



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

“FORMACIÓN ESTEREOSELECTIVA DE ENLACES C-C, CATALIZADA
POR PÉPTIDOS EN PRESENCIA DE SALES METÁLICAS”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

JULIO ANTONIO ESPINOSA CHÁVEZ

ASESORA DE TESIS:

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO
DOCTORA EN CIENCIAS

Morelia , Michoacán Julio 2013.



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS

“Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay otros que luchan muchos años y son muy buenos. Pero hay quienes luchan toda la vida, esos son los imprescindibles ”

Bertolt Brecht.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco y se realizó con financiamiento del proyecto 131812 de Ciencia Básica aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y del proyecto 2.34 de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC).

Para la realización de esta tesis se contó con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con el número becario 264406.

- ✧ Parte del presente proyecto se presentó en el 46° Congreso Mexicano De Química y 30° Congreso Nacional De Educación Química, realizado en Querétaro Qro., Del 10 al 14 de Septiembre, 2011.
- ✧ 7 Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y Primer Encuentro de Tesistas y Beneficiarios del Programa de Becas-Tesis CONACyT-CECTI celebrado del 30 al 31 de octubre del 2012 en Morelia Mich.

DEDICATORIA

¡No sé si sus pasos me encontraron o yo fui quien se dirigió a ellos!

De este modo dedico esta tesis, al diario caminar de todas y cada una de las personas que a lo largo de mi vida me han brindado apoyo, consejo, y aliento para no desfallecer en los momentos difíciles,

a quienes han disipado con una sonrisa, cielos intempestivos,

a quienes con una palabra brindaban elocuencia a mis días,

a quienes me dieron vida y me llenaron de ella.

No agradeceré a Dios

pues se que Dios estuvo

en todas las personas

que ha puesto en mi

camino.....

AGRADECIMIENTOS

Doy las gracias principalmente a la Doctora Judit Araceli Aviña verduzco, quien deposito su confianza y me dio apoyo para emprender este proyecto, abriéndome las puertas al campo de la investigación. Con un gran cariño quiero agradecer a mis mis padres y hermanos quienes me han puesto las herramientas necesarias para poder alcanzar mis metas en la vida. Agradezco a mi esposa por motivarme a seguir adelante y por darme una nueva luz en mis días, agradezco de igual forma a mi hijo por quien de ahora en adelante la vida cobrara un nuevo sentido. A mis amigos tanto de laboratorio como los de fuera quienes siempre me escucharon y han pasado conmigo ya algunos días.

Gracias a la vida, pues con ella se han abierto toda esta serie de posibilidades y doy gracias a por haber puesto en mi camino a todas estas personas.

RESUMEN

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés por sintetizar compuestos ópticamente puros, guiando al desarrollo de nuevas estrategias que permitan obtener excesos enantioméricos altos. En base a esta necesidad, en el presente proyecto se sintetizó y evaluó la eficiencia catalítica en reacciones de condensación aldólica de organocatalizadores basados en distintos péptidos, en especial derivados de prolina, debido a sus antecedentes en los que se pone de manifestó su eficacia como microenzima, y su desempeño como aldolasa tipo I.

Los péptidos al poseer grupos funcionales con pares de electrones libres pueden unirse a metales de transición, originando compuestos organometálicos, los cuales son formados por la donación de un par de electrones libres al metal. Dichos compuestos pueden ser considerados como un puente de unión entre la química orgánica y la química inorgánica, originando la química organometálica, rama que en los últimos años ha cobrado gran importancia, debido a que muchos compuestos organometálicos han sido usados eficazmente para desempeñar diversos tipos de funciones en reacciones orgánicas. Es por ello, que otra vertiente estudiada dentro del presente proyecto, fue evaluar la actividad catalítica de los distintos péptidos en presencia de distintas sales metálicas.

Otra vertiente estudiada dentro del presente proyecto fue implementar el uso de métodos computacionales, con la finalidad de corroborar los resultados obtenidos de manera experimental en la catálisis.

ABSTRACT

In recent years there has been great interest in the preparation of optically pure compounds, leading to the development of new strategies to obtain high enantiomeric excesses. In this context, the aim of this project was the synthesis and catalytic evaluation of different proline-based peptides. Proline has been widely used as an organocatalyst due its particular chemical structure, which confers it some particular features that makes it behave as type I aldolase.

As peptides possess functional groups with free electron pairs, they can bind to transition metals, creating organometallic compounds, which are formed by the donation of a lone pair of electrons to the metal. Such compounds can be considered as a bridge between the organic chemistry and inorganic chemistry, which gives rise to organometallic chemistry, scope than in the last years has become very important, because many organometallic compounds have been used effectively to perform various types of functions in organic reactions. Therefore, another aspect studied within this project was to evaluate the catalytic activity of the various peptides in the presence of various metal salts.

Another aspect studied within this project was the implementation of the use of computational methods, in order to confirm the results experimentally obtained in the catalysis essays carried out.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Abreviaturas y símbolos.....	9
Introducción.....	11
Sales metálicas como ácidos de Lewis.....	18
Antecedentes.....	19
Reacción aldólica enantioselectiva.....	19
Organocatálisis.....	19
Aminocatálisis.....	20
Química computacional en catálisis asimétrica.....	23
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	26
Justificación.....	27
Metodología.....	28
Discusión de resultados.....	30
Síntesis de los <i>L</i> - α -dipéptidos.....	30
Evaluación catalítica.....	37
Cálculos computacionales	49
Conclusiones.....	57
Parte experimental.....	59
Bibliografía.....	77

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

Ala	Alanina
Å	Amstrongs
aa	Aminoácido
AcOEt	Acetato de etilo
Bi	Bismuto
Cat.	Catalizador
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
<i>i</i> -BBCl	Cloroformiato de isobutilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente químico
Phe	Fenilalanina
gr	Gramo
°C	Grados Celsius
GP	Grupo protector
NO ₂	Grupo nitro
h	Hora (s)
Hex.	Hexano
Hz	Hertz
HPLC	High-performance liquid chromatography
Ir	Iridio
ⁱ PrOH	Isopropanol
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mmol	Milimol
N	Normalidad

w/w	Relación peso-peso
p.f.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbón activado
pH	Potencial de hidrógeno
<i>p-</i>	<i>para</i>
ppm	Partes por millón
Pro	Prolina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rd	Relación diasteromérica
E. rel	Energía relativa
Rto.	Rendimiento químico
s	Señal simple
TEA	Trietilamina
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina
THF	Tetrahidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente

INTRODUCCIÓN

La química de las moléculas orgánicas, al estar basada en el átomo de carbono, presenta una notable peculiaridad; puesto que un átomo de carbono puede estar unido a cuatro sustituyentes, los cuales están dispuestos en el espacio en los vértices de un tetraedro, una molécula en la cual estos cuatro sustituyentes son diferentes puede existir en dos formas, denominadas *enantiómeros*, que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de estos cuatro sustituyentes.^{1,2,3,4} Esta propiedad recibe el nombre de *quiralidad*, del griego *kiros* “mano”, ya que los dos enantiómeros de una molécula son uno la imagen especular del otro, no superponibles entre sí (Figura 1).⁵

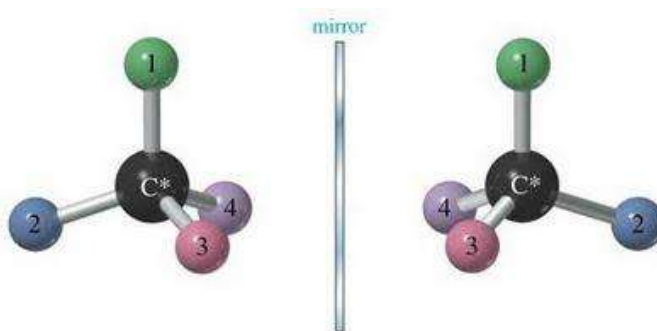


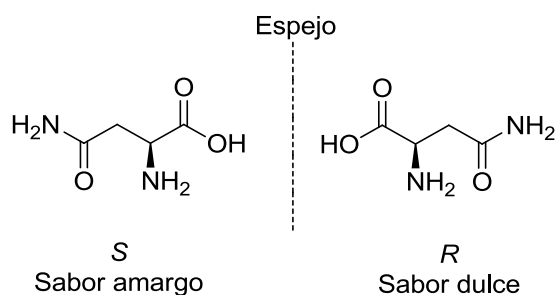
Figura 1. Carbono estereogénico comparado con su imagen especular.

La mayoría de las reacciones clásicas de síntesis orgánica no son capaces de distinguir entre formas enantioméricas de un compuesto, por ello, uno de los primeros métodos desarrollados para la obtención de formas enantioméricamente puras se basaron en la resolución de mezclas racémicas, es decir, en la separación de la mezcla de enantiómeros obtenida al final de la síntesis. El principal inconveniente de este método era que el enantiómero deseado únicamente alcanzaba a ser la mitad del producto obtenido en la síntesis. Una alternativa posteriormente desarrollada, fue usar materiales de partida naturales, que poseyeran la quiralidad deseada, y conservar ésta durante el proceso sintético. Sin embargo, no siempre es posible o rentable utilizar tales fuentes.⁵

Otra estrategia ha sido desarrollar reactivos quirales para diferentes tipos de reacciones, que permitan introducir quiralidad en el producto obtenido, con excesos enantioméricos altos. Un ejemplo de éstas son las reacciones de síntesis asimétrica vía

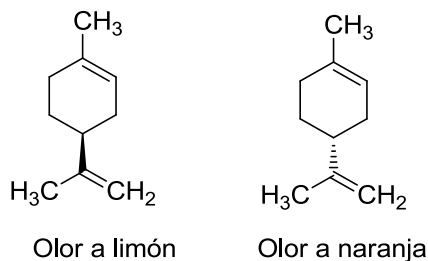
catalizador quiral. En las cuales, la quiralidad no está en el material de partida, sino en la molécula que actúa como catalizador. De esta forma, una sola molécula de catalizador es capaz de “introducir” quiralidad en las moléculas del producto de la reacción.

Un cambio en esta propiedad, “La quiralidad” puede inferir cualidades tan simples y contrastantes; tal es el caso de la asparagina un aminoácido que posee un centro quiral, en el cual, el estereoisómero *R* posee un sabor dulce, mientras que su enantiómero *S* brinda un sabor amargo (Esquema 1).⁶



Esquema 1. Diferencias organolépticas entre la *S*- y *R*-Asparagina.

No obstante, a estas propiedades organolépticas, el olor no queda exento del papel que desempeña la quiralidad sobre las moléculas orgánicas, como ejemplo a este capricho estereoquímico podemos citar el del limoneno, el cual se extrae del aceite de las cáscaras de los cítricos y da el olor característico a los mismos. Este posee un centro estereogénico, por lo tanto existen dos estereoisómeros; el *R*-limoneno y *S*-limoneno los cuales poseen un olor a limón y naranja respectivamente (esquema 2).⁷



Esquema 2. Diferencias organolépticas.

El interés principal de la síntesis asimétrica por sintetizar compuestos quirales enantiopuros radica principalmente en el hecho de que los diferentes enantiómeros ó diastereoisómeros de una molécula poseen habitualmente una actividad biológica diferente, ya que en procesos biológicos es necesaria la orientación espacial específica de la molécula. Un ejemplo claro es la interacción enzima-sustrato en la cual la especificidad de la unión es tan alta que la enzima es capaz de distinguir entre sustratos estereoisoméricos, debido a esto se dice que las enzimas presentan alta estereoespecificidad. La estereoespecificidad puede servir en casos concretos para separar rutas de información, o bien en interacciones fármaco receptor. Un ejemplo a esto es la epinefrina, una hormona y neurotransmisor encargado de aumentar la frecuencia cardiaca contrayendo los vasos sanguíneos, la cual se ancla a receptores adrenérgicos asociados a proteínas G, siendo el responsable del anclaje el carbono estereogénico base de alcohol, puesto que al interactuar con el sitio activo de la enzima, la estereoisomería del enantiómero *R* es la adecuada para formar el complejo enzima-sustrato, induciendo así el efecto farmacológico esperado (Figura 2).

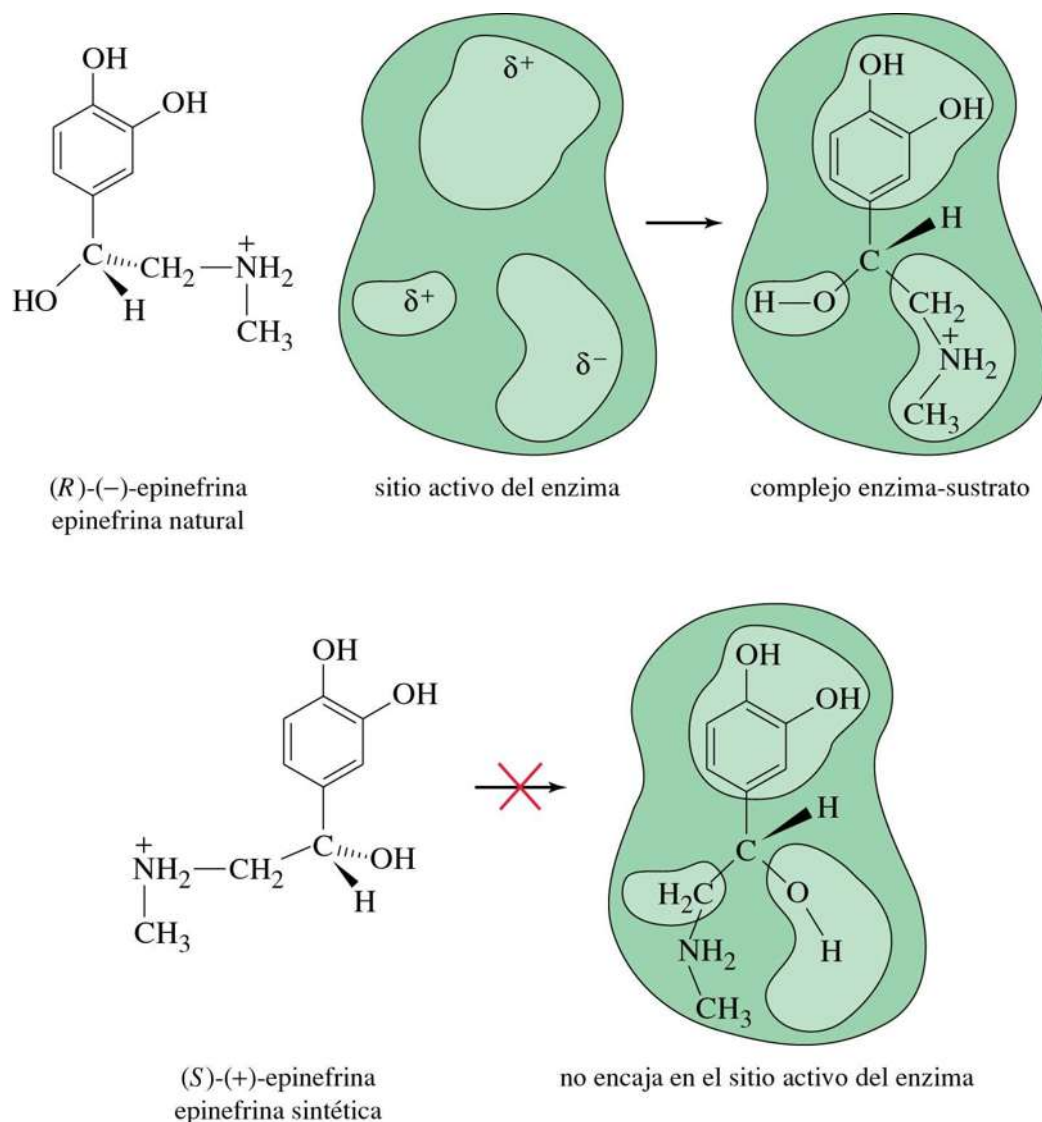
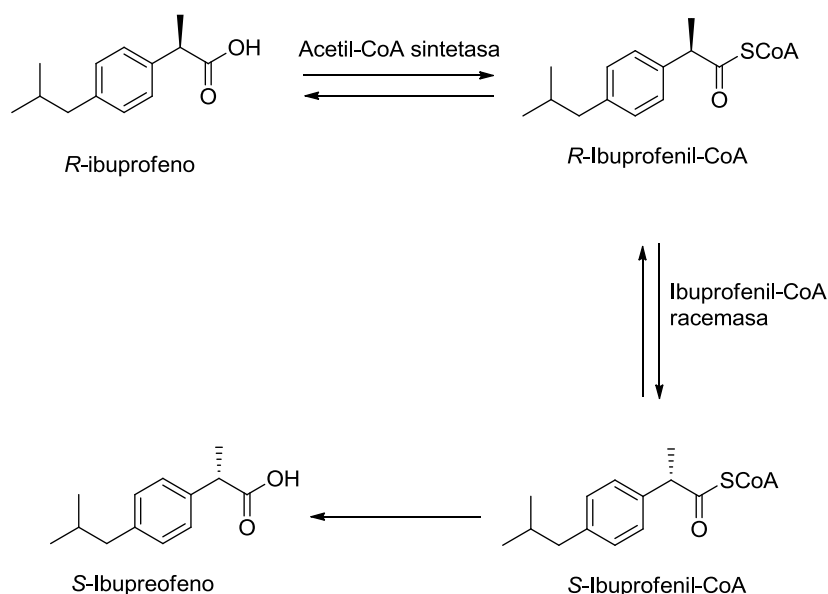


Figura 2. Diferencia en la interacción enantiomérica de la epinefrina.

Sin embargo, la S-epinefrina posee una estereoquímica contraria que le impide llevar a cabo las interacciones necesarias para el anclaje al sitio catalítico de la enzima, teniendo sentido desde una perspectiva termodinámica, en la cual, al suponer la existencia de enzimas enantioméricas involucraría directamente un mayor gasto energético para la degradación de mezclas racémicas.

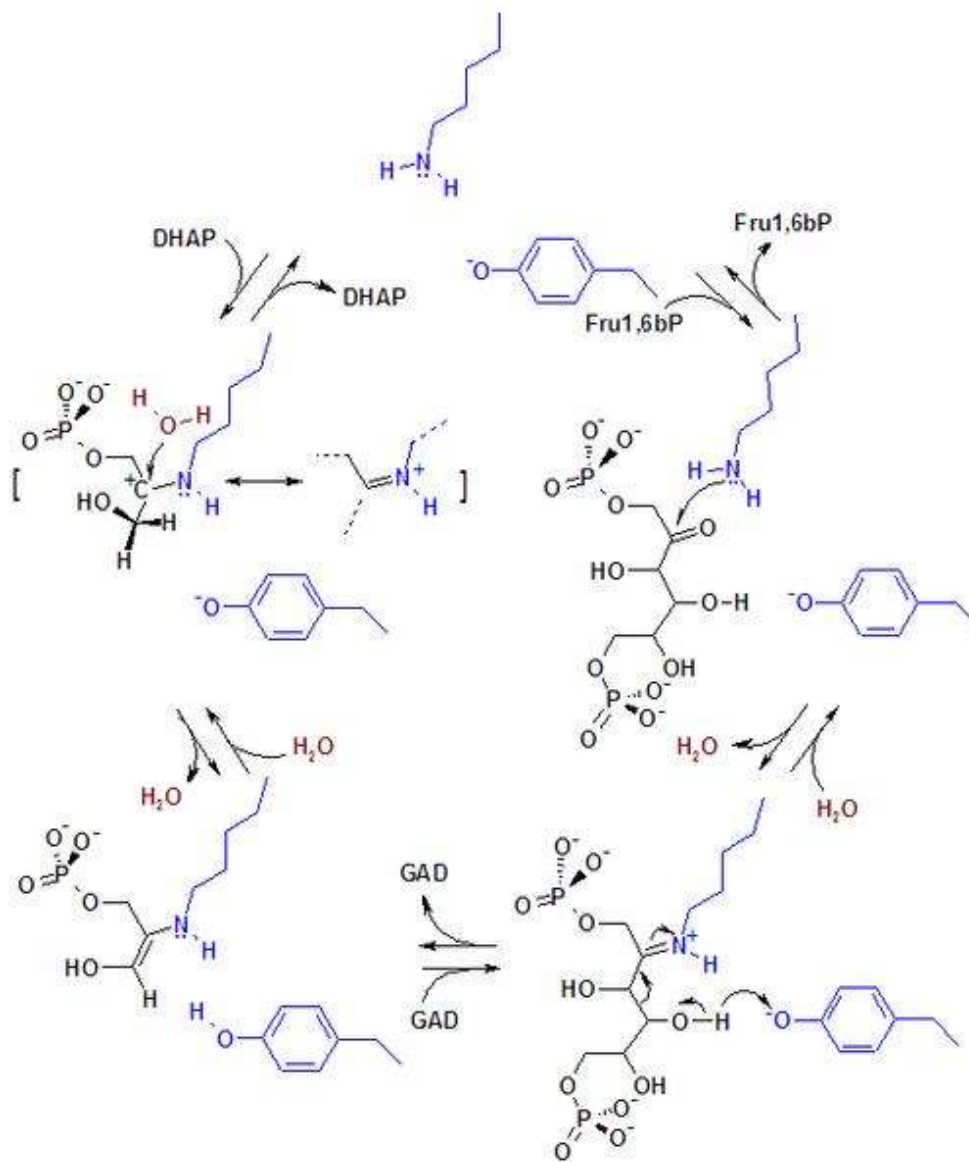
Otro ejemplo en el cual la estereoisometría afecta al organismo desde un punto de vista farmacocinético, es el ibuprofeno, un fármaco con actividad analgésica y antiinflamatoria que contiene un centro quiral y sólo el enantiómero S (Eutómero)

posee el efecto farmacológico (Esquema 3). El enantiómero *R* (Distómero) es inactivo, aunque en el organismo se convierte lentamente en la forma *S*. Dicha conversión la controla la enzima acilcoenzima-A sintetasa, que convierte el *R*-ibuprofeno en el tioéster de la coenzima-A y posteriormente en *S*-ibuprofeno. El tioéster puede transferirse con triacilgliceroles endógenos, lo que se traduce en una acumulación de restos de ibuprofeno en los tejidos grasos (Esquema 3). La acumulación de *R*-ibuprofeno en los tejidos grasos mediante un uso prolongado deriva en intoxicación.⁸



Esquema 3. Mecanismo de inversión metabólica del ibuprofeno y antiinflamatorios relacionados.⁸

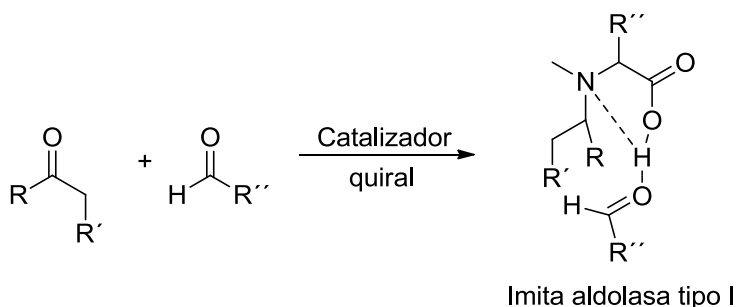
Los químicos en un afán por imitar la eficiencia enzimática han buscado una respuesta inspirados en la naturaleza, encontrándola por ejemplo, en las enzimas aldolasa.^{9,10} En la aldolasa mamífera, los residuos catalíticos clave que participan en la reacción son los aminoácidos lisina y tirosina. La tirosina actúa como un aceptor eficiente de hidrógeno mientras que la lisina se une covalentemente estabilizando el intermediario, catalizando de este modo la ruptura de glucosa 1,6-bisfosfato en dos triosas, hidroxiketona y gliceraldehído 3-fosfato (Esquema 4).



Esquema 4. Hidrólisis de glucosa,1,6-bifosfato en gliceraldehido,3-fosfato e hidroxiketona catalizada por los aminoácidos del centro catalítico de la enzima.

Basado en esto, sí la reacción reversible de la hidrólisis es la condensación entre el aldehído y la cetona, los catalizadores para una reacción aldólica asimétrica deben activar tanto a la cetona donante y al aceptor aldehído. Al estar involucrados los aminoácidos en dicha reacción, resulta lógico que los aminoácidos al ser la base de la vida y debido a su naturaleza asimétrica sean capaces de poder diferenciar entre moléculas con distintos centros estereogénicos llevando a cabo reacciones de síntesis asimétrica.

Estudios recientes han demostrado la eficiencia del uso de péptidos y aminoácidos en la actividad catalítica estereoselectiva en reacciones de condensación aldólica. Los catalizadores desarrollados a la fecha pueden ser clasificados como imitación de la aldolasa clase I y clase II (Esquema 5)¹⁰ tal es el caso de la prolina al ser usada como catalizador quiral en reacciones de condensación aldólica. Dichas reacciones se han convertido en una de las más utilizadas en la síntesis química moderna. Ésta reacción forma un enlace Carbono-Carbono junto con la formación potencial concomitante de dos estereocentros vecinales y constituye un método importante para construir rápidamente moléculas complejas a partir de bloques de construcción pequeños.



Esquema 5. Reacción de condensación catalizada por un aminoácido funcionando como una microaldolasa tipo I.¹⁰

Sales metálicas como ácidos de Lewis

La química organometálica puede considerarse como un puente de unión entre la química orgánica y la química inorgánica, ya que estudia la interacción entre iones metálicos con moléculas orgánicas. Los iones de metales de transición pueden unirse a ligandos dando compuestos de coordinación o complejos, los cuales son formados por la donación del par de electrones solitario del ligando libre al metal, para dar lugar a la formación del complejo, interactuando así el metal como un ácido de Lewis polivalente al aceptar pares de electrones solitarios de varios ligandos que estarán actuando como bases de Lewis, tal es el caso del EDTA usado como agente quelatante el cual puede crear complejos con un metal que tenga una estructura de coordinación octaédrica ya que se coordina a metales pesados de forma reversible por cuatro posiciones acetato y dos amino, modificando de este modo su conformación inicial y dando lugar a un complejo organometálico (Figura 3).¹¹

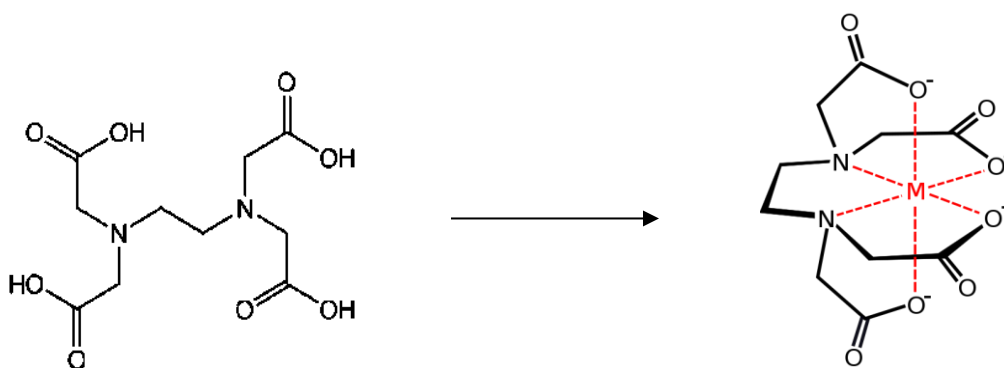


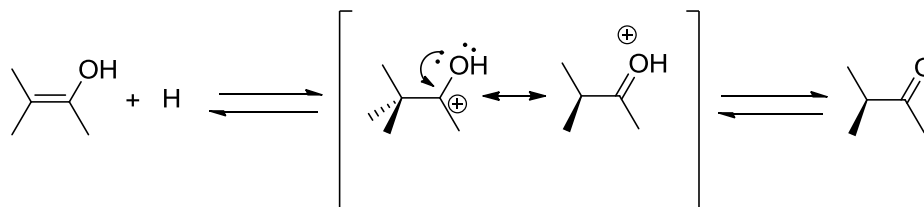
Figura 3. EDTA como agente quelatante.

Al ser los aminoácidos y péptidos moléculas orgánicas y poseer heteroátomos con pares de electrones libres, estos pueden coordinarse actuando como un componente donador, pudiendo generar enolatos metálicos o quelatados que aportan un nivel de organización mayor a los estados de transición y en consecuencia podrían aportar estereoselectividades mejoradas.

ANTECEDENTES

Reacción aldólica enantioselectiva

La reacción aldólica es una de las reacciones más importantes en el área de la química orgánica la cual fue descubierta por Wurtz en 1872,¹² aunque previamente Kane había descrito lo que hoy se conoce como condensación aldólica.¹³ Es una herramienta muy útil que permite la formación de un enlace C-C a través de la reacción de un compuesto carbonílico enolizable, que actúa como fuente de un nucleófilo con él mismo (auto condensación) ó con otro compuesto carbonílico (Esquema 6), que interactúa como electrófilo, para originar el correspondiente compuesto β-hidroxycarbonílico conocido como aldol. Cuando este aldol sufre un paso de deshidratación forma lo que se conoce como compuesto carbonílico α,β-insaturado, la reacción se conoce como condensación aldólica. Este proceso puede ser catalizado tanto por ácidos como por bases.



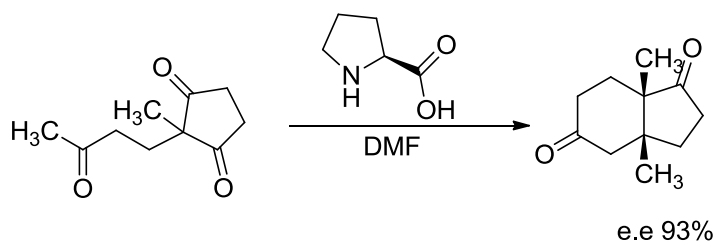
Esquema 6. Equilibrio ceto-enólico.

Organocatálisis

En el año 2000 David W.C MacMilland definió la organocatálisis como el uso de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.¹⁴ Sin embargo durante el siglo XX sin aún conocer el reciente término fueron descritas un gran número de reacciones organocatalíticas. Es así que en 1912, Breiding y Fiske descubrieron la adición de HCN a aldehídos en presencia de alcaloides, siendo esta la primera reacción organocatalítica.¹⁵

Posteriormente en 1971, a la par, dos empresas farmacéuticas Hoffman-Laroche y Schering-AG descubrieron independientemente una reacción aldólica intramolecular

empleado cantidades catalíticas de prolina, en la obtención de una importante cetona, bicíclica ópticamente activa (Esquema 7), la cual funciona como intermediario en la síntesis de esteroides, y descubriendo lo que hoy en día se conoce como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,¹⁶ la cual dio pauta a la origen de un nuevo término, “la amino catálisis”.



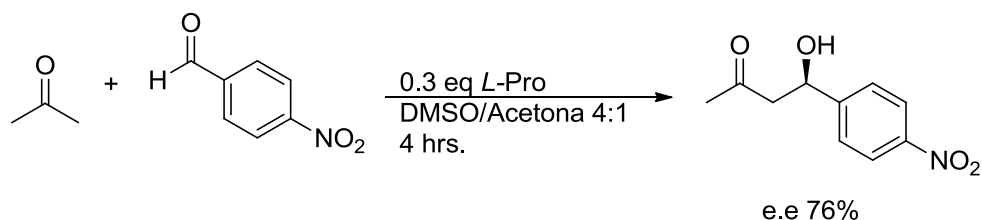
Esquema 7. Reacción aldólica intramolecular.¹⁶

Aminocatálisis

El uso de aminoácidos como catalizadores quirales ha sido reportado desde el siglo pasado, siendo el primer trabajo el realizado por Hajos y Parrish,¹⁷ quienes utilizaron fenilalanina como catalizador quiral en la reacción intramolecular de cetonas no quirales.

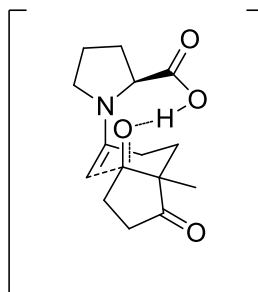
En el año de 1997 el equipo de trabajo de Barbas III comenzó unos estudios comparativos entre la catálisis con anticuerpos de enzimas aldolasas y prolina, siendo estos estudios los cuales le sirvieron como base para la utilización de prolina como catalizador en reacciones de condensación aldólica y de inspiración a diversos investigadores para el posterior surgimiento de la aminocatálisis. Este avance supuso un hecho fundamental en la historia de la organocatálisis, sin embargo su importancia no fue reconocida hasta años más tarde, provocando que la aplicabilidad de la *L*-prolina como catalizador permaneciera sin explotar y siendo hasta principios de este nuevo siglo donde fue extendida su aplicación a la versión de esta reacción al conocer con exactitud el mecanismo de dicha transformación.⁹

En el año 2000 el grupo de investigadores de Barbas encontraron que la prolina también es capaz de catalizar reacciones aldólicas intermoleculares de cetonas alifáticas sin embargo la cantidad catalítica requerida del aminoácido era mayor que en la reacción intramolecular (Esquema 8).¹⁸



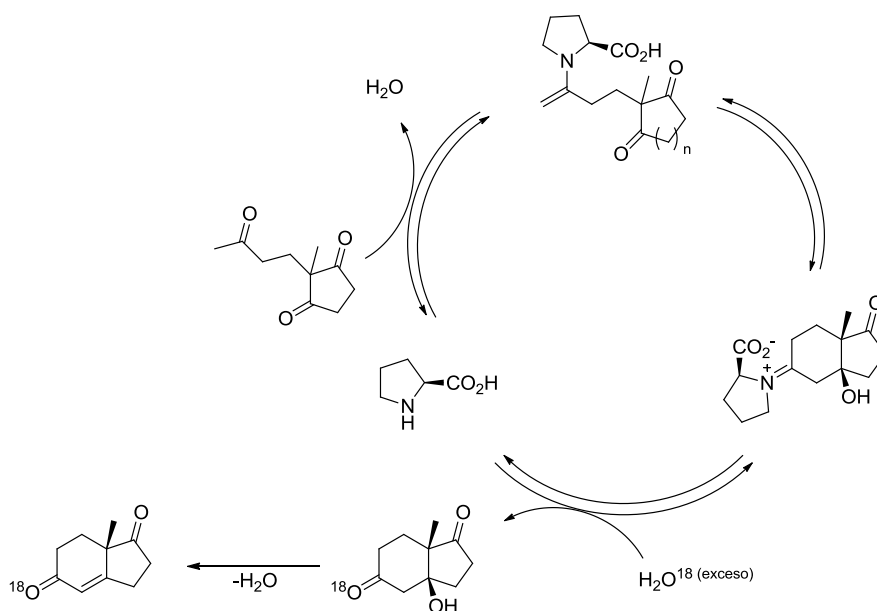
Esquema 8. Reacción aldólica intermolecular.¹⁸

En la última década se han realizado diferentes estudios que han puesto de manifiesto que la reacción transcurre a través de la formación de una enamina.¹⁹ No fue hasta el año del 2001 cuando se propuso un estado de transición cíclico que involucraba la formación de una enamina con solo una molécula de *L*-prolina (Esquema 9), y donde se observa la importancia de la existencia de un protón ácido.²⁰



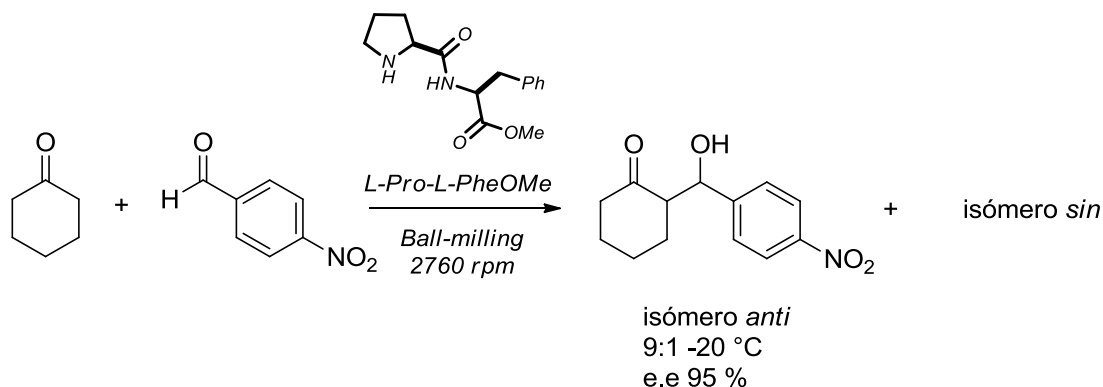
Esquema 9. Formación de la enamina entre la *L*-Prolina y la cetona.²⁰

Estos resultados fueron apoyados años más tarde mediante el estudio de la incorporación del isótopo de O^{18} en el último paso de la hidrólisis de la sal de iminio, poniendo de manifiesto la existencia de un intermediario tipo enamina (Esquema 10).²¹



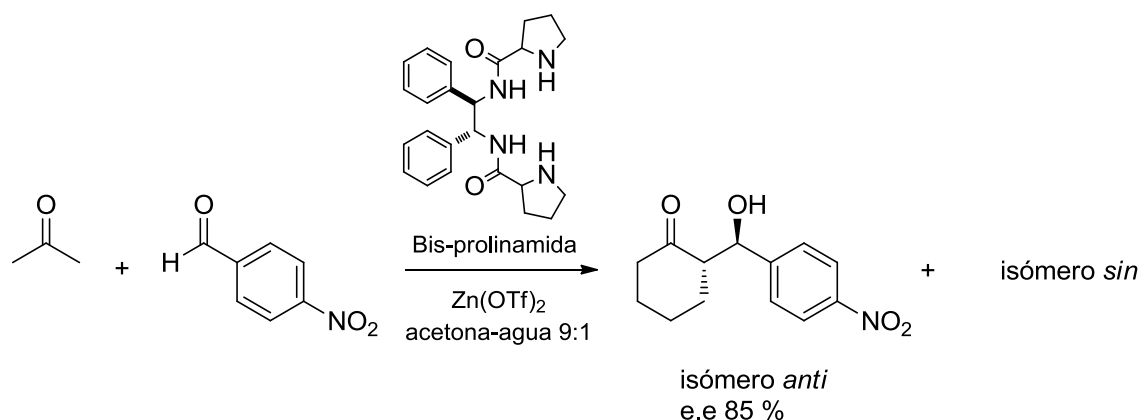
Esquema 10. Incorporación del isótopo de O ¹⁸ en el paso final de la reacción.

Posteriormente se implementó el uso de dipéptidos basados en prolina, como catalizadores quirales en reacciones de condensación, siendo uno de los trabajos publicados el desarrollado por el equipo de trabajo del doctor Eusebio Juaristi en el cual se obtuvieron excelentes resultados en la catálisis con el dipéptido alanina-fenilalanina-OMe, además de aportar otra variable dentro de la síntesis a lo cual se le denominó “síntesis verde” y consistía en la ausencia del uso de solventes dentro del medio de reacción (Esquema 11).²²



Esquema 11. Resultado obtenido en la catálisis con el dipéptido *L*-Pro-*L*-Phe-OMe.²²

Recientemente el uso de aminoácidos como catalizador quirales se ha explotado ampliamente y se han innovado nuevas vertientes que elevan aún más los excesos enantioméricos ya alcanzados. En este sentido en el 2011 fue publicado un trabajo en el cual se acomplejaban derivados peptídicos a Zn actuando este como un ácido de Lewis activando al grupo dónante y al aceptor, aumentando con esto la selectividad de la reacción y obteniendo excelentes resultados al usar como disolventes agua-acetona, lo cual también fue una nueva pauta puesto que el disolvente generalmente usado era DMSO (Esquema 12).²³



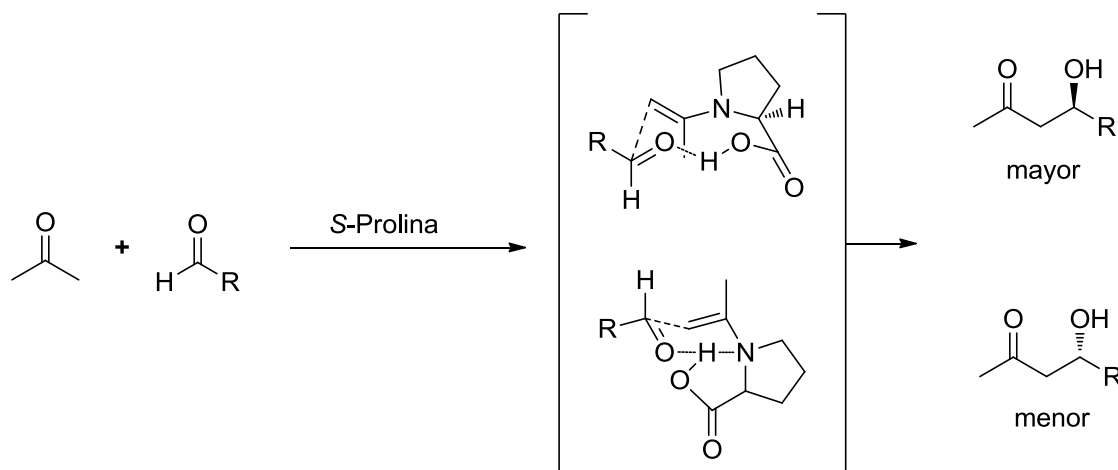
Esquema 12. Reacción aldólica catalizada por derivados peptídicos coordinados a Zn.²³

Química computacional en catálisis asimétrica

La química computacional ha sido implementada en diversos tipos de reacciones para medir distintos parámetros como la blandura, dureza o energía, tal es el caso de Servin y colaboradores quienes estudiaron el estado de transición de silla y bote para la reacción asimétrica de Michel de aminas secundarias y enonas con métodos *ab initio* y MNDO con los cuales explicaron las estereoselectividades de dicha reacción.²⁴

En este sentido el estado de transición para la reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina puede ser estudiado mediante métodos de la mecánica cuántica, ya que dicho estado de transición ha sido relacionado con un estado de Zimmerman-

Traxler,²⁵ en el cual el producto formado en menor proporción sugiere un cambio de la posición axial de la cara *Re* respecto al hidrógeno del aldehído, o bien puede explicarse vía estado de transición Zimmerman-Traxler como se muestra en el siguiente esquema (Esquema 13).



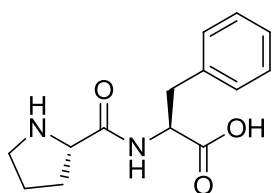
Esquema 13. Estado de transición Zimmerman-Traxler.²⁵

En base a esto, las reacciones aldólicas han sido estudiadas teóricamente. Siendo uno de los primeros Sevin y col. que estudiaron la reacción aldólica de vinilamina y formaldehído usando métodos *ab initio* (RHF 3-21G) con lo que ellos concluyeron que el estado de transición concertado correspondiente a la formación del nuevo enlace C-C era acompañado por una transferencia de protón.²⁶

Recientemente Houk y col.²⁷ han estudiado el estado de transición por medio de mecánica cuántica para la condensación aldólica catalizados por prolina calculando las energías para los posibles productos de reacción usando teoría de funcionales de la densidad (B3LYP)²⁸ y una base de cálculo 6-311G*²⁹ usando Gaussian 98.³⁰

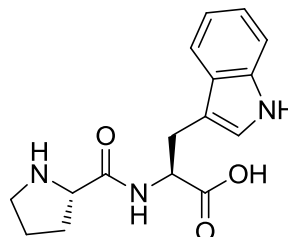
OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y analizar la actividad catalítica de los dipéptidos **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e** en reacciones de condensación aldólica y de los mismos al ser usados como catalizadores en presencia de distintas sales metálicas, para la formación estereoselectiva de enlaces Carbono-Carbono.



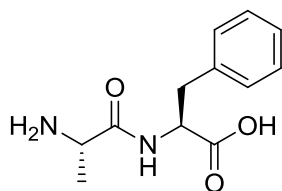
L-Prolina-*L*-Fenilalanina

5a



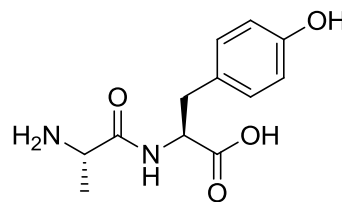
L-Prolina-*L*-Triptófano

5b



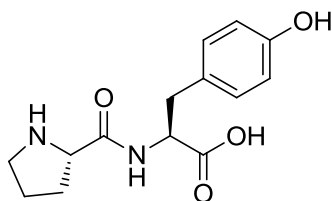
L-Alanina-*L*-Fenilalanina

5c



L-Alanina-*L*-Tirosina

5d



L-Prolina-*L*-Tirosina

5e

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

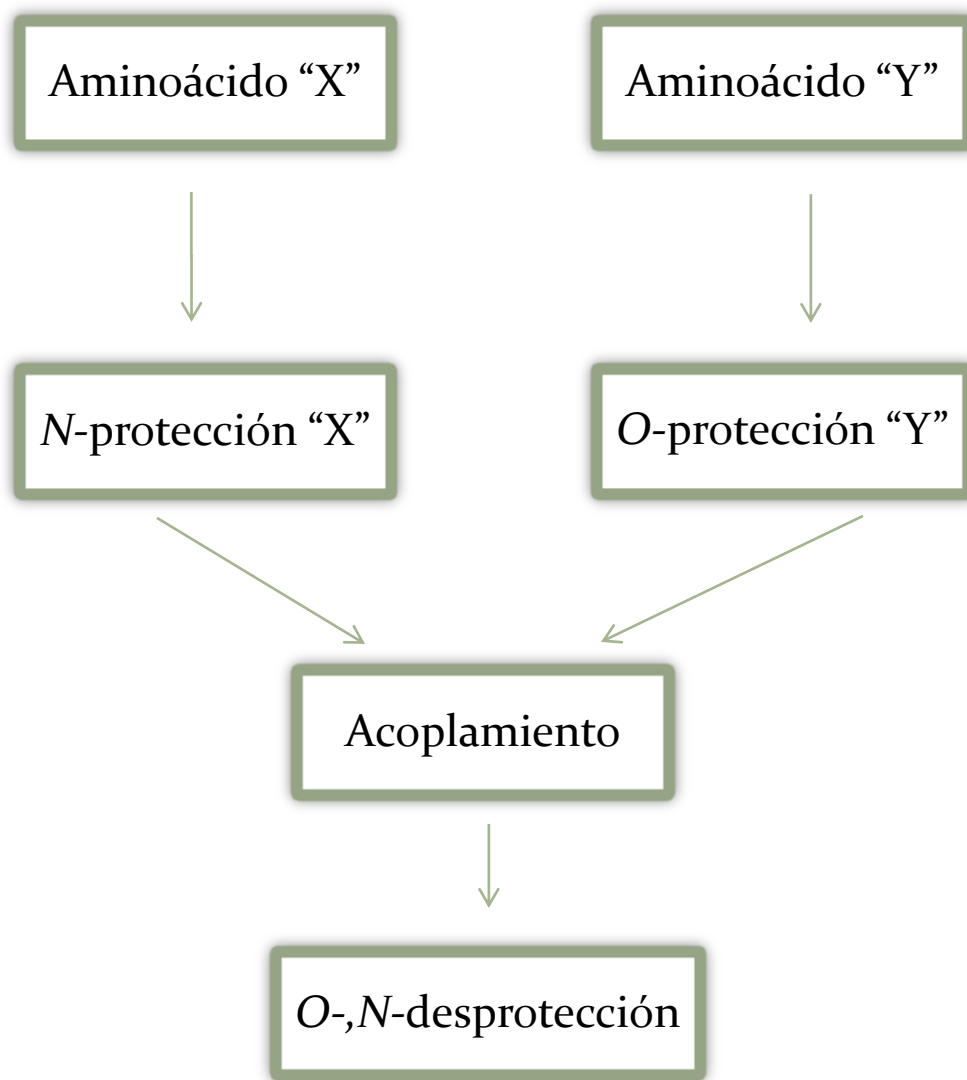
1. Sintetizar y caracterizar los dipéptidos seleccionados como catalizadores quirales.
2. Realizar el estudio catalítico con los péptidos sintetizados y con los respectivos péptidos en presencia de sales metálicas.
3. Analizar las enantioselectividades y diastereoselectividades obtenidas por medio de RMN y HPLC.
4. Modelar y calcular las energías de los estados de transición en las reacciones de formación de enlaces C-C por medio de química computacional, con la finalidad de ofrecer una interpretación teórica y vincularlos con los resultados experimentales.

JUSTIFICACIÓN

Síntesis de los aminoácidos

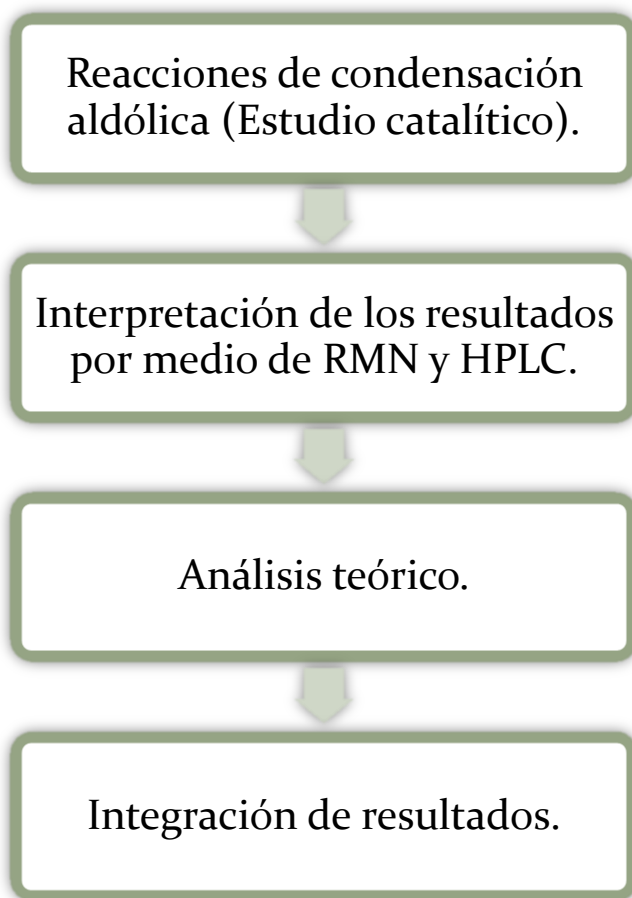
El primer paso consistió en la selección de los aminoácidos que constituirían los distintos dipéptidos a sintetizar, esta selección se hizo en base a las propiedades de estos compuestos. Como se ha descrito en los antecedentes en los que se pone de manifiesto la versatilidad de la prolina y su desempeño como microenzima en distintos tipos de reacciones.⁹ La tirosina, por su parte, supuso otro posible aminoácido debido a que actúa como aceptor eficiente de hidrógeno en el centro catalítico de la aldolasa mamífera. Por otro lado, el triptófano y la fenilalanina se propusieron debido que al ser colocados en el carboxilo terminal pueden inferir efectos estéricos adicionales que favorezcan la selectividad, además de que el triptófano posee un amino secundario en el anillo de indol, el cual puede intervenir en el estado de transición. La síntesis de los distintos dipéptidos se procedió como se muestra en el esquema 14.

METODOLOGÍA



Esquema14. Diagrama general para la síntesis de dipéptidos.

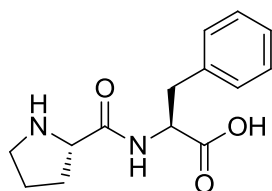
Una vez sintetizados los péptidos se evaluaron como catalizadores quirales (Esquema 15) en reacciones de condensación aldólica y en base a los resultados obtenidos se desarrolló un análisis teórico, mediante métodos computacionales, integrando así los resultados obtenidos.



Esquema 15. Esquema general en el estudio catalítico.

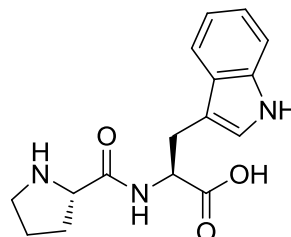
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de los *L*- α -dipéptidos



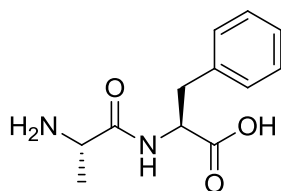
L-Prolina-*L*-Fenilalanina

5a



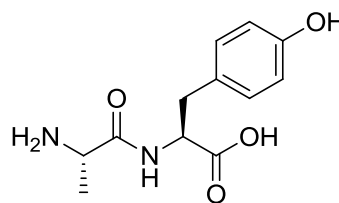
L-Prolina-*L*-Triptófano

5b



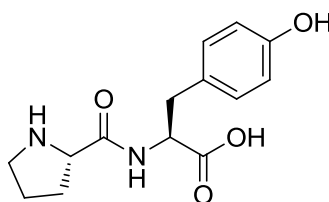
L-Alanina-*L*-Fenilalanina

5c



L-Alanina-*L*-Tirosina

5d



L-Prolina-*L*-Tirosina

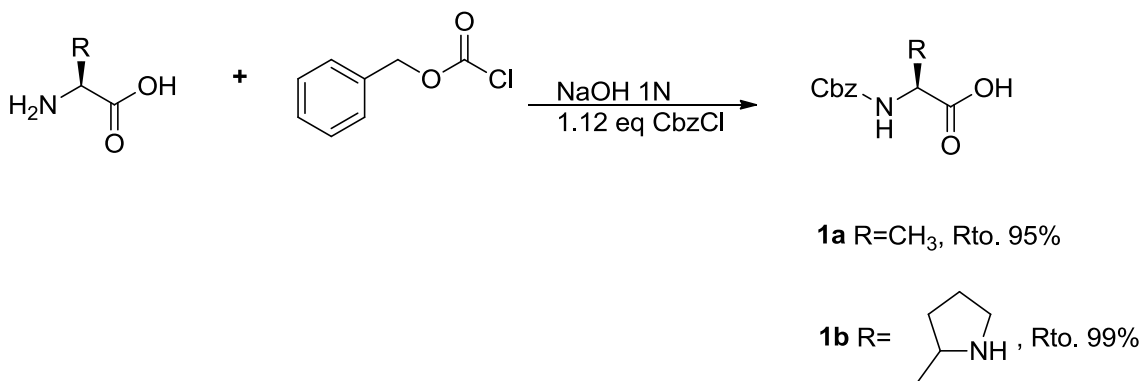
5e

Figura 5. Péptidos sintetizados

Para la síntesis de los péptidos propuestos (Figura 5), se procedió con la protección de los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace peptídico. La forma más estable de proteger el α -amino y el α -carbonilo es formando carbamatos y esteres, respectivamente. El acoplamiento peptídico es iniciado con la

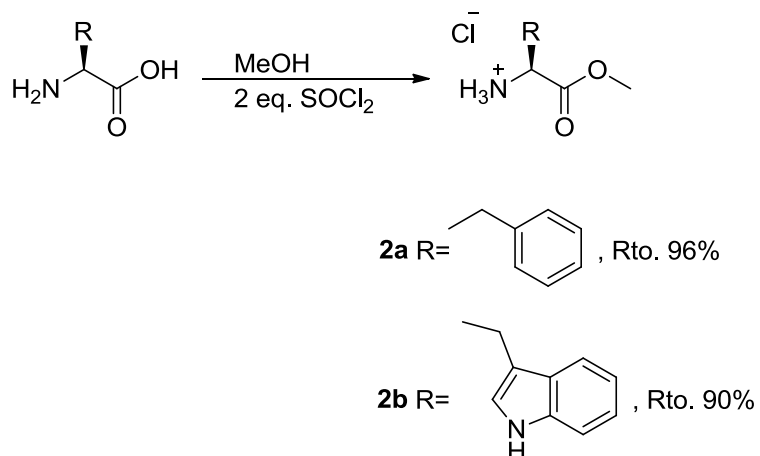
activación del grupo carbonilo, seguida del ataque nucleofílico de un segundo aminoácido al carbonilo recién activado así se obtiene el dipéptido protegido que posteriormente es sometido a reacciones de desprotección para dar el dipéptido libre, cuya estructura es elucidada mediante RMN ^1H ^{13}C en una y dos dimensiones.

Las reacciones de *N*-protección se llevaron a cabo de acuerdo al esquema 16, utilizando Cloroformiato de bencilo en medio alcalino para obtener los carbamatos correspondientes. Este grupo protector se eligió debido a que tanto la protección como la eliminación del mismo se realizan en condiciones suaves de reacción. Los rendimientos para estas reacciones fueron para **1a** del 95% y para **1b** del 99%.



Esquema 16. Reacción general para la *N*-Protección de aminoácidos.

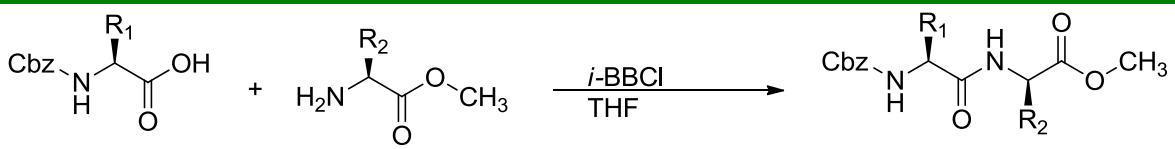
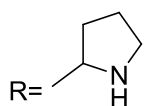
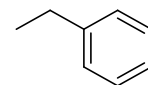
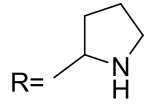
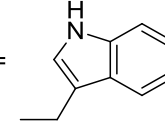
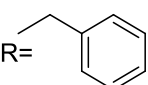
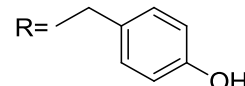
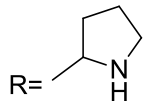
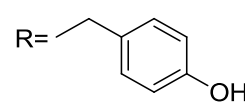
Por su parte, las protecciones del grupo carboxilo se llevaron a cabo utilizando MeOH como disolvente y SOCl₂ como catalizador, para obtener los amino ésteres metílicos en su forma de clorhidrato, con rendimientos del 90% hasta el 99% (Esquema 17).



Esquema 17. Protección del grupo carbonilo

Una vez protegidos los grupos correspondientes de los aminoácidos, el siguiente paso a seguir fue la formación del enlace amida para la obtención de los dipéptidos diprottegidos correspondientes (ver tabla 1, moléculas **3a-3e**). La reacción se llevó a cabo en medio básico de TEA en THF empleando *i*-BBrCl como agente activante.

Tabla 1. Obtención de los dipéptidos diprottegidos **3a-3e**.

			
Molécula	R ₁	R ₂	Rto. %
3a		2c R= 	60%
3b		2b R= 	72%
3c	1a R= CH ₃	2c R= 	80%
3d	1a R= CH ₃	R= 	52%
3e		R= 	70%

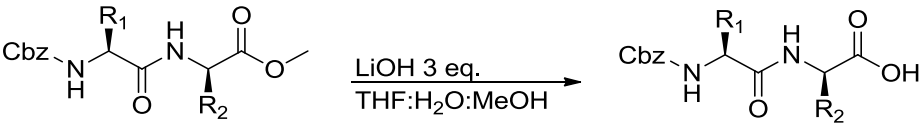
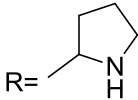
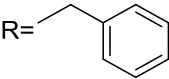
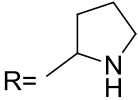
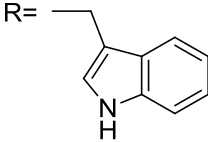
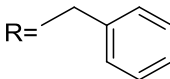
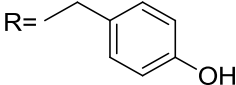
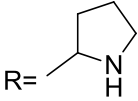
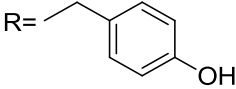
Los rendimientos obtenidos en la formación del enlace amida fueron de regulares a moderados, siendo el mejor resultado obtenido para síntesis del dipéptido diprottegido *L*-Ala-*L*-Phe (tabla 1, figura **3c**). Una ventaja en este acoplamiento, es que en el crudo de reacción se observan pocos subproductos y el compuesto de interés es sólido lo que facilita su purificación por medio de cristalización, generando el dipéptido en un rendimiento del 80 %.

Cabe mencionar que los dipéptidos basados en prolina a pesar de que se obtuvieron en rendimientos moderados, su síntesis resultaba ser más noble puesto que

en la mayoría de las reacciones no se observaron subproductos de reacción, no siendo necesaria la purificación.

Una vez obtenidos y purificados los distintos dipéptidos, el paso siguiente consistió en someterlos a una hidrólisis básica utilizando como catalizador 3 equivalentes de LiOH y como disolvente una solución de THF:H₂O:MeOH (25:3:0.1) obteniendo los rendimientos mostrados en la tabla 2.

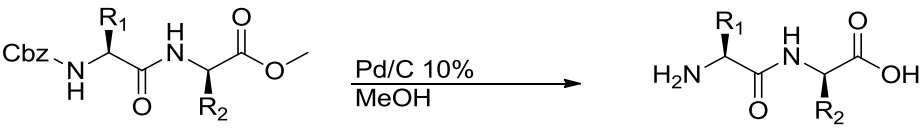
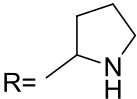
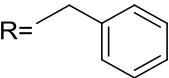
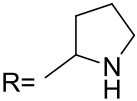
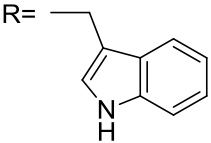
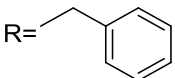
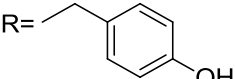
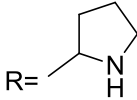
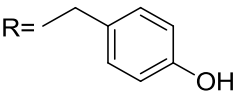
Tabla 2. O-desprotección de los dipéptidos **4a-4e**.

			
Molécula	R ₁	R ₂	Rto. %
4a			90%
4b			83%
4c	R=CH ₃		95%
4d	R=CH ₃		61%
4e			98%

El paso final de la síntesis consistió en la remoción del grupo protector Cbz mediante una hidrogenólisis catalítica, utilizando como catalizador Pd/C al 10% (10%

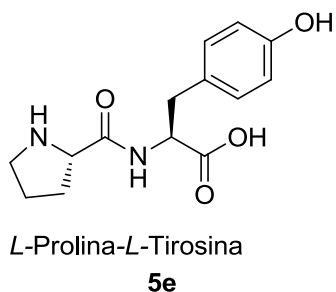
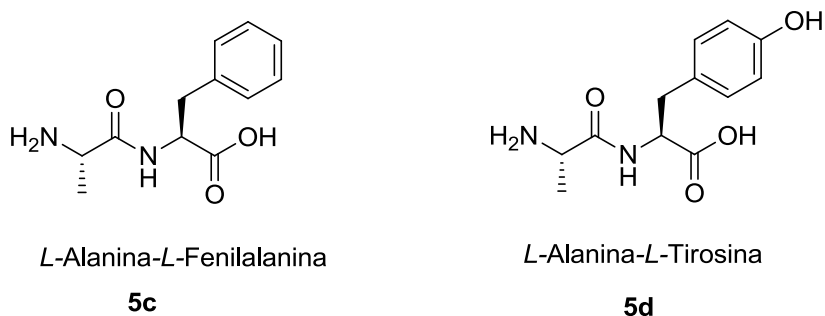
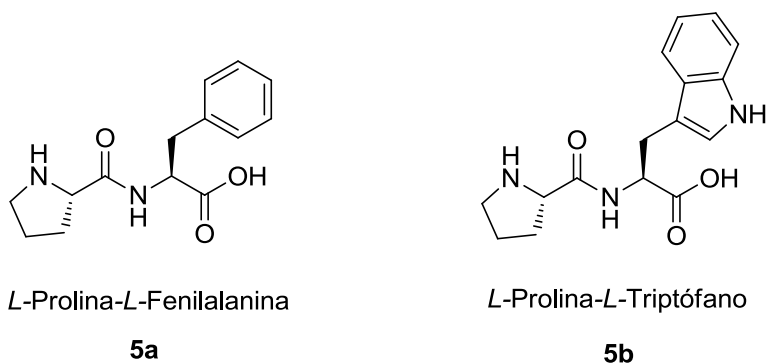
w/w) y usando como disolvente MeOH a presión atmosférica. Los rendimientos esperados para esta reacción deberían de ser cuantitativos, pero debido que al removerse el grupo protector Cbz aumenta drásticamente la polaridad del dipéptido, haciéndolo insoluble en metanol y por ende quedando mezclado con el catalizador, dificultando su solvatación aún en agua, abatiendo el rendimiento. Esta problemática fue solucionada más tarde al usar una solución 7:3 de MeOH:NH₄OH generando el anión del dipéptido y facilitando su solvatación (Tabla 3).

Tabla3. Hidrogenólisis de los dipéptidos.

			
Molécula	R ₁	R ₂	Rto. %
5a			92%
5b			70%
5c	R=CH ₃		95%
5d	R=CH ₃		86%
5e			99%

La purificación de todos los productos resultantes se realizó por cromatografía en columna y posterior recrystalización. La caracterización de las moléculas sintetizadas se realizó mediante espectroscopia de RMN en una y dos dimensiones.

Los dipéptidos sintetizados (Esquema 18) fueron implementados posteriormente como catalizadores quirales en reacciones de condensación aldólica, esto con la finalidad de evaluar su capacidad catalítica.



Esquema 18. Dipéptidos libres.

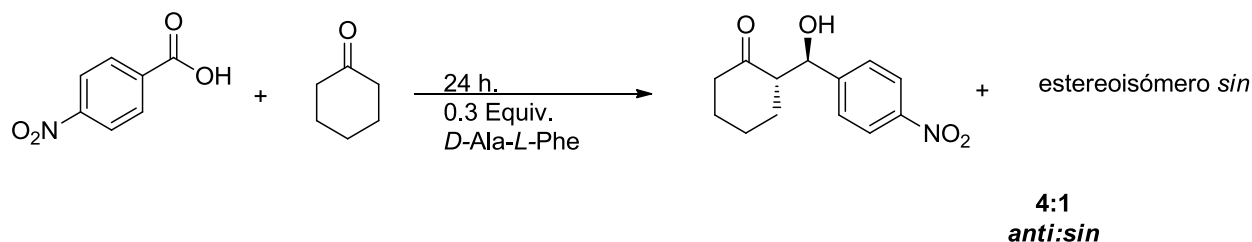
Evaluación Catalítica

La evaluación catalítica de los compuestos **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e** se llevó a cabo de dos formas diferentes:

1) Examinando la capacidad catalítica de los dipéptidos libres en la condensación de 4-nitro-benzaldehído con ciclohexanona a temperatura ambiente, llevando a cabo la reacción en presencia de disolvente, usando como tal DMSO y en ausencia de él mismo.

2) Evaluando la capacidad catalítica de los péptidos en presencia de las distintas sales metálicas para la condensación del aldehído y la cetona anteriormente mencionados y de igual forma variando las condiciones de ausencia y presencia de disolvente. Para realizar la interacción entre el péptido y la sal metálica se dejó en agitación el dipéptido libre con el metal por 2 horas usando como disolvente DMSO. Concluido el tiempo se observaron cambios en la solubilidad del dipéptido y en la coloración de la solución, con lo cual podemos inferir que está sucediendo un cambio entre los componentes del medio de reacción, y como una posible “coordinación” entre el metal y el péptido o bien por otro lado, debido a que el DMSO es un agente oxidante y puede actuar también como un ligante, siendo alguna de estas dos vertientes las posibles para el medio de reacción.

En un estudio previo en nuestro equipo de trabajo se observó que el péptido *D*-Ala-*L*-Phe al interaccionar con la sal de nitrato de bismuto favorecía la diastereoselectividad (ver esquema 17), por lo que se optó por comenzar los estudios con este metal incorporándolo en el medio de reacción junto a los *L*-*L*-dipéptidos sintetizados, los cuales, al poseer pares de electrones libres pueden actuar como base de Lewis coordinándose ametales como el bismuto, el cual puede actuar como ácido de Lewis aceptando un par de electrones proveniente de uno de los grupos amino del dipéptido o bien por parte de los pares electrónicos del oxígeno, modificando de este modo la conformación del dipéptido, favoreciendo la estereoselectividad en la reacción.



Esquema 17. Reacción de condensación aldólica catalizada con *D*-Ala-*L*-Phe y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

Basándonos en esto se procedió a evaluar a los dipéptidos **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, como catalizadores quirales, en cuatro distintas condiciones de reacción (ver tabla 4, ensayos 1-4) y usando de primera instancia la sal metálica de nitrato de bismuto:

1. Utilizando como catalizador el péptido en presencia de la sal metálica y DMSO como disolvente.
2. Utilizando como catalizador el péptido en presencia de la sal metálica y en ausencia de disolvente.
3. Utilizando solo el péptido como catalizador y DMSO como disolvente.
4. Utilizando solo el péptido como catalizador en ausencia de la sal metálica y de disolvente.

Los resultados obtenidos en la catálisis al variar las condiciones de reacción e implementar como catalizador el dipéptido *L*-Ala-*L*-Phe **5c** son mostrados en la tabla 4, en la cual podemos apreciar en general, rendimientos que van de moderados a buenos, siendo así el mejor resultado el presentado en la tabla 4 ensayo 4, en la cual se obtiene una relación diastereomérica de 1:5 favoreciendo la formación estereoselectiva del diastereómero *anti* sobre el *sin* en condiciones de reacción catalizando solo con el péptido libre, en ausencia de disolvente. Por el contrario la diastereoselectividad observada al ser usado el péptido en presencia de la sal metálica no fue alta, pero si se obtuvo un buen exceso enantiomérico con la sal de nitrato de

bismuto, tal es el caso del ensayo 1, tabla 4, en la cual se puede apreciar un excelente exceso enantiomérico del 80%.

En general se pueden apreciar mejores excesos enantioméricos al usar DMSO como disolvente.

Tabla 4. Reacción aldólica con *L*-Ala-*L*-Phe **5c** usando Bi(NO₃)₃.

Ensayo	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Bi(NO₃)₃	DMSO	53 %	3:2	80
2	Bi(NO ₃) ₃	-----	71 %	1:1	20
3	-----	DMSO	47 %	2:1	86
4	-----	-----	72 %	1:5	5

El cálculo de la relación diastereomérica, se realizó mediante la comparación del área bajo la curva de las señales correspondientes al hidrógeno metínico base de alcohol 7 y 7' (ver figura 6). En la cual se puede observar una señal doble (7) en 5.49 ppm con una $J=2.4$ Hz, correspondiente al isómero *sin*, que integra para un protón y otra señal doble en 4.93 ppm (7') con una $J=8.2$ Hz, correspondiente al estereoisómero *anti*, e integra para un protón.

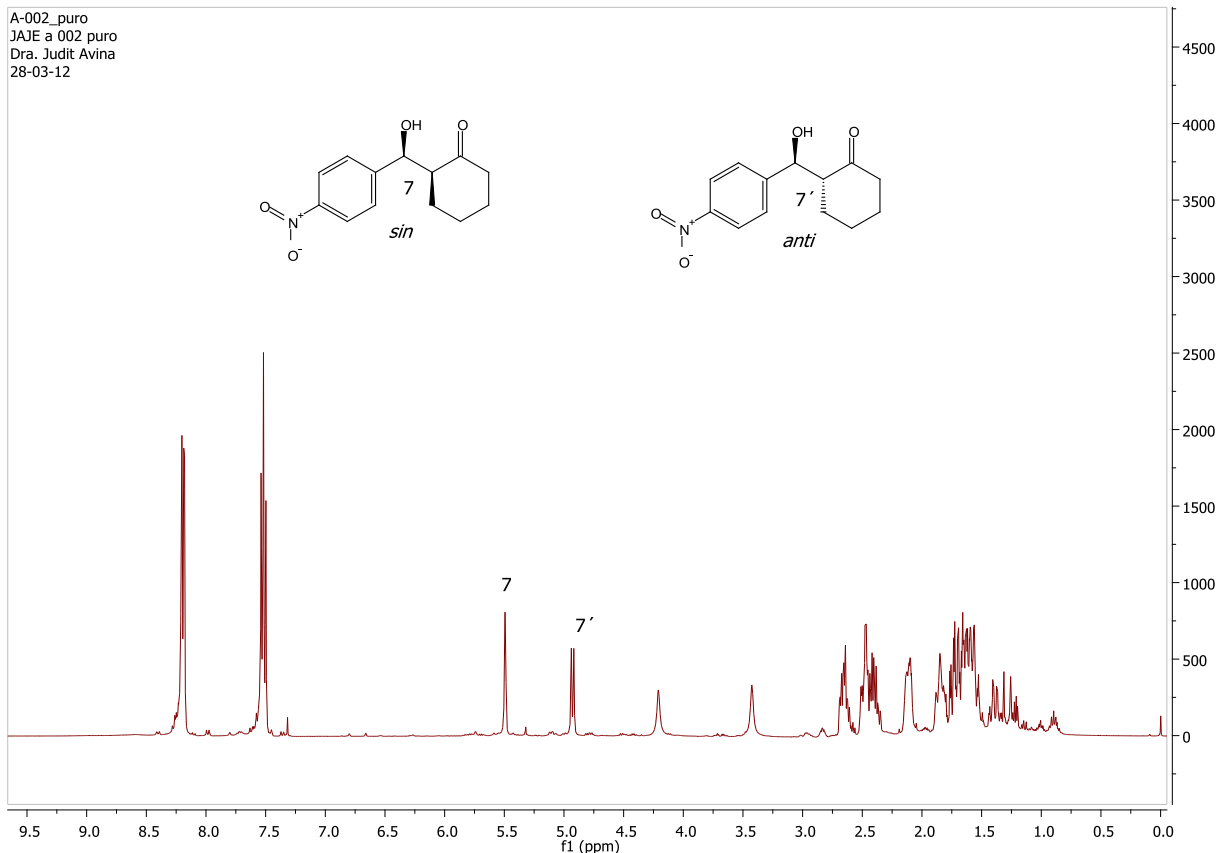


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de la mezcla diastereomérica del cetoalcohol catalizado por Ala-Phe **5c** con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ usando como disolvente CDCl_3 .

La relación diastereomérica se obtiene midiendo el área bajo la curva para ambas señales, dicha relación es directamente proporcional al exceso diastereomérico, tal es el caso de la figura 6 y su ampliación figura 7, la relación del área bajo la curva de la señales 7 y 7' es para este caso de 1:1 *sin:anti*; es decir que al formarse una molécula del diastereómero *sin*, casi a la par se forma otra del estereoisómero *anti* obteniendo una mezcla racémica del 50% de ambos diastereoisómeros.

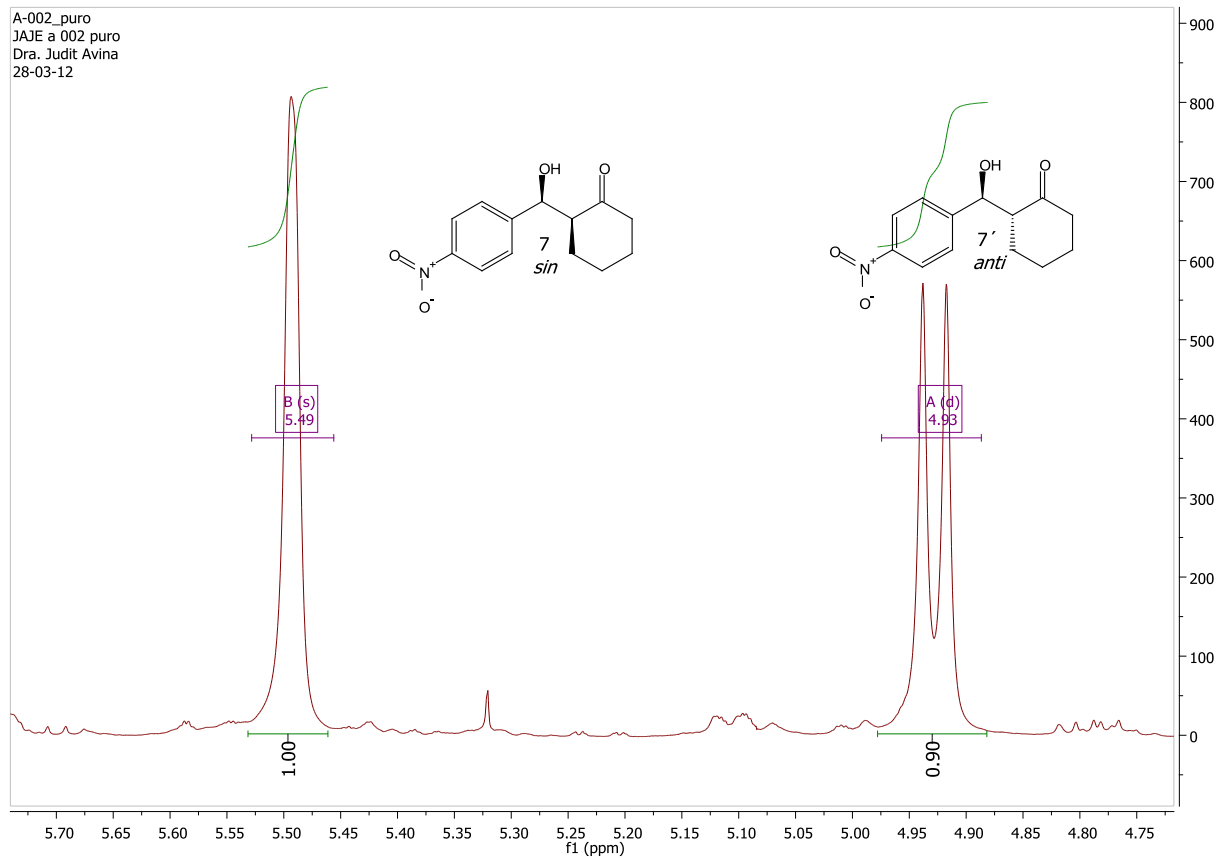


Figura 7. Ampliación del espectro de RMN ^1H de la mezcla diastereomérica del cetoalcohol catalizado por el péptido Ala-Phe **5c** con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

El exceso enantiomérico fue determinado midiendo el área bajo la curva de las señales observadas en los cromatogramas obtenidos mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) (Figura 8).

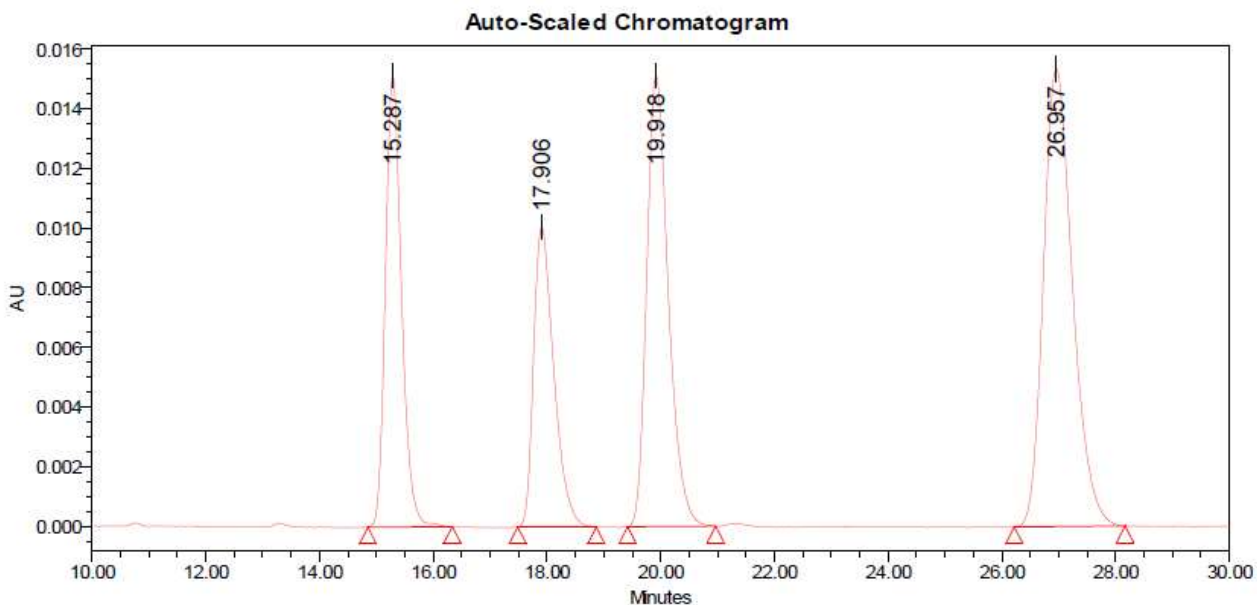
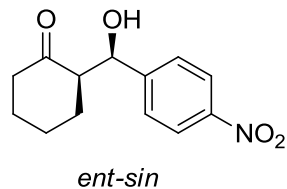
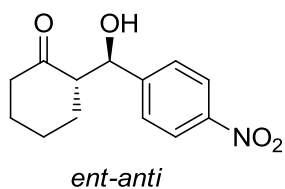
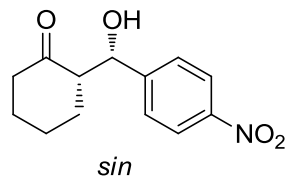
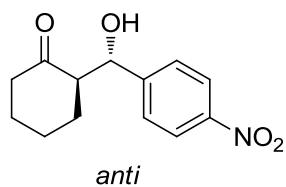


Figura 8. Cromatograma de HPLC el cual ejemplifica el área bajo la curva las 4 señales correspondientes a los 4 enantiómeros formados.

En el cual se puede apreciar cuatro picos correspondientes a los 4 posibles estereoisómeros de la β -hidroxiketona, resultante de la condensación del *p*-nitrobenzaldehído con ciclohexanona (Esquema 18).



Esquema 18. Estereoisómeros de la hidroxiketona observados en HPLC.

Las señales con un tiempo de retención de 26.957 y 19.918 corresponden al par de enantiómeros de las β -hidroxicetonas *anti*, mientras que los enantiómeros de las β -hidroxicetonas *sin* se observan en un tiempo de retención de 15.18 y 17.90. La relación enantiomérica es determinada sacando la diferencia de la sumatoria del área bajo la curva de las señales que guarden una relación de enantiómeros entre ellas, es decir, para este caso el par de señales *anti* o el par de señales en *sin*.

En base a lo anterior se procedió a evaluar los distintos dipéptidos sintetizados como catalizadores quirales, midiendo en cada caso las diastereoselectividades y enantioselectividades obtenidas; los resultados para la catálisis con el dipéptido Ala-Tyr **5d**, se muestran en la tabla 5, en la cual podemos observar que los rendimientos obtenidos son de moderados a bajos, y las diastereoselectividades obtenidas están muy por debajo de las obtenidas con el dipéptido **5c**, esto puede ser debido a que el grupo hidroxilo presente en la tirosina interactúa con otra parte de la molécula, haciendo un puente de hidrógeno intramolecular o bien intermolecular cambiando de este modo su conformación restándole así efectos estéricos a la molécula.

Se puede observar un excelente exceso enantiomérico del 87 % para la catálisis con el dipéptido en ausencia del metal y disolvente, en el cual el enantiómero mas formado es el estereoisómero con los centros estereogénicos *R-S*, en cambio en el ensayo 3 al usar el disolvente se promueve la formación estereoselectiva del diastereómero contrario, el cual posee los centros estereogénicos *R-R*.

Tabla 5. Reacción aldólica con *L*-Ala-*L*-Tyr **5d** usando Bi(NO₃)₃.

Ensayo	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Bi(NO ₃) ₃	DMSO	42%	2:3	17
2	Bi(NO ₃) ₃	-----	50%	1:1	15
3	-----	DMSO	37 %	2:1	57
4	-----	-----	63 %	1:2	87

Posteriormente se procedió a evaluar los dipéptidos basados en prolina, empezando por *L*-Pro-*L*-Tyr **5e**, con el que se obtuvieron resultados satisfactorios en los ensayos 3 y 4 con un exceso enantiomérico de 65% y 68%, además de haberse logrado una diastereoselectividad alta en condiciones libres de disolvente y nitrato de bismuto.

Tabla 6. Reacción aldólica con *L*-Pro-*L*-Tyr **5e** usando Bi(NO₃)₃.

Ensayo	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Bi(NO ₃) ₃	DMSO	53%	1:2	47
2	Bi(NO ₃) ₃	-----	59%	1:1	12
3	-----	DMSO	70%	1:3	65
4	-----	-----	68%	1:5	68

El siguiente paso a seguir fue evaluar el dipéptido **5a**, esto con la finalidad de observar cuanto puede influir el grupo hidroxilo en la capacidad catalítica del dipéptido, ya que *L*-Pro-*L*-Tyr **5e** y *L*-Pro-*L*-Phe **5a** solo difieren en su estructura por un grupo hidroxilo en posición 4 del fenilo del aminoácido posicionado en el carboxilo terminal. Sin embargo con el dipéptido **5a** se obtuvo un mejor exceso enantiomérico del 73% (ensayo 3, tabla 7) además de haber alcanzado una diastereoselectividad de 1:20 la cual es mucho más elevada que las ya descritas en la catálisis con los distintos aminoácidos sintetizados (Ensayo 4), con lo cual se pone en evidencia que un pequeño cambio en la molécula puede influir de manera significativa en los resultados obtenidos, ya que el grupo –OH presente en las moléculas **5a** y **5c** muestra un afecto negativo en la selectividad de la reacción, a diferencia de cómo se tenía contemplado que el hidroxilo estabilizara el intermediario ayudando a generar mejores resultados.

Tabla 7. Reacción aldólica con *L*-Pro-*L*-Phe **5a** usando Bi(NO₃)₃.

Ensayo	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Bi(NO ₃) ₃	DMSO	62 %	1:4	44
2	Bi(NO ₃) ₃	-----	79%	1:1	34
3	-----	DMSO	62 %	1:3	73
4	-----	-----	81 %	1:20	59

El último péptido a evaluar fue el dipéptido *L*-Pro-*L*-Trp **5b**, con el cual el mejor resultado obtenido al igual que en los anteriores resultados mostrados, fue en la catálisis sin la sal de bismuto y en ausencia de disolvente, en el cual se obtuvo tanto una excelente enantioselectividad como una excelente diastereoselectividad (Tabla 8, ensayo 4).

Tabla 8. Reacción aldólica con *L*-Pro-*L*-Trp **5b** usando Bi(NO₃)₃.

Ensayo	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Bi(NO ₃) ₃	DMSO	64 %	2:3	38
2	Bi(NO ₃) ₃	---	60%	1:2	8
3	----	DMSO	60 %	1:2	58
4	----	----	47 %	1:6	84

Hasta este punto se puede apreciar que al usar la sal de Bi(NO₃)₃ con los distintos péptidos, no se ve del todo favorecida la formación selectiva de los enantiómeros, a excepción del dipéptido **5c**. En este sentido y con la finalidad de corroborar si los resultados mantienen la misma tendencia al implementar una sal distinta de bismuto a la ya utilizada, se procedió a llevar a cabo las reacciones de condensación catalizadas por los dipéptidos en presencia de cloruro de bismuto (BiCl₃, Tabla 9). Los resultados contenidos en la tabla 9 muestran un excelente exceso enantiomérico de 91% (Ensayo 4) el cual es mucho más elevado que cualquiera de los resultados obtenidos en las 4 condiciones anteriormente evaluadas para el péptido **5d**.

Sin embargo, en general los rendimientos obtenidos fueron bajos, esto puede verse influido por los cloros presentes en el BiCl_3 los cuales lo hacen más reactivo.

Tabla 9. Reacción aldólica con los distintos péptidos usando BiCl_3 .

Ensayo	Péptido	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Ala-Phe	BiCl_3	-----	40 %	1:1	71
2	Ala-Phe	BiCl_3	DMSO	49 %	1:1	73
3	Ala-Tyr	BiCl_3	-----	37 %	2:1	41
4	Ala-Tyr	BiCl_3	DMSO	29 %	2:1	91
5	Pro-Phe	BiCl_3	-----	38 %	1:4	44
6	Pro-Phe	BiCl_3	DMSO	41 %	2:3	73
7	Pro-Trp	BiCl_3	-----	50%	1:2	58
8	Pro-Trp	BiCl_3	DMSO	61%	1:3	51
9	Pro-Tyr	BiCl_3	-----	45 %	1:3	59
10	Pro-Tyr	BiCl_3	DMSO	52 %	1:2	67

Al comparar los resultados mostrados en la tabla anterior contra los resultados obtenidos en la catálisis al implementar la sal de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, se pueden apreciar por lo general excesos enantioméricos mucho más elevados al implementar la sal de BiCl_3 (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de los resultados obtenidos en la catálisis con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y BiCl_3 .

Ensayo	Péptido	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Ala-Phe	BiCl_3	-----	40 %	1:1	71
2	Ala-Phe	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	-----	71 %	1:1	20
3	Ala-Phe	BiCl_3	DMSO	49 %	1:1	73
4	Ala-Phe	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	DMSO	53 %	3:2	80
5	Ala-Tyr	BiCl_3	-----	37 %	2:1	41
6	Ala-Tyr	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	-----	50%	1:1	15
7	Ala-Tyr	BiCl_3	DMSO	29 %	2:1	91
8	Ala-Tyr	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	DMSO	42%	2:3	17
9	Pro-Phe	BiCl_3	-----	38 %	1:4	44
10	Pro-Phe	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	-----	79%	1:1	34
11	Pro-Phe	BiCl_3	DMSO	41 %	2:3	73
12	Pro-Phe	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	DMSO	62 %	1:4	44
13	Pro-Trp	BiCl_3	-----	50%	1:2	58
14	Pro-Trp	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	-----	60%	1:2	8
15	Pro-Trp	BiCl_3	DMSO	61%	1:3	51
16	Pro-Trp	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	DMSO	64 %	2:3	38
17	Pro-Tyr	BiCl_3	-----	45 %	1:3	59
18	Pro-Tyr	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	-----	59%	1:1	12
19	Pro-Tyr	BiCl_3	DMSO	52 %	1:2	67
20	Pro-Tyr	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	DMSO	59%	1:1	11

Con el afán de explotar el uso de otras sales metálicas y analizar su comportamiento catalítico al ser adicionadas al medio de reacción en conjunto con los distintos péptidos, se procedió a evaluar el Tricloruro de iridio (IrCl_3), tabla 11. En la

cual se pueden apreciar mejores excesos enantioméricos que los obtenidos con BiCl_3 ; exceptuando los ensayos 1 y 2 en los cuales se obtiene un mejor resultado con el BiCl_3 .

En la catálisis con la sal de iridio se obtuvieron rendimientos más elevados y en algunos casos tales como los ensayos 2 y 18 de la tabla 11, correspondientes a la catálisis los dipéptidos Ala-Phe **5c** y Pro-Tyr **5e** respectivamente, en los cuales se vieron favorecidas las enantioselectividades un poco más por arriba del mejor resultado obtenido con las distintas condiciones.

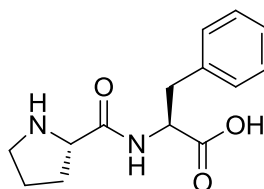
Tabla 11. Reacción aldólica con los distintos péptidos usando IrCl_3 .

Ensayo	Péptido	Metal	Disolvente	Rendimiento	<i>sin:anti</i>	e.e %
1	Ala-Phe	IrCl_3	-----	80 %	1:2	66
2	Ala-Phe	IrCl_3	DMSO	73 %	1:6	60
3	Ala-Tyr	IrCl_3	-----	83 %	1:2	75
4	Ala-Tyr	IrCl_3	DMSO	59 %	2:1	71
5	Pro-Phe	IrCl_3	-----	34%	1:3	53
6	Pro-Phe	IrCl_3	DMSO	66%	1:6	77
7	Pro-Trp	IrCl_3	-----	74 %	1:3	74
8	Pro-Trp	IrCl_3	DMSO	65 %	1:6	60
9	Pro-Tyr	IrCl_3	-----	40 %	1:1	63
10	Pro-Tyr	IrCl_3	DMSO	43 %	1:6	72

Cabe señalar que dentro del presente proyecto, también se evaluó la actividad catalítica de cloruro de titanio, sin embargo la reacción no precedió.

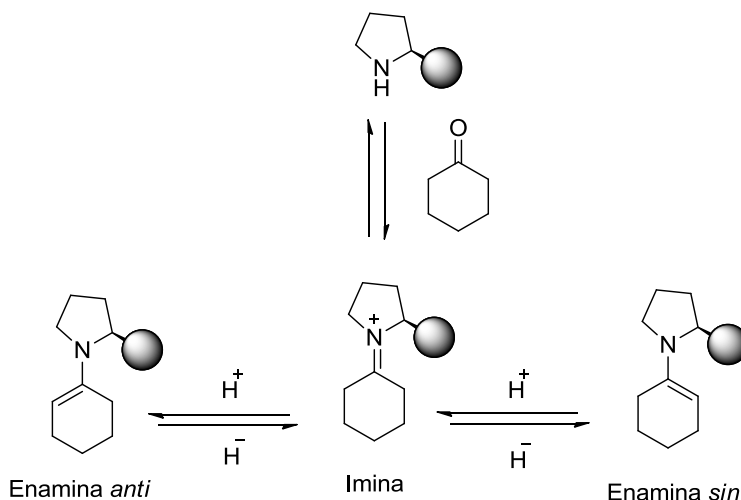
CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Con la finalidad de analizar la excelente diastereoselectividad obtenida con el dipéptido *L*-Pro-*L*-Phe **5a**.



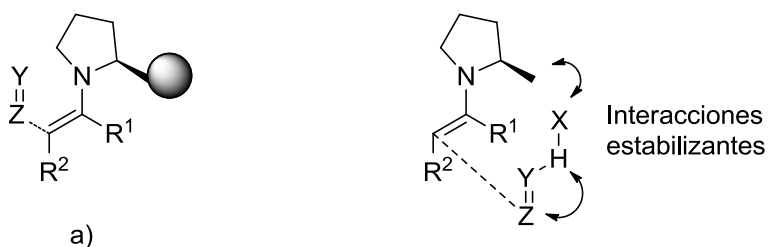
5a

Con lo cual, se procedió a modelar y calcular computacionalmente los posibles estados de transición en la catálisis con este dipéptido, el cual al estar basado en prolina y tener un amino terminal secundario puede interaccionar con la ciclohexanona, y generar la imina correspondiente. Las reacciones catalizada por iminas transcurren a través de equilibrios dinámicos bajo control termodinámico, en las cuales es posible generar la mezcla en equilibrio de las enaminas *sin* y *anti*; sin embargo, la formación de dicho par de enaminas depende tanto de la estructura del catalizador como del compuesto carbonílico. Es así, que las reacciones catalizadas por prolina pueden dar una mezcla de los estereoisómeros de la enamina *sin*, *anti* (Esquema 19).



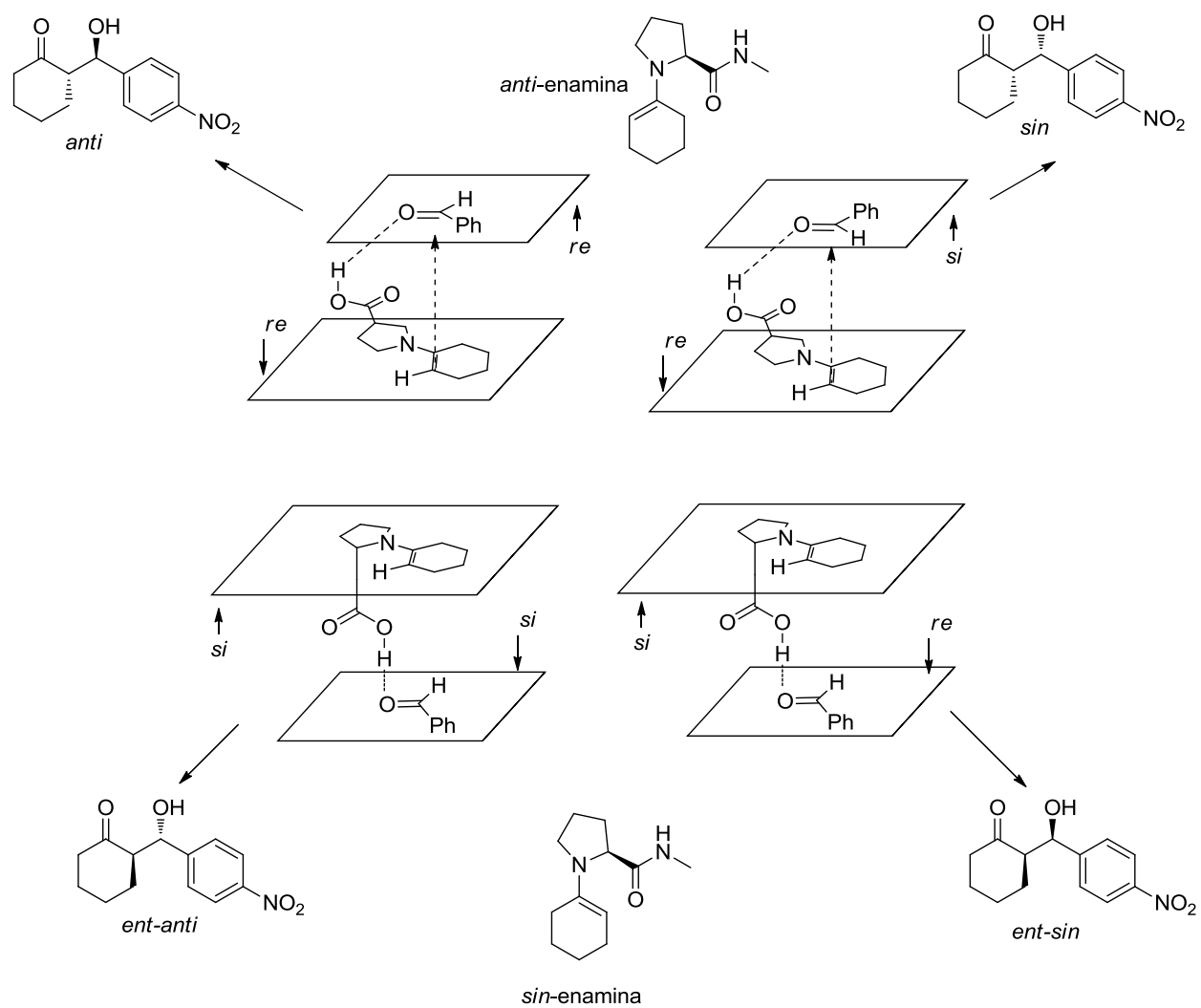
Esquema 19. Formación de las enaminas *anti* y *sin* partiendo de la imina generada entre la pirrolidina y la ciclohexanona.

De este modo el catalizador determinará la enantioselectividad facial tanto de la enamina como del electrófilo ya que aportará efectos estéricos adicionales en la formación de la enamina, y a su vez dependiendo también, de la influencia de la función del sustituyente en posición dos del anillo de pirrolidina se verá favorecida la formación de una de las enaminas por encima de la otra, al analizar la catálisis con el dipéptido **5a** se puede inferir que al contener dicho dipéptido un grupo voluminoso en la posición 2 de anillo de pirrolidina de la prolina, este puede actuar como escudo bloqueando una de las caras de la enamina de forma que el electrófilo se aproxime a la enamina por la cara más accesible de esta, o por el contrario, puede actuar como grupo director de la aproximación a través de la formación de enlaces de hidrógeno con el electrófilo o interacciones electrostáticas, de modo que el ataque de la enamina al electrófilo tenga lugar por la misma cara donde se encuentra el sustituyente del catalizador (Esquema 20).³¹



Esquema 20. Ataque de una enamina nucleofílica a un electrófilo.

La reacción catalizada por el péptido **5a** puede tener como resultado 4 estereoisómeros posibles; Una por parte de la enamina *anti* (cara *Re*) y otra por parte de la enamina *sin* (cara *Si*), y dos interacciones más por parte de la cara *Si* y *Re* del aldehído. Estas cuatro posibles interacciones dan lugar a cuatro distintas β -hidroxicetonas (Esquema 21).



Esquema 21. Interacciones probables.

Los estados de transición que dan lugar a las distintas β -Hidroxicetonas pueden modelarse por medio de métodos computacionales, y mediante mecánica cuántica calcular la energía de los posibles estados de transición; en base a esto se modelaron cuatro distintos estados tomando en cuenta las interacciones faciales mostradas en el esquema 21.

El modelado se llevó a cabo utilizando el software Molden³² (ver figura 9 y 10). Una vez modelados los estados de transición correspondientes, el siguiente paso consistió en optimizar su geometría y calcular su energía, esto con ayuda del software Gaussian03,³³ Obteniendo así las energías relativas (E. rel) para los distintos estados de transición mostradas en las figuras 9, 10 y esquema 22, en el cual en este último se ve ejemplificadas las distintas interacciones faciales para cada estado de transición.

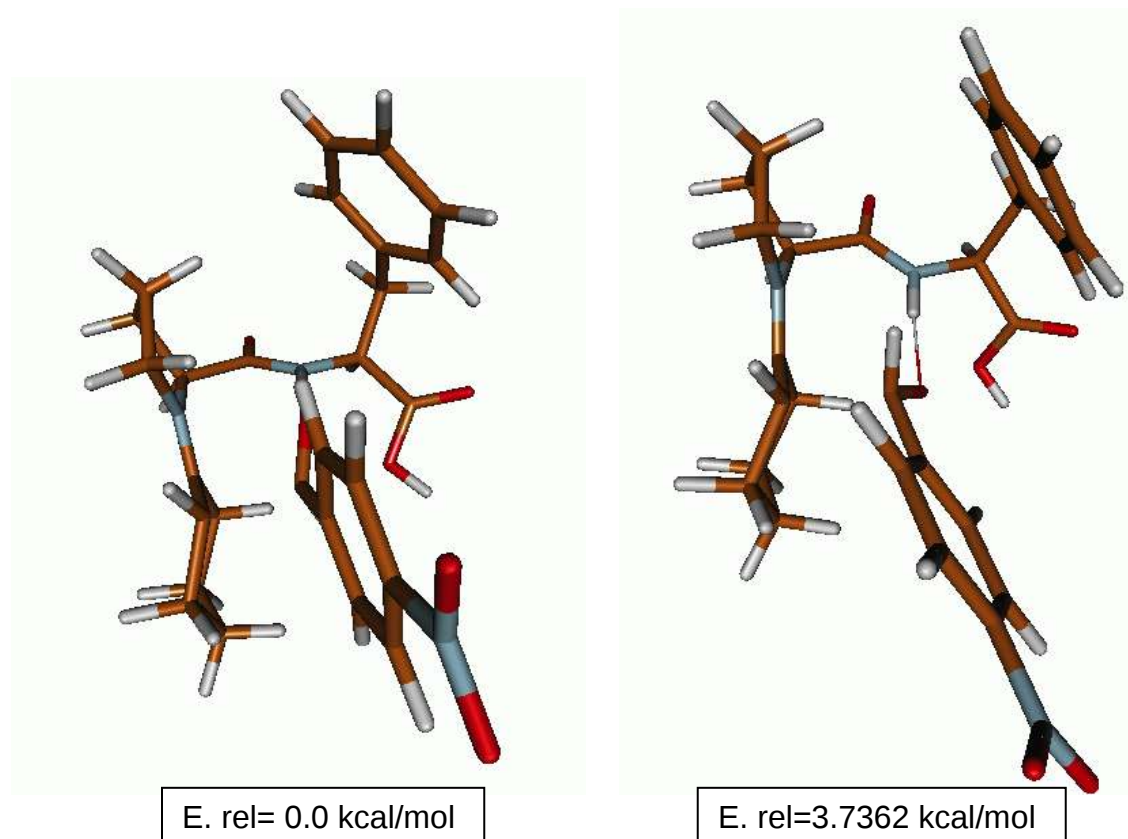


Figura 9. Estados de transición modelados para la enamina en *anti* y su variable por la cara *Si* y *Re* del aldehído.

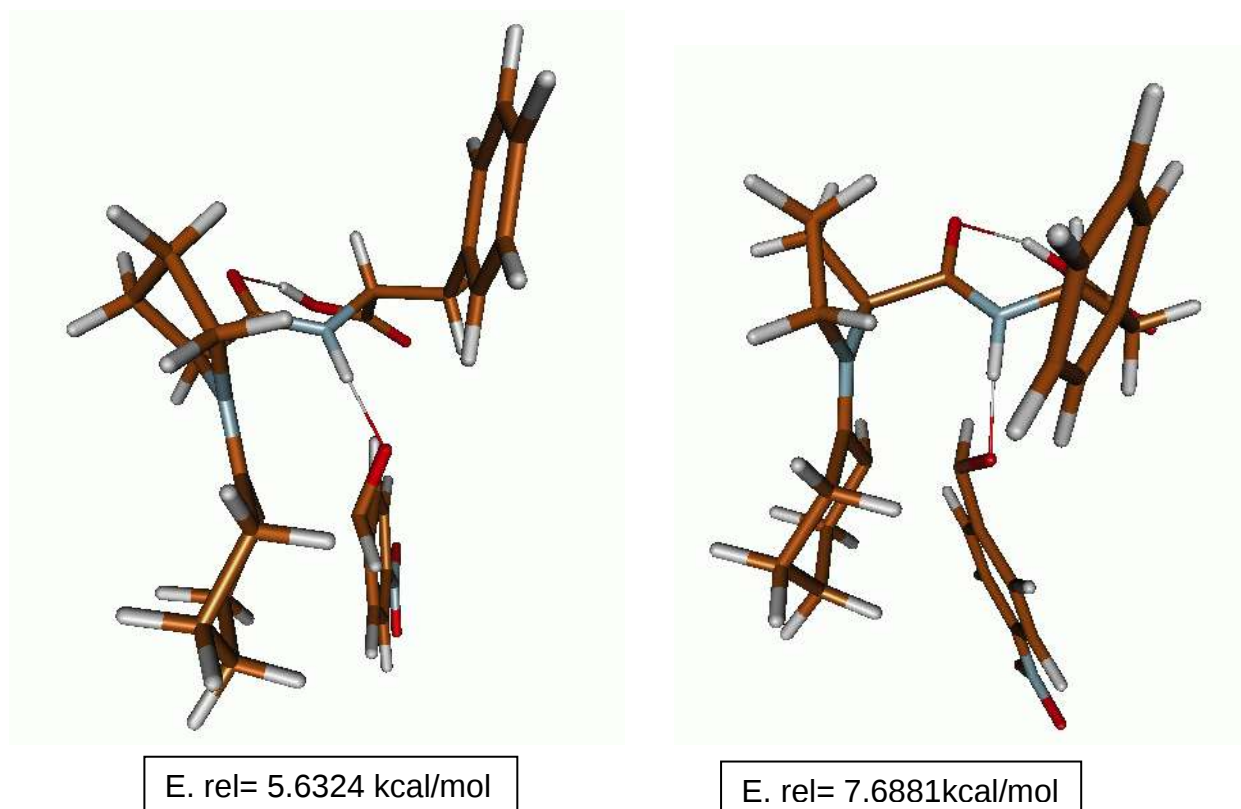
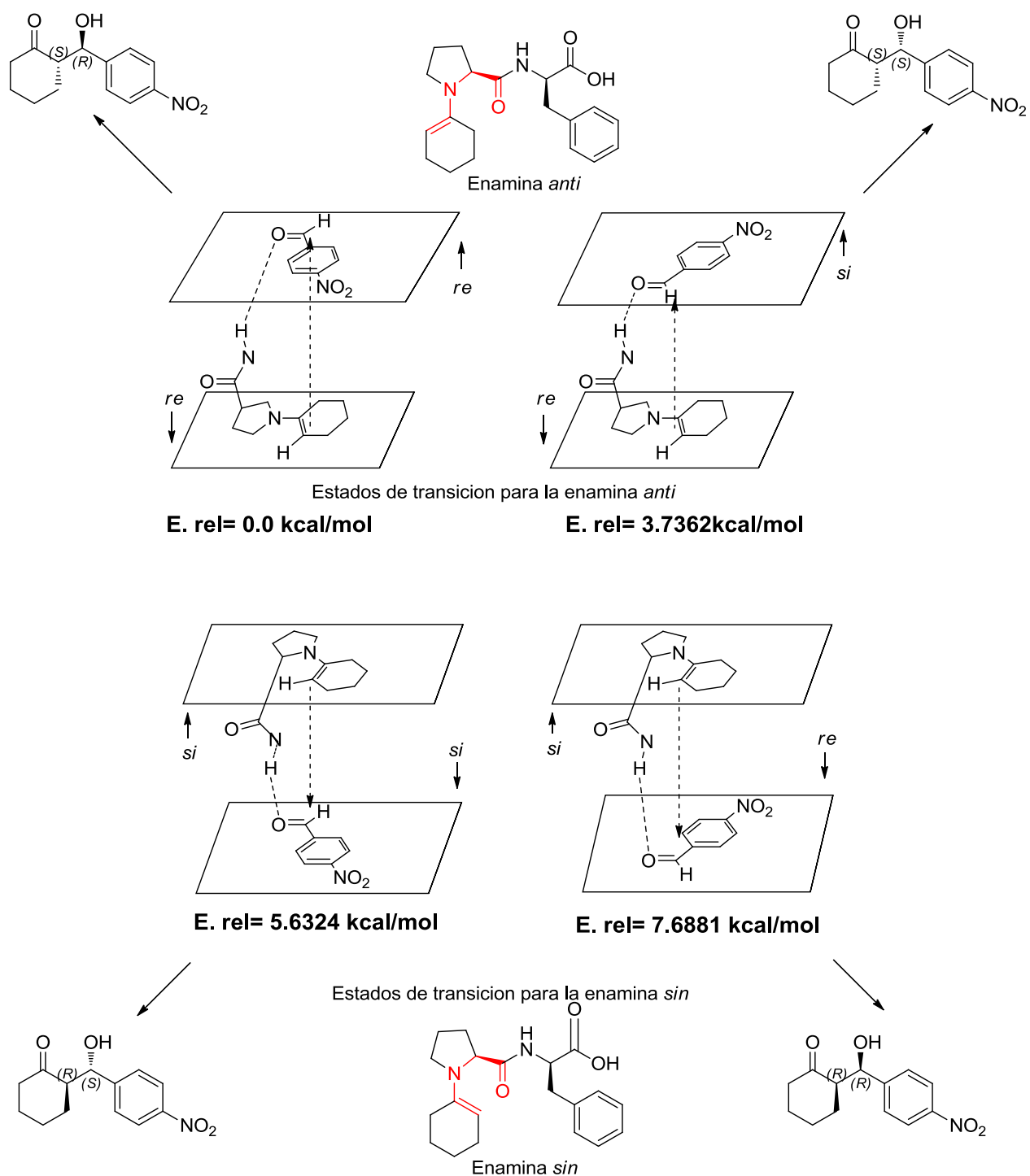


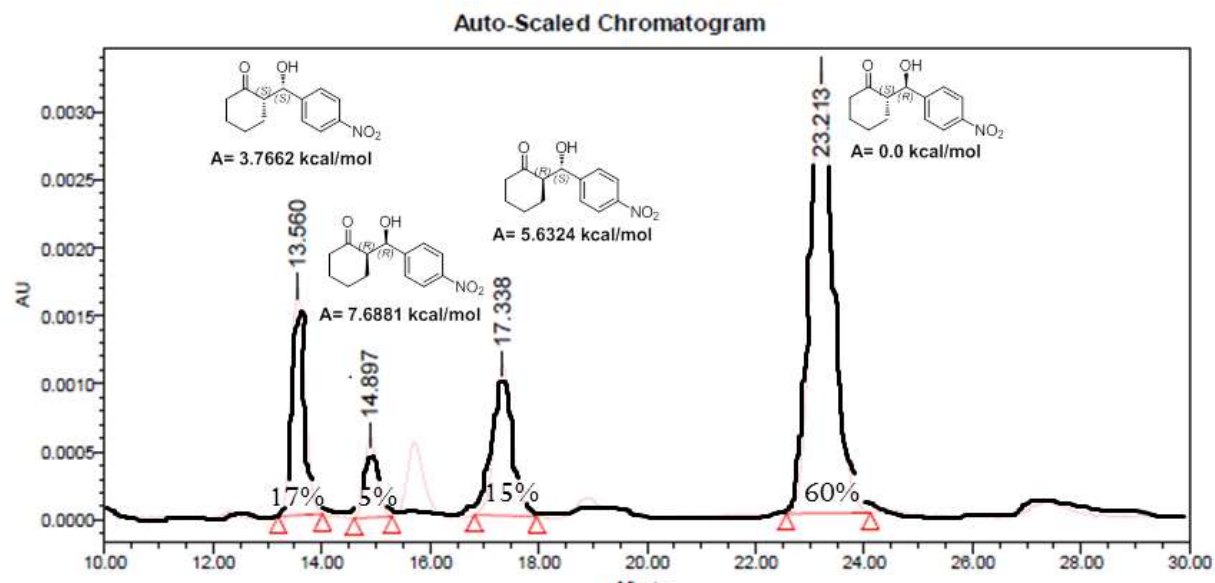
Figura 10. Estados de transición modelados para la enamina en *sin* y su variable por la cara *Si* y *Re* del aldehído.

La energía calculada para los cuatro estados de transición se muestra en el esquema 22, en el cual se puede apreciar que el estado de transición más estable y por ende el de mínima energía es en el cual la formación del nuevo enlace C-C se lleva a cabo por las caras *Re*, *Re* del aldehído y la cetona respectivamente.



Esquema 22. Energías relativas obtenidas para los 4 estados de transición empleando una base de cálculo **6-311G**** mediante el método Hartree-Fock.

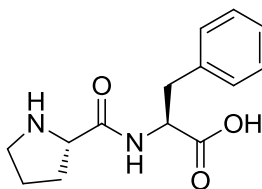
Comparando las energías calculadas mediante el método Hartree-Fock 6-311G** con los resultados experimentales, obtenidos en el cromatograma de HPLC para la catálisis con el dipéptido **5a**, en el cual se muestra el área bajo la curva de las cuatro señales correspondientes a los 4 estereoisómeros formados en la condensación (ver esquema 23); cabe señalar que el área bajo la curva es proporcional al porcentaje obtenido experimentalmente de cada β -Hidroxiketona, si este porcentaje es comparado con la energía del estado de transición que genera el estereoisómero de la β -Hidroxiketona con una E. rel. menor (0.0 kcal/mol) se aprecian resultados interesantes como se muestra en el esquema 21, en el cual, al correlacionar ambos datos se observa, que el producto termodinámicamente más estable es el que se forma en mayor proporción a diferencia del producto que tiene una barrera energética mayor, siendo así que la tendencia en las energías calculadas van acorde con los porcentajes obtenidos, ya que el estereoisómero mayormente formado, en un 60% posee una energía relativa de 0.0 kcal/mol para su estado de transición, seguido por su diastereoisómero con los centros *S,S* para el cual se obtuvo una energía relativa calculada en el estado de transición de 3.7662 kcal/mol, el cual se forma en un 17 % y por último el par de estereoisómeros *R,S* y *R,R* con una energía relativa de 5.6324 kcal/mol y 7.6881 kcal/mol respectivamente.



Esquema 23. Cromatograma de HPLC obtenido de la catálisis con el dipéptido *L*-Pro-*L*-Phe **5a** relacionado con las energías obtenidas con RHF/6-311G**.

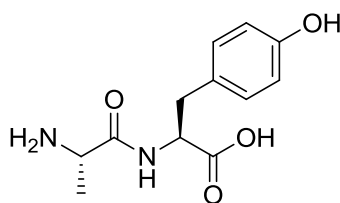
CONCLUSIONES

- El uso de metales de transición al ser acomplexados a péptidos ha implementados como catalizadores quirales nos brinda otra vertiente a ser explotada ya que en algunos casos se ve favorecida la diastereoselectividad y enantioselectividad.
- El catalizador *L*-Ala-*L*-Phe **5a** mostró una excelente diastereoselectividad y moderada enantioselectividad, resultando ser el mejor catalizador en ausencia de sales metálicas.



5a

- El péptido *L*-Ala-*L*-Tyr muestra las mejores enantioselectividades cuando se asocia a sales metálicas, alcanzando hasta un 91% de e.e.



5d

- El IrCl₃ mostró ser la mejor sal metálica para la reacción de condensación aldólica, ya que en todos los casos generó el producto en buenos rendimientos, alta diastereoselectividad y buenos excesos enantioméricos.

- Las energías Rel. calculadas para los distintos estados de transición fueron del todo congruentes con los resultados prácticos obtenidos en la catálisis con el dipéptido **5c**, poniendo así de manifiesto que los resultados obtenidos de manera experimental pueden ser calculados y corroborados de manera teórica.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

El material de laboratorio utilizado se lavó y enjuagó con isopropanol, posteriormente se secó en la estufa por 24 horas.

Los reactivos de partida se utilizaron sin purificación previa, ya que son comprados. Los disolventes utilizados (AcOEt, Hexano, MeOH, CH₂Cl₂) se destilaron en el laboratorio, mientras que los disolventes (DMSO) se secaron utilizando tamiz molecular (3Å, 1/18-inch beads, 8-12 mesh).

Cuando fue necesaria de la purificación de alguno de los compuestos, se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel 70-230 Mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó en cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de sílica gel 60-F₂₅₄ y se revelaron utilizando radiación ultravioleta y vapores de yodo.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (¹H RMN) y carbono (¹³C RMN) se realizaron en equipos Varian 200 y Mercury 400. Los disolventes deuterados utilizados para la obtención de los espectros fueron Cloroformo (CDCl₃), agua deuterada (D₂O), Metanol (CD₃OD) y Dimetilsúlfóxido (DMSO-*d*₆) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón, las constantes de acoplamiento (*J*) se obtienen en Hertz y para indicar la multiplicidad de las señales obtenidas en espectro de ¹H se utilizan las abreviaturas: s, d, dd, ddd, y m.

Los puntos de fusión fueron determinados utilizando el equipo EVEL modelo 1237.

Las rotaciones ópticas [α]_D se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin Elmer con una fuente de luz de sodio y un filtro de 589 nm utilizando una solución 1N de HCl como disolvente.

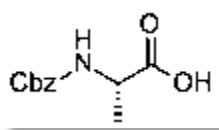
Los cálculos computacionales se llevaron a cabo en el rea de procesamiento computacional en química cuántica equipada con ordenadores con procesadores AMD de 4 y 6 núcleos. El modelado de los distintos estados de transición se realizó mediante el software Molden, a dichos estados una vez modelados se les calculó su energía mediante el software Gaussian usando el método de teoría de funcionales de la densidad con una base de cálculo 6-311G** usando como sistema operativo Linux.

***N*-protección de aminoácidos.**

En un matraz provisto de agitación magnética se suspendió 1equivalente del aminoácido libre en una solución de NaOH 1N a 0°C, posteriormente se añadió 1.12eq de cloroformiato de bencilo (CbzCl) manteniendo el pH de reacción en 10. Dejando reaccionar por 12 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se le realizaron 3 lavados con AcOEt (3x50 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH menor a 4. Posteriormente el producto se extrajo con AcOEt (3X50 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida.

Cbz-HN-Ala-OH 1a

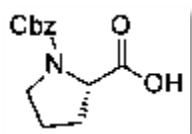


Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos se colocaron 0.540 gr de *L*-alanina, y 2 ml de CbzCl (6.79 mmol). El crudo de reacción se purificó por recristalización obteniendo 1.28 gr de producto en un rendimiento del 95% y un punto de fusión de 76 °C.

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

^{13}C RMN. (101 MHz, CDCl_3) δ : 18.35 (CH_3), 49.42 (CH), 67.1(CH_2), 128.11, 128.25, 128.53, ($\text{C}'\text{s}$ Aromáticos), 136.03 (C-ipso), 155.81 (CONH), 177.07 (CO).

Cbz-HN-Pro-OH 1b



Utilizando la metodología descrita para la *N*-protección de aminoácidos se colocaron 0.506 gr de *L*-prolina, y 0.69 ml de CbzCl (4.9 mmol), se obtuvieron 1.08 gr de producto con aspecto de aceite denso ligeramente amarillo, el cual fue obtenido de manera pura y no fue necesaria su purificación, se obtuvo en un rendimiento del 99%.

^1H RMN. (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81 (m, 4H, CH_2 , CH_2), 2.47 (m, 4H, CH_2 , CH_2), 4.70 (s, 2H, CH_2Ph), 7.07 – 7.53 (m, 5H, $\text{H}'\text{s}$ Aromáticos), 8.09 (s, 1H, OH)

^{13}C RMN. (101 MHz, CDCl_3) δ : 23.82 (CH_2CH_2), 30.07 (CH_2CH_2), 46.73(CH_2N), 58.89 (CHN), 67.27 (CH_2Ph), 127.61, 127.86, 128.40 ($\text{C}'\text{s}$ Aromáticos), 136.30 (C-ipso), 155.6 (CO) 177.19 (COOH).

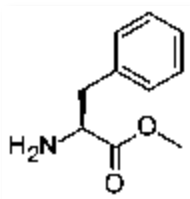
O-Protección de aminoácidos.

Se colocó en un matraz provisto de agitación magnética y bajo baño de hielo 1eq de aminoácido libre suspendido en MeOH. A la mezcla de reacción se le adicionaron 1.3 equivalentes de cloruro de tionilo (SOCl_2) y se dejó en agitación 1 hora a 0°C y posteriormente 12 horas a temperatura ambiente.

Una vez transcurrido el tiempo, se le adicionó al matraz de reacción 3/4 partes del total de su volumen de CH_2Cl_2 , se eliminó el disolvente en rotavapor utilizando una

trampa de NaOH para neutralizar el HCl formado. Los cristales obtenidos se resuspendieron en CH₂Cl₂ y se filtraron.

H₂N-Phe-OMe 2a

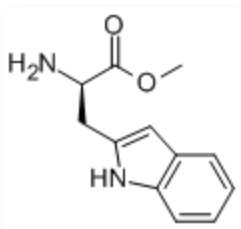


Utilizando la metodología descrita para la O-protección de aminoácidos se colocaron en un matraz 0.7 gr de *L*-fenilalanina (4.23 mmol) a los cuales se les añadió 0.6 ml de SOCl₂ (8.4754 mmol). Se obtuvieron 0.87 gr en forma de cristales blancos. En un rendimiento del 96%, y un punto de fusión de 142°C.

¹H RMN. (400 MHz, CD₃OD) δ: 3.29 (dd, *J*= 7.30, 14.0Hz, 1H, CH₂), 3.20 (dd, = 5.80, 14.0Hz, 1H, CH), 3.40 (dd, = 6.1, 7.5Hz, 1H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃) 7.19-7.49 (m, 5H, H's Aromáticos).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 17.82, (CH₂Ph), 50.78 (OCH₃), 67.51 (CHN₂H), 128.77-129.42 (C's Aromáticos), 138.17 (C-ipso), 176.51 (CO).

H₂N-Trp-OMe 2b



Utilizando la metodología descrita para la O-protección de aminoácidos se colocaron en un matraz 1 gr de *L*-triptofano (4.89 mmol) a los cuales se les añadió

0.714 ml de SOCl_2 (9.78 mmol). Se obtuvieron 1.19 gr en forma de un sólido rosa. En un rendimiento del 90% y un punto de fusión de 201°C .

^1H RMN. (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.40 (dddd, $J = 15.6, 7.9, 6.4, 0.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.7 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.32 (dd, $J = 7.4, 5.5$ Hz, 1H, Aromático), 7.06 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, CH , Aromático), 7.13 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H, Aromático), 7.20 (s, 1H, CH), 7.39 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, Aromático), 7.58 – 7.48 (m, 1H, Aromático).

^{13}C RMN. (101 MHz, CD_3OD) δ : 26.38 (CH_2Ph), 52.46 (OCH_3), 53.43 (CHN_2H), 106.26, 111.49, 117.63, 119.13, 121.75 ($\text{C}'\text{s}$ Aromáticos), 124.43, 126.99, 137.13 (C-ipso), 169.63 (CO).

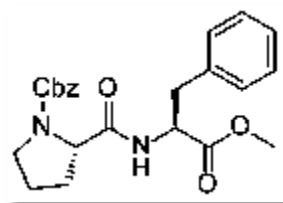
Reacción de acoplamiento vía anhídridos mixtos.

En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocaron 1.1 equivalentes del aminoéster usando como disolvente THF, la mezcla de reacción se trató con 2.5 equivalentes de TEA, dejando así la mezcla reacción durante 1 hora.

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 2 equivalentes de TEA; posteriormente se añadió 1.05 equivalentes de isobutil cloroformiato (*i*-BBCI) al 0.2 M en THF; la mezcla de reacción se dejó en agitación por 20 min. Transcurrido el tiempo se le adicionó gota a gota la mezcla del aminoéster (aproximadamente 60 min) una vez terminada la adición se dejó en agitación una hora en baño de hielo y posteriormente a temperatura ambiente toda la noche.

Posteriormente, la mezcla se filtró por gravedad, y el líquido obtenido se concentró en rotavapor a presión reducida, el residuo se resuspendió en AcOEt y se le realizaron 2 lavados con agua para eliminar las sales, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida.

Cbz-HN-Pro-Phe-OMe **3a**



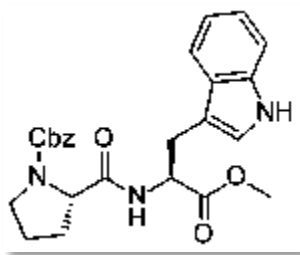
De acuerdo con la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.27 gr de Cbz-HN-Pro-OH **1b** (5.098 mmol) disueltos en 25 ml de THF, la mezcla de reacción se trató con 1.42 ml de TEA (10.19 mmol) y una solución de 0.69 ml de *i*-BBCI (5.35 mmol) en 26.7 ml de THF; a la mezcla de reacción se le agregó una solución compuesta por 1.20 gr de H₂N-Phe-OMe **2a** (5.60 mmol) disuelta en 28.04 ml de THF, y se trató con 1.95 ml de TEA (14.02 mmol).

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 7:3 (Hex:AcOEt), obteniendo 1.25 gr de producto en forma de un aceite transparente en un rendimiento del 60%.

¹H RMN. (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.42 – 7.08 (m, 10H, H's Aromáticos), 4.99 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.50 (td, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H, CH), 4.19 (dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH₃-O), 3.17 (dt, *J* = 18.8, 9.8 Hz, 2H, CH₂), 2.89 (dd, *J* = 14.0, 10.6 Hz, 1H, CH₂), 2.33 – 2.19 (m, 1H, CH₂), 1.92 – 1.71 (m, 3H, CH₂, CH).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 173.11 (CO), 171.56 (CO), 168.23 (CONH), 138.52-122.91 (C's Aromáticos), 67.69 (CH₂-Ph), 60.49 (CHCH₂), 54.94 (CHCH₂), 51.68 (CH₃-O), 48.93 (CH₂CH), 35.16 (CH₂), 30.74 (CH₂), 23.52 (CH₂).

Cbz-HN-Pro-Trp-OMe **3b**



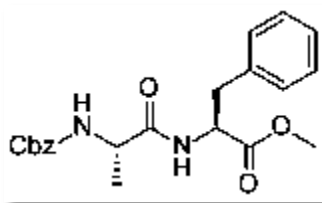
De acuerdo con la metodología descrita anteriormente se colocaron 0.98 gr de Cbz-HN-Pro-OH **1b** (3.93 mmol) disueltos en 19.7 ml de THF, la mezcla de reacción se trató con 1.09 ml de TEA (7.86 mmol) y una solución de 0.53 ml de *i*-BBCI (4.13mmol) en 20.65 ml de THF; a la mezcla de reacción se le agregó una solución compuesta por 1.09 gr de H₂N-Trp-OMe **2b** (4.32mmol) disuelta en 21.63 ml de THF, y se trató con 1.05 ml de TEA (10.81mmol).

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 3:7 (Hex:AcOEt), obteniendo 1.27 gr de producto en forma de un aceite amarillento y de olor característico en un rendimiento del 72%.

¹H RMN. (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.52 – 7.83 (m, 5H, **H**'s Aromáticos), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, **H**'s Aromáticos), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, Aromático), 7.09 – 6.93 (m, 2H, **H**'s Aromáticos), 5.11 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.52 – 4.01 (m, 1H, **CH**), 3.67 (s, 3H, CH₃-O), 3.20 (dd, *J* = 14.9, 4.9 Hz, 2H, CH₂), 3.11 – 3.0 (m, 2H, CH₂), 2.42 – 2.36 (m, 1H, CH₂), 1.96 – 1.72 (m, 3H, **CH**, CH₂).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 172.98 (**CO**), 172.16 (**CO**), 168.14 (**CONH**), 136.85 (**C** ipso), 136.03-127.93 (**C**'s Aromáticos) 127.62 (**C** ipso), 124.66 (**C** ipso), 122.04, 119.53, 118.74, 112.41, 110.11 (**C**'s Aromáticos), 67.55 (CH₂-Ph) 59.61 (CHCH₂), 54.38 (CHCH₂), 52.23 (CH₃-O), 46.60 (CH₂), 30.31 (CH₂), 27.46 (CH₂), 24.16 (CH₂).

Cbz-HN-Ala-Phe-OMe **3c**



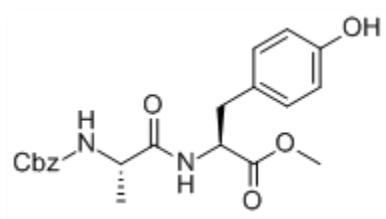
De acuerdo con la metodología descrita anteriormente se colocaron 0.56 gr de Cbz-HN-Ala-OH **1a** (2.51 mmol) disueltos en 12.55 ml de THF, la mezcla de reacción se trató con 0.69 ml de TEA (5.02mmol) y una solución de 0.36 ml de *i*-BBCI (2.63 mmol) en 13.17 ml de THF; a la mezcla de reacción se le agregó una solución compuesta por 0.59 gr de H₂N-Phe-OMe **2a** (2.76 mmol) disuelta en 13.8 ml de THF, y se trató con 0.96 ml de TEA (6.90 mmol).

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 7:3 (Hex:AcOEt), obteniendo 0.77 gr de producto en forma de cristales blancos en un rendimiento del 80% y un punto de fusión de 67°C.

¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 – 6.99 (m, 10H, H's Aromáticos), 5.09 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.85 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1H, CH), 4.27 – 4.15 (m, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH₃-O), 3.11 (ddd, *J* = 22.8, 13.9, 5.9 Hz, 2H, CH₂), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 171.71 (CO), 171.62 (CO), 165.7 (CONH), 135.56-127.13 (C's Aromáticos), 67.02 (CH₂-Ph), 53.12 (CHCH₂), 52.37 (CHCH₃), 50.36 (CH₃-O) 37.74 (CH₂), 18.37 (CH₃).

Cbz-HN-Ala-Tyr-OMe 3d



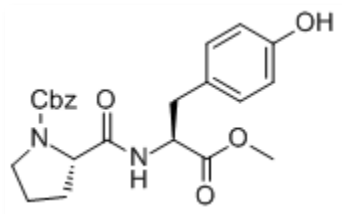
De acuerdo con la metodología descrita anteriormente se colocaron 0.56 gr de Cbz-HN-Ala-OH **1a** (2.51 mmol) disueltos en 12.5 ml de THF, la mezcla de reacción se trató con 0.69 ml de TEA (5.02 mmol) y una solución de 0.34 ml de *i*-BBCI (2.63 mmol) en 13.17 ml de THF; a la mezcla de reacción se le agregó una solución compuesta por 0.63 gr de H₂N-Tyr-OMe (2.76 mmol) disuelta en 13.8 ml de THF, y se trató con 0.96 ml de TEA (6.90 mmol).

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 3:7 (Hex:AcOEt), obteniendo 0.52 gr de producto en forma de cristales blancos en un rendimiento del 52% y un punto de fusión de 76°C.

¹H RMN. (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.42 – 7.19 (m, 10H, **H**'s Aromáticos), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H**'s Armáticos), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H**'s Armáticos) 5.10 – 4.99 (m, 1H, **CH**₂-Ph), 4.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, **CH**), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, **CH**), 3.63 (s, 3H, **CH**₃-O), 2.96 (ddd, *J* = 21.3, 14.0, 6.7 Hz, 2H, **CH**₂), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 174.76 (**CO**), 172.97 (**CO**), 157.59 (**CONH**), 137.36-115.97, (**C**'s Aromáticos), 67.49 (**CH**₂Ph) 54.49 (**CHCH**₂), 52.60 (**CHCH**₂), 51.20 (**CH**₃-O), 37.35 (**CH**₂), 18.18 (**CH**₃).

Cbz-HN-Pro-Tyr-OMe 3e



De acuerdo con la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.33 gr de Cbz-HN-Pro-OH **1a** (5.34 mmol) disueltos en 26.7 ml de THF, la mezcla de reacción se trató con 1.49 ml de TEA (10.69 mmol) y una solución de 0.72 ml de *i*-BBCI (5.61 mmol) en 28 ml de THF; a la mezcla de reacción se le agregó una solución compuesta por 1.34 gr de H₂N-Phe-OMe **2a** (5.88 mmol) disuelta en 29.40 ml de THF, y se trató con 2.04 ml de TEA (14.70 mmol).

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema 4:6 (Hex:AcOEt), obteniendo 1.59 gr de producto en forma de aceite translucido en un rendimiento del 70%.

¹H RMN. (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.58 – 7.9 (m, 10H, **H**'s Aromáticos), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **H**'s Aromáticos), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **H**'s Aromáticos), 4.96 (m, 2H, **CH**₂-Ph) 4.86 (ddd, *J* = 9.2, 8.4, 4.3 Hz, 1H, **CH**), 4.20 (m, 1H, **CH** 3.78), 3.78 (s, 3H, **CH**₃-O) 3.15 (ddd, *J* = 23.1, 11.2, 5.8 Hz, 2H, **CH**₂), 2.86 (ddd, *J* = 23.5, 14.0, 7.2 Hz, 2H, **CH**₂), 2.33 – 2.20 (m, 1H, **CH**), 1.95 – 1.69 (m, 3H, **CH**₂, **CH**).

¹³C RMN. (101 MHz, CD₃OD) δ: 173.07 (**CO**) 172.1 (**CO**), 166.26 (**CONH**), 136.62-115.69 (**C**'s Aromáticos), 67.2 (**CH**₂-Ph) 67.59.27 (**CHCH**₂), 55.02 (**CHCH**₂), 49.83 (**CH**₃-O), 46.27 (**CHCH**), 37.36 (**CH**₂), 31.11 (**CH**₂), 24.82 (**CH**₂).

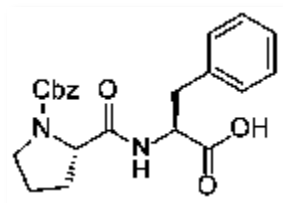
O-Desprotección de dipéptidos.

En un matraz balón provisto de agitación magnética y en baño de hielo, se colocó 1 equivalente del dipéptido protegido, se disolvió en una mezcla de

THF:H₂O:MeOH (25:3:0.1), posteriormente se adicionaron gota a gota 3 equivalentes de una solución 2M de LiOH(ac) dejando bajo agitación fuerte por 4 horas.

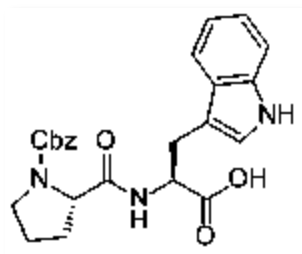
Una vez concluido el tiempo de reacción se concentró en rotavapor hasta sequedad y el producto obtenido se resuspendió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1N, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, para posteriormente filtrarse y evaporar el disolvente en rotavapor a presión reducida.

Cbz-HN-Pro-Phe-OH 4a



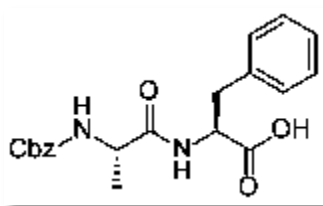
Para la obtención de este producto se utilizó la metodología descrita para la O-desprotección, se colocó 1.27 gr de dipéptido diprotectado Cbz-HN-Pro-Phe-OH **3a** (3.11 mmol) disuelto en 32.1 ml de THF:MeOH:H₂O (25:3:.1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH (9.4 mmol) en una solución 2M. Terminada la reacción se obtuvieron 1.2 gr del producto puro en forma de aceite denso, por lo cual no fue necesaria su purificación, en un rendimiento del 97%. El producto se sometió inmediatamente a la siguiente reacción.

Cbz-HN-Pro-Trp-OH 4b



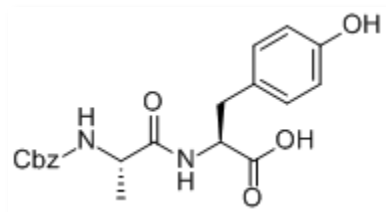
Para la obtención de este producto se utilizó la metodología descrita para la O-desprotección, se colocó 0.6 gr de dipéptido diprotegido Cbz-HN-Pro-Trp-OH **3b** (1.62 mmol) disuelto en 15 ml de THF:MeOH:H₂O (25:3:.1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH (4.92 mmol) en una solución 2M. Terminada la reacción se obtuvieron 0.58 gr del producto en forma de aceite denso, en un rendimiento del 83%. El producto se sometió inmediatamente a la siguiente reacción.

Cbz-HN-Ala-Phe-OH **4c**



Para la obtención de este producto se utilizó la metodología descrita para la O-desprotección, se colocó 0.8 gr de dipéptido diprotegido Cbz-HN-Pro-Phe-OH **3c** (2.8 mmol) disuelto en 20 ml de THF:MeOH:H₂O (25:3:.1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH (6.25 mmol) en una solución 2M. Terminada la reacción se obtuvieron 0.65 gr del producto puro en forma de aceite denso, por lo cual no fue necesaria su purificación, en un rendimiento del 95%.

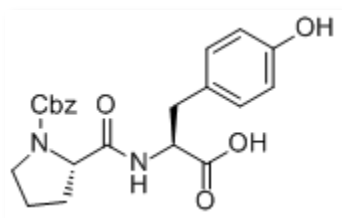
Cbz-HN-Ala-Tyr-OH **4d**



Para la obtención de este producto se utilizó la metodología descrita para la O-desprotección, se colocó 0.56 gr de dipéptido diprotegido Cbz-HN-Pro-Phe-OH **3d**

(1.39 mmol) disuelto en 14 ml de THF:MeOH:H₂O (25:3:1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH (4.19 mmol) en una solución 2M. Terminada la reacción se obtuvieron 0.32 gr del producto en forma de aceite denso, en un rendimiento del 61%. El producto se sometió inmediatamente a la siguiente reacción.

Cbz-HN-Pro-Tyr-OH 4e

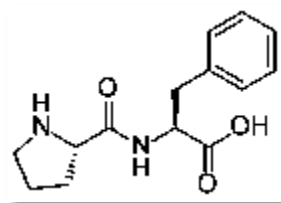


Para la obtención de este producto se utilizó la metodología descrita para la *O*-desprotección, se colocó 0.6gr de dipéptido diprotegido Cbz-HN-Pro-Phe-OH **4e** (1.4 mmol) disuelto en 15 ml de THF:MeOH:H₂O (25:3:1). Posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH (4.22 mmol) en una solución 2M. Terminada la reacción se obtuvieron 0.56 gr del producto en forma de aceite denso, en un rendimiento del 98%. El producto se sometió inmediatamente a la siguiente reacción.

***N*-desprotección de dipéptidos.**

En un matraz balón provisto de agitación magnética se colocó un equivalente del dipéptido *N*-protegido disuelto en MeOH, se le añadió a la mezcla el catalizador Pd/C 10% (w/w), Esta mezcla se saturó con atmósfera de hidrógeno y se dejó reaccionar por 3 horas a presión atmosférica. Terminada la reacción se filtró al vacío, para posteriormente concentrar en rotavapor a presión reducida para eliminar el disolvente.

H₂N-L-Pro-L-Phe-OH 5a

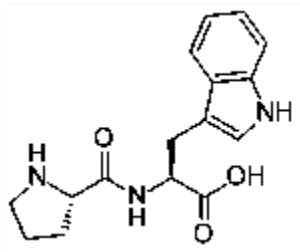


Para la *N*-desprotección de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.12 gr de Cbz-HN-L-Pro-L-Phe-OH **4a** (3.025 mmol) y 0.11 gr de Pd/C en 25 ml de MeOH. Después del tratamiento, se recristalizó el producto utilizando MeOH:Acetona y se obtuvieron 0.72 gr de producto puro en forma de polvo blanco en un rendimiento del 92% y un punto de fusión de 221°C (descompone). $[\alpha]_D = -0.192$ (c=1.0, HCl).

¹H RMN. (400 MHz, DMSO) δ : 7.37 – 7.14 (m, 5H, H's Aromáticos), 4.41 (td, $J = 10.4, 4.1$ Hz, 1H, CH), 4.12 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H, CH), 3.17 (dt, $J = 18.8, 9.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.89 (dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.33 – 2.19 (m, 1H, CH₂), 1.92 – 1.71 (m, 3H, CH₂, CH).

¹³C RMN. (101 MHz, DMSO) δ : 173.21 (CO), 169.02 (CONH), 137.80-127.49 (C's Aromáticos), 59.47 (CHCH₂), 54.94 (CHCH₂), 46.49 (CH₂CH), 36.89 (CH₂), 30.21 (CH₂), 24.07 (CH₂).

H₂N-L-Pro-L-Trp-OH 5b



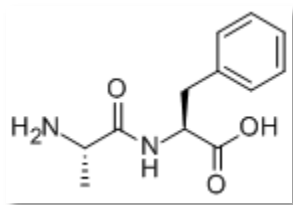
Para la *N*-desprotección de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.43 gr de Cbz-HN-L-Pro-L-Trp-OH **4b** (3.28 mmol) y

0.14gr de Pd/C en 25 ml de MeOH. Después del tratamiento, se recristalizó el producto utilizando MeOH:Acetona y se obtuvieron 0.69 gr de producto puro en forma de polvo rosado en un rendimiento del 70% y un punto de fusión de 214°C. $[\alpha]_D = -0.334$ (c=1.0, HCl). El cual descompone a la exposición luz.

^1H RMN. (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, **H's Aromáticos**), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Aromático), 7.11 – 6.88 (m, 2H, **H's Aromáticos**), 4.49 – 4.01 (m, 1H, **CH**), 3.19 (dd, $J = 14.6, 4.9$ Hz, 2H, **CH₂**), 3.09 – 2.94 (m, 2H, **CH₂**), 2.33 – 2.20 (m, 1H, **CH₂**), 1.88 – 1.69 (m, 3H, **CH, CH₂**).

^{13}C RMN. (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 173.74 (**CO**), 169.14 (**CONH**), 136.85 (**C ipso**), 127.62 (**C ipso**), 124.66 (**C ipso**), 122.04-110.11 (**C's Aromáticos**), 59.61 (**CHCH₂**), 54.38 (**CHCH₂**), 46.60 (**CH₂**), 30.31 (**CH₂**), 27.46 (**CH₂**), 24.16 (**CH₂**).

H₂N-L-Ala-L-Phe-OH 5c

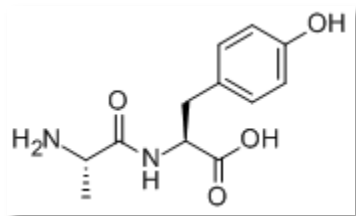


Para la *N*-desprotección este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.0gr de Cbz-HN-L-Ala-L-Phe-OH **4c** (2.7 mmol) y 0.1gr de Pd/C en 25 ml de MeOH. Después del tratamiento, se recristalizó el producto utilizando MeOH:Acetona y se obtuvieron 0.6 gr de producto puro en forma de polvo blanco en un rendimiento del 95% y un punto de fusión de 223°C (descompone). $[\alpha]_D = -0.223$ (c=1.0, HCl).

^1H RMN. (400 MHz, D_2O) δ : 7.41 – 6.91 (m, 5H, **H's Aromaticos**), 4.26 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H, **CH**), 3.77 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, **CH**), 2.90 (ddd, $J = 22.8, 14.0, 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, **CH₃**).

¹³C RMN. (101 MHz, D₂O) δ: 177.68 (CO), 169.87 (CONH), 137.75, 129.27, 128.71, 126.94 (C's Aromáticos), 56.87 (CHCH₂), 49.97 (CHCH₃), 37.37 (CH₂), 16.47 (CH₃).

H₂N-L-Ala-L-Tyr-OH 5d

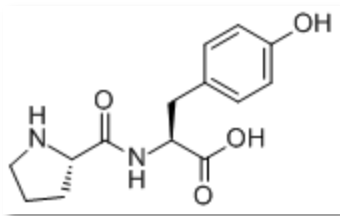


Para la *N*-desprotección de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.28 gr de Cbz-HN-L-Ala-L-Tyr-OH **4d** (3.31mmol) y 0.12 gr de Pd/C en 25 ml de MeOH. Después del tratamiento, se recristalizó el producto utilizando MeOH:Acetona y se obtuvieron 0.71 gr de producto puro en forma de polvo blanco en un rendimiento del 86% y un punto de fusión de 234°C. [α]_D= -0.281 (c=1.0, HCl).

¹H RMN. (400 MHz, D₂O) δ: 6.83 (dd, *J* = 125.0, 8.5 Hz, 4H, H's Aromáticos), 4.23 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H, CH), 3.81 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.84 (ddd, *J* = 22.8, 14.1, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN. (101 MHz, D₂O) δ: 177.75 (CO), 169.88 (CONH), 154.23, 130.57, 129.58, 115.40 (C's Aromáticos), 56.97 (CHCH₂), 49.03 (CHCH₃), 36.49 (CH₂), 16.46(CH₃).

H₂N-L-Pro-L-Tyr-OH 5e



Para la *N*-desprotección de este producto se utilizó la metodología descrita anteriormente se colocaron 1.57 gr de Cbz-HN-L-Pro-L-Tyr-OH **4e** (3.8mmol) y 0.15 gr de Pd/C en 25 ml de MeOH. Después del tratamiento, se recrystalizó el producto utilizando MeOH:Acetona y se obtuvo 1 gr de producto puro en forma de polvo blanco en un rendimiento del 99% y un punto de fusión de 217°C. $[\alpha]_D = -0.294$ (c=1.0, HCl).

^1H RMN. (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.83 (dd, $J = 146.3, 8.5$ Hz, 4H, **H's Aromáticos**), 4.33 (ddd, $J = 9.4, 8.0, 4.9$ Hz, 1H, **CH**), 3.15 (ddd, $J = 23.1, 11.2, 5.8$ Hz, 2H, **CH₂**), 2.86 (ddd, $J = 23.5, 14.0, 7.2$ Hz, 2H, **CH₂**), 2.33 – 2.20 (m, 1H, **CH**), 1.95 – 1.69 (m, 3H, **CH₂, CH**).

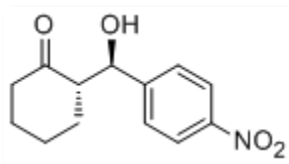
^{13}C RMN. (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.07 (**CO**), 168.77 (**CONH**), 156.36 130.60, 127.89, 115.69 (**C's Aromáticos**), 59.27 (**CHCH₂**), 55.02 (**CHCH₂**), 46.27 (**CHCH**), 36.02 (**CH₂**), 29.61 (**CH₂**), 23.90 (**CH₂**).

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, los cuales fueron disueltos en 3.33 ml de disolvente (DMSO) por cada mmol del derivado de benzaldehído. A la mezcla de reacción se adicionaron 5 equivalentes de ciclohexanona, se dejó reaccionar por 24 h.

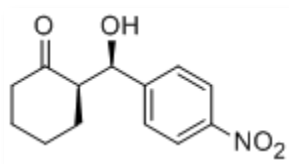
Una vez terminada la reacción se llevó a neutralidad con una solución saturada de NH_4Cl ; el producto se extrajo con AcOEt la fase orgánica se secó, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en un sistema 7:3 Hex:AcOEt.

(S) -2 - [(R)-hidroxi (4-nitrofenil) metil] ciclohexanona 6a (*anti*).



¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J*=8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.66-2.29 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.75-1.15 (m, 4H).

(R) -2 - [(R)-hidroxi (4-nitrofenil) metil] ciclohexanona 6b (*sin*).



¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.5 (s, 1H), 3.2 (d, 1H), 2.66-2.29 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.75-1.15 (m, 4H).

REFERENCIAS

- ¹ J.H. van't Hoff, *Ach. Neer.*, **9**, 445 (1875).
- ² F.G. Ridell y M. J. T. Robinson, *Tetrahedron*, **30**, 2001 (1974).
- ³ J. A. Le Bel, *Bull, Soc. Chim. France*, **22**, 337 (1874).
- ⁴ D. J. Band y J. Fisher, *J. Chem. Educ.*, **64**, 1035 (1987).
- ⁵ Eusebio Juaristi, Octavo Novaro. *Quiralidad en la Química, la Física y la Biología; Colegio Nacional*; Primera edición; Mexico D.F (2008).
- ⁶ Solms, J., Vuataz, R., Egli R. H., *Science*, **21**, 692, (1965).
- ⁷ Jose L. vicario, Dolores Badia, Luisa Carrillo, *Real Sociedad Española de Química*, **2**, 22, (2005).
- ⁸ Pelayo Campos García. "*Química Farmacéutica Tomo 1*"; *Universidad de Barcelona*; Primera edición; Barcelona (2009).
- ⁹ a) B. List, R.A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395-2396, (2000); b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260-5267, (2001).
- ¹⁰ Machajewski, T. D. Wong, *Angew.Chem.*, Int. Ed. Engl., **39**, 1352-1374, (2000).
- ¹¹ Orkid Coskuner, Emily A., A. Jarvis, *J. Phys. Chem.* **112**, 12, 2628-2633, (2008).
- ¹² Wurtz, A. Bull., *Soc. Chim. Fr.*, **17**, 436-422, (1872).
- ¹³ Kane, R., *Ann. Phys. Chem.*, Ser. **2**, 44, 475, (1838).
- ¹⁴ a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMilland, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243-4244, (2000); b) D. W. C. MacMilland, *Nature*, **455**, 304-305, (2008).
- ¹⁵ G. Breiding, W. S. Fiske, *Biochem. Z.*, **7**, (1912).
- ¹⁶ a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **10**, 496-497, (1971).

- ¹⁷ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615-1621, (1974).
- ¹⁸ Fujie Tanaka, Richard A. Lerner, Carlos F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4835-4836, (2000).
- ¹⁹ Limbach M., *Thetrehedron letters*, **47**, 3843-3847, (2006).
- ²⁰ Benjamin List, Peter Pojarliev, Chris castello, *Organic Letter*, **3**, 573-575, (2001).
- ²¹ Cordova A., Zou W. Dziedzic P., Ibrahem I., *Inter Science*, 5383-5397, (2006).
- ²² Jose G. Hernández., Eusebio Juaristi ., *J. Org. Chem.*, **76**, 1464-1467, (2011).
- ²³ Joanna Paradowska, Monika Pasternak, Bartosz Gut, Beata Gryzłó, Jacek Mlynarski, *J. Org. Chem.*, **77**, 173–187, (2012).
- ²⁴ Servin, A., Masure, D., Geissner-Prettre, *J. Org. Chem.*, **73**, 552-573, (1990).
- ²⁵ Zimmerman, H. E. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1920-1923, (1957).
- ²⁶ Sevin, A. Maddaluno, J. Agami, C. *J. Org. Chem.*, **52**, 5611- 5615, (1987).
- ²⁷ S. Bahmanyar, K.N. Houk, Harry J. Martin., *J. Am. Chem Soc.*, **125**, 2475-2479, (2003).
- ²⁸ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **98**, 1372-1377, (1993); b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. ReV. B.*, **37**, 785-789, (1988).
- ²⁹ a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **54**, 724-728, (1971). b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **56**, 2257-2261, (1972). c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta*, **28**, 213-222 (1973).
- ³⁰ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.;

Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I. R.; Gomperts, R.; Martin, L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M. P.; Gill, M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head- Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian* 98, revision A.9, Gaussian, Inc.; Pittsburgh, PA, **1998**.

³¹ A. Córdova, H. Sundén, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.*, **10**, 3673-3684, (2004).

³² <http://www.cmbi.ru.nl/molden/>.

³³ Gaussian 03, Revision B.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

Anexos

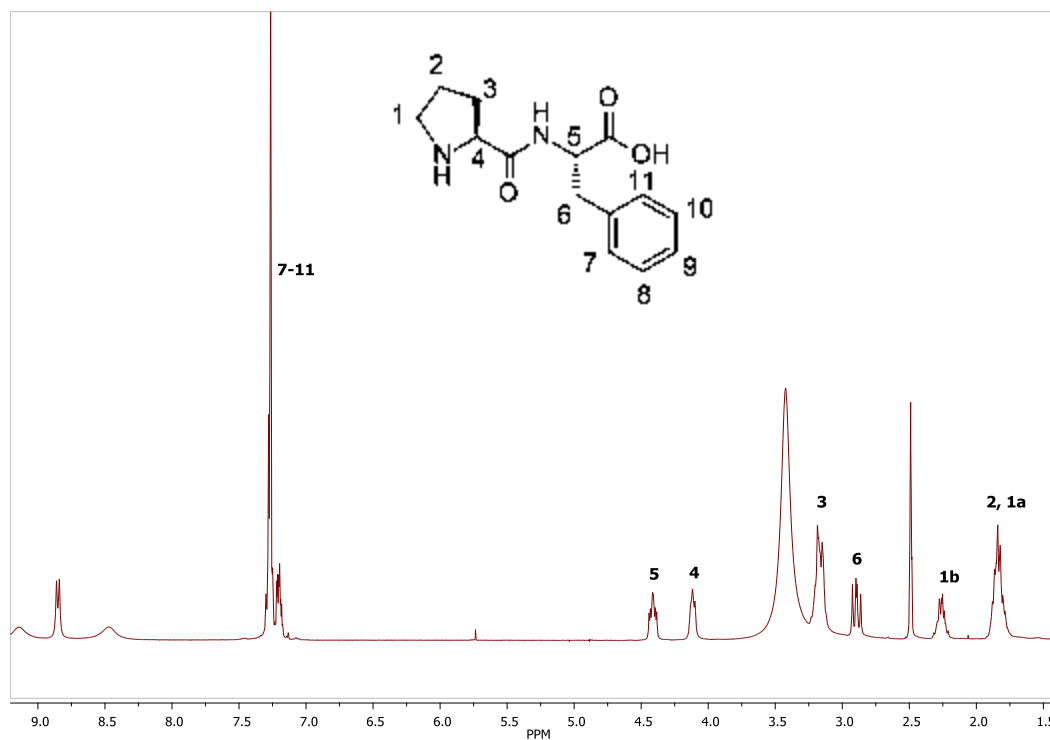


Figura 11. Espectro ¹H a 400MHz en DMSO-d₆ de 5a.

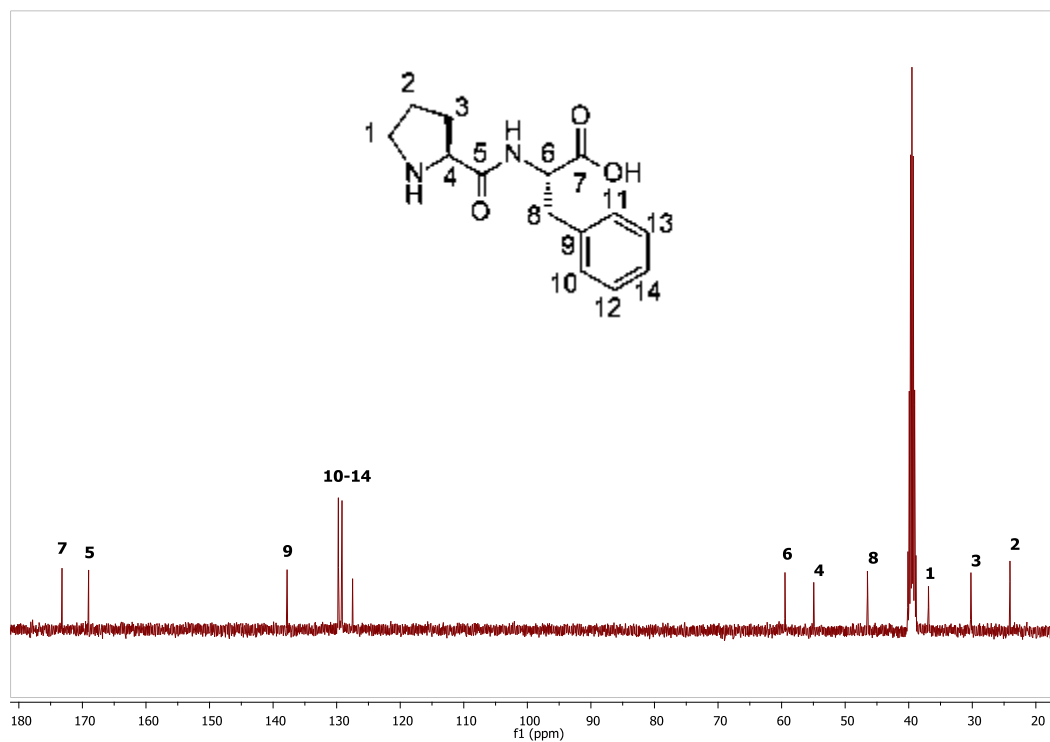


Figura 14. Espectro ¹³C a 101MHz en DMSO-d₆ de 5b.

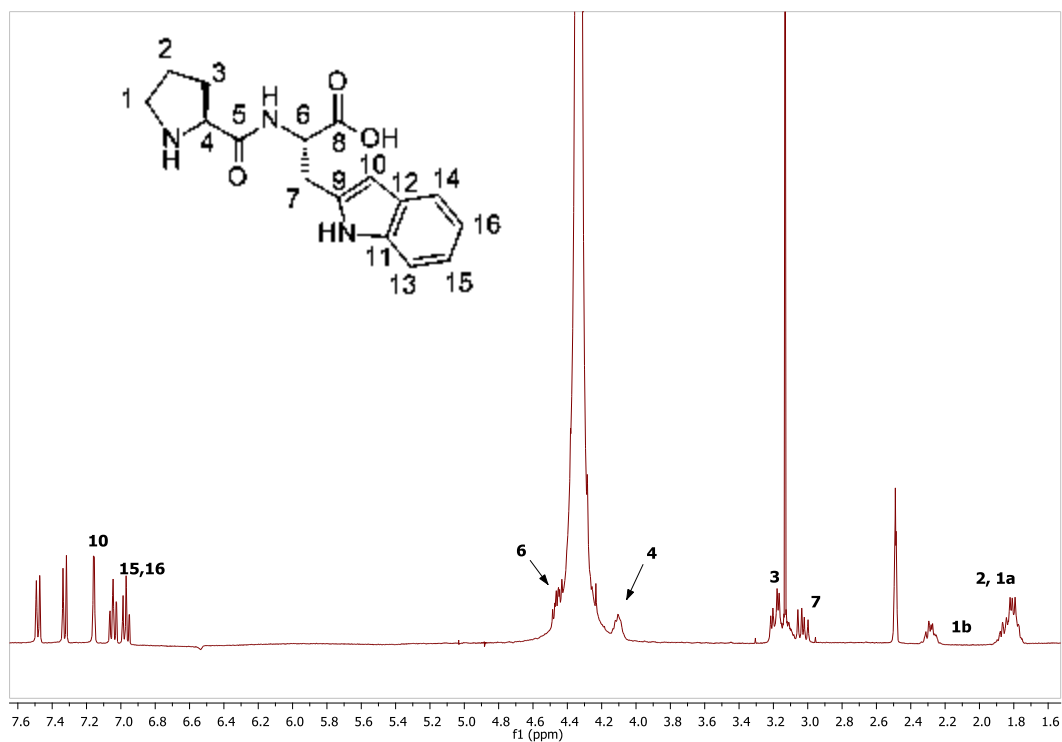


Figura 13. Espectro ^1H a 400MHz en DMSO-d_6 de 5b.

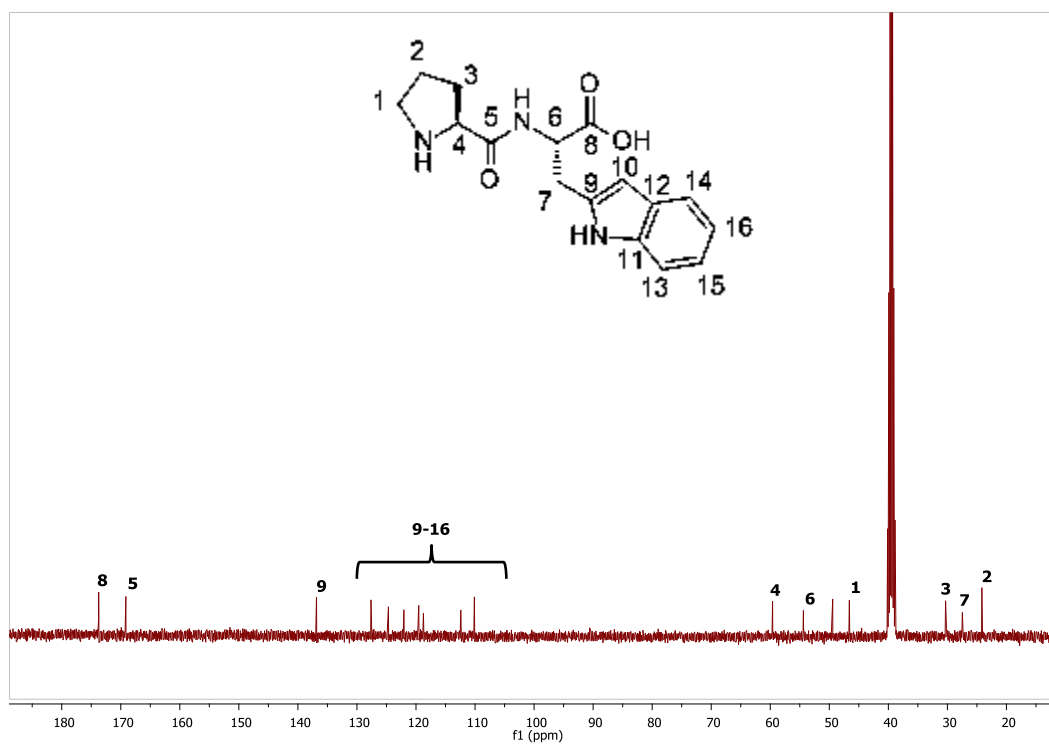


Figura 14. Espectro ^{13}C a 101MHz en DMSO-d_6 de 5b.

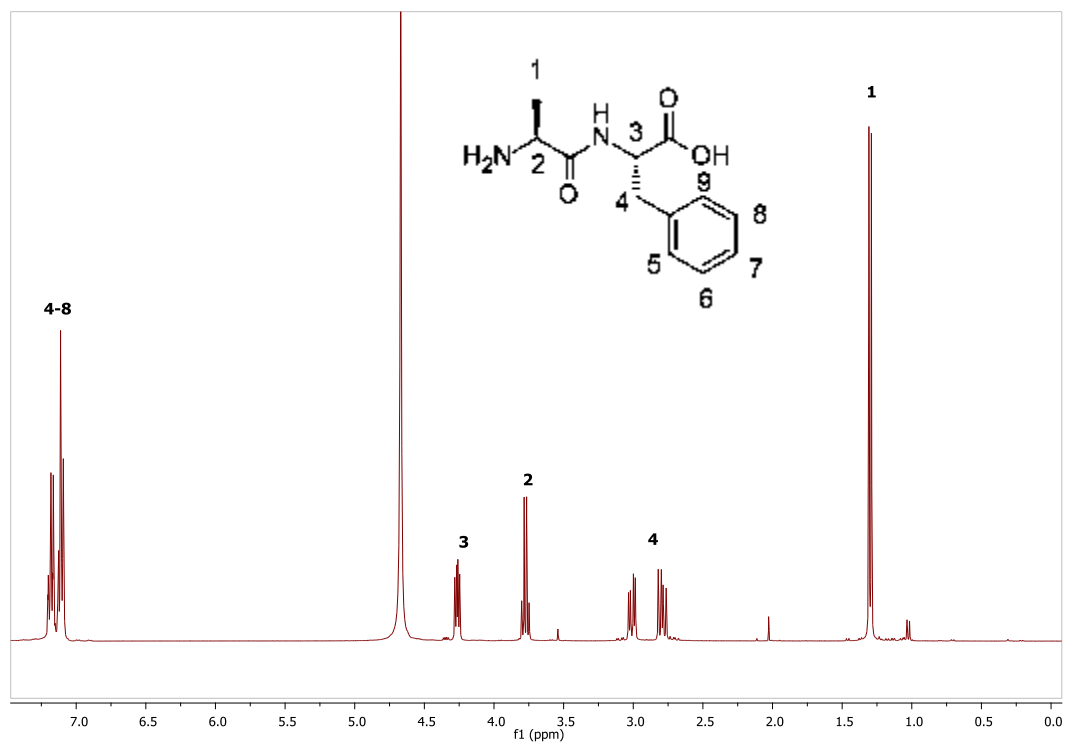


Figura 15. Espectro ¹H a 400MHz en D₂O de 5c.

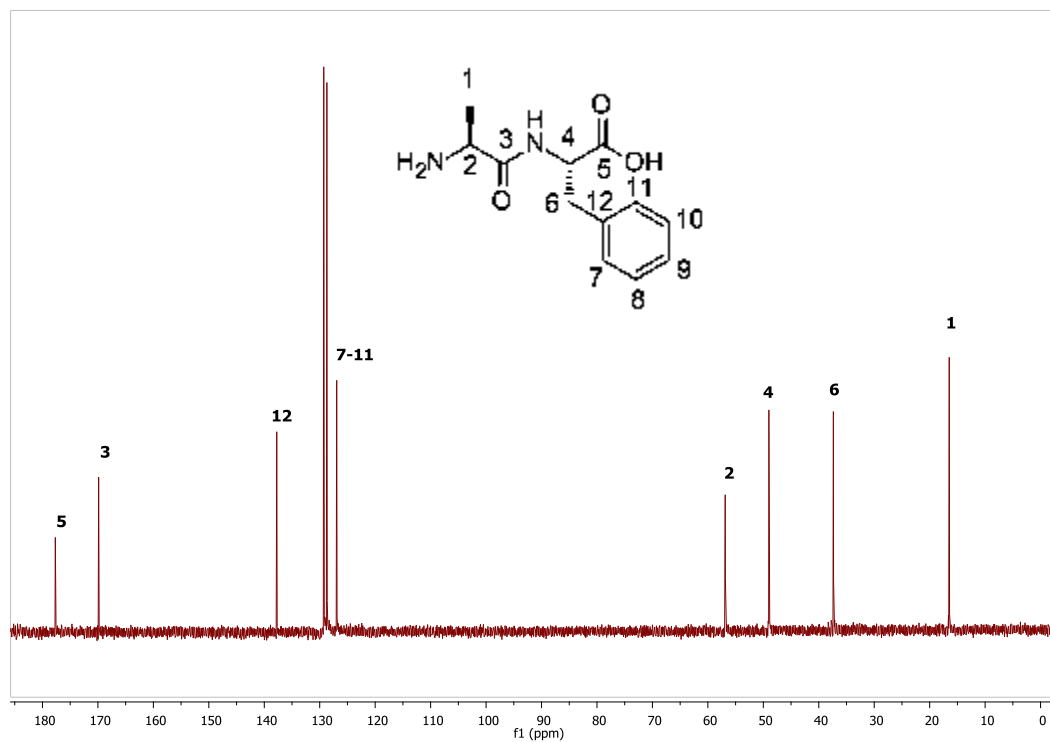


Figura 16. Espectro ¹³C a 101MHz en D₂O de 5c.

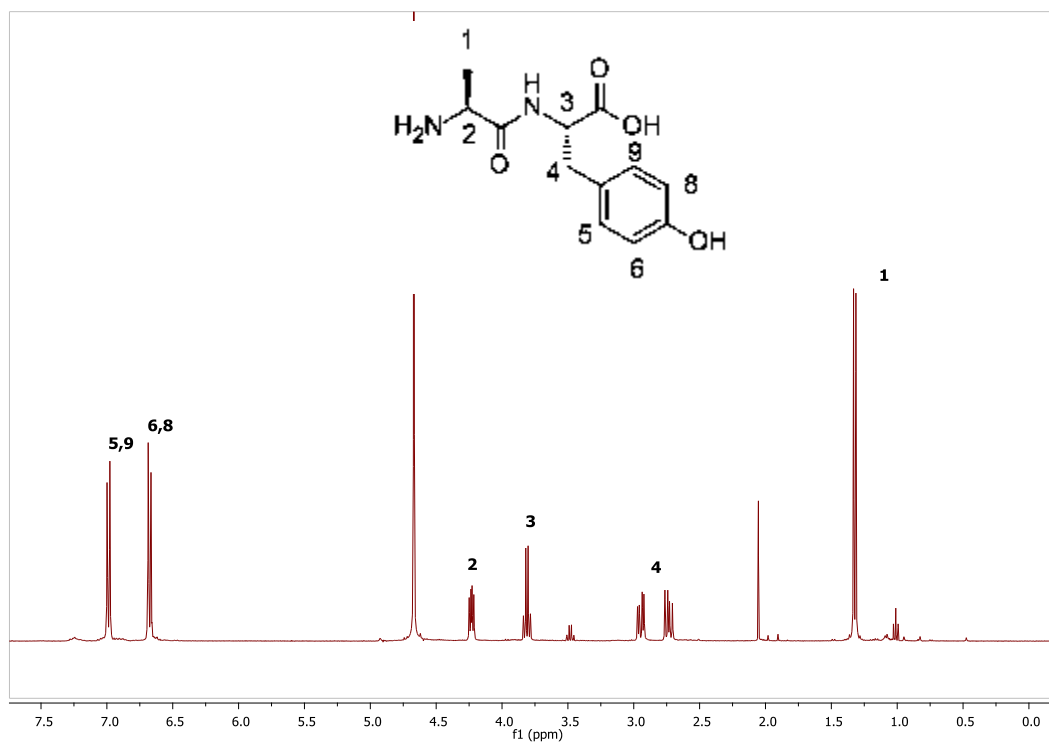


Figura 17. Espectro ¹H a 400MHz en D₂O de 5d.

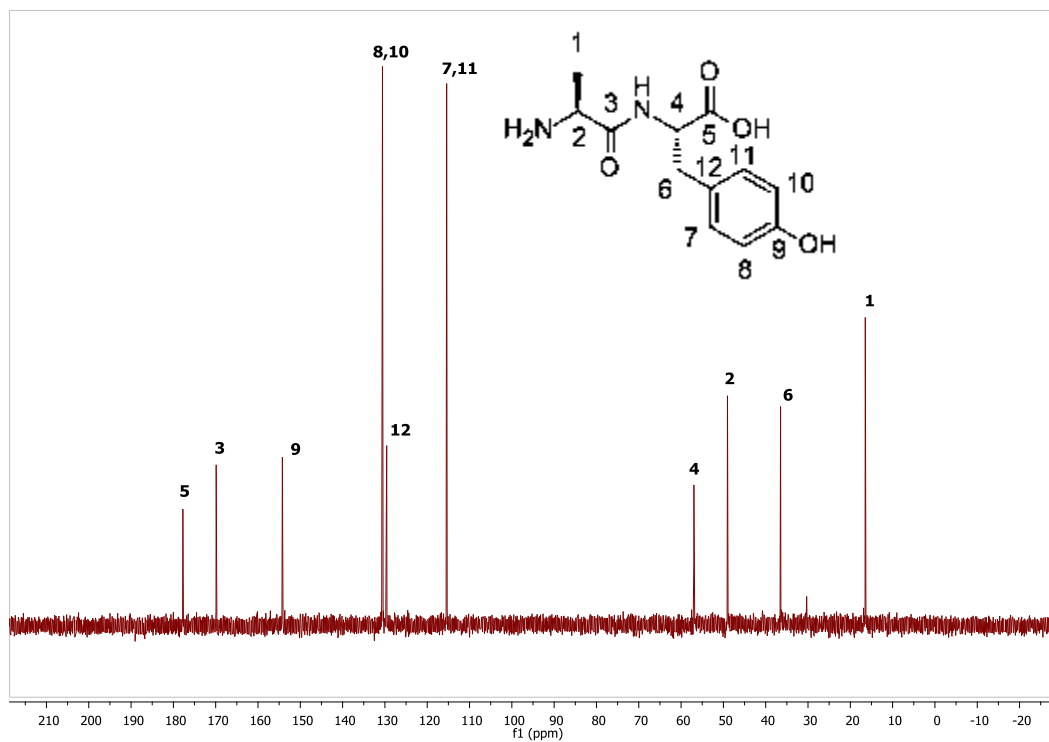


Figura 18. Espectro ¹³C a 101MHz en D₂O de 5d.

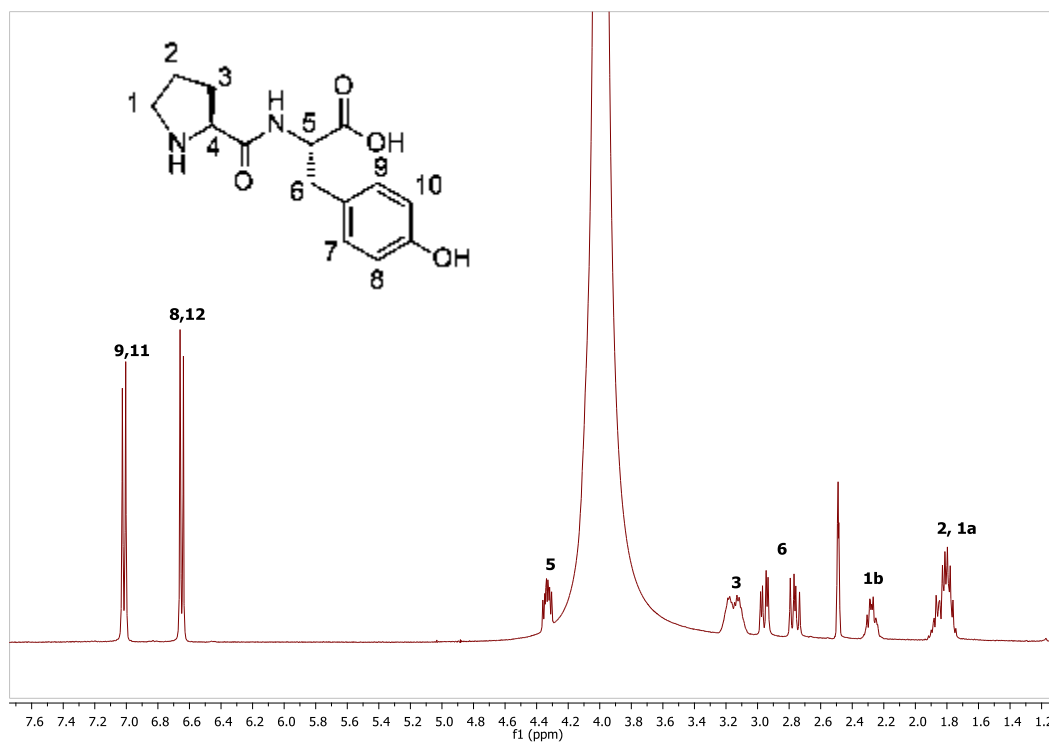


Figura 19. Espectro ^1H a 400MHz en DMSO-d_6 de 5e.

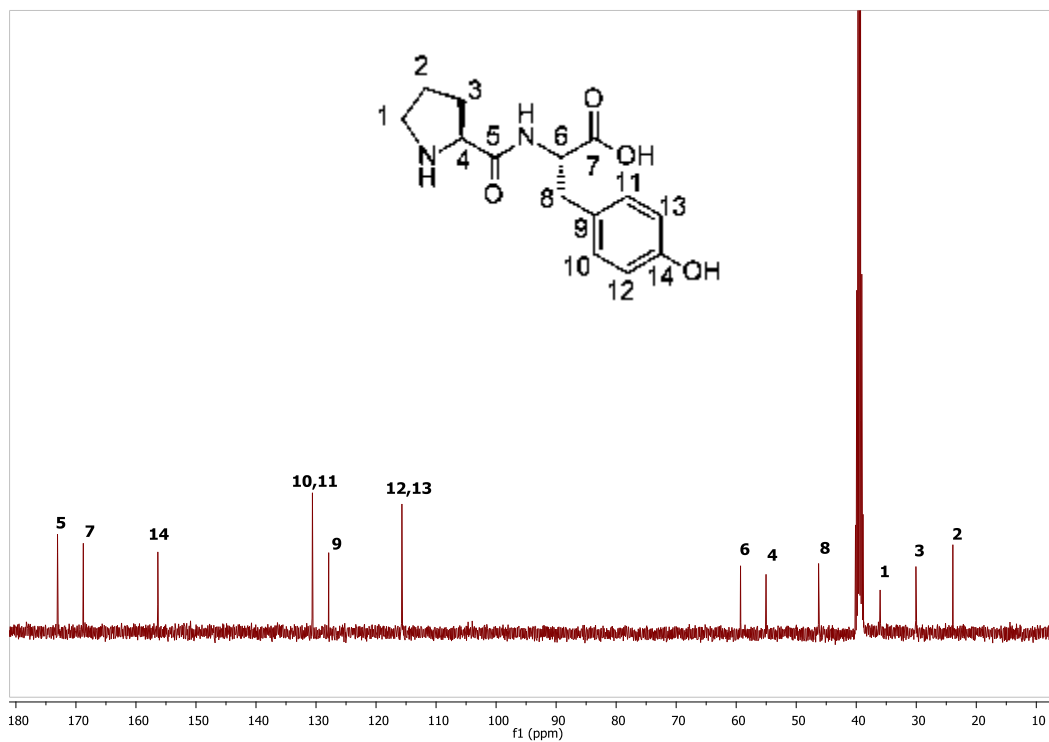


Figura 20. Espectro ^{13}C a 101MHz en DMSO-d_6 de 5b.

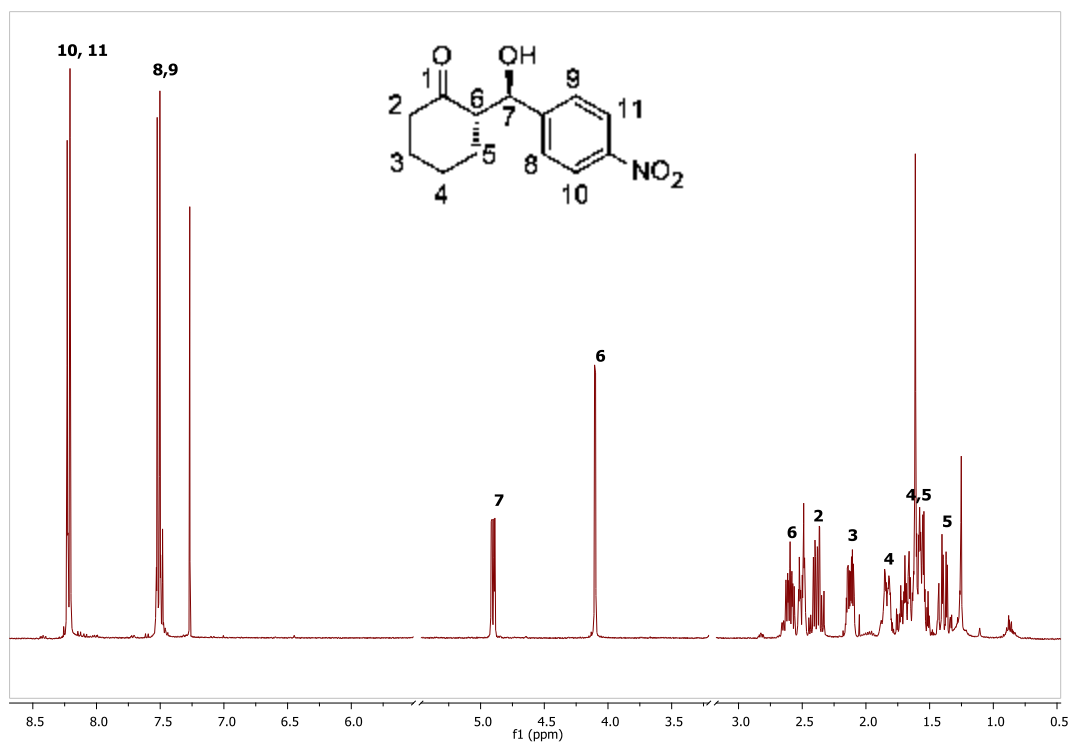


Figura 21. Espectro ^1H a 400MHz en CDCl_3 de 6a.

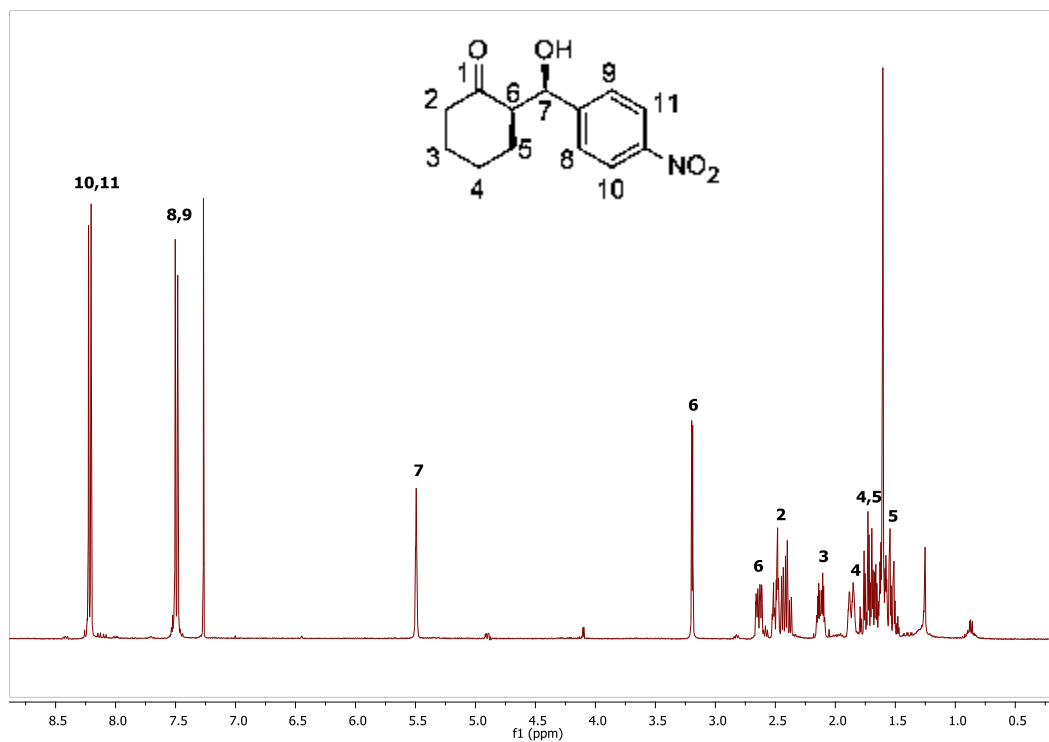


Figura 22. Espectro ^1H a 400MHz en CDCl_3 de 6b.

