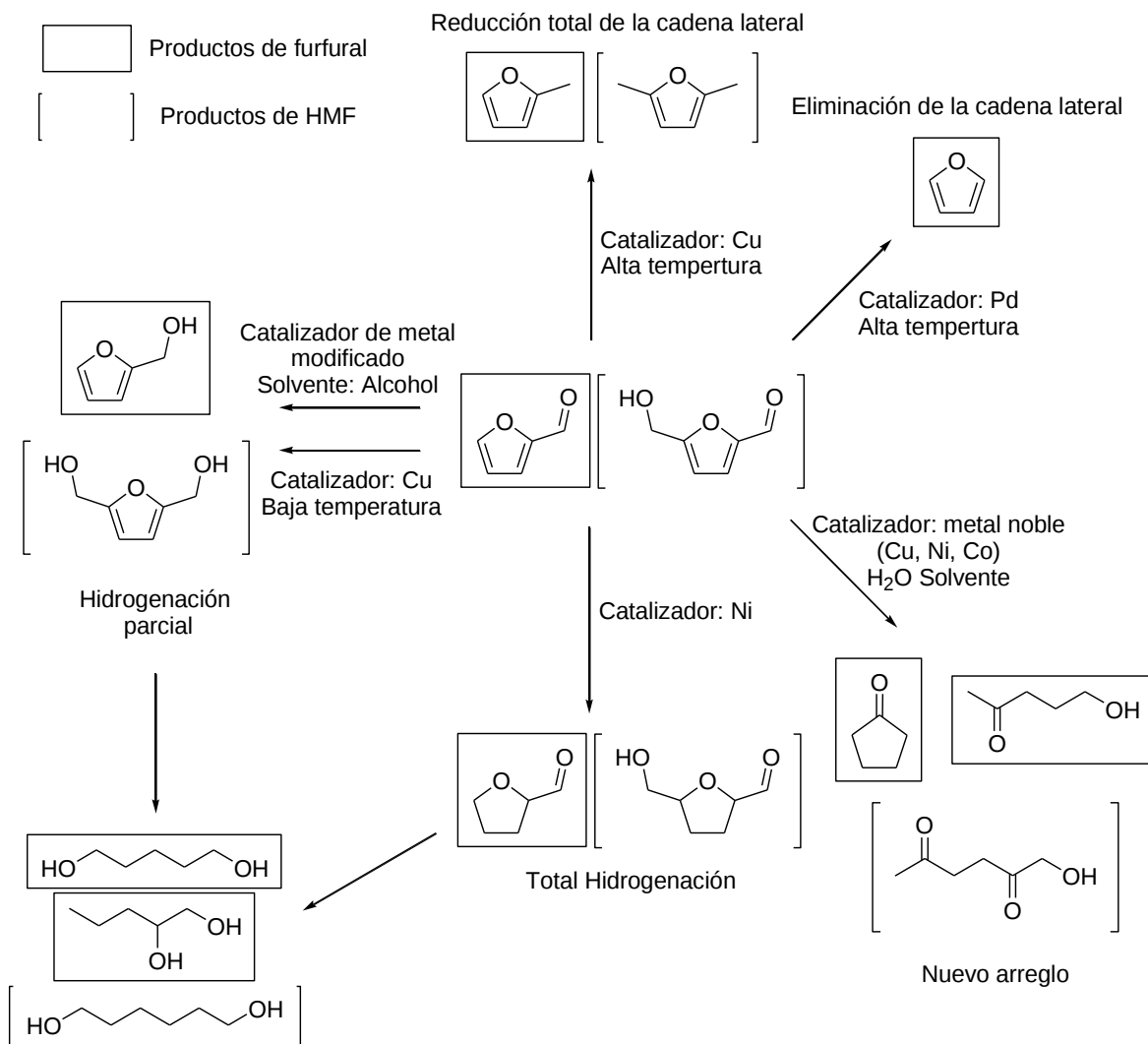
Otro ejemplo de reducción estereoselectiva de furanos es el reportado por Fraile y colaboradores,¹⁶ ellos muestran una reacción de Mukaiyama-Michael combinada con una reacción de hidrogenación mediante un proceso tándem secuencial, con el uso de dos catalizadores heterogéneos de Cu-laponita y Pd/Al₂O₃ (Esquema 7). Aunque en principio, los productos de reacción son diastereoméricos y se obtienen en una relación 98/2 predominando el diastereómero *sin*, la reacción de hidrogenación no es asimétrica ya que se parte de la mezcla diastereomérica

(98/2) proveniente de la reacción de Mukaiyama-Michael. Además, al no haber en ninguna de las dos reacciones una fuente de inducción quiral, se obtiene la mezcla racémica de los dos diastereoisómeros.



Esquema 7. Reacción Tándem secuencial descrita por Fraile.¹⁶

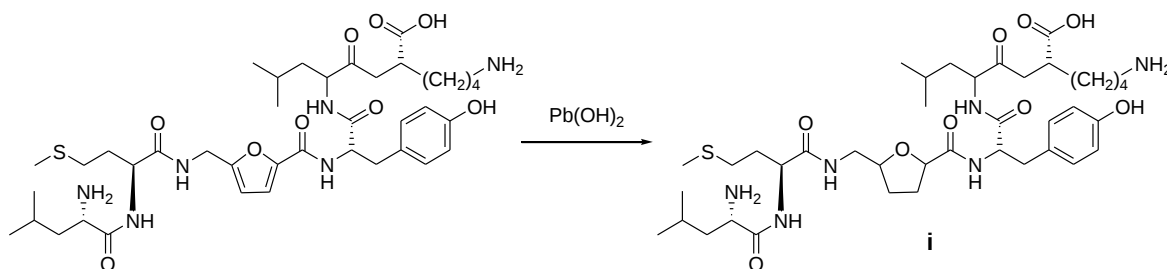
Por otro lado, Nakagawa describe la catálisis heterogénea en la hidrogenación selectiva del furfural y 5-hidroximetilfurfural (HMF).¹⁷ Esta reacción se lleva a cabo solamente calentando la mezcla del sustrato, disolvente y el catalizador bajo atmosfera de H_2 (reducción en fase líquida) o bien pasando el sustrato en estado gaseoso, H_2 a través del catalizador (reducción en fase gaseosa) (Esquema 8).



Esquema 8. Reducción catalítica de furfural y HMF.

La reducción del furfural y el HMF con H₂ sobre catalizadores heterogéneos es una ruta simple para transformarlos en compuestos ricos en oxígeno. Sin embargo, el proceso puede involucrar varios tipos de reacciones tales como la hidrogenación del enlace C=O, hidrogenación del anillo de furano, hidrogenólisis del enlace C-O, rearrreglos, disociación C-C y polimerización.

Por último, Prazat y col,¹⁸ publicaron la síntesis del péptido derivado del tetrahidrofurano ®,i este compuesto muestra actividad farmacológica principalmente en el tratamiento y prevención de cáncer (Esquema 9).

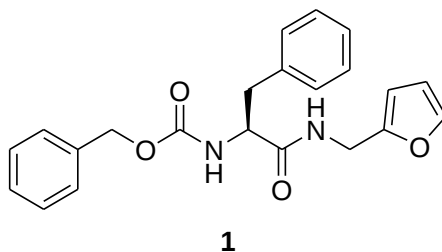


Esquema 9. Síntesis del derivado peptídico **i**.

La última etapa de la síntesis es la reducción del anillo de furano con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ para generar el derivado tetrahidrofuranóico **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.

Como se puede apreciar existen pocos reportes en la literatura acerca de la hidrogenación asimétrica de furanos y los pocos reportes que existen emplean como catalizadores Rh, Ir con ligandos quirales y $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ cuando la quiralidad proviene de los sustratos a hidrogenar.

Con base a lo anterior en el presente trabajo se propone la síntesis del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano.

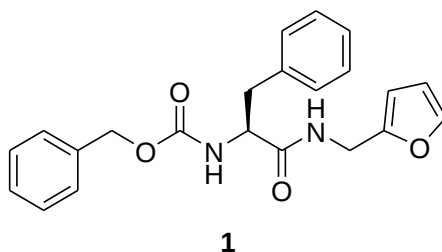


Por otro lado y tomando en cuenta que el sustituyente en el C-2 del anillo de furano es la *L*-fenilalanina (Fen), un aminoácido quiral enantioméricamente puro, y que este sustituyente podría generar una inducción 1,5, se propone llevar a cabo la hidrogenación asimétrica catalítica del anillo de furano y la hidrogenólisis del grupo protector con Pd/C del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano en un solo paso.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo la hidrogenación diastereoselectiva del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano y la hidrogenólisis del grupo protector en un solo paso utilizando como catalizador Pd/C.

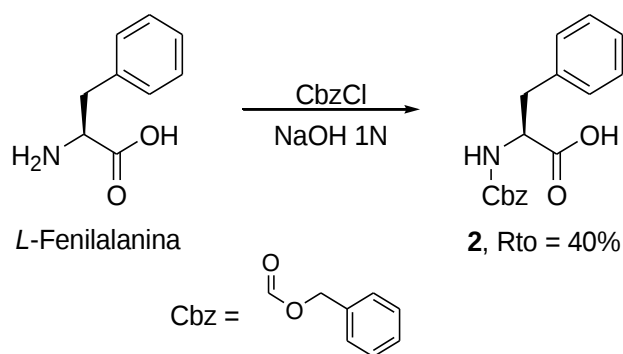


OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar el compuesto *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano y caracterizarlo mediante sus propiedades fisicoquímicas y por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).
2. Realizar la reacción de hidrogenación-hidrogenólisis del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano con H₂ y Pd/C como catalizador a presión atmosférica.
3. Caracterizar el ó los productos de reacción mediante sus propiedades fisicoquímicas y por medio de técnicas espectroscópicas como RMN, IR y espectrometría de masas.
4. Evaluar la diastereoselectividad y enantioselectividad alcanzada por medio de RMN y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

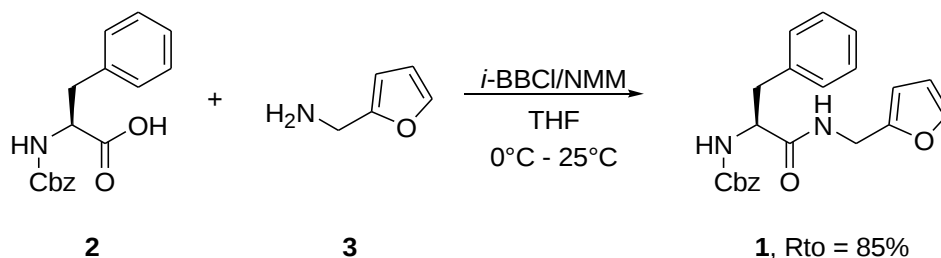
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Con la finalidad de cumplir con los objetivos del presente proyecto se comenzó con la síntesis del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**). Para evitar reacciones colaterales en el proceso de transformación, primeramente se realizó la protección del grupo amino de la fenilalanina (Fen) de configuración *L*, para lo cual se hizo reaccionar la Fen 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 10. El producto de reacción se obtuvo en un rendimiento del 40 % y fue identificado como el carbamato de la *L*-Fen **2**.



Esquema 10. *N*-protección de la *L*-Fen.

El acoplamiento entre el ácido **2** y la furfurilamina (**3**), se llevó a cabo al adicionar cloroformiato de isobutilo (*i*BBCl) disuelto en tetrahidrofurano (THF) a una solución formada del ácido a una temperatura de -10 °C, como se muestra en el esquema 11. Posteriormente, se adicionó lentamente la amina **3** disuelta en THF y se dejó reaccionar por 8 horas a temperatura ambiente, obteniéndose de esta forma el *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**) en 85 % de rendimiento.



Esquema 11. Obtención del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**).

El compuesto **1** se obtuvo en forma de cristales blancos de punto de fusión de 120-124 °C. La obtención de este compuesto se confirmó mediante el análisis de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 7 y 8).

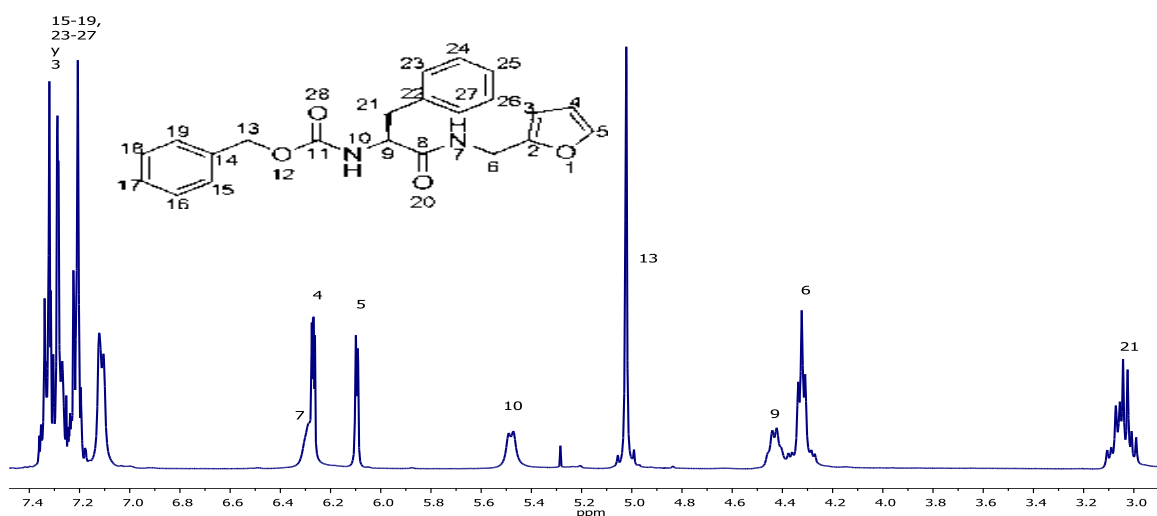


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **1**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 7) del compuesto **1** de 7.40 a 7.05 ppm se observan cuatro señales múltiples asignadas a los hidrógenos aromáticos 15-19, 23-27 y el hidrógeno del anillo de furano H-3, la señal simple ancha en 6.29 ppm que integra para un hidrógeno se asignó a H-7. En 6.27 ppm se tiene una señal doble de dobles ($J = 3.2, 1.9$ Hz) asignada a H-4 y en 6.10 ppm una señal doble ($J = 3.1$ Hz) que integra para un hidrógeno, la cual corresponde a H-5. En 5.48 ppm

se observa una señal doble ($J = 7.3$ Hz) asignada al hidrógeno de amida H-10 y en 5.02 ppm se encuentran dos señales dobles correspondientes a los dos protones diastereotópicos de H-13. En 4.43 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 6.9, 7.3$ Hz) correspondiente al hidrógeno metínico H-9 y dos señales doble de dobles de 4.26 a 4.32 ppm ($J = 5.6, 13.5$ Hz) mismas que integran para los dos hidrógenos H-6a y H-6b. Por último, en 3.08 y 3.02 se observan dos señales doble de dobles con $J_{cis} = 6.4$ Hz, $J_{anti} = 7.3$ Hz y $J_{gem} = 13.6$ Hz correspondiente a los protones diastereotópicos H-21.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) se observan las señales en 107.7, 110.5 y 142.2 ppm confirmando la presencia del anillo de furano acoplado a la Fen (C-5, C-4 y C-3, respectivamente). Se observa también la presencia de dos carbonilos, uno de amida en 170.7 ppm (C-8) y uno de carbamato en 155.9 ppm característica del grupo protector Cbz en C-11.

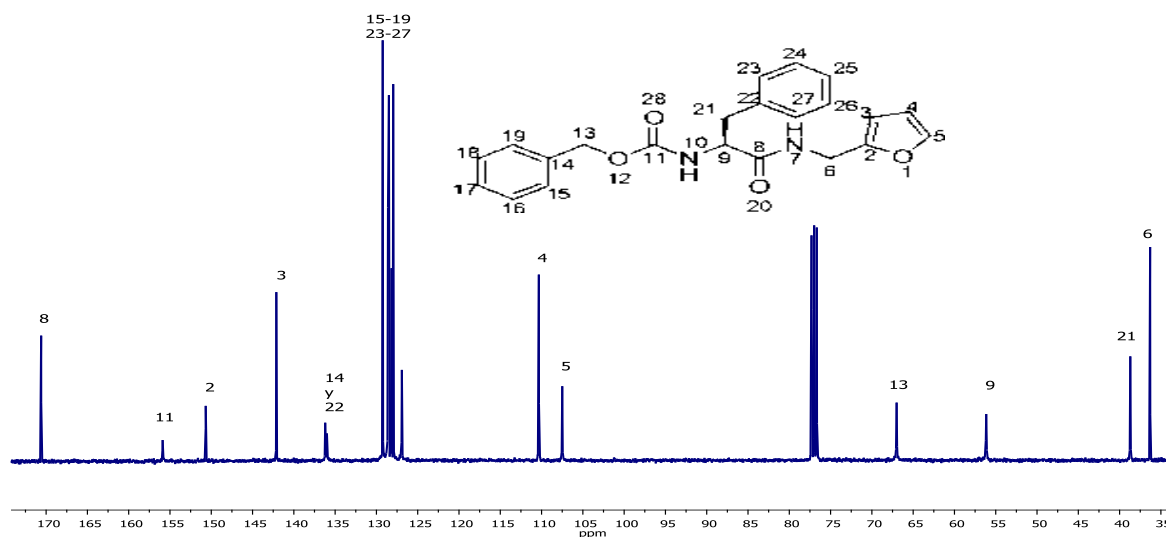


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **1**.

El siguiente objetivo en el proyecto es llevar a cabo la reacción de hidrogenación-hidrogenólisis en un solo paso o “one pot” del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**), a presión atmosférica y utilizando como catalizador Pd/C. Es decir, la reducción del anillo de furano y la eliminación del grupo protector del fragmento de Fen.

En la reacción entre un sustrato quiral y un reactivo aquiral, la diastereoselectividad que se observa se debe a la diferente energía de los estados de transición diastereoméricos y el producto mayoritario provendrá del estado de transición de menor energía (Figura 9).

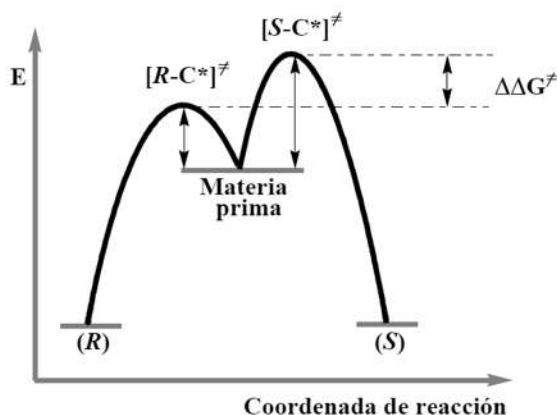
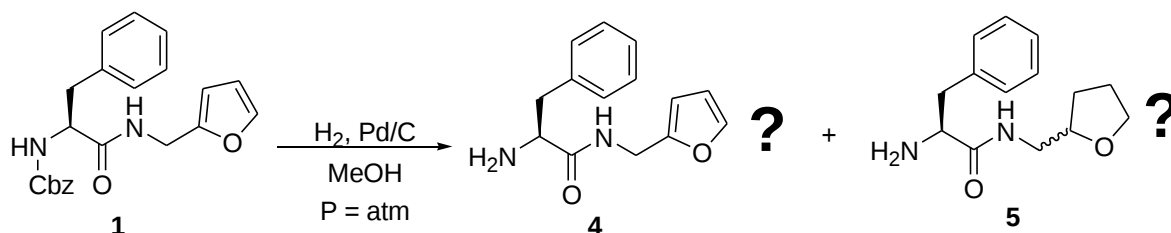


Figura 9. Estados de transición diastereoméricos.

Analizando la estructura del compuesto **1** se puede observar que el sustituyente en el C-2 del anillo de furano es la *L*-fenilalanina (Fen), un aminoácido quiral enantioméricamente puro, por lo que lo podemos considerar un sustrato quiral. La presencia de un centro de quiralidad en el compuesto **1** tiene como consecuencia que las caras del doble enlace entre los carbonos 2 y 3 sean diastereotópicas, por esta razón se espera que la adición de hidrógeno por delante o por detrás del plano del papel sea diferente a 50:50. Además, el grupo bencilo de la Fen es un grupo voluminoso que se espera bloquee importantemente una de las caras diastereotópicas induciendo una mayor selectividad.

La reacción de hidrogenación-hidrogenólisis se llevó a cabo haciendo pasar H_2 gaseoso a una mezcla formada por el aminoacilfurano **1**, Pd/C al 10% (w/w) como catalizador y metanol como disolvente, todo esto a presión atmosférica (Esquema 12).



Esquema 12. Hidrogenación del del *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**).

Después de la filtración y evaporación del disolvente, el crudo de reacción se obtuvo como un aceite denso de color amarillo. En la figura 10 se muestra la comparación de los espectros de RMN de ^1H del crudo de reacción y la materia prima.

En el espectro se muestra la simplificación de las señales a campo bajo, en la región de los hidrógenos aromáticos y la desaparición de la señal en 5 ppm característica del metileno del grupo protector de **1**, lo que indica la desprotección del producto. Además se observa la aparición de 5 señales múltiples entre 1.40 y 2.25 ppm correspondientes al fragmento tetrahydrofuránico lo que nos indica la formación del compuesto hidrogenado **5**. Sin embargo, en el mismo espectro se pueden observar 3 señales a campo bajo: en 7.35 ppm una señal doble de dobles ($J = 2.5, 0.9 \text{ Hz}$), en 6.31 ppm una señal doble de dobles ($J = 3.1, 2.5 \text{ Hz}$) y en 6.18 ppm una señal doble ($J = 3.2 \text{ Hz}$) correspondientes a los hidrógenos H-5, 4 y 3 del heterociclo aromático, respectivamente; lo que hace suponer que en la reacción también se formó el producto **4**, es decir aquel en el que solamente se llevó a cabo la desprotección del grupo amino y se conservó el anillo de furano sin reducir. Adicionalmente se aprecia que en la región comprendida entre 2.5 y 4.2 ppm el patrón de señales es más compleja de lo que se esperaba si solo se tuviera un producto, lo que confirma la presencia de ambos productos.

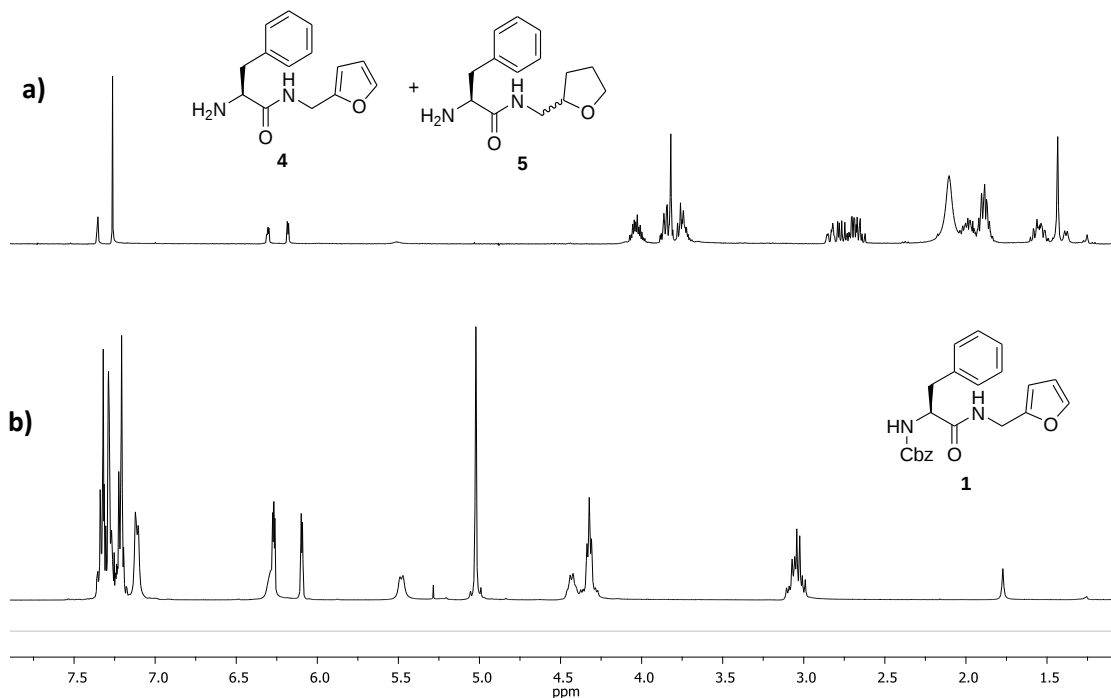
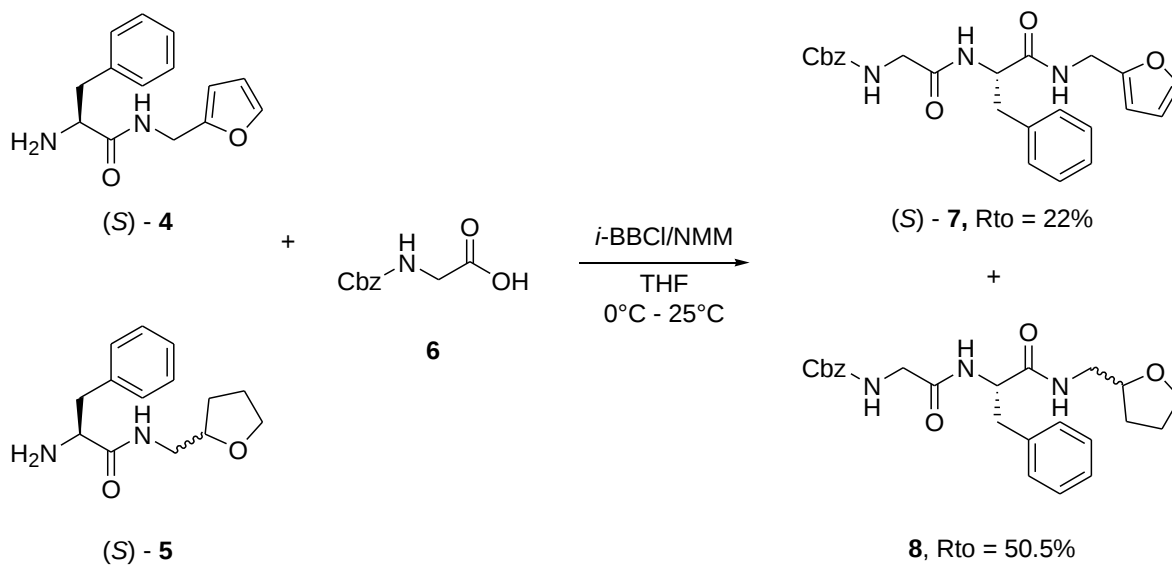


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) a) crudo de reacción b) Compuesto **1**.

Con la finalidad de separar los productos de reacción y debido a que la mezcla de productos se descomponía fácilmente, se optó por preparar un derivado que hiciera más fácil su purificación e identificación. Para tal motivo se prepararon los derivados peptídicos *N*-Cbz-Gli-*L*-Fen-*N*-metilfurano (ZGF-F) (**7**) y *N*-Cbz-Gli-*L*-Fen-*N*-metiltetrahidrofurano (ZGF-THF) (**8**) como se muestra en el esquema 13. La reacción se efectuó por medio de la condensación intermolecular entre la glicina (Gli) *N*-protegida **6** y la mezcla de los compuestos **4** y **5**, promovida por *i*BBCl como activante del grupo carbonilo, *N*-metilmorfolina (NMM) como base y como disolvente THF.



Esquema 13. Formación de los compuestos ZGF-F **7** y ZGF-THF **8**.

De la mezcla de reacción se obtuvieron los compuestos **7** y **8**, los cuales fueron separados por cromatografía en columna. El compuesto **7** se obtuvo con un rendimiento del 22%, en forma de cristales de color blanco con punto de fusión de $90-96^{\circ}\text{C}$ y la estructura del compuesto se asignó por RMN de ^1H y de ^{13}C .

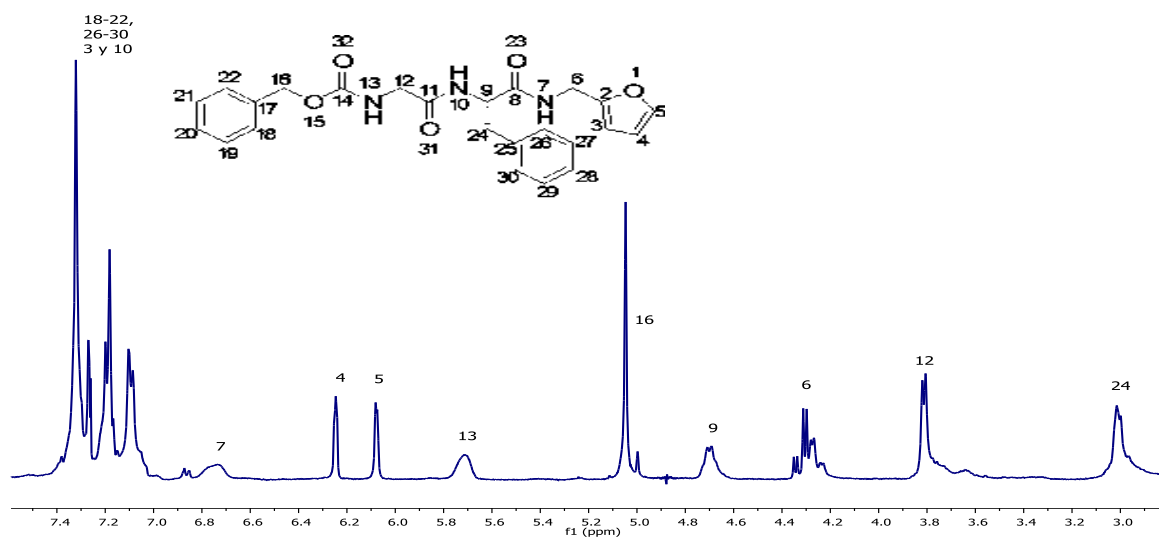


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de ZGF-F, **7**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figuras 11) se observa entre 7.00 y 7.40 ppm una señal múltiple que integra para doce hidrógenos asignada a los hidrógenos aromáticos 18-22, 26-30, el protón de amida H-10 y el hidrógeno 3 del anillo de furano. En 6.74 y 5.71 ppm se observan dos señales simples anchas correspondientes a los hidrógenos de amida 7 y 13, respectivamente. En 6.25 y 6.08 ppm una señal doble de dobles y una señal doble de dobles ($J = 2.2, 2.2$ y 2.8 Hz, respectivamente) asignados a los hidrógenos 5 y 4 del anillo de furano, también se observa una señal doble en 3.81 ppm ($J = 5.4$ Hz) asignada al metileno 12 de la Gli. El resto de las señales coinciden con las descritas anteriormente para el fragmento de la *L*-Fen.

Para comprobar la pureza enantiomérica del compuesto **7** se realizó la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral ChiralPak AD-H y como fase móvil un sistema de disolventes hexano/isopropanol 8:2 y un flujo de 1.5 mL/min (Figura 12). El cromatograma muestra un solo pico a un tiempo de retención de 8.05 min lo que indica la presencia de un solo enantiómero de **7**.

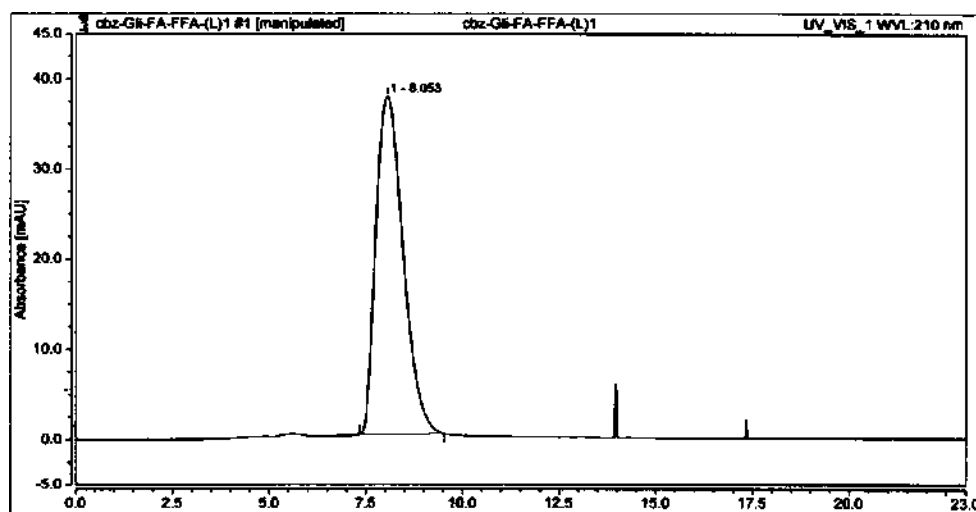
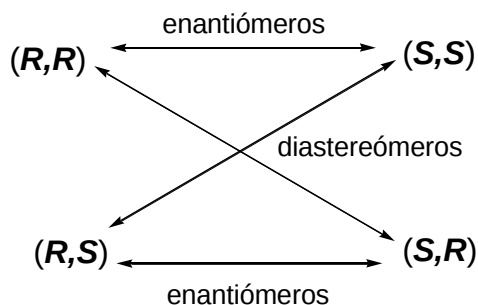


Figura 12. Cromatograma de HPLC del compuesto **7**.

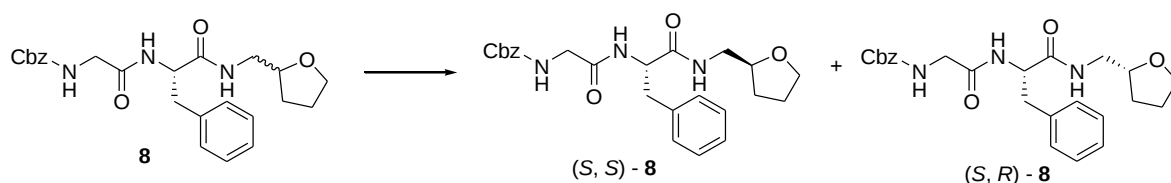
Por otra parte, el compuesto **8** se obtuvo con un rendimiento del 50.5 %, en forma de cristales de color blanco con punto de fusión de 58-64 °C.

En la reacción de hidrogenación del anillo de furano se forma un nuevo carbono estereogénico, se esperaría que el compuesto **8** presentará cuatro estereoisómeros: dos diastereómeros y sus respectivos enantiómeros (Esquema 14).



Esquema 14. Estereoisómeros posibles en compuestos con 2 centros quirales.

No obstante, como partimos de una materia prima quiral enantioméricamente pura y de configuración *S*, la relación de estereoisómeros se reduce a dos posibilidades: la formación del diastereómero *S,R* y el *S,S* (Esquema 15). Además como se mencionó anteriormente la presencia de un centro de quiralidad en el compuesto **1** tiene como consecuencia que las caras del doble enlace entre los carbonos 2 y 3 sean diastereotópicas, por esta razón se espera que la adición de hidrógeno al anillo de furano haya sido diastereoselectiva.



Esquema 15. Diastereómeros del compuesto **8**.

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.¹⁹ Como se observa en la figura 13, esto no fue posible debido a que las señales

correspondientes a cada estereoisómero se translanan haciendo imposible la determinación de la relación diastereomérica (rd).

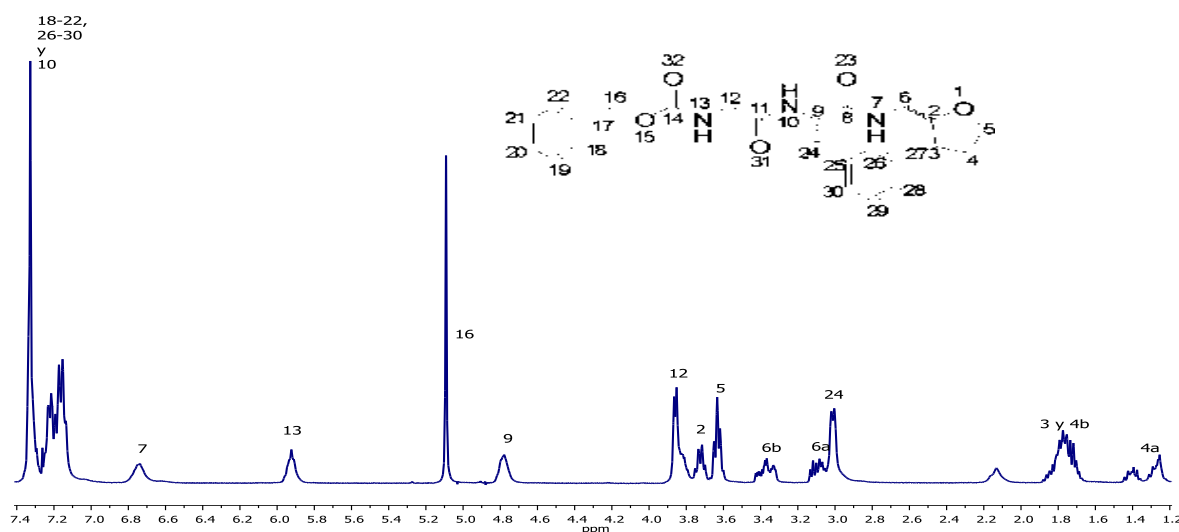


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de ZGF-THF, **8**.

Como no fue posible la determinación de la rd por RMN, esta se hizo por (HPLC) utilizando una columna quiral ChiralPak AD-H y como fase móvil un sistema de disolventes hexano/isopropanol 8:2 y un flujo de 1.5 mL/min. Esta determinación se realizó por medio de la comparación de los cromatogramas del compuesto **8** con el compuesto *rac*-**8** (preparado con la misma metodología descrita para **8**, pero partiendo de la Fen racémica) (Figuras 14 y 15).

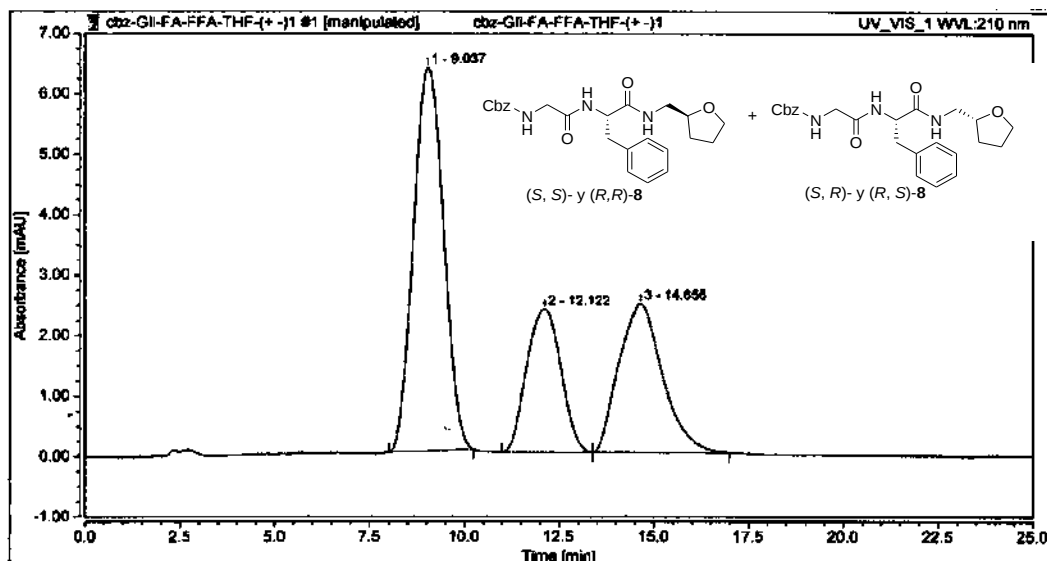


Figura 14. Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-8.

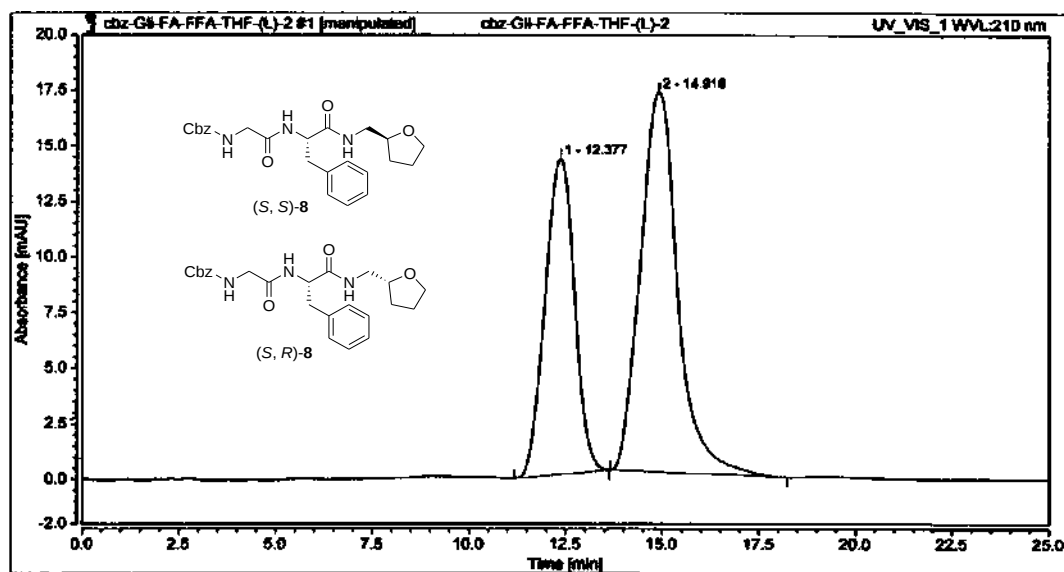


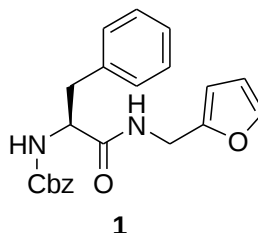
Figura 15. Cromatograma de HPLC del compuesto 8.

Como se observa en la figura 14, el cromatógrama 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.

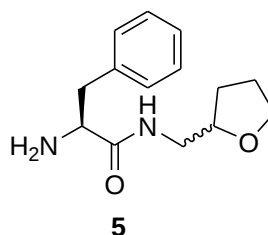
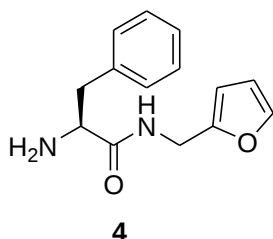
En el cromatógrama de la figura 15 solo se observan dos picos a un tiempo de retención de 12.37 y 14.92 min con una rd de 4:6, mostrando que la inducción 1,5 generada por el carbono quiral de la Fen promueve que la reacción de hidrogenación catalítica del anillo de furano se lleve a cabo con una buena selectividad.

CONCLUSIONES

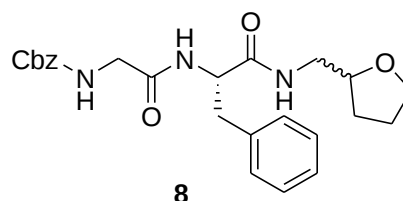
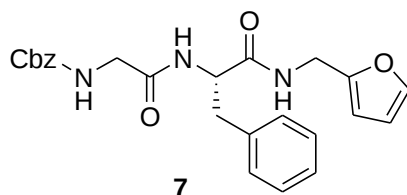
1. Se sintetizó el compuesto *N*-Cbz-*L*-fenilalanil-*N*-metilfurano **1** y se llevó a cabo un análisis minucioso para su identificación inequívoca mediante sus propiedades fisicoquímicas y por RMN.



2. Se realizó la reacción de hidrogenación-hidrogenólisis en un solo paso a presión atmosférica, utilizando como catalizador Pd/C obteniéndose la mezcla de los compuestos **4** y **5**, los cuales no fue posible separar e identificar por RMN.



3. Con la finalidad de separar, purificar e identificar los productos de la hidrogenación se prepararon los derivados **7** y **8**, con lo que se demostró la preferencia en la formación del producto de la hidrogenación-hidrogenólisis **5** sobre el producto de *N*-desprotección **4**, en una relación 7:3.



4. La reacción de hidrogenación se realizó con una diastereoselectividad 6:4 y los productos obtenidos se obtuvieron enantioméricamente puros.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

El material de laboratorio utilizado se lavó, se enjuagó con isopropanol y se secó en la estufa por 24 horas. Los reactivos disolventes utilizados se destilaron en el laboratorio.

La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice 70-230 Mesh 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).

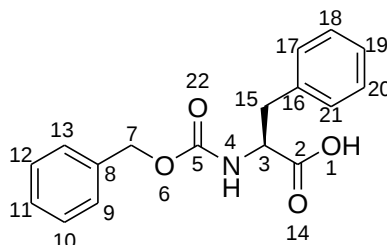
N-Protección de aminoácidos con cloroformiato de bencilo (CbzCl)

En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1 eq del aminoácido libre 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 1 lavado con CH₂Cl₂ (50 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH de 4. Posteriormente, el producto se extrajo con AcOEt (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*-*L*-Fenilalanina (2)



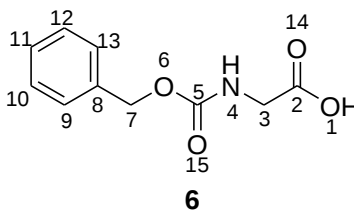
2

Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos se colocaron 0.500 g (3.026 mmol) de *L*-Fenilalanina, y 0.470 mL de CbzCl (0.568g, 3.329 mmol), se obtuvo un aceite incoloro el cual fue purificado por medio de cristalización en un sistema de CH₂Cl₂/Hexano. Se obtuvieron 0.360 g de cristales blancos de un punto de fusión de 100 °C, de los cuales se calculó un rendimiento de reacción del 40%.

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

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

IR ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3322, 3031, 1694, 1604, 1527, 1454.

Cbz-*N*-Glicina, (6)

Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos 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 producto como cristales blancos, con un rendimiento del 88.5 %.

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 ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3324, 3031, 2967, 1723, 1710, 1692, 1678, 1467.

Reacción de acoplamiento vía anhídridos mixtos

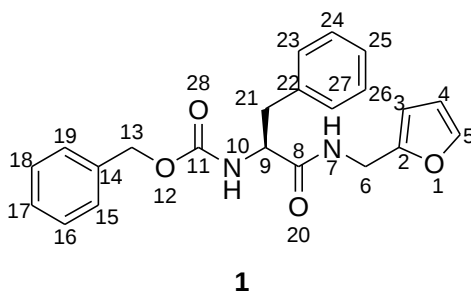
En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se suspendieron 1.1 equivalentes de la amina en tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se trató con 1.2 equivalentes de NMM, dejando en agitación durante 1 hora.

En otro matraz balón provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y baño de hielo, se colocó 1 equivalente del aminoácido *N*-protegido disuelto en THF, esta solución se trató con 1.1 equivalentes de NMM; posteriormente se añadieron 1.12 equivalentes de cloroformiato de isobutilo (*i*-BBCI) al 0.2 M en THF; la mezcla de reacción se dejó en agitación por 10 minutos. Transcurrido el tiempo se le adicionó gota a gota la mezcla que contiene la amina (aproximadamente 90 minutos de

adición), una vez terminada la adición se dejó en agitación una hora en baño de hielo y toda la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se lavó con HCl al 10% (1 x 50 mL), agua (2 X 50 mL), solución saturada de NaHCO₃ (2 X 50 mL) y agua (2 X 50 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida.

***N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano, (1)**



De acuerdo con el método de acoplamiento descrito anteriormente se colocaron 0.200 g de Cbz-*N*-*L*-Fen **2** (0.668 mmol), disueltos en 3.34 mL de THF, la mezcla de reacción se trató con 0.08 mL de NMM (0.743 g, 0.735 mmol) y una solución de 0.10 mL de *i*-BtCl (0.102 g, 0.748 mmol) en 3.74 mL de THF; a esta mezcla se le agregó una solución compuesta por 0.07 mL de furfuril amina **3** (71.4 mg, 0.735 mmol) disuelta en 3.70 mL de THF, la cual se trató con 0.09 mL de NMM (0.802 mmol). Se obtuvieron 0.214 g (85% de rendimiento) del producto puro en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 120-124 °C, con un *R_f* de 0.4 (AcOEt/Hexano, 1:1).

$[\alpha]_D = -11.82^\circ$ (c = 10, MeOH).

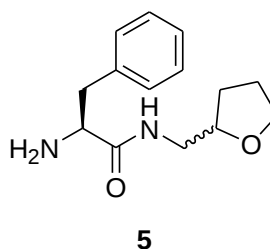
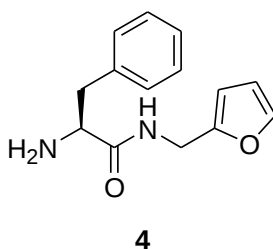
^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.02 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H, H-21), 3.08 (dd, $J = 6.4, 13.2$, Hz, 1H, H-21) 4.26 – 4.32 (2dd, $J = 5.6, 13.5$ Hz, 2H, H-6), 4.43 (dd, $J = 6.9, 7.3$ Hz, 1H, H-9), 5.02 (2d, $J = 13.4$ Hz, 2H, H-13), 5.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 6.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-5), 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).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 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).

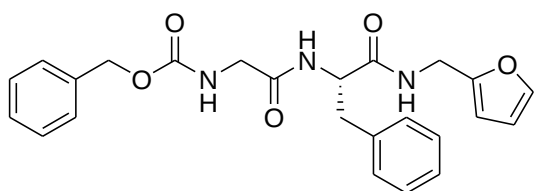
IR $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3310, 3255, 3030 2945, 2924, 1702, 1648, 1585, 1498.

Hidrogenólisis del *N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (1)

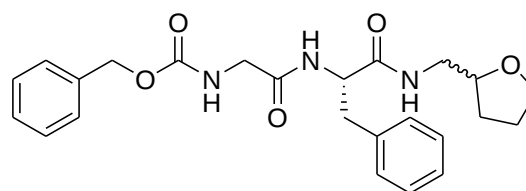
En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocaron 0.150 g de *N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano disueltos en 22.5 mL de MeOH, se le añadió a la mezcla 0.015 g de Pd/C al 10% (w/w). Esta mezcla se saturó con hidrógeno gas y se dejó reaccionar por 3 horas a presión atmosférica. Terminada la reacción se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se concentró en rotavapor a presión reducida para eliminar el disolvente. El crudo de reacción se obtuvo como un aceite denso de color amarillo correspondiente a la mezcla de los compuestos **4** y **5**, los cuales se llevaron a la siguiente reacción sin purificar.



***N*-Cbz-Gli-*L*-Fen-*N*-metilfurano (7) y *N*-Cbz-Gli-*L*-Fen-*N*-metiltetrahidrofurano (*S,R*)-8 y (*S,S*)-8.**



7

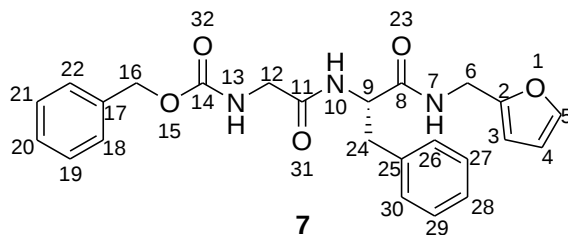


8

De acuerdo con el método de acoplamiento vía anhídridos mixtos, se colocaron 0.090 g de Cbz-*N*-Gli (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*-BBrCl (66 mg, 0.483 mmol) en 2.41 mL de THF; a esta mezcla se le agregó una solución compuesta por 0.105 g de mezcla de los compuestos **4** y **5** (0.431 mmol) disuelta en 2.16 mL de THF, la cual se trató con 0.06 ml de NMM (0.517 mmol).

La mezcla de reacción se purificó a través de una cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 9:1 de Hex/AcOEt (para separar las impurezas presentes en la mezcla), posteriormente a una polaridad 2:8 Hex/AcOEt. De las fracciones de polaridad 1:1 se obtuvo un producto en forma de cristales blancos, identificado como Cbz-*N*-Gli-Fen-*N*-metilfurano **7**, con un rendimiento del 22% (0.038 g) y un punto de fusión de 90-96 °C.

$[\alpha]_D = -13.43^\circ$ ($c = 3$, MeOH)



7

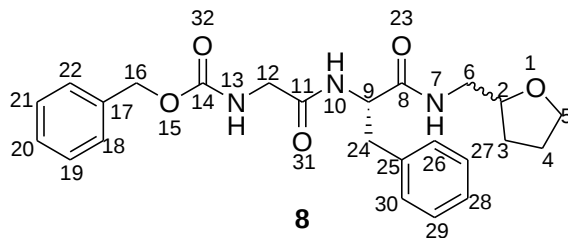
^1H RMN. (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.01 (m, 2H, H-24), 3.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-12), 4.29 (2dd, $J = 5.2, 5.7, 15.5$ Hz 2H, H-6), 4.70 (m, 1H, H-9), 5.02 (s, 2H, H-16), 5.71 (sa, 1H, H-13), 6.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 6.25 (dd, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 6.74 (sa, 1H, H-7), 7.02 – 7.37 (m, 12H, H's 18-22, 26-30, H-3, H-10).

^{13}C RMN. (CDCl_3 , 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 $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3292, 3064, 3033, 2971, 1706, 1647, 1514.

De la polaridad 2:8 se obtuvieron 0.088 g (50.5 % de rendimiento) del segundo compuesto en forma de cristales de color blanco, identificado como la mezcla diastereomérica de Cbz-*N*-Gli-Fen-*N*-metiltetrahidrofurano (*S,S*)-**8** y (*S,R*)-**8**, el cual presenta un punto de fusión de 58-64 °C y una rd 6:4.

$[\alpha]_{\text{D}} = -10.97^\circ$ ($c = 10$, MeOH).



^1H RMN. (CDCl_3 , 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 (a, 1H, H-13), 6.74 (a, 1H, H-7), 7.14-7.38 (m, 11H, H's 18-22, 26-30, H-9).

^{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).

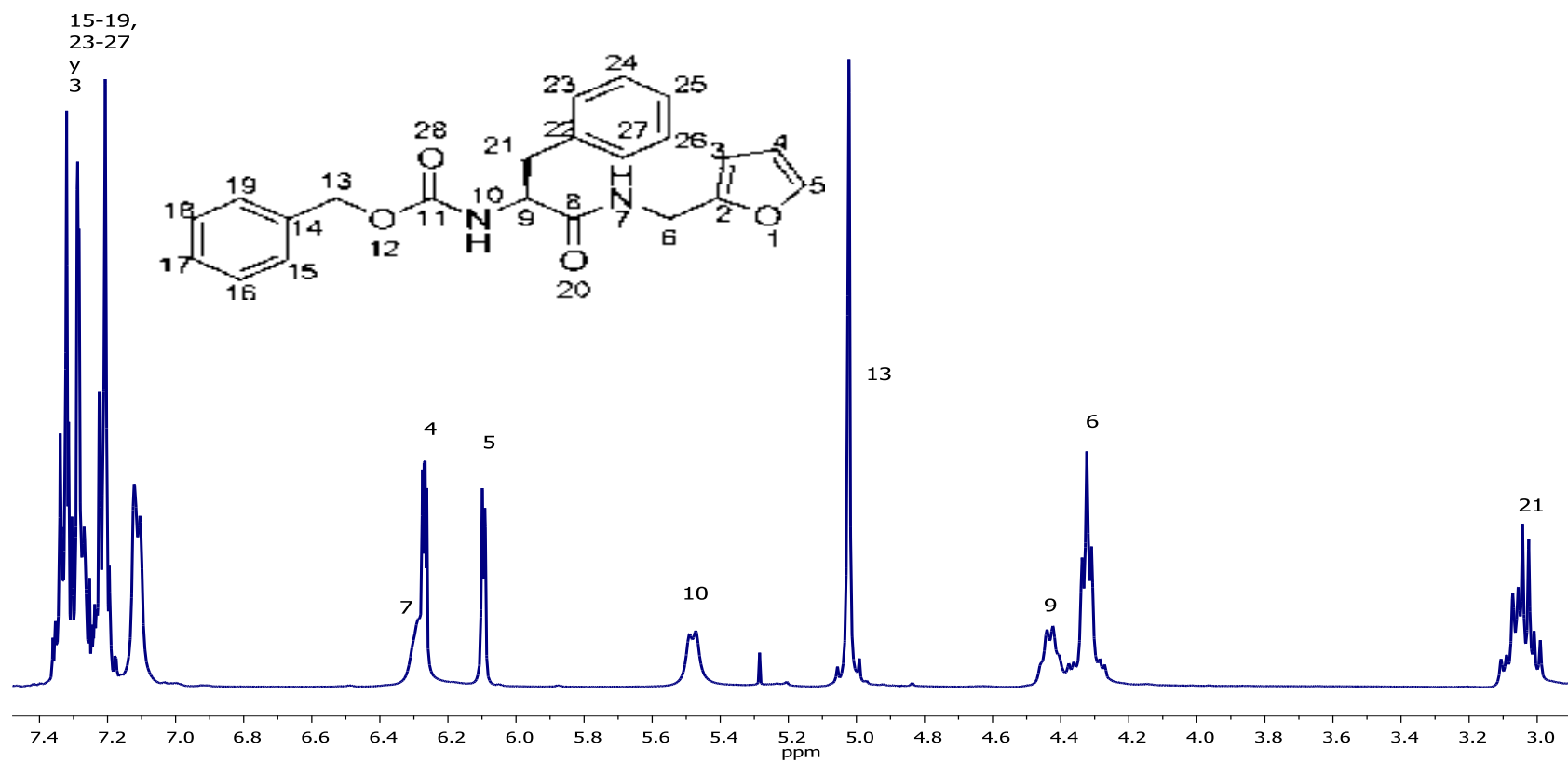
IR $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3296, 3062, 2927, 2853, 1693, 1645, 1537, 1497, 1276.

BIBLIOGRAFÍA

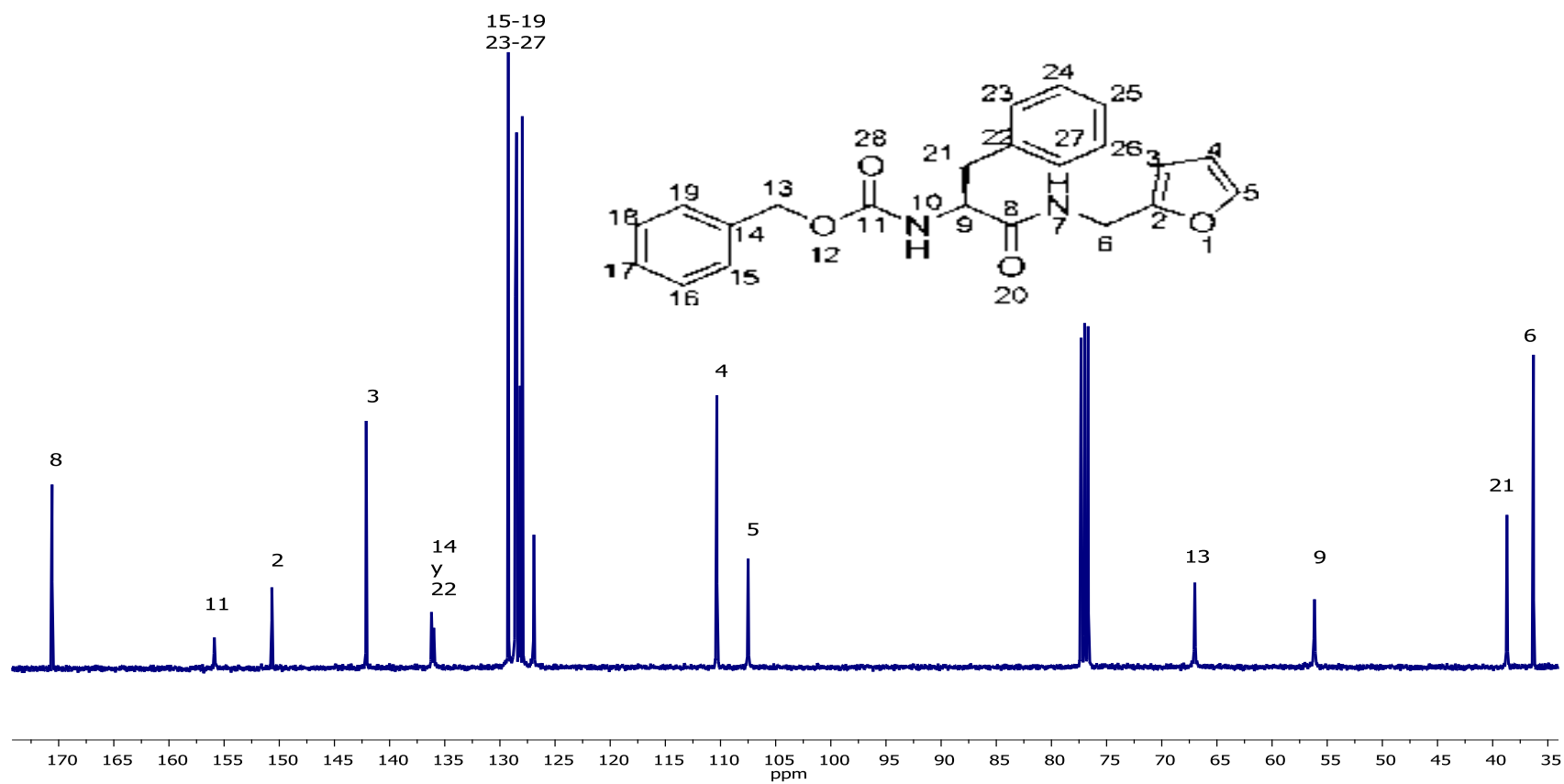
1. Joule J.A., Mills K., *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, **2007**. Ed. Blackwell Science
2. Joule J.A., Mills K., *Heterocyclic Chemistry* **2010**, 5ª. Edición, Blackwell Publishing Ltd.
3. Sainsbury M., *Heterocyclic Chemistry*, **2001**. Ed. Royal Society of Chemistry. Exeter
4. <http://www.ecured.cu/index.php/Furano>
5. <http://digital.csic.es/bitstream/10261/23899/1/AUL-1971-9-5.pdf>
6. Averbek, D. *Photochem. Photobiol.* **1989**, 50, 859.
7. Perez, M. C.; Cordero de Troconis, M.I. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **2001**, 46, 113-119.
8. Sung, W. S., Jung, H. J., Park, K. K., Lee, I.-S., & Lee, D. G. *Science Direct*, **2007**, 586.
9. Jiménez, J.C.; Giral, E.; Albericio, F., *Ann. R. Soc. Esp. Quím.*, **2004**, 10.
10. G.C. Barrett, D.T. Elmore. *Amino Acids and Peptides*, Cambridge, **1998**.
11. Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Ed. Springer-Verlag, 1ra. edición, **1999**.
12. Bird, C. W.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 335–340.
13. Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 357–363.
14. Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5194–5197.
15. Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spindler, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4133–4135.
16. Fraile, J. M.; García, N.; Herrerías, C. I.; Martín, M.; Mayoral, J. A. *ACS Catal.* **2012**, 2, 56–64.
17. Nakagawa, Y.; Tamura, M.; Tomishige, K. *ACS Catal.* **2013**, 3, 2655–2668.

18. 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**.
19. Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, Colegio Nacional. México, D.F., **2007**.

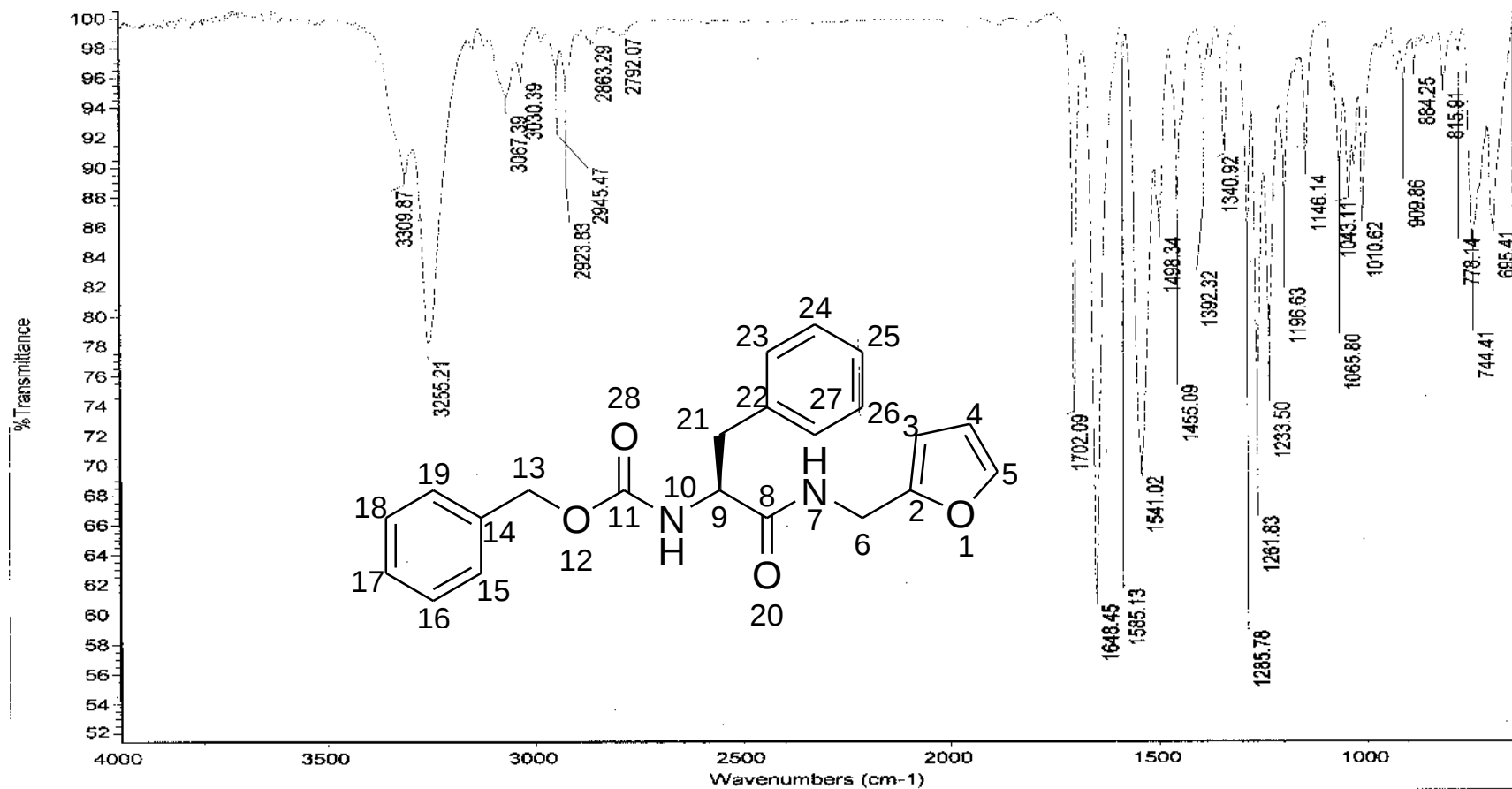
ANEXOS



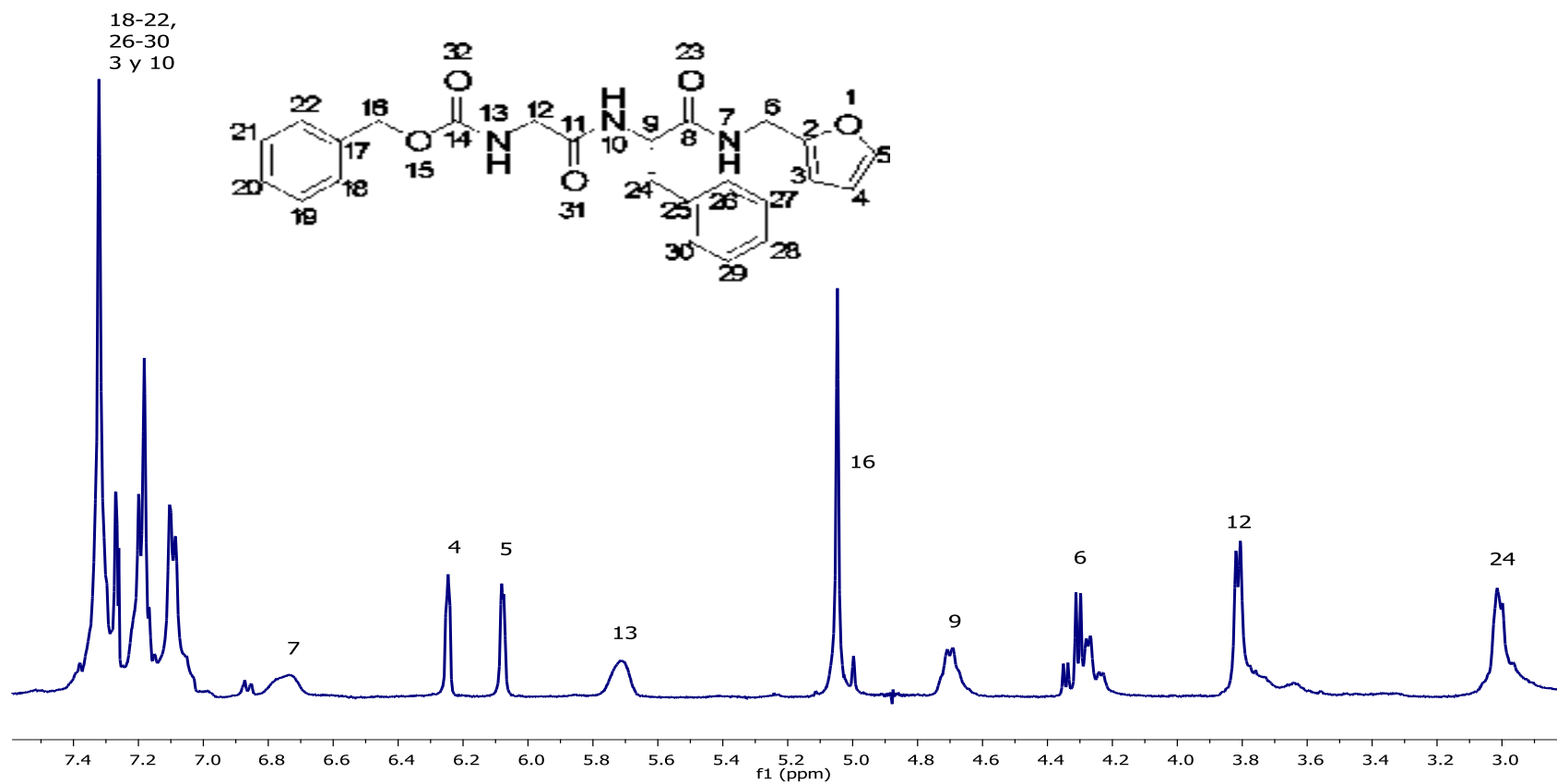
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del *N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**), CDCl_3 .



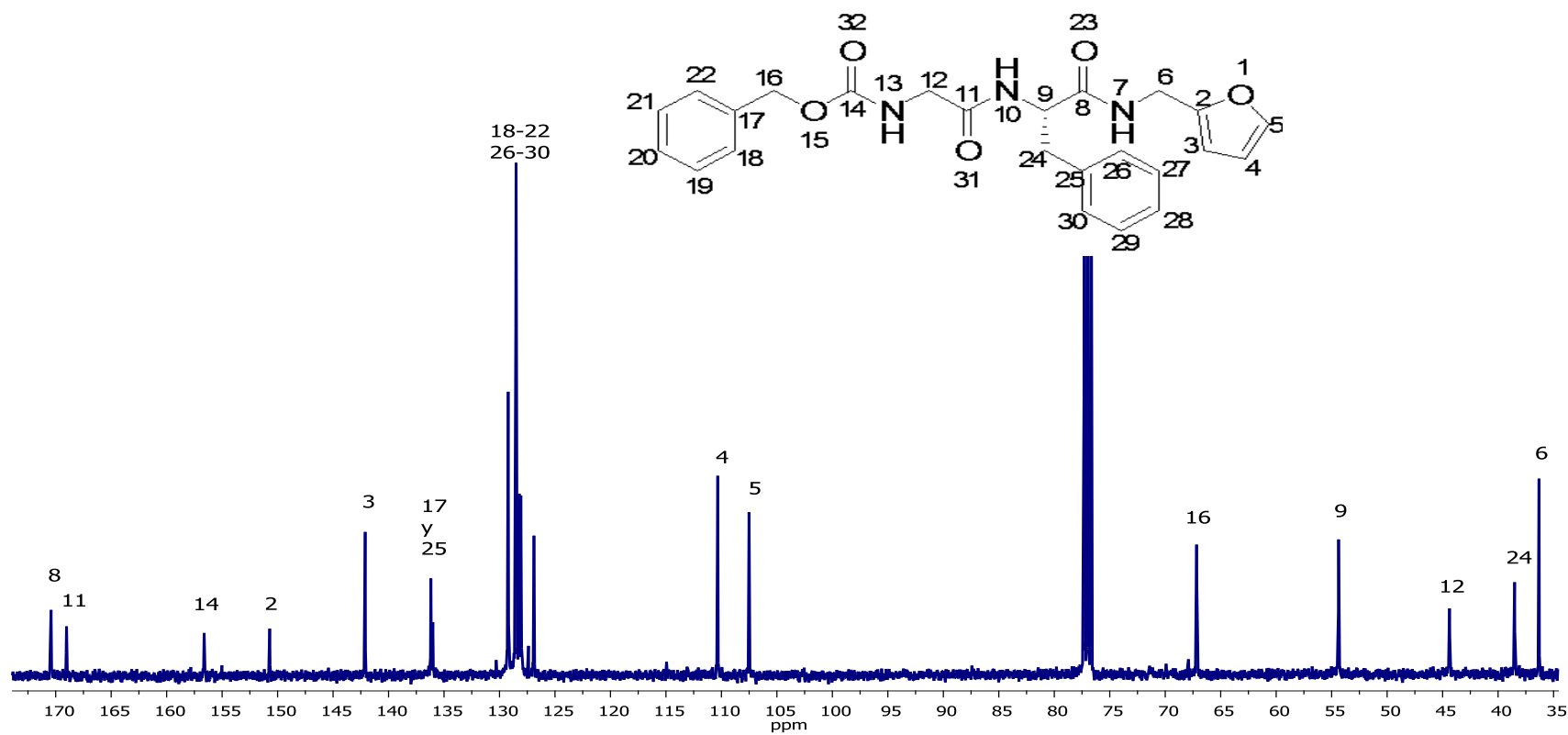
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del *N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (**1**), CDCl₃.



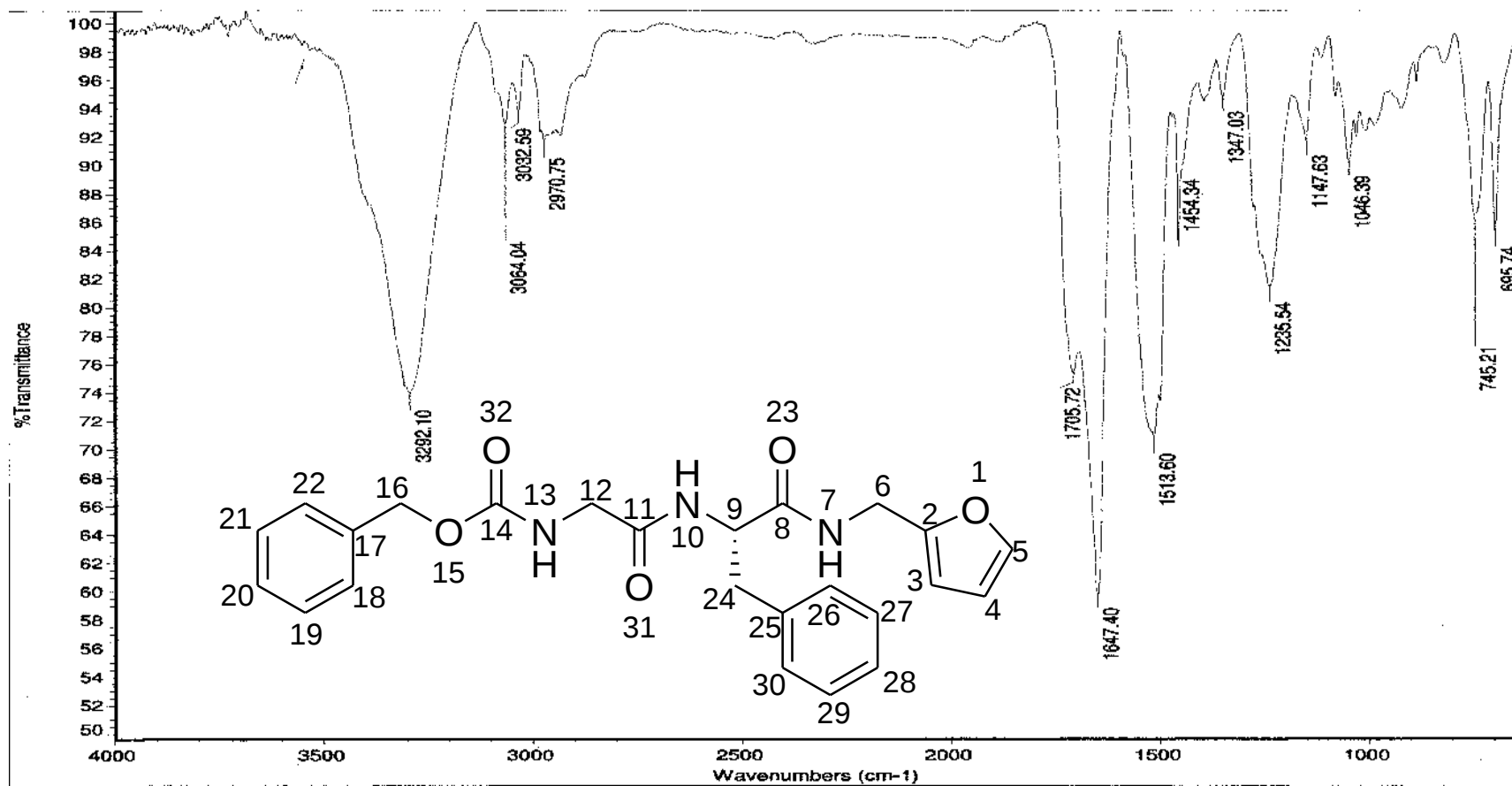
Espectro de IR del *N*-Cbz-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (1).



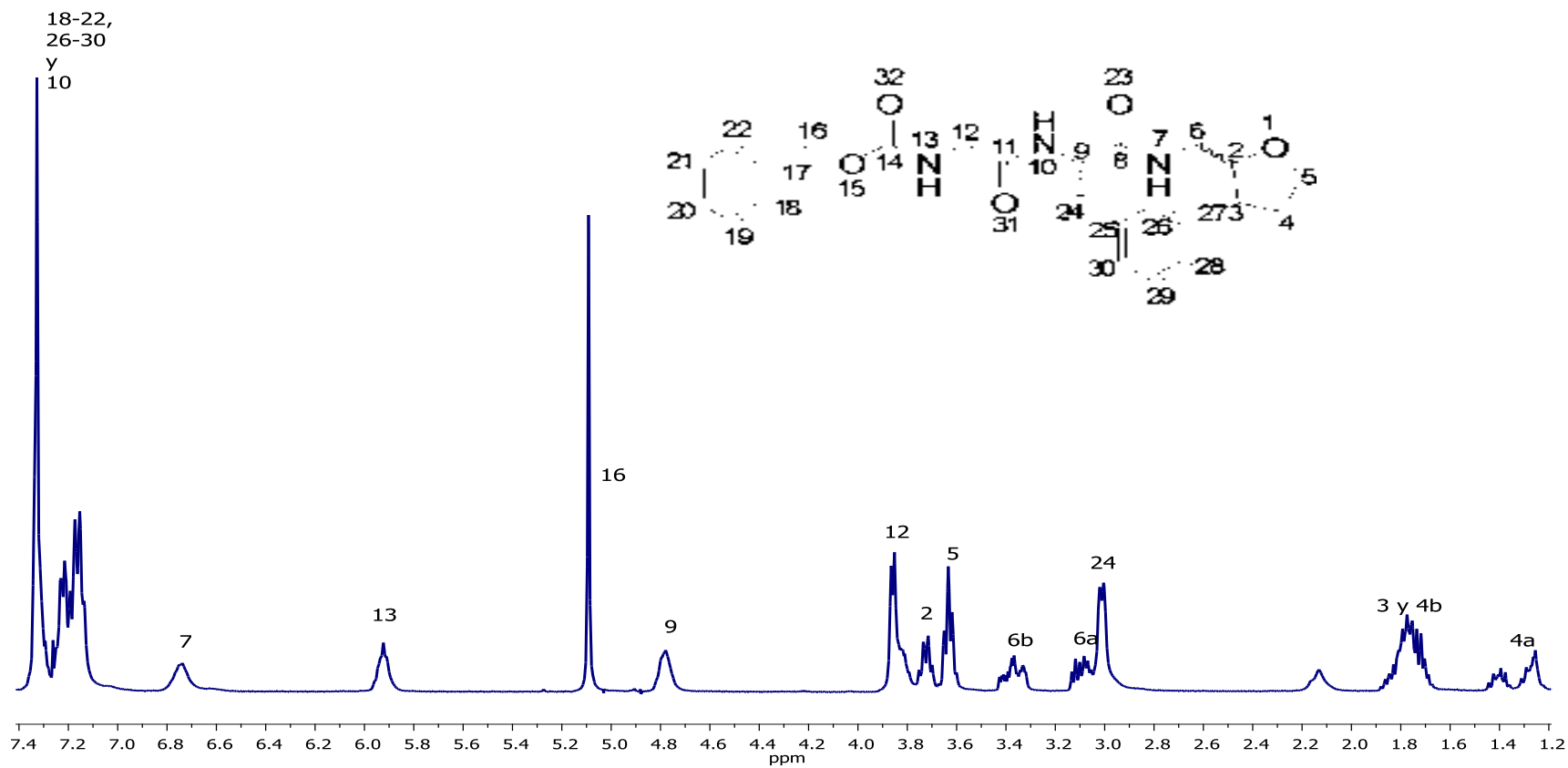
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (**7**), CDCl_3 .



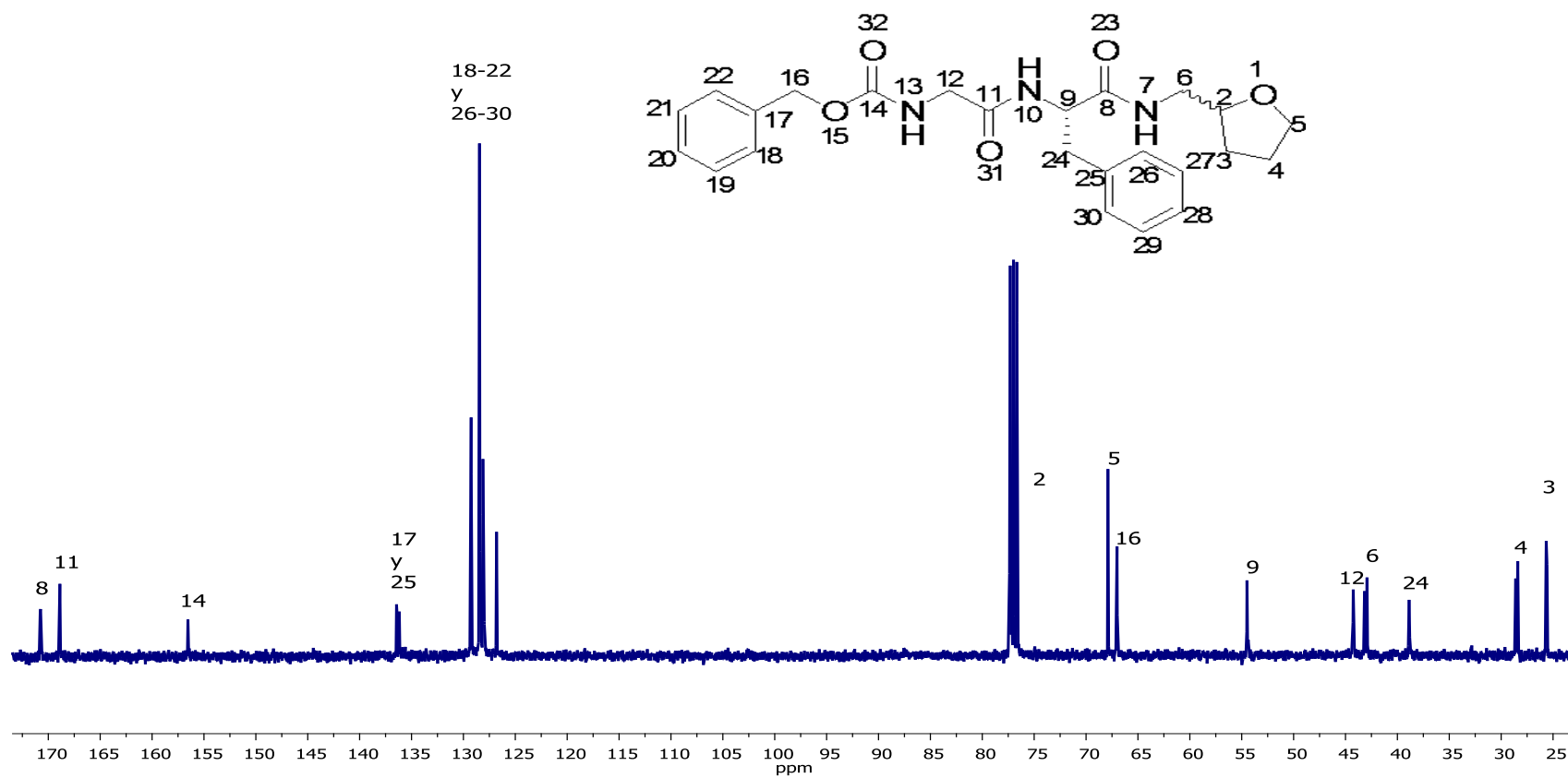
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (**7**), CDCl_3 .



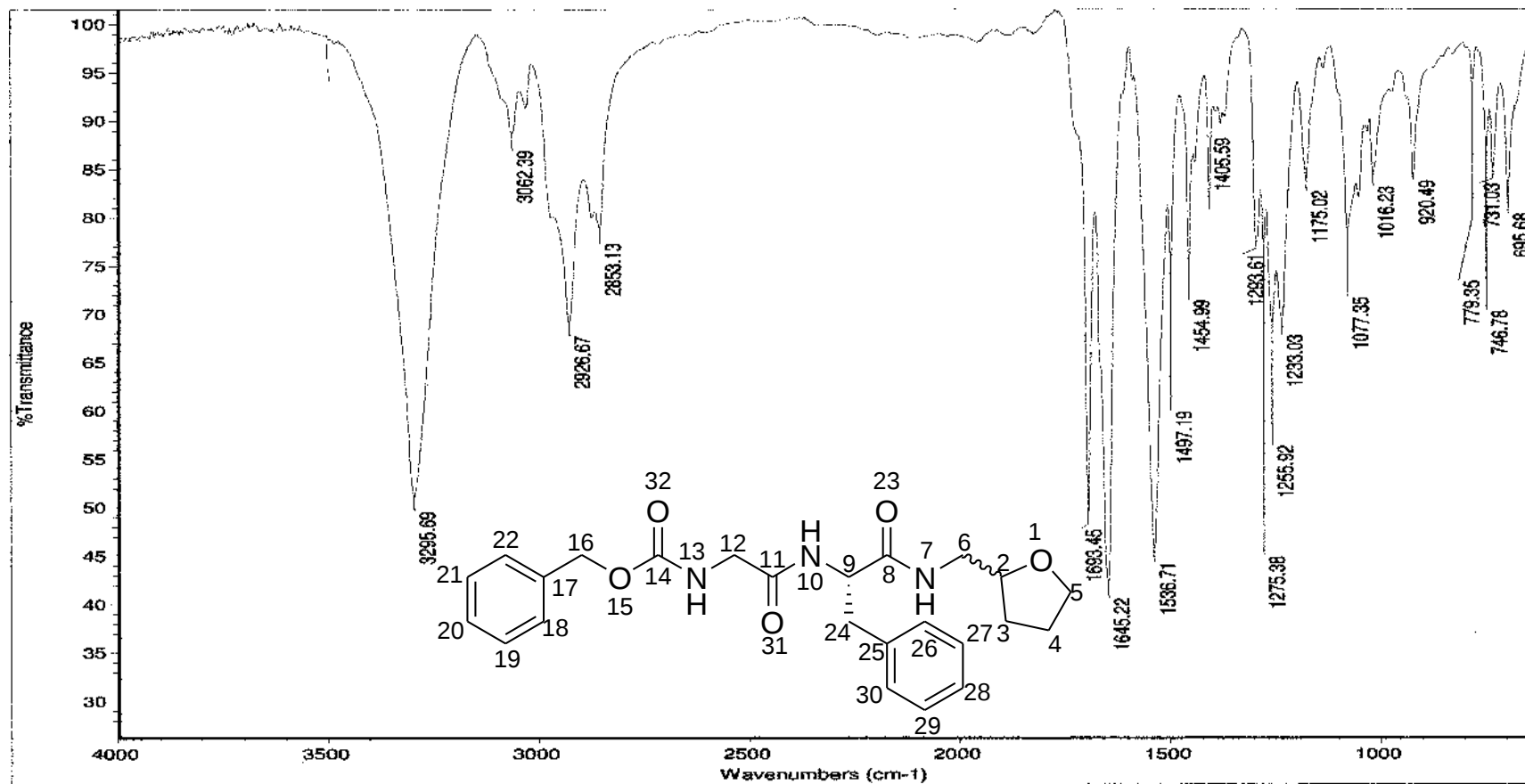
Espectro de IR del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metilfurano (7).



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metiltetrahydrofurano (**8**), CDCl_3 .



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metiltetrahidrofurano (**8**), CDCl_3 .



Espectro de IR del *N*-Cbz-Glicin-*L*-Fenilalanil-*N*-metiltetrahydrofurano (**8**).