

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis de derivados de la lisina

Tesis

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Enrique Jiménez Rojas

MÉXICO D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidenta: Dra. Martha Albores Velasco

Vocal: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Secretario: Dr. Alfredo Vázquez Martínez

1º suplente: Q. Fernando León Cedeño

2º Suplente: Dr. Blas Flores Pérez

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química, UNAM.

Asesor:

Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

Sustentante:

Enrique Jiménez Rojas

Agradecimientos

Por su ayuda en la realización de esta tesis quiero agradecer a:

José Alfredo Vázquez Martínez por la dirección de esta tesis y por compartir su experiencia y conocimientos.

Margarita Romero por la ayuda en general y por la reacción de metilación con diazometano en especial.

Norberto Farfán García por facilitarnos algunos de los compuestos de boro y a sus sugerencias sobre ellos.

Guadalupe Rojas Espinosa por la corrección de estilo y, junto con Enrique Jimenez Malanche el apoyo general.

Mis compañeros del laboratorio 207 por los espectros de resonancia magnética nuclear.

Marisela Gutiérrez por los espectros de infrarrojo.

Georgina Duarte por los espectros de masas.

La Dra. Martha Albores Velasco y al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por las sugerencias hechas a esta tesis.

Índice general

Abreviaturas	6
1. Prólogo	9
2. Antecedentes	11
2.1. Electrónica basada en silicio	11
2.2. Electrónica molecular	12
2.3. Complejos de inclusión	14
2.4. Resumen de reacciones	16
2.4.1. Síntesis de ácidos 2-amino sustituidos	16
2.4.2. Otras reacciones importantes	20
2.4.3. Grupos protectores de aminas y carboxilos	22
3. Planteamiento del problema	29
4. Objetivos	33
5. Resultados y discusión	34
5.1. Estrategia de síntesis	35
5.1.1. Síntesis a partir de lisina	36
5.1.2. Síntesis a partir de glicina	39
5.2. Perspectivas del presente trabajo	42
6. Conclusiones	43

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	5
7. Parte experimental	44
7.1. Métodos generales	44
7.2. Datos espectroscópicos y equipos	45
7.3. Materiales y reactivos	45
7.4. Procedimientos experimentales	46
7.4.1. Síntesis del (2S)-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo a partir de L-lisina	46
7.4.2. Síntesis del 2-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo a partir de glicina	50
Bibliografía	55

Abreviaturas

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano.
Å	Angstrom, equivalente a 10^{-10} m.
AcOEt	Acetato de etilo.
BuLi	Butil litio.
°C	Grados centígrados.
c	cuarteto.
Cbz	Grupo benciloxycarbonilo.
Cbz-Cl	Cloroformiato de bencilo.
CCF	Cromatografía en columna flash.
CD	Ciclodextrina.
CMOS	Complementary Metal-Oxide Semiconductor.
d	doblete.
DIBAL-H	Hidruro de isobutilaluminio.
DMF	Dimetilformamida.
d_{min}	Diámetro mínimo interior de una ciclodextrina.

DMSO	Dimetilsulfóxido.
ee	Exceso enantiomérico.
EMBR	Espectroscopía de masas de baja resolución.
eq.	Equivalentes.
eV	Electrónvoltios.
g	gramo.
h	Hora.
hex	Hexano.
Hz	Hertz.
IE	Impacto electrónico.
iPr	Radical isopropilo.
J	Constante de acoplamiento.
K_a	Constante de acidez: $pK_a = \frac{[H^+][B^-]}{[HB]}$.
L-	Levógiro(a) como en L-lisina.
LiHMDS	Hexametil disililazuro de litio.
m	metro.
Me	Radical metilo.
mg	miligramo.
MHz	Megahertz, equivale a 10 ⁶ Hz.
min	Minuto.

ABREVIATURAS

mL	mililitro.
mmol	milimol.
μg	microgramo.
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida.
pH	Potencial hidrógeno: $\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$.
pK_a	Logaritmo negativo de la constante de acidez.
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
s	singulete.
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular.
t	triplete.
t-Boc	Grupo terbutoxicarbonilo.
THF	Tetrahidrofurano.
TMS	Tetrametilsilano.
UV	Ultra violeta.

Capítulo 1

Prólogo

El presente proyecto consiste en sintetizar y caracterizar el 2S-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo, un compuesto derivado de la lisina que se probará posteriormente como huésped en la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas. Para su síntesis se requiere discriminar entre los dos grupos amino presentes en el aminoácido. Las posibles estrategias para su obtención son: la protección selectiva de los grupos amino de la lisina o la formación de un anión de glicina protegida que, en una reacción de sustitución con 4-clorobutironitrilo, produce el nitrilo correspondiente. Esta última alternativa permitiría sintetizar compuestos estructuralmente relacionados con la lisina cuya cadena lateral podría ser de diferente longitud o incluso se podría acoplar una glima para mejorar la solubilidad del compuesto en agua. En este trabajo se evalúan las dos alternativas; se obtuvo el 2-terbutoxi-6-fenilaminohexanoato de metilo usando borabicyclononano como grupo protector de lisina en una secuencia de cinco pasos con un rendimiento del 37%. La síntesis a partir de glicina se exploró solo parcialmente obteniendo un intermediario que podría ser útil para sintetizar el compuesto deseado. Se presentan a continuación los antecedentes del proyecto, algunos conceptos básicos relacionados con el trabajo realizado, las estrategias de síntesis, los procedimientos, rendimientos y la caracterización de los compuestos sintetizados.

Se espera que este trabajo sea útil a quienes pretendan seguir con el proyecto de interruptores moleculares basados en complejos de inclusión. Aquellos interesados en trabajar con aminoácidos y que requieran realizar protecciones selectivas de grupos funcionales presentes

en este tipo de compuestos, podrán encontrar algunos datos y referencias relevantes. Sobre todo, se espera que sea útil para aquellos que pretendan trabajar con lisina y compuestos análogos.

Capítulo 2

Antecedentes

La electrónica y sobre todo la electrónica digital se basan en la interconexión de interruptores de forma que puedan llevarse a cabo las funciones para las que un circuito específico fue diseñado. Para contextualizar el papel de esta investigación en el desarrollo de la electrónica molecular, se presenta de manera sucinta un panorama de la electrónica convencional y los avances en la electrónica molecular. También se presentarán algunos conceptos básicos que se utilizarán a lo largo del desarrollo de la tesis y por último se describirá con detalle el proyecto realizado.

2.1. Electrónica basada en silicio

La velocidad y el nivel de integración que hoy en día alcanzan los dispositivos electrónicos se encuentran muy cerca del máximo teórico calculado. Esto implica que el desarrollo de computadores más potentes puede verse mermado si no se encuentra una alternativa a la tecnología actual. El impacto de los desarrollos en la industria de semiconductores se manifiesta en el ámbito económico y en el desarrollo tecnológico. Por ejemplo, en el año 2005, la industria de semiconductores tuvo ventas por 228 mil millones de dólares. Esto aproximadamente equivale a tres veces la deuda externa de México [2] y un 15 % de los ingresos de esta industria es reinvertido en investigación y desarrollo [3].

Ramas estratégicas como las telecomunicaciones, la automatización y el control de procesos

se han desarrollado vigorosamente gracias a la implementación de sistemas electrónicos. Un estancamiento en el desarrollo de sistemas electrónicos más potentes limitará el desarrollo de estas áreas con su concomitante impacto en la economía, sin embargo, también marca una oportunidad para participar en el desarrollo una nueva tecnología. Una opción que se antoja prometedora como sustituto de la electrónica del silicio es la electrónica molecular.

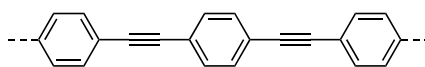
Los circuitos integrados convencionales están fabricados de silicio cristalino sobre el cual se imprime el circuito utilizando un tipo especial de litografía. La impresión se realiza con materiales dopantes, aislantes y conductores formando, en la superficie del cristal, los transistores, diodos y conductores requeridos para que el circuito realice sus funciones.

El funcionamiento de un sistema digital está basado en ciclos de encendido y apagado de los transistores, los cuales funcionan como interruptores controlados eléctricamente. A un ciclo de encendido y apagado de un transistor se denomina conmutación y la frecuencia de conmutación puede ser muy grande pero no es ilimitada. Se ha estimado que la máxima frecuencia de conmutación de la tecnología conocida como CMOS (Complementary Metal-Oxide Semiconductor) está en el orden de las decenas de Gigahertz. El tamaño de los transistores actuales es de algunas decenas de micrómetros y su reducción se encuentra limitada por la escala en la que los fenómenos de bulto de los materiales dopantes sobre el cristal dominan sobre los fenómenos cuánticos de los átomos. Al reducir las dimensiones de los transistores, un mayor número de ellos se pueden implementar en un circuito y pueden conmutar más rápido pero también están sujetos a una mayor interferencia y se requieren sistemas de disipación de calor más eficientes.

2.2. Electrónica molecular

En los últimos años, se ha logrado sintetizar y probar diferentes moléculas con funciones análogas a los dispositivos electrónicos macroscópicos. Como ejemplos se pueden mencionar a los polifenilenos (figura 2.1) y nanotubos que han demostrado ser buenos candidatos para conductores moleculares [4].

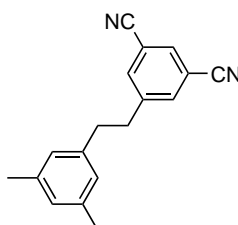
Otros compuestos como el 5-(3,5-dimetilfenetil)isofталонitrilo (**2**, Figura 2.2) [5] pueden



1

Figura 2.1. El polifenileno es un buen conductor de la electricidad gracias a los electrones deslocalizados a lo largo de los enlaces π .

funcionar como diodos moleculares, los cuales pueden acoplarse a los polifenilenos conductores y funcionan también como interruptores.



2

Figura 2.2. El 5-(3,5-dimetilfenetil)isofalonnitrilo funciona como un diodo semiconductor. El grupo fenilo con los grupos nitrilo correspondería al cristal p de un diodo. Los dos grupos metileno del centro funcionarían como la región de unión n-p y el grupo fenilo con los metilos sería análogo al cristal n. Las letras p y n en un semiconductor se refieren a regiones del cristal contaminados con elementos del grupo 3a y 5a respectivamente de tal forma que esta contaminación genera portadores positivos (huecos) en el cristal p y portadores negativos (electrones) en el cristal n.

La conexión de diodos permite la construcción compuertas lógicas. Una compuerta lógica es un circuito capaz de implementar un operador lógico como el operador “y” y el operador “o”. Las compuertas son la base para el desarrollo de sistemas digitales complejos, como computadoras.

Un sistema digital se basa en una lógica binaria y la información de un dispositivo a otro se transmite mediante una sucesión de dos estados diferentes que se pueden representar por los números 0 y 1. Estos números se asocian a variables medibles como el voltaje en las terminales de un circuito digital. Cualquier otro sistema en el que se puedan definir dos estados y que puedan ser discriminados por otro sistema digital también son válidos; por ejemplo: la presencia de dos señales de frecuencia diferente, la intensidad de la luz, un cambio

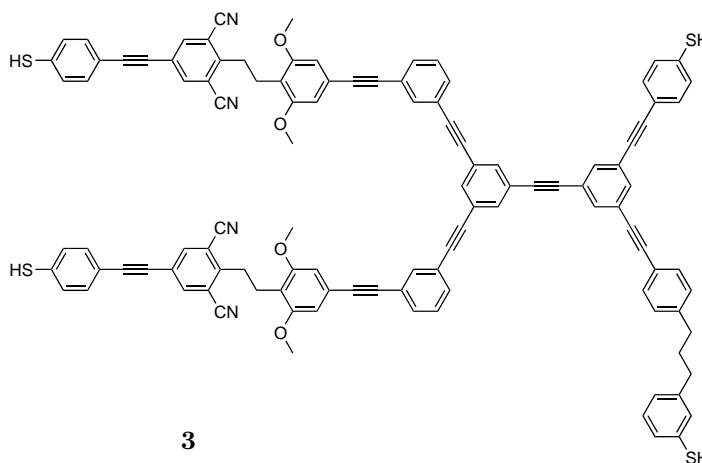


Figura 2.3. Compuerta lógica “AND”. Para que la salida (superior derecha) presente un voltaje positivo (“1” lógico) se requiere que ambas terminales a la izquierda tengan voltajes positivos. La terminal inferior derecha es la excitación y se alimenta con un voltaje positivo.

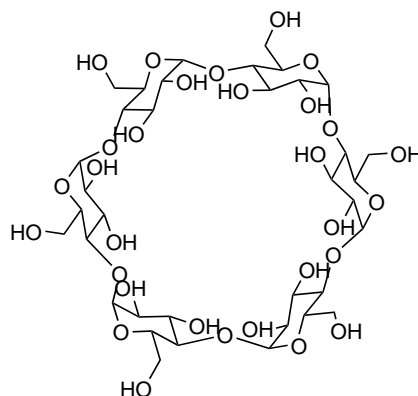
de resistencia en un dispositivo [6] o bien la aceptación o la no aceptación de una ciclodextrina por un huésped en un complejo de inclusión.

2.3. Complejos de inclusión

Por la relación que tiene este proyecto con los complejos de inclusión, vale la pena revisar algunos conceptos básicos de este tipo de especies [7].

Un complejo de inclusión se forma entre una especie huésped y otra molécula denominada anfitrión. En el caso de complejos de inclusión de ciclodextrinas, la ciclodextrina es el anfitrión y un eje hidrocarbonado es el huésped. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de anhidroglucopiranososa con uniones 1,4 α . Las ciclodextrinas constituidas por 6, 7 u 8 unidades de glucosa se denominan α -, β - y γ -ciclodextrinas respectivamente y toman una forma toroidal cónica. Los grupos hidroxilos primarios se acomodan en la parte más estrecha del cono mientras que los hidroxilos secundarios se acomodan en la parte más ancha del cono. A pesar de ser solubles en agua, su centro es relativamente hidrofóbico y gracias a ello tienden a alojar en su interior los sitios hidrofóbicos de los huéspedes.

La principal fuerza motriz de la formación de los complejos de inclusión con ciclodextrinas es, por tanto, resultado de interacciones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals. En algunos



4

Figura 2.4. Estructura de la α -ciclodextrina.

casos, cuando el huésped es polar, también se presenta una interacción dipolo-dipolo debido a que la ciclodextrina presenta un momento dipolar. El diámetro interior de la ciclodextrina y el tamaño del huésped son determinantes para la formación de los complejos de inclusión.

Tabla 2.1. **Diámetros internos de las ciclodextrinas**

CD	d_{min} [Å]
α -CD	4.4
β -CD	5.8
γ -CD	7.4

En la tabla 2.1 se muestran los diámetros mínimos de las diferentes ciclodextrinas. Los huéspedes deben tener un diámetro menor a d_{min} para poder formar un complejo de inclusión. Cuando el huésped tiene un extremo voluminoso, la ciclodextrina sólo entra por un lado de la zona hidrófoba. Si se acopla un grupo voluminoso en ese lado del huésped después de formar el complejo de inclusión, el huésped queda atrapado dentro de la ciclodextrina formando así un rotaxano. El movimiento libre del huésped dentro de la ciclodextrina también puede limitarse con grupos hidrófilos en los extremos. Si un extremo originalmente no cargado llega a adquirir una carga, se convierte en una región hidrófila y la ciclodextrina tiende a no pasar por ahí. De esa forma, puede evitarse que el complejo de inclusión se forme o se deshaga por ese

extremo. Por ejemplo, un grupo amino terminal de una cadena hidrocarbonada puede permitir la entrada y salida a una ciclodextrina cuando se encuentra en medio básico. Al acidular el medio, el grupo amino se protonará adquiriendo así una carga positiva convirtiéndose en una región hidrófila de la molécula. Esto tendrá como consecuencia que las ciclodextrinas no puedan pasar fácilmente alrededor de dicho grupo controlando así la formación de las ciclodextrinas mediante el pH.

Cuando la energía libre de formación de un complejo de inclusión es mayor a $50RT$ (donde R corresponde a la constante de los gases ideales y T a la temperatura del sistema) se tiene una especie muy estable que recibe el nombre de rotaxano, si la energía es menor que este valor se habla de un pseudorrotaxano. Por tanto, la estabilidad de un pseudorrotaxano es menor que la de un rotaxano.

2.4. Resumen de reacciones

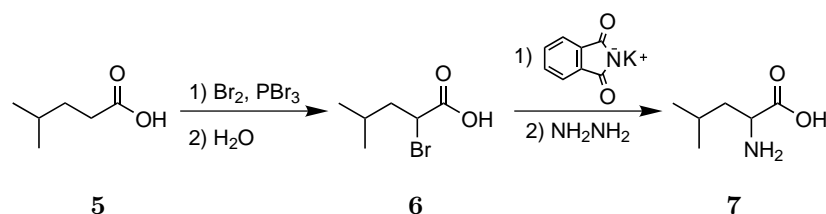
2.4.1. Síntesis de ácidos 2-amino sustituidos

Dado que uno de los objetivos de esta tesis es plantear una ruta viable para la síntesis de compuestos derivados de la lisina, será necesario evaluar diferentes estrategias para la síntesis de ácidos 2-amino sustituidos. Los aminoácidos naturales presentan actividad óptica y si se desea obtener compuestos enantioméricamente puros se requiere una síntesis asimétrica. Para objetivos de la tesis sólo nos preocupamos por la síntesis de compuestos racémicos excepto en los casos en que se parta de un sustrato ópticamente activo.

Bromación y aminación de ácidos carboxílicos

Esta estrategia se basa en la capacidad que tienen los ácidos carboxílicos para halogenarse en el carbono 2 cuando tienen uno o dos hidrógenos en esa posición. La reacción se lleva a cabo utilizando tribromuro o tricloruro de fósforo como catalizador y bromo o cloro molecular y recibe el nombre de Hell-Volhard-Zelinskii [8, 10]. La halogenación se lleva a cabo una vez que el ácido ha pasado al halogenuro de ácido gracias al catalizador.

Esquema 1

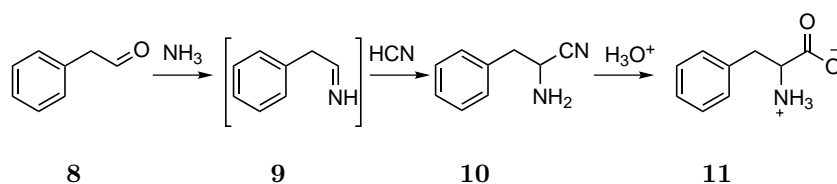


Una vez que el ácido se ha halogenado la posición 2, se puede introducir un grupo amino con ftalimida de potasio (síntesis de Gabriel) [8] generando el 2-aminoácido deseado. Si el carbono 2 tiene dos hidrógenos, la halogenación puede llevarse a cabo en cualquiera de ellos por lo que el producto obtenido será racémico. Se requeriría una halogenación enantioselectiva para la formación de un aminoácido enantiopuro.

Síntesis de Strecker

La síntesis de Strecker es un caso particular de la reacción de Mannich [10]. Primero se hace reaccionar un aldehído con amoníaco para formar una imina y ésta reacciona después con ácido cianhídrico para formar un 2-aminonitrilo. La hidrólisis del nitrilo hasta el ácido forma el 2-aminoácido (**11**, Esquema 2).

Esquema 2

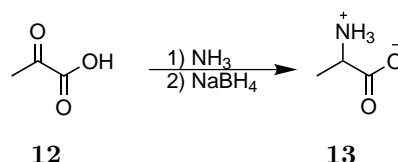


En este caso, es la imina el sustrato proquiral. El ión cianuro puede atacar cualquier cara de la imina, generando un aminoácido racémico. Para formar un compuesto homoquiral, es necesario inducir el ataque del cianuro por una sola de las caras de la imina (síntesis asimétrica).

Aminación reductiva de 2-cetoácidos

Este método es análogo a algunas vías metabólicas que sintetizan 2-aminoácidos [8]. La reacción consiste en hacer reaccionar un 2-cetoácido con amoníaco para formar una imina en C-2 (Esquema 3).

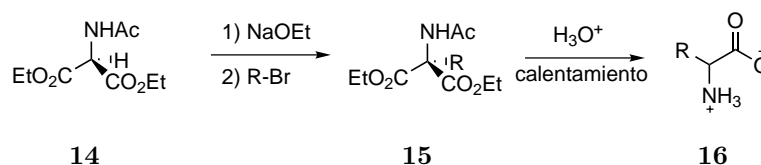
Esquema 3



Si después se utiliza un agente reductor suave como el borohidruro de sodio (NaBH_4), la imina se reduce formando así el 2-aminoácido. Sólo si la reducción es asimétrica se habría llevado a cabo una síntesis enantioselectiva.

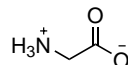
Síntesis del amidomalonato

Esquema 4



Una extrapolación de la síntesis del éster malónico utiliza el acetamidomalonato dietílico, el cual es capaz de formar un ión enolato utilizando una base seguido de una alquilación con un compuesto halogenado (R-Br , Esquema 4) [8]. Nótese que a diferencia de los métodos anteriores, el grupo amino ya está previamente unido a uno de los reactivos y es la cadena lateral la que debe acoplarse al amidomalonato.

Síntesis a partir de glicina



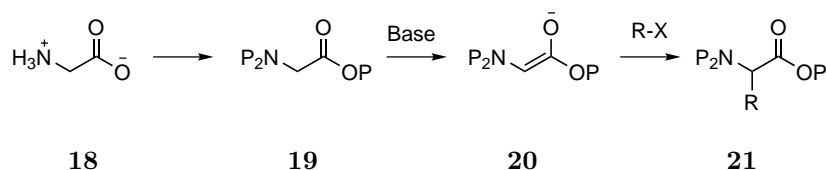
17

El aminoácido natural más sencillo que existe es la glicina (**17**). Este aminoácido ni siquiera es quiral, ya que tiene dos hidrógenos en el carbono 2. Todos los demás aminoácidos contienen una cadena diferente en ese carbono pero mantienen la estructura básica de la glicina. Por lo tanto, la glicina puede funcionar como materia prima para la síntesis de 2-aminoácidos; lo único que se requiere es sustituir un hidrógeno por el sustituyente adecuado.

Para lograr el objetivo anterior existen diferentes estrategias, a través de las cuales es posible preparar equivalentes aniónicos y catiónicos de la glicina [11].

La formación de equivalentes sintéticos del anión de glicina se logra con grupos electroattractores cerca del carbono 2. Por ejemplo, se puede esterificar el grupo carboxilo y proteger el grupo amino en forma de amida haciendo que los hidrógenos en α , que son relativamente ácidos, puedan ser abstraídos utilizando una base suficientemente fuerte. El resultado es un anión de glicina que puede atacar a un electrófilo como un halogenuro de alquilo y formar así la estructura del aminoácido deseado.

Esquema 5



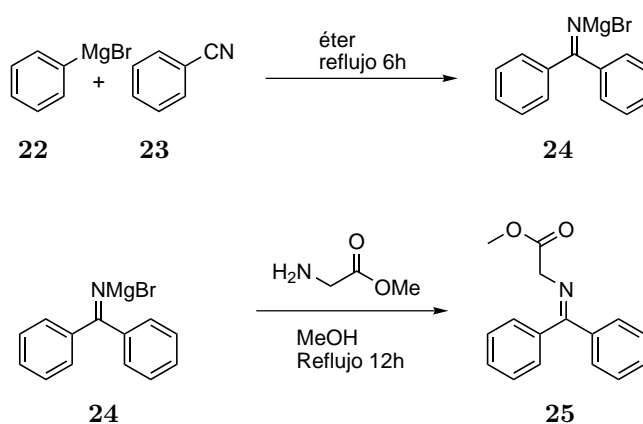
P = Grupo protector.

Formación de difenilcetimina de la glicina

Mientras mayor sea la atracción electrónica de los sustituyentes de la glicina en torno al carbono 2, mayor será la acidez de los hidrógenos en ese átomo de carbono. Una imina es un

electroatractor más fuerte que una amida por lo que resulta mucho más sencillo enolizar la glicina si existe una imina en el carbono 2, además de la presencia de un carboxilo esterificado (e.g. **25**, Esquema 6). De hecho, este tipo de compuestos es capaz de reaccionar con bases tan débiles como carbonato de potasio; por lo que, con estas técnicas es posible además formar aminoácidos con un alto exceso enantiomérico (ee) utilizando bases quirales mediante catálisis de transferencia de fase [11].

Esquema 6



Para la síntesis de **25**, se requiere primero hacer reaccionar bromuro de fenilmagnesio (**22**) con benzonitrilo (**23**). Cuando **24** está en contacto con el clorhidrato del éster metílico de la glicina, forma el derivado de imina **25** a través de una reacción de transaminación.

El compuesto **25** puede convertirse a un equivalente aniónico o catiónico de la glicina. Si se trata con una base, el carbono 2 de la glicina se desprotonará formando un anión; pero si se hace reaccionar con acetato de plomo, se formará el α -acetoxido el cual es susceptible al ataque de nucleófilos convirtiendo al derivado de la glicina en un equivalente aniónico capaz de formar aminoácidos monosustituidos en el carbono 2.

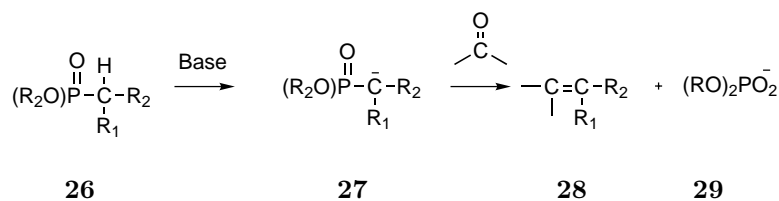
2.4.2. Otras reacciones importantes

Reaccion de Horner-Wadsworth-Emmons

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons es una variante de la reacción de Wittig [8, 10]. Esta transformación permite formar un enlace doble entre carbonos, pero a diferencia de la

reacción de Wittig el iluro se forma a partir de un fosfonato en vez de una sal de fosfonio (Esquema 7).

Esquema 7



Este método presenta algunas ventajas con respecto al uso de fosforanos derivados de sales de fosfonio. Los iluros derivados de fosfonatos son más reactivos que el fosforano correspondiente y, cuando el iluro tiene grupos electroattractores, llega a reaccionar hasta con cetonas que son inactivas con los fosforanos de la reacción de Wittig [10].

Esta reacción ha sido utilizada para introducir cadenas laterales a la glicina protegida adecuadamente. El fosfonato requerido puede prepararse utilizando NBS para halogenar la glicina en el carbono 2 haciéndola reaccionar después con fosfito de trimetilo (Reacción de Arbuzov) [12].

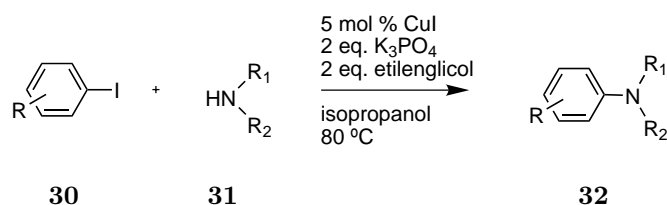
Reacción de Buchwald

Las aminas aromáticas pueden formarse a partir de halogenuros de arilo y aminas utilizando catalizadores de paladio, níquel o cobre. También pueden formarse utilizando fluoruros de arilo en presencia de fluoruro de potasio y alúmina utilizando éteres 18-corona-6 en DMSO [10]. Existen reportes en los cuales se indica que las amidas de litio llegan a reaccionar con halogenuros de arilo directamente [13].

El grupo de investigación de Stephen Buchwald (Massachusetts Institute of Technology) ha desarrollado varios métodos catalíticos para la formación de aril-aminas y muchos de sus trabajos se centran en el uso de catálisis utilizando paladio y ligantes orgánicos. Dentro de sus trabajos, uno se destaca por la facilidad y la suavidad de las condiciones en que se lleva a cabo. Por ejemplo, en condiciones atmosféricas, sin necesidad de reactivos anhidros, se

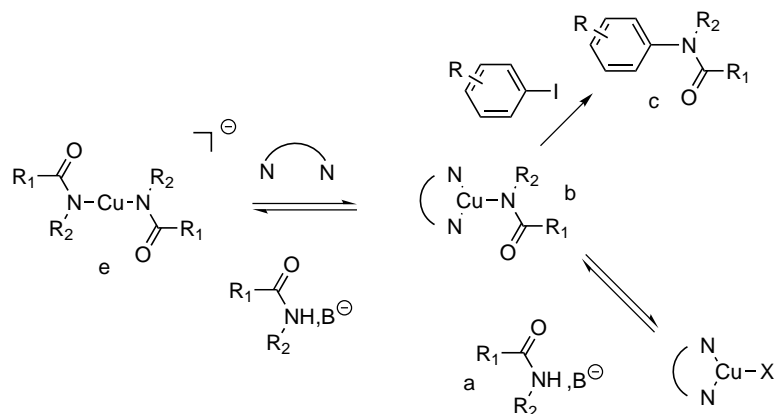
puede acoplar yodobenceno a una amina utilizando yoduro cuproso como catalizador, fosfato tribásico de potasio, etilen glicol como ligante en isopropanol a una temperatura de 80°C [13].

Esquema 8



La técnica es útil con anillos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores. Si bien el mecanismo de la reacción no se conoce del todo, Buchwald ha reportado un estudio cinético de la amidación de halogenuros de arilo en condiciones muy similares en donde se proponen algunas ideas sobre el curso de esta transformación [14].

Esquema 9



Esta reacción es de gran utilidad para acoplar anillos aromáticos al grupo amino de una cadena alifática.

2.4.3. Grupos protectores de aminas y carboxilos

Como su mismo nombre lo indica, la mayoría de los aminoácidos son compuestos bifuncionales, cuando menos, todos los aminoácidos contienen un grupo amino y un grupo carboxilo. Algunos aminoácidos más complejos pueden tener más grupos funcionales presentes

en su estructura. Por ello, en la química de los aminoácidos se requiere el uso de diferentes grupos protectores para poder controlar la reactividad de la molécula; es decir, bloquear o enmascarar a los grupos funcionales que no deberán participar en determinada reacción. El grupo protector ideal es aquel que puede ser introducido y removido con facilidad y que sea estable en las condiciones de reacción a las que es sometido. Otra característica deseada en un grupo protector es la ortogonalidad, es decir, que un grupo protector pueda ser removido de una molécula sin afectar a los otros grupos protectores presentes. Por la naturaleza de los compuestos que se manejan en el presente trabajo, nos ocuparemos solamente de los grupos protectores de aminas y carboxilos.

Grupos protectores del grupo amino

Por lo general, el grupo amino se protege transformándolo en una amida o en un carbamato. El enlace amida hace menos reactivo al nitrógeno ya que la cercanía del carbonilo disminuye la disponibilidad del par electrónico de ese átomo. Como cualquier otro enlace amida, éste puede romperse por hidrólisis ácida o básica. Sin embargo algunos otros grupos funcionales como el Cbz (Benciloxicarbonilo) pueden removerse mediante hidrogenación catalítica.

Grupo Boc (terbutoxicarbonilo): El grupo Boc se introduce haciendo reaccionar a la amina con pirocarbonato diterbutílico (Boc_2O) en medio básico utilizando una mezcla de dioxano y agua como disolvente. El grupo Boc puede removerse después utilizando un ácido orgánico fuerte como el ácido trifluoroacético. Este grupo es sensible al calor y puede perderse al someter el compuesto a una temperatura elevada. **Grupo Cbz (benciloxicarbonilo):** El grupo Cbz se introduce haciendo reaccionar a la amina con el cloruro del benciloxicarbonilo (Cbz-Cl) en medio acuoso básico. El Cbz puede removerse después utilizando hidrogenación catalítica que rompe el enlace entre el carbono bencílico y el oxígeno formando un ácido carbámico, el cual experimenta una descarboxilación espontánea para liberar al grupo amino.

Grupos protectores del grupo carboxilo

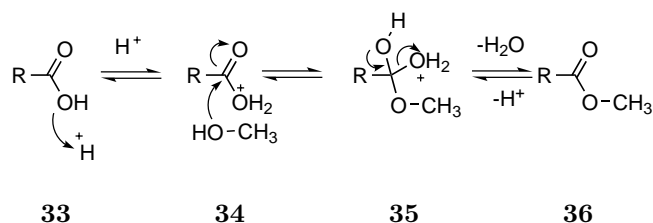
Por lo general, el grupo carboxilo se protege formando un éster metílico, etílico o bencílico. El éster se puede volver a transformar en ácido mediante hidrólisis suave con hidróxido de litio

o, en el caso de los ésteres bencílicos, con hidrogenación catalítica. Hay varios métodos para formar ésteres metílicos: Se puede utilizar yodometano o diazometano de forma que el anión carboxilato ataque a alguna de estas especies y forme un enlace O-CH₃; también se puede realizar la esterificación por una sustitución en el acilo utilizando el alcohol con el que se desea esterificar como disolvente y cloruro de tionilo para obtener HCl disuelto en el alcohol.

Cuando los grupos funcionales son diferentes, no es difícil encontrar una metodología para proteger cada uno de una manera específica, pues las reactividades son, normalmente, diferentes. Por ejemplo, puede realizarse primero la protección del grupo amino con Cbz o Boc y después esterificar el grupo carboxilo con yodometano. El orden inverso no es viable debido a que el nitrógeno es más nucleofílico que el oxígeno por lo que probablemente se formaría primero una sal cuaternaria de amonio en vez del éster metílico. Sin embargo, es posible realizar la esterificación antes que la protección del grupo amino si se esterifica con una mezcla de metanol y HCl.

Esterificación ácida:

Esquema 10



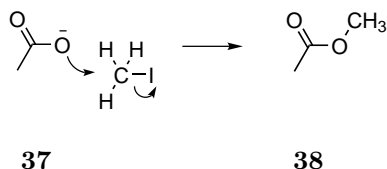
Los electrones del oxígeno carbonílico atacan al protón disuelto en el medio de reacción. Como consecuencia, el carbono carbonílico se hace más electrofílico lo cual favorece el ataque por parte del metanol. Se forma el intermediario tetraédrico el cual se colapsa expulsando agua de la molécula para regenerar el carbonilo.

Esterificación con yodometano:

El éster también puede formarse por una reacción *S_N2* entre el carboxilato y un halogenuro

de alquilo. Se prefiere el yoduro por la facilidad de salida de este halógeno [15].

Esquema 11



Esterificación con diazometano

La esterificación puede realizarse también con diazometano. El diazometano es una especie inestable que puede llegar a explotar por lo que debe tenerse mucho cuidado con su manejo y evitar el uso de material de vidrio esmerilado. La ventaja de éste método es que se trata de una reacción más rápida y prácticamente cuantitativa; es más específica, pues se requieren hidrógenos ácidos por lo que sólo se metila en carboxilo y no la amina. El diazometano se forma a partir de la *N*-nitroso metil urea, la cual se hace reaccionar con una solución al 50 % de hidróxido de sodio a 0°C. A la mezcla se le agrega éter con el objetivo de que el diazometano se extraiga a la fase orgánica. Cuando la reacción termina, la fase orgánica adquiere una coloración amarilla, se decanta el éter y se agrega al ácido con el que se desea que reaccione. Para eliminar el diazometano se puede agregar un exceso de ácido acético.

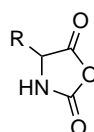
Protección selectiva

En algunas ocasiones se pueden tener más de un mismo grupo funcional en la misma molécula. Si se desea proteger selectivamente uno de dichos grupos, es necesario alterar la reactividad normal de uno de ellos para que reaccione de manera diferente. No se puede decir que hay un método general para la protección selectiva de grupos funcionales debido a que la estrategia a seguir dependerá de la molécula en particular. En nuestro caso, la lisina presenta dos grupos amino, uno en la posición C-2 y el otro en la posición C-6. La cercanía del grupo 2-amino al carboxilo ayuda a lograr su protección selectiva, ya que si se consigue una especie que se una al mismo tiempo al oxígeno del carboxilo y al nitrógeno del grupo amino, se formaría un anillo de cinco miembros. Algunos compuestos que pueden formarse para la

protección selectiva son: el anhídrido de Leuch y boroxazolidinonas.

Anhídrido de Leuch

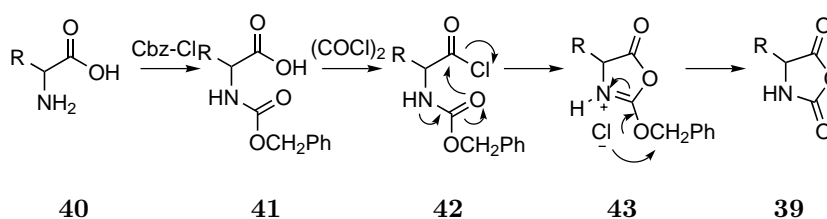
El anhídrido de Leuch corresponde a una estructura de oxazolidin-2,5 diona, cuya estructura general se muestra a continuación (**39**):



39

Es relativamente fácil formar este tipo de compuestos partiendo de 2-aminoácidos. Para ello se hace reaccionar el aminoácido con cloroformiato de bencilo para formar el carbamato con el grupo amino del aminoácido. Una vez hecho esto se forma el halogenuro de ácido con algún agente halogenante como cloruro de oxalilo (COCl_2) [16].

Esquema 12



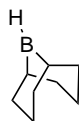
El oxígeno del carbamato atacará al carbono carbonílico del halogenuro de ácido, mientras que el ión halogenuro separará al bencilo del intermediario **43** formando así el anhídrido de Leuch mediante un mecanismo S_N2 . En presencia de agua, el anhídrido de Leuch empieza a polimerizarse formando enlaces amida, por lo que debe evitarse la humedad. El anhídrido de Leuch se forma con el carboxilo y el grupo amino en 2 gracias a la formación de un anillo de cinco miembros. Esto permite la protección selectiva de estos grupos cuando existen otros grupos funcionales similares en otras partes de la molécula tales como la lisina, ornitina o ácido aspártico o glutámico.

Formación de boroxazolidinonas

Las boroxazolidinonas son complejos neutros derivados de α -aminoácidos. Estos compuestos se caracterizan por un enlace coordinado B \rightarrow N y su estabilidad se atribuye a la formación de anillos de cinco miembros [17]. La estabilidad hidrolítica se mantiene en un pH entre 2 y 7 y los compuestos son, por lo general, estables inclusive en agua hirviendo [18].

La protección de aminoácidos formando la boroxazolidinona correspondiente es útil debido a la selectividad de la protección. Además, los hidrógenos del carbono α son suficientemente ácidos para permitir la síntesis de otros aminoácidos a partir de boroxazolidinonas derivadas de glicina a través de la formación de un carbanión.

Para la formación de boroxazolidinonas utilizamos dos tipos diferentes de compuestos de boro: ácido difenilborónico y 9-Borabicliclononano (9-BBN, **44**).

**44**

En su forma monomérica, un borano es plano. El boro presenta un orbital p libre, en el cual es capaz de recibir electrones de otros átomos, lo cual lo convierte en un ácido de Lewis. Cuando un nucleófilo le dona sus electrones los sustituyentes del boro adquieren una configuración tetraédrica. La reactividad de los boranos estará basada fuertemente en estas características. El hidruro del 9-BBN puede reaccionar con el hidrógeno ácido de un ácido carboxílico, formando hidrógeno, después el boro se une al oxígeno del carboxilo y el nitrógeno se coordina con el boro formando así la boroxazolidinona.

Los ácidos borónicos pueden formar también boroxazolidinonas al reaccionar con los aminoácidos. En los experimentos realizados se utilizó el ácido difenil borónico. Éste es inestable y tiende a descomponerse por lo que debe prepararse in situ hidrolizando con ácido clorhídrico concentrado el complejo que el ácido forma con el 2-amino etanol. La desventaja de este sistema es que se requieren más pasos para formar la boroxazolidinona y se debe trabajar

rápido para evitar la descomposición del ácido borónico. Cuando sea necesario, la boroxazolidinona puede hidrolizarse con ácido clorhídrico concentrado liberando así los grupos carboxilo y α -amino.

Capítulo 3

Planteamiento del problema

La formación de complejos de inclusión entre ciclodextrinas y cadenas hidrocarbonadas ha sido motivo de diversas investigaciones en la mecánica y la electrónica molecular. Si la formación ó la no formación del complejo de inclusión se interpreta bajo una lógica binaria, sería posible establecer una analogía con un interruptor molecular. Se pretende controlar la formación del complejo con el pH del medio, por lo que se debe buscar una síntesis general que permita obtener moléculas capaces de formar los complejos de inclusión en diferentes condiciones de acidez.

Encontrar sustancias que posean un grupo funcional con facultad de cargarse eléctricamente para controlar la formación de complejos de inclusión es relativamente sencillo. Si la carga del grupo funcional se adquiere por la acidez del medio, basta con controlar el pH para favorecer o no la formación de los complejos. Se podría hablar entonces de un huésped que puede estar en alguno de los dos estados: formando un complejo de inclusión o en estado libre. Una molécula no simétrica con dos regiones capaces de funcionar como huéspedes de complejos de inclusión podría, en principio, estar en cualquiera de cuatro estados: las dos regiones libres, la primera región complejada y la segunda libre, la primera región libre y la segunda complejada y las dos regiones complejadas. En general, una molécula no simétrica con n dominios capaces de funcionar como huéspedes tendrá un total de 2^n estados posibles. Si al estado complejado se asocia un número “1” y al estado libre el número “0”, dicha molécula podría considerarse la versión molecular de un registro digital convencional.

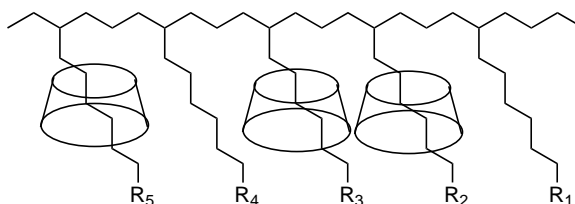


Figura 3.1: Una molécula con cadenas laterales que funcionan como huéspedes. En la figura se muestra que sólo algunas de las cadenas forman complejos. Considerando como un “1” aquellos huéspedes complejados y “0” a los huéspedes libres; el esquema representa el número binario “10110” que en decimal corresponde al número 22.

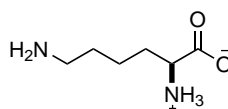
Si todos los dominios huéspedes de la molécula tienen las mismas probabilidades de permanecer complejados o libres, el estado de una molécula estará determinado por el azar si se asume que no hay influencia en la formación del complejo por la presencia o la ausencia de complejos formados en las cadenas adyacentes. De hecho, sin una diferenciación entre los huéspedes, se presentaría todo un conjunto de estados semejantes, esto es, estados con el mismo número de dominios complejados y libres. Así, para una molécula con tres huéspedes complejados y dos libres (Véase figura 3.1) coexistirían C_5^3 o bien 10 diferentes estados equivalentes¹. Evidentemente, es más útil un sistema donde se pueda controlar cuál dominio forma el complejo y cuál no. Si la variable de control va a ser el pH, se requiere que en cada molécula cada dominio tenga características ácido-base diferentes.

Para la construcción de un dispositivo como éste se requiere de moléculas con cadenas hidrocarbonadas largas que funcionen como dominios huésped. En uno de los extremos de dichas cadenas se requerirá la presencia de grupos funcionales ácidos o básicos. En el otro extremo se requerirán grupos funcionales que permitan el acoplamiento a otros compuestos análogos con características ácido-base diferentes. Una molécula que cumple con estas características es la lisina.

La lisina (45) es uno de los 20 aminoácidos más comunes de la naturaleza. Se encuentra en su forma L y contiene dos grupos amino: uno en el carbono 2 y otro en el carbono 6. Por éste

¹ C_n^m representa las combinaciones en que se pueden escoger m elementos de un conjunto de n elementos. El cálculo se define por la relación: $C_n^m = \frac{n!}{m!(n-m)!}$.

segundo grupo amino se clasifica a la lisina como un aminoácido básico. La lisina cuenta con las características necesarias para formar complejos de inclusión con ciclodextrinas de manera controlada ya que: 1) contiene una cadena hidrocarbonada larga que podría llegar a alojarse en la ciclodextrina; 2) en un extremo de esta cadena cuenta con un grupo amino capaz de cargarse eléctricamente en medio ácido y de descargarse en medio básico permitiendo el control de la formación del complejo; 3) contiene grupos funcionales que le permitirían unirse a otras moléculas con cadenas largas que funcionen como huéspedes. Estos grupos son precisamente el grupo carboxilo y el grupo C-2-amino, los cuales pueden formar enlaces peptídicos como, de hecho, ocurre en las proteínas.



45

Figura 3.2: L-lisina

Además de la lisina es necesario contar con otras estructuras semejantes pero con propiedades ácido-base diferentes. Se requiere que en una molécula, mientras algunos huéspedes tienen sus extremos cargados, los otros no lo tengan. Ello equivale a tener dominios de huéspedes con extremos de diferente valor de pK_a . En la etapa de planeación del proyecto se ideó la forma de sintetizar una serie de compuestos con valores diferentes de pK_a en un grupo funcional al final de una cadena hidrocarbonada. La lisina parecía ser un buen candidato para tomarse como modelo. Se requería, además, que los pK_a de las moléculas a sintetizar fueran más pequeños que el de la lisina, pues ya para ésta sustancia resultaba un poco difícil encontrar amortiguadores de un pH suficientemente elevado como para asegurar una desprotonación cuantitativa del grupo amino en el carbono 6.

La mejor solución parecía ser el acoplamiento de un anillo aromático al grupo amino del carbono 6 de la lisina. El grupo fenilo presentaría varias ventajas: en primer lugar la presencia del anillo aromático disminuiría el valor del pK_a del grupo amino al deslocalizar parcialmente el par electrónico libre del nitrógeno en los orbitales π del anillo; en segundo lugar el grupo fenilo tiende a acoplarse bien en el interior de una ciclodextrina lo cual se cree que podría

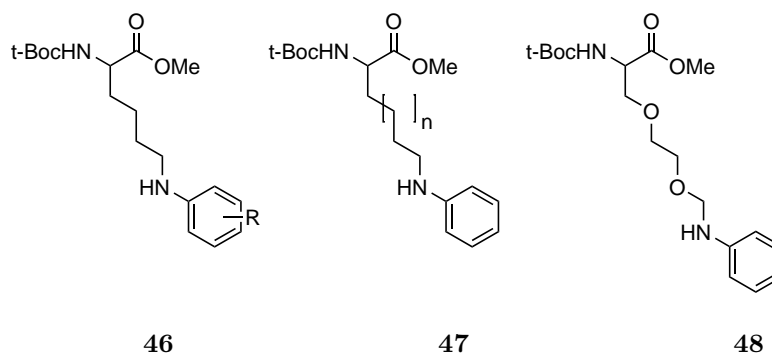


Figura 3.3: Compuestos con estructuras similares a la lisina pero con modificaciones para cambiar el valor de pK_a del grupo amino y cambios en la cadena lateral.

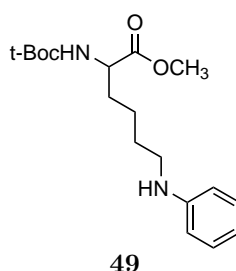
ayudar a ensartar el huésped en la ciclodextrina y, por último, el anillo podría utilizarse para modular el valor de pK_a mediante el uso de sustituyentes electrodonadores y electroattractores en diferentes posiciones lo cual cambiaría la disponibilidad del par electrónico en el átomo de nitrógeno. Ésta última característica permitiría generar todo un conjunto de compuestos con valores diferentes de pK_a utilizando una ruta sintética muy similar. Estos aminoácidos modificados podrían después unirse con las técnicas ya conocidas para la síntesis de péptidos formando estructuras similares a la mostrada en la figura 3.1.

Además de modificar los sustituyentes del grupo amino en la cadena lateral de la lisina es posible también cambiar algunas características de la cadena en sí como es su longitud. Esto podría ser necesario para optimizar la estabilidad del complejo de inclusión. También puede sustituirse la cadena hidrocarbonada por glimas, lo cual favorecería la solubilidad del compuesto en agua (Figura 3.3).

Capítulo 4

Objetivos

Considerando lo expuesto en los antecedentes de esta tesis, se plantean dos objetivos específicos: i) Obtener el 2-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo (**49**) como un primer intento de obtener lisina modificada con un pK_a más bajo en el grupo amino del carbono 6. Este compuesto tiene la estructura general de la lisina, pero el grupo carboxilo se encuentra esterificado, el grupo 6-amino tiene acoplado un anillo bencénico y el grupo α -amino se encuentra protegido por el grupo Boc (terbutoxicarbonilo).



Los grupos protectores podrán mantenerse o quitarse en función de lo que las mediciones de formación de complejos de inclusión muestren en los primeros experimentos.

ii) Se desea obtener una ruta sintética útil para la obtención de compuestos estructuralmente relacionados con la lisina, ya sea con cadenas hidrocarbonadas de diferentes longitudes o, en su lugar, cadenas que contengan éteres derivados del etilenglicol para incrementar la solubilidad del compuesto en agua.

Capítulo 5

Resultados y discusión

Para la síntesis del compuesto **49** nos enfocamos en dos estrategias generales: la síntesis a partir de lisina comercial protegiendo selectivamente los grupos amino presentes y, la síntesis a partir de glicina uniendo la cadena lateral convenientemente funcionalizada. Experimentalmente, la primera estrategia fue la más desarrollada y con ella se logró la síntesis del compuesto final. La otra estrategia solamente fue explorada.

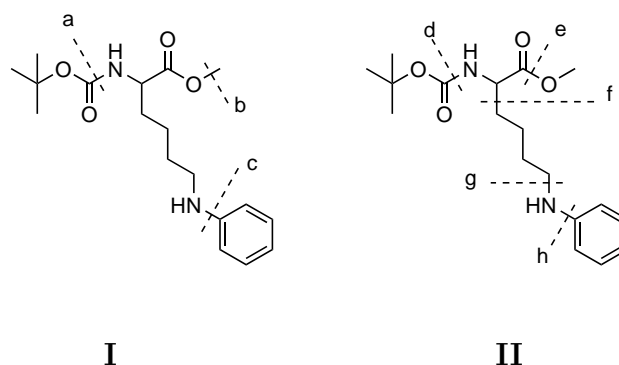


Figura 5.1: Enlaces a formar para la obtención del compuesto **49**.

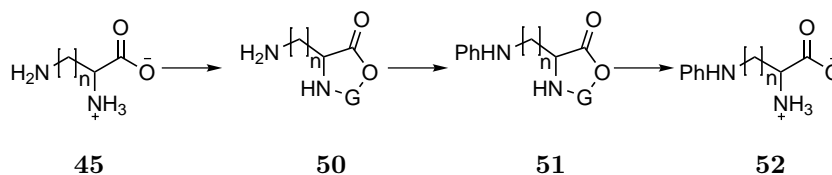
En la figura 5.1 se muestran los enlaces que se deben formar para obtener el aminoácido modificado. En el caso **I** el compuesto se obtiene a partir de lisina comercial. En principio, el producto deberá ser enantiopuro si se parte de lisina enantiopura. El principal reto de esta ruta es la protección selectiva de los dos grupos amino debido a que la reactividad de ambos es muy similar. En el caso **II** se sintetizará el esqueleto del aminoácido a partir de glicina y,

en ausencia de un ambiente quiral, se obtendrá un compuesto racémico. Esta ruta de síntesis es más larga que la simple protección y el acoplamiento del anillo, pero es más flexible y, en principio, sería posible prescindir de una estrategia para proteger selectivamente dos grupos funcionales similares.

5.1. Estrategia de síntesis

La clave para la síntesis del compuesto a partir de lisina es discriminar entre los dos grupos amino presentes en el aminoácido. Todos los intentos se centraron en la estrategia de formar anillos de cinco miembros con el grupo carboxilo y el grupo 2-amino. Al estar geoméricamente favorecida la formación de estos anillos, resulta factible discernir entre los dos grupos amino presentes en la lisina. Sólo se requiere un átomo capaz de enlazar al nitrógeno y a uno de los oxígenos carboxílicos para que se forme un anillo de cinco miembros. De hecho, existen varias reacciones reportadas que forman anillos de cinco miembros como un método de protección selectiva de grupos funcionales de aminoácidos. En diferentes publicaciones se mencionan protecciones de este tipo utilizando metales como cobre, níquel y boro [19]. También se encontró una forma de cerrar el anillo con un grupo carbonilo formando el anhídrido de Leuch [16]. Una vez protegido selectivamente el grupo 2-amino, seguiría el acoplamiento del anillo aromático al grupo amino del carbono 6. El esquema **13** muestra la estrategia general de la síntesis. El grupo G es el que cierra el anillo de cinco miembros protegiendo selectivamente a los grupos funcionales carboxilo y 2-amino.

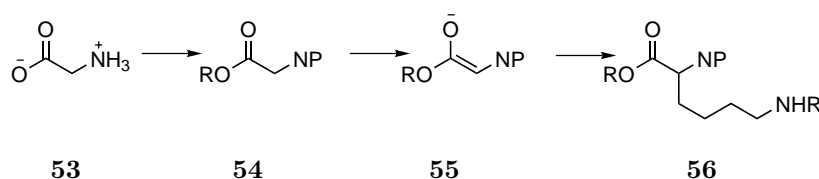
Esquema 13



Después del acoplamiento del anillo bencénico al grupo 6-amino, se debe abrir el anillo de cinco miembros para liberar el grupo 2-amino y el carboxilo y proteger cada uno de ellos. El carboxilo se esterificará y el grupo amino se protegerá con el grupo Boc.

La otra estrategia de síntesis se centró en la reacción de C-alkilación de la glicina a una cadena lateral conveniente. Para ello, se exploraron reacciones de formación de enlaces C-C con una reacción tipo Wittig y el acoplamiento de equivalentes nucleofílicos de la glicina a cadenas halogenadas como se muestra en el esquema 14.

Esquema 14



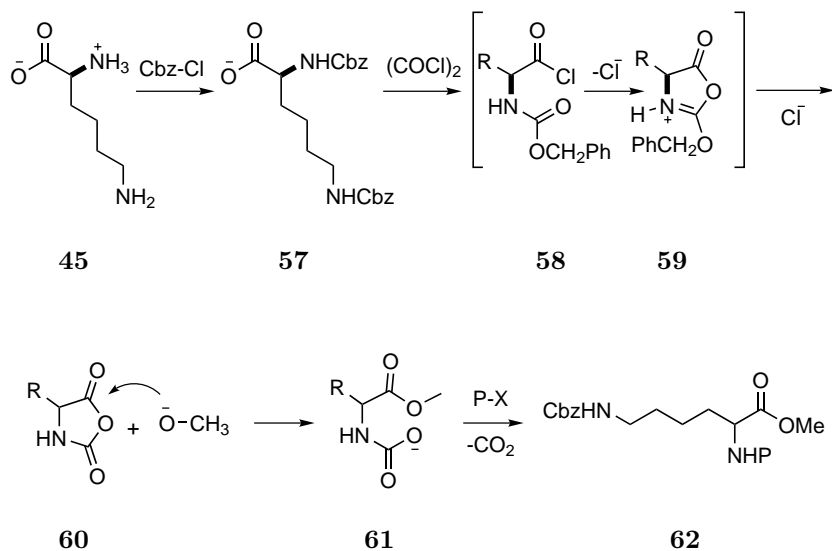
En ninguno de estos casos se intentó una reacción estereoselectiva. Esto implica que el producto obtenido de esta ruta será racémico.

5.1.1. Síntesis a partir de lisina

Durante los primeros intentos para llevar a cabo la protección selectiva de los grupos amino, se buscó formar un anhídrido de Leuch utilizando el grupo Cbz para ello. La estrategia consistió en proteger ambos grupos amino con Cbz y posteriormente formar el cloruro de ácido **58** con cloruro de oxalilo ((COCl)₂). Este último compuesto **58**, al experimentar una sustitución intramolecular da lugar al anhídrido **60** (esquema 15). Si ahora el anhídrido **60** se hace reaccionar con metóxido de sodio a baja temperatura, se formará un ácido carbámico **61** el cual, espontáneamente, perderá CO₂. Si el grupo amino así liberado de **61** se protege con un grupo ortogonal a Cbz, se dispone de un procedimiento para proteger ortogonalmente a la lisina en el mismo matraz de reacción.

Esta técnica no dio buenos resultados pues la apertura del anillo generó muchas sustancias (como pudo observarse por cromatografía en capa fina), entre las cuales, no fue posible detectar el compuesto esperado. Parte del problema podría haber sido una polimerización del compuesto, falta de especificidad por parte del metóxido entre el ataque hacia los carbonilos del anillo y reacciones ácido base con los hidrógenos de las amidas, por lo que esta ruta no fue explorada en mayor profundidad.

Esquema 15



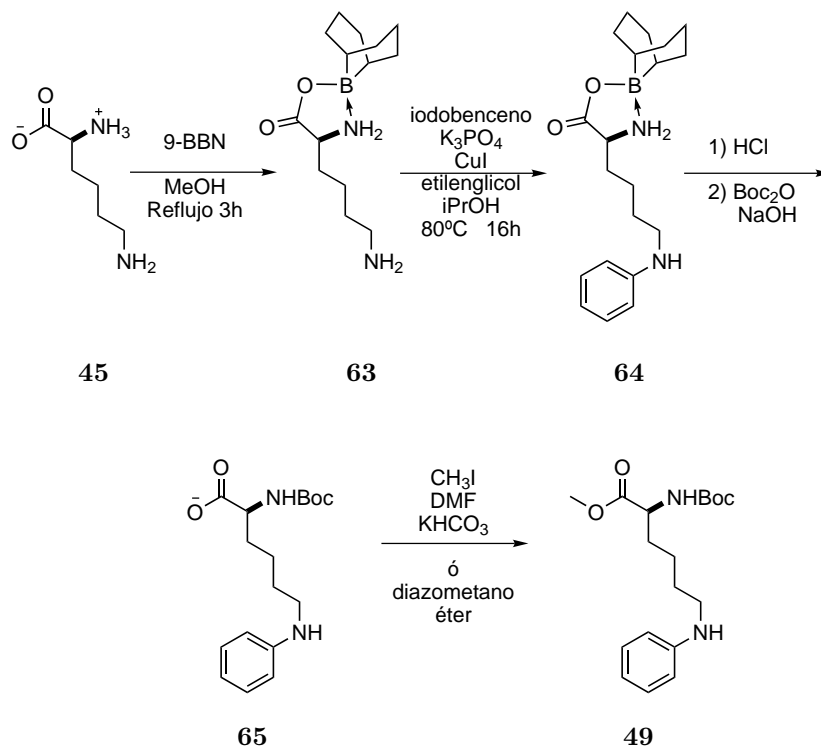
Al no obtener resultados satisfactorios con el anhídrido de Leuch, se intentó formar una boroxazolidinona utilizando el ácido difenil borónico [18, 20]. El inconveniente es que, el proceso de obtención del ácido difenilborónico es más complicado que utilizar el 9-BBN; el cual es comercial y sólo se requiere someter a un reflujo a la lisina con 9-BBN durante 3 horas usando metanol como disolvente [19]. Por esto, la metodología del ácido difenilborónico se abandonó al observar que ambos métodos darían resultados muy similares.

La protección selectiva del grupo 2-amino se realizó formando una boroxazolidinona con 9-BBN. El átomo de boro forma un enlace con el oxígeno carboxílico eliminando hidrógeno molecular durante el proceso. Una vez formado el enlace C-B, el carácter ácido del átomo central de boro permite que el grupo amino en el carbono 2 se coordine utilizando el par de electrones libres del nitrógeno. De esta manera, disminuirá su reactividad con otras especies quedando así protegido selectivamente.

El siguiente paso consiste en acoplar el anillo aromático al grupo amino en la posición 6 mediante una reacción de Buchwald [13]. Se espera una reacción de acoplamiento selectiva debido a la coordinación del boro con el nitrógeno del grupo 2-amino que deshabilita el par electrónico de éste último.

Es importante señalar que no se encontró ninguna referencia en la literatura química, en

Esquema 16



la que mediante una reacción similar a ésta, un anillo aromático fuera acoplado a un grupo amino en presencia de una boroxazolidinona. No se sabía, por lo tanto, si la boroxazolidinona soportaría las condiciones de la reacción de Buchwald o si podrían verificarse reacciones paralelas indeseadas. Una posibilidad era, por ejemplo, descomposición de la boroxazolidinona debido a la presencia de etilen glicol. Además de la hidrólisis de la boroxazolidinona en medio ácido es posible romper el anillo de cinco miembros utilizando etilendiamina por lo que no es descabellado pensar que el etilen glicol pudiera generar resultados semejantes. Experimentalmente se encontró que la reacción se llevó a cabo, por lo menos, con un 50 % de rendimiento siendo éste uno de los primeros ejemplos realizados con este procedimiento.

Una vez acoplado el yodobenceno con el grupo amino libre de **63**, se realizó la hidrólisis de la boroxazolidinona con ácido clorhídrico concentrado de forma que, ahora, el carboxilo y el grupo 2-amino quedan libres. Asumiendo una mayor nucleofilicidad de éste último grupo con respecto al grupo amino del carbono 6 recientemente acoplado al anillo, se intentó proteger con el grupo Boc lo cual se logró con éxito. Después de acidular la reacción con ácido

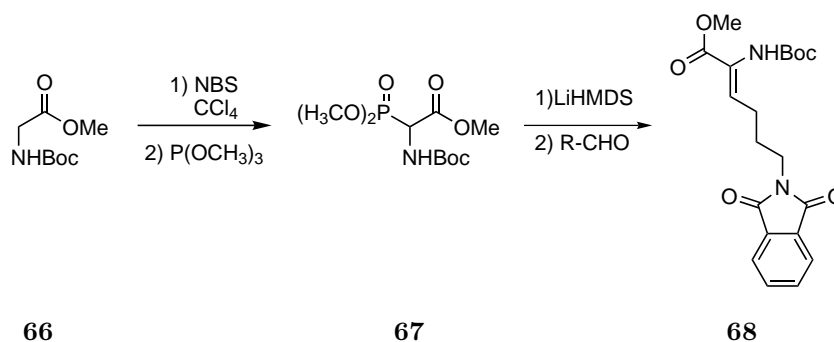
cítrico, se llevaron a cabo extracciones con acetato de etilo. El crudo de reacción se fraccionó por cromatografía en columna flash (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 50% a acetato de etilo) para obtener el ácido **64**, el cual se esterificó tanto con yodometano (CH_3I) [15] como con diazometano (CH_2N_2). El primer método tiene la ventaja de ser más seguro, sin embargo el tiempo de reacción es mayor y llega a metilarse el nitrógeno del carbono 6. La metilación con diazometano es un poco más laboriosa y peligrosa debido a la preparación del diazometano que es explosivo e involucra un par de reacciones previas. A pesar de lo anterior, la reacción de metilación con diazometano es más rápida y más específica, ya que se requiere la existencia de hidrógenos ácidos para que se lleve a cabo y de este forma sólo se metila el oxígeno carboxílico. Tanto el ácido **65** como el éster **49** son aceites y, si se deseara obtener un producto final sólido, podría lograrse mediante una precipitación tratando a **65** con dicitohexilamina para formar la sal correspondiente, la cual es insoluble en hexano.

5.1.2. Síntesis a partir de glicina

La ruta sintética que parte de glicina se desarrolló con base en dos reacciones capaces de formar enlaces entre átomos de carbono. La primera de ellas es la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons la cual consistió en formar el fosfonato de la glicina previamente protegida en sus grupos amino y carboxilo con el grupo Boc y metilo respectivamente de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura [16, 21]. Primero se esterificó la glicina para lo cual se goteó cloruro de tionilo sobre metanol anhidro; a esta mezcla se le agregó la glicina y se sometió a reflujo. La glicina es insoluble en metanol pero, conforme se va esterificando, se solubiliza. Una solución clara indica que la reacción se ha llevado a cabo. Después de la esterificación, se protegió el grupo amino con el grupo Boc. Esto se realizó en medio básico utilizando una mezcla de solución de hidróxido de sodio 2N y dioxano. La bromación se realizó utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) en tetracloruro de carbono y sometiendo la mezcla a reflujo para producir el compuesto bromado correspondiente el cual inmediatamente se hizo reaccionar con fosfito de trimetilo para formar el fosfonato **67** (Esquema **17**). El hidrógeno del carbono 2 del fosfonato **67** es relativamente ácido, por lo que una base fuerte como el hexametil disililazuro de litio (LiHMDS) puede abstraerlo y, una vez formado el anión, se puede dar

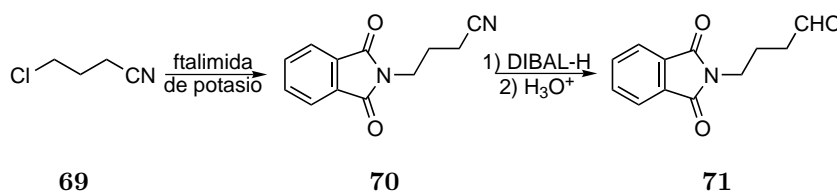
un ataque nucleofílico a un aldehído de manera que se forma un enlace doble carbono-carbono.

Esquema 17



El aldehído utilizado en este caso iba a ser el 4-ftalimido butanal que se obtendría por reducción del 4-ftalimido butironitrilo con hidruro de isobutil aluminio (DIBAL-H) y su posterior hidrólisis.

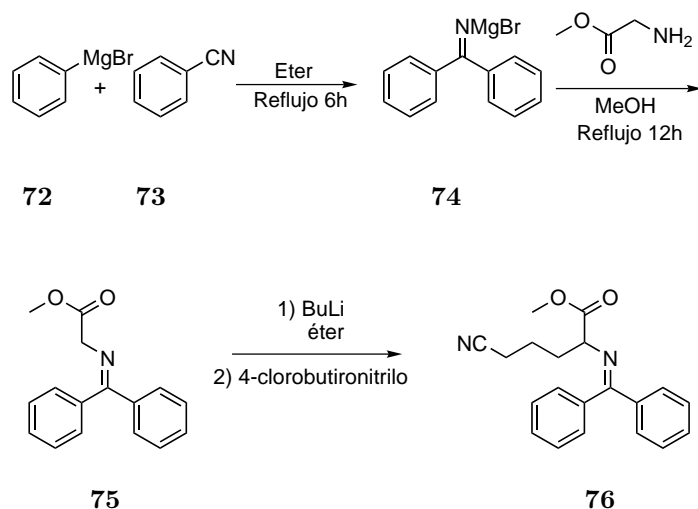
Esquema 18



Ésta reacción no fue exitosa debido a que no se obtenía un solo producto sino una mezcla bastante compleja de separar. En esa mezcla si se encontró un poco de 4-ftalimido butanal pero en rendimientos de aproximadamente 9% lo cual no era práctico. Probablemente el rendimiento tan bajo se debe a dos factores: en primer lugar la reducción de los carbonilos de la ftalimida pues, aunque se encuentran unidos a un átomo de nitrógeno, es probable que por la presencia de los dos carbonilos aún mantengan un cierto carácter electrofílico. En segundo lugar, es probable que los oxígenos de los grupos carbonilo remanentes se coordinaran con las sales de aluminio formando compuestos muy polares que eran retenidos por la sílica gel de la columna.

La otra ruta explorada para sintetizar el compuesto a partir de glicina consistió en formar una imina en el carbono 2 de la glicina esterificada. El carboxilo y la imina son grupos

Esquema 19



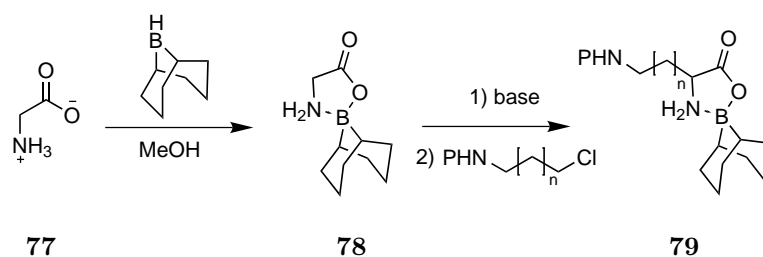
atractores de electrones y, por tanto, disminuyen el pK_a de los hidrógenos en el carbono 2. Estos hidrógenos se hacen suficientemente ácidos como para formar un anión utilizando bases como carbonato [11]. El equivalente aniónico de la glicina se puede hacer reaccionar entonces con un halogenuro de alquilo como el 4-clorobutironitrilo.

Hasta esta reacción se realizó con éxito en el laboratorio. Las reacciones posteriores ya no se hicieron por razones de tiempo pero debería continuarse con la hidrólisis de la imina y proteger la amina resultante con el grupo Boc. El nitrilo puede después reducirse hasta la amina y por la reacción de Buchwald se acoplaría el anillo aromático formando así el compuesto final **49**. Este método presentó mejores rendimientos que la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para la obtención de aminoácidos no proteinogénicos derivados de la lisina.

5.2. Perspectivas del presente trabajo

Una de las transformaciones que no fué investigada pero que debido a la facilidad con que se podría obtener la boroxazolidinona **78** se muestra a continuación:

Esquema 20



P = grupo protector

En este caso se intentaría alquilar **78** con diferentes electrófilos y, debido a que ya se han establecido las condiciones experimentales para llevar a cabo la reacción de arilación en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral y la reacción de hidrólisis de la boroxazolidinona, esta ruta podría representar la posibilidad de obtener los sustratos planteados en los antecedentes para la formación de compuestos como **47** u **48**.

Si el compuesto final **49** presenta buenas posibilidades de funcionar como huésped en complejos de inclusión de ciclodextrinas, es probable que puedan sintetizarse compuestos análogos mediante la síntesis a partir de lisina, cambiando los sustituyentes del anillo aromático en el grupo amino 6. Si se necesitara hacer cambios a la estructura general del aminoácido (como la longitud de la cadena lateral), lo más recomendable es utilizar la ruta de la difenil cetimina de la glicina o la boroxazolidinona derivada de glicina como materia prima.

Capítulo 6

Conclusiones

El 2-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo fue sintetizado a partir de lisina realizando una protección selectiva de los grupos amino presentes en el aminoácido mediante la formación de una boroxazolidinona con un rendimiento global de 34 % en una síntesis de cinco pasos.

La boroxazolidinona soportó las condiciones de arilación en presencia de CuI y etilenglicol del grupo 6-amino, reacción que no encontramos reportada y probó ser de utilidad para la protección selectiva de 2-aminoácidos.

El anhídrido de Leuch no dio buenos resultados como protector selectivo pues su manipulación generaba mezclas difíciles de purificar y es, inclusive, menos estable a las condiciones del medio que la boroxazolidinona.

Para la síntesis a partir de glicina, la difenilcetimina de la glicina mostró ser la más eficiente. Esto debido a la mayor facilidad de purificación de los intermediarios en comparación con la ruta basada en la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Además, no requiere de reactivos tan tóxicos como el fosfito de trimetilo.

Capítulo 7

Parte experimental

7.1. Métodos generales

Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse, los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de argón de la siguiente manera: tetrahidrofurano (THF) sobre sodio metálico en presencia de benzofenona; CH_2Cl_2 sobre CaH_2 ; éter etílico y tolueno sobre sodio metálico. La DMF anhidra marca Fluka se utilizó directamente del frasco. Todos los experimentos que involucraron compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa y provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de argón. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron: hielo-agua (0°C), hielo- NaCl 3:1 w/w (-20°C), y $\text{CO}_2(\text{s})/\text{acetona}$ (-78°C). Concentración se refiere a remover los volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Büchi.

Las cromatografías en capa fina preparativas se llevaron a cabo en placas de vidrio (20 x 20 cm) recubiertas (0.25 mm) con sílica gel SIL G-50 UV_{254} . Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254 nm). En las placas de seguimiento, los compuestos se detectaron tanto por luz ultravioleta como por inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Las cromatografías en columna flash (CCF) se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard [22] utilizando sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de

disolventes usadas como eluyentes se reportan como soluciones v/v.

7.2. Datos espectroscópicos y equipos

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL SMX-102a. La ionización por impacto electrónico (IE), se llevó a cabo a 70eV. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro marca Perkin Elmer modelo 1605 utilizando KBr y sólo se reportan las bandas diagnóstico. Los espectros de resonancia nuclear magnética se midieron en un equipo Varian Unity Inova 300, generalmente en soluciones de CDCl_3 a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se determinaron asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad está indicada por uno o más de las siguientes siglas: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuarteto), m (múltiple). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz. Las señales en RMN ^1H se asignaron con base en desplazamiento químico, multiplicidad y consistencia con una serie de estructuras similares. Las señales en RMN ^{13}C se asignaron tomando como base el desplazamiento químico, y consistencia con una serie de estructuras similares.

7.3. Materiales y reactivos

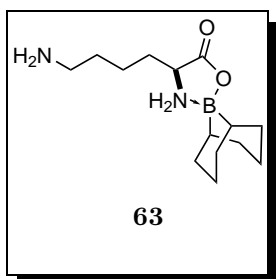
La L-lisina, el cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl), yodobenceno, yodometano, yoduro cuproso, fosfito de trimetilo, la solución de 9-BBN 0.5M en THF, la solución de DIBAL-H 1M en tolueno, LiHMDS 1M en tolueno, butil litio en solución 1.6M en tolueno y el bromuro de fenilmagnesio en solución de THF 3M se adquirieron de la compañía Sigma-Aldrich y se utilizaron directamente a excepción del n-butilitio, el cual se tituló antes de usarse, empleando ácido difenilacético como indicador. La glicina y el fosfato tribásico de potasio se adquirieron de la compañía Mallinkrodt. El ácido clorhídrico, el etilenglicol y el hidróxido de sodio se adquirieron de la empresa Baker. El anhídrido Boc se adquirió de la empresa Fluka. El benzonitrilo y el 4-clorobutironitrilo fueron destilados antes de su utilización. La NBS fue

recristalizada de agua.

7.4. Procedimientos experimentales

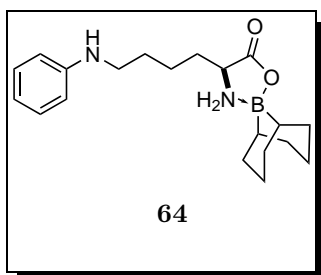
7.4.1. Síntesis del (2S)-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo a partir de L-lisina

Protección selectiva formando la boroxazolidinona del 9-BBN



4-(4-aminobutil)2,2-borabicyclo[3.3.1]nonano 1,3,2-oxaborolidin 5-ona: En un matraz de bola de 250 mL con tres bocas esmeriladas, se colocó L-lisina (1g, 6.8 mmol) bajo atmósfera inerte. Se agregaron 40 mL de metanol anhidro y la mezcla resultante se mantuvo en reflujo con agitación para solubilizar la lisina lo más posible. Después

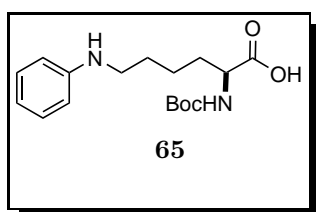
de 15 minutos se agregó el 9-BBN (15 mL, 7.5 mmol) y se continuó el reflujo durante 3 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, todos los sólidos se disolvieron y quedó una disolución ligeramente amarilla, la cual se concentró y el residuo se redisolvió en 15 mL de THF caliente. La nueva disolución se filtró y se concentró de nuevo quedando una sustancia de consistencia chiclosa. Esta se lavó y se trituroó con hexano caliente obteniendo así 1.72g de un sólido amarillo pálido amorfo. El rendimiento de la reacción fue de 95 %. ¹HRMN (300MHz, MeOD d₃, δ): 1.23(m, 2H, -CH₂-), 1.3-1.7(m, ≈12H, 9-BBN), 2.55 (t, 2H, J=6.30Hz, -CH₂-), 3.41(m, 1H, -CH-).



4-(4-fenilaminobutil)2,2-borabicyclo[3.3.1]nonano 1,3,2-oxaborolidin-5-ona: En un tubo de ensayo con tapa de rosca se colocó yoduro cuproso (20 mg, 0.1 mmol), fosfato tribásico de potasio (880 mg, 4.1 mmol), 4 mL de isopropanol, yodobenceno (300 μL, 2.6 mmol) y el compuesto **63** (532 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó

durante 16 horas en un baño de aceite a 80°C. Una vez terminada la reacción se dejó enfriar

a temperatura ambiente y el sobrenadante pasó a un segundo matraz. La mezcla se concentró y se redisolvió en metanol. La mezcla se volvió a concentrar y se redisolvió en acetato de etilo precipitando así las sales de fosfato y los yoduros formados durante la reacción y se realizó la separación por filtración. La solución se volvió a evaporar en vacío quedando así **64** en forma de un aceite de color amarillo más intenso.

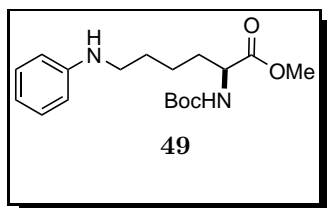


Ácido (2S)-(ter-butoxicarbonilamino) 6-(fenilamino) hexanóico: A una solución de **64** (684 mg, 2 mmol) en 4 mL de metanol se agregó ácido clorhídrico concentrado (2mL). La mezcla se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente y se concentró quedando

un aceite amarillo. Se agregaron otros 4mL de metanol y se volvió a evaporar quedando en el matraz una mezcla de **64** y los residuos del 9-BBN en forma de ácido borónico. La mezcla se redisolvió en una solución de hidróxido de potasio 2N hasta obtener un pH básico (\approx 4mL). Se agregaron 16 mL de dioxano y se enfrió en un baño de hielo antes de agregar pirocarbonato de terbutilo (440 mg, 2.1 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos en el baño de hielo y 30 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se concentró quedando un líquido anaranjado viscoso. El crudo se fraccionó por cromatografía en columna flash (SiO₂, Hex. a Hex./AcOEt 50%) obteniéndose así 272 mg de **65** casi puro. Debido al carácter anfifílico de **64** y a su elevada polaridad no se aisló en las reacciones anteriores. El rendimiento fue determinado hasta después de purificar **65** aislándose un total de 277mg lo que corresponde a un rendimiento del 43% acumulado de las tres reacciones anteriores.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 1.29(q, 2H, -CH₂-), 1.42(s, 9H, -CH₃ Boc), 1.5-1.7(ancha, 4H, -CH₂-), 3.10(ancha, 2H, -CH₂-), 4.37(ancha, 1H, -CH-), 6.12 (ancha, 1H, ar-orto), 6.50(ancha, 1H, ar-para), 7.00(ancha, 1H, ar-meta).

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3342 (NH amida), 2976-2867(CH alifático), 1696 (ancha CO ácido y CO amida), 1168, 780 (-(CH₂)₄-).



(2S)-(terbutoxicarbonilamino) 6-(fenilamino) hexanoato de metilo:

(Método del yodometano) En un matraz de bola se colocó **65** (50 mg, 0.15 mmol), KHCO_3 (31 mg, .31 mmol) y una barra de agitación en atmósfera inerte. Se inyectó DMF anhidra (200 μL) y MeI (20 μL , 0.3mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 42 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se extrajo el producto de la reacción de una mezcla de agua y acetato de etilo y el crudo fue fraccionado por cromatografía en capa fina obteniéndose así 21mg de **49** correspondiente a un rendimiento de 42 %.

(Método del diazometano) En un matraz Erlenmeyer de 50mL se colocaron 20mL de una solución de hidróxido de potasio al 50 % y 15 mL de éter. A la mezcla se agregó N-nitroso metil urea (2g) y se agitó con suavidad hasta que el éter tomó una coloración amarillenta. El éter se decantó sobre otro matraz Erlenmeyer (matraz 1) de 50 mL con lentejas de KOH. Por otro lado, en un matraz de bola de 25 mL se colocó **65** (167 mg, 0.52mmol) disuelto en 1 mL de metanol, se le agregó el contenido del matraz 1 y se agitó durante 3 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, se agregó 0.5mL de ácido acético y se dejó toda la noche. Al finalizar, se concentró la mezcla y se fraccionó por columna flash obteniendo 146mg de **49** correspondiente a un rendimiento del 84 %.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.29 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$) 1.42(s, 9H, CH_3- Boc) 1.52(q, 2H, $-\text{CH}_2-$) 2.04(c, 2H, $-\text{CH}_2-$) 3.15(t, 2H, $-\text{CH}_2-$) 3.76(s, 3H, CH_3-) 4.60(t, 1H, $-\text{CH}-$) 6.62(d, 2H, Ar-orto) 6.75(dd, 1H, Ar-para) 7.18(dd, 2H, Ar-meta).

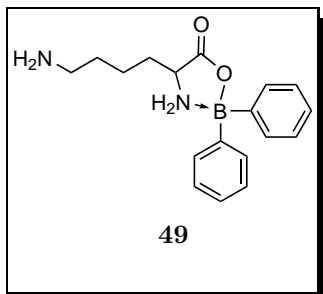
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 20.9 (C_4), 28.4 (CH_3 Boc), 29.5 (C_5), 32.2 (C_3), 40.1(C_6), 52.3 (C éster), 56.5 (C_2), 80.0 (C Boc), 113.4 (C ar-orto), 118.3 (C ar-para), 129.3 (C ar-meta), 146.8 (C ar), 155.7 (CO carbamato), 173.5 (CO éster).

IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3363 (NH amida), 2975-2865(CH alifático), 1742 (CO éster), 1694(CO amida), 1169, 751 ($-(\text{CH}_2)_4-$).

EIMS (70 eV) m/z : 336 (5 %, M^+), 203 (100 %), 160 (60 %), 84 (70 %)

$[\alpha]_D^{20} - 13.37^\circ$ (c 0.673, CHCl_3)

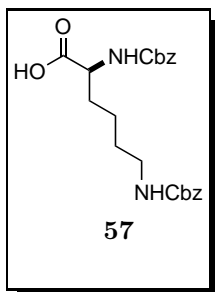
Protección selectiva formando la boroxazolidinona del ácido difenilborónico



O,N L-lisinato de difenil boro: En un matraz de bola de 50 mL se colocó L-lisina (127 mg, 1 mmol) y se disolvió en 10mL de una disolución etanol/agua 1:1 (Matraz 1). En un matraz de 25mL se colocó difenilborinato de etanolamina (101 mg, 0.44 mmol), se disolvió con 1mL de metanol y se hidrolizó agregando 2 mL de ácido clorhídrico 1M. Se observó la formación de una sustancia blanca.

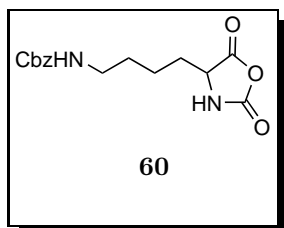
La mezcla se extrajo con éter y el extracto se vertió sobre el matraz 1 el cual se sometió a reflujo durante 2 horas. El crudo se concentró y se extrajo el producto con acetato de etilo. El extracto fue concentrado obteniendo un sólido blanco amorfo. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.02 (ancha, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.18(ancha, 2H, CH_2-), 1.40(ancha, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.52(t, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.22(t, 1H, $-\text{CH}_2-$), 6.9-7.4(ancha, aromáticos).

Protección selectiva formando el anhídrido de Leuch

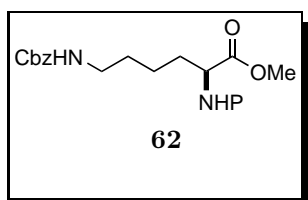


Ácido 2,6-dibenciloxicarbonilamino hexanóico: En un matraz de 10mL se colocó L-lisina(200 mg, 1.36 mmol) y 2mL de hidróxido de sodio 2M. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua y se agregó el cloruro de benciloxicarbonilo ($170\mu\text{L}$, 1.5 mmol). El pH de la mezcla se mantuvo básico (≈ 10) agregando gotas de una solución de hidróxido de sodio 4N. La reacción se sacó del baño de hielo y se continuó la agitación

por una hora. Al finalizar, la solución se aciduló con una solución de ácido clorhídrico 6M y el producto se extrajo con acetato de etilo. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.35 (ancha, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.47(ancha, 2H, CH_2-), 3.26(ancha, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.44(ancha, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.18(s, 4H, $-\text{CH}_2-$ bencilico), 7.39(m, Aromáticos).



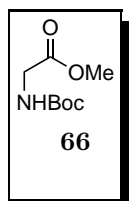
Bencil 4-(2,5-dioxooxazolidin-4-il) butilcarbamato: En un matraz de 10 mL se agregó **57** (300 mg, 0.72 mmol) bajo atmósfera inerte. Se inyectaron 3.5 mL de THF seco y el matraz se introdujo en un baño de hielo/agua. Posteriormente, se agregó cloruro de oxalilo (0.075mL, 0.86 mmol) y una gota de DMF como catalizador. Se observó una efervescencia debido al desprendimiento de dióxido de carbono; al terminar la emisión de gas, se continuó la agitación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla fue concentrada dejando un aceite con un color amarillo pálido.



Apertura del anhídrido de Leuch. El matraz de bola en que se concentró **60** se purgó con argón, se inyectó cloruro de metileno seco y el matraz se introdujo a un baño a -78°C . Cuando la mezcla alcanzó esa temperatura se inyectó solución de metóxido de sodio en metanol al 30 % (0.131mL, 1 mmol) y se dejó en agitación por una 5 minutos. Al terminar el tiempo se agregaron 0.68 mL de anhídrido acético. El matraz se retiró del baño y se permitió que la temperatura se fuera incrementando manteniéndose la agitación. Por cromatografía en capa fina se observó la aparición de varios compuestos, algunos de los cuales dejaban una estela a lo largo de la placa por lo que no se intentó extraer el compuesto.

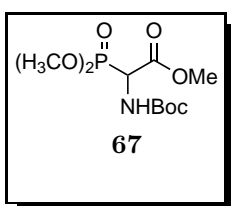
7.4.2. Síntesis del 2-terbutoxicarbonilamino 6-fenilamino hexanoato de metilo a partir de glicina

Método de Horner-Wadsworth-Emmons

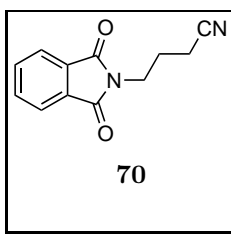


2-terbutoxicarbonilamino glicinato de metilo: En un matraz de 50 mL se colocaron 25 mL de metanol enfriado en un baño de hielo y se goteó cloruro de tionilo (1.8mL, 14.6 mmol) utilizando un embudo de adición. Al terminar la adición se agregó glicina (1g, 13.3mmol) y se puso en reflujo toda la noche. Al finalizar la reacción se concentró la mezcla obteniendo el clorhidrato del glicinato de metilo

en forma de sólido blanco. Éste se redisolvió en una mezcla de 25 mL de diclorometano y 2 mL de trietilamina. Después se agregó pirocarbonato de terbutilo (3.2g, 14 mmol) y se dejó a temperatura ambiente toda la noche. El crudo de reacción se fraccionó por columna flash (SiO₂, Hex a Hex/AcOEt 50 %) obteniéndose así 2.01g de **66** (80 % de rendimiento) en forma casi pura.

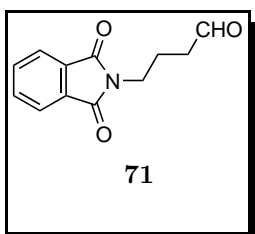


2-(terbutoxycarbonylamino)-(2-dimethoxyfosforil)acetato de metilo: En un matraz de bola de 50mL se colocó **66** (1g, 5.2 mmol) y NBS (1g, 5.3 mmol) en 30 mL de tetracloruro de carbono. La mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. En la mezcla se observa un cambio de tonalidad a rojo brillante y aparece un sólido amarillo. Al terminar el tiempo se filtra la mezcla utilizando un embudo de filtración rápida. El filtrado se concentra obteniéndose un aceite de color amarillo el cual se redisuelve en THF y se le agrega fosfito de trimetilo (1mL, 8.47 mmol). La mezcla se deja en reflujo 12 horas y, al finalizar la reacción se concentra dejando un aceite de color naranja el cual solidifica al meterlo en el refrigerador. El crudo se fracciona en una columna flash (SiO₂, Hex/AcOEt 50 %) para obtener 77mg de **67** equivalente a un rendimiento del 48 %. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 1.42 (s, 9H, -CH₃ Boc), 3.70(s, 6H, CH₃ fosfito), 3.87(m, 3H, -CH₃), 3.81(m, 1H, -CH-) 5.43(ancha, 1H, -NH-),

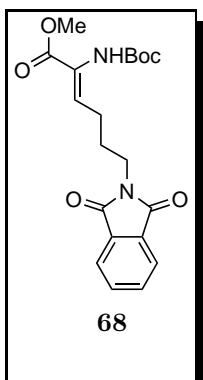


4-N-ftalimido butironitrilo: En un matraz de bola de 50 mL se colocó la ftalimida de potasio (0.682g, 3.6mmol) y yoduro de potasio (0.05g, 0.3mmol) en atmósfera inerte. Se inyectó DMF (15 mL) y se introdujo a un baño de aceite a 40°C. Después de 10 minutos se inyectó 4-clorobutironitrilo (300 μL, 3.35mmol) y se dejó en agitación toda la noche. Al finalizar el crudo de reacción se fraccionó por columna flash obteniéndose 0.518g de **70** lo que corresponde a un rendimiento del 65.7 %. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 2.09(m, 2H, -CH₂), 2.43 (t, J=7.5Hz, 2H, -CH₂-), 3.82(t, J= 6.6Hz 2H, -CH₂-), 7.75 (m, 2H, aromáticos),

7.86 (m, 2H, aromáticos).

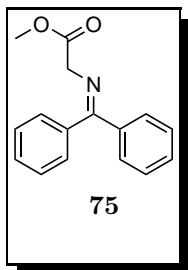


4-N-ftalimido butanal: El compuesto **70** (0.518g, 2.4mmol) se colocó en un matraz de bola de 50 mL en atmósfera inerte. Se inyectó THF seco (20 mL) y se sumergió en un baño a -78°C . Cuando se estabilizó a esa temperatura, se agregó DIBAL-H (2.9 mL, 2.9 mmol) y la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Después de 30 minutos no se observó más avance de la reacción y se detuvo inyectando al matraz 1mL de solución de cloruro de amonio al 10%. Al detener la reacción se observó un cambio súbito de coloración hasta alcanzar un naranja brillante y con el tiempo éste fue evolucionando hasta un color azul intenso. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El crudo se fraccionó por cromatografía en columna flash obteniéndose 40mg de **71** equivalente a un rendimiento del 9%. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 2.11 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.41 (m, , 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.64(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.55 (m, 2H, aromáticos), 7.63 (m, 2H, aromáticos). IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3465 , 2946(CH alifático), 2246, 1773 (CO aldehído), 1710(CO amidas), 1397, 720 ($-(\text{CH}_2)_4-$).



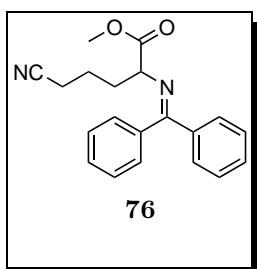
2-(terbutoxicarbonilamino)-6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-2 enoato de metilo: En un matraz de bola de 10 mL se colocó **67** (61 mg, 0.184 mmol) bajo atmósfera inerte (matraz 1). En otro matraz de 10 mL se colocó **71** (40 mg, 0.184 mmol) también en atmósfera inerte (matraz 2). A cada matraz se les agregó 1mL de THF seco. El matraz 1 se metió a un baño de -20°C . Una vez frío se agregó LiHMDS (0.240mL, 0.24 mmol) y se dejó en agitación por 15 minutos. Después se agregó el contenido del matraz 2 al matraz 1 y se metió a un baño de aceite a 55°C toda la noche. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.42 (s, 9H, $-\text{CH}_3$ Boc), 1.66 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.15(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.82 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.91 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 5.86(s, 1H, $-\text{CH}=\text{)$, 7.77 (ancha, 2H, Ar), 7.92 (ancha, 2H, Ar).

Método de la difenilcetimina de la glicina



Difenilcetimina de la glicina: A un matraz de bola de tres bocas de 100 mL con barra de agitación se le colocó un refrigerante en posición de reflujo en la boca central, un embudo de adición en una de las bocas laterales y un septum en la boca restante. A la boca superior del embudo de adición se le colocó también un septum y a la boca del refrigerante una llave de paso

con un globo para establecer la atmósfera inerte con argón. Se inyectó el bromuro de fenil magnesio (5 mL, 15 mmol) y 20 mL de THF. En el embudo de adición se inyectó el benzonitrilo seco (1.5 mL, 15mmol) y se ajustó la llave de paso para que éste goteara. El sistema se mantuvo en agitación y reflujo durante 6 horas al término de las cuales se había formado una solución amarillenta y un sólido blanco. En el embudo de adición se agregó después una solución de glicinato de metilo (1.3g, 10.6 mmol) disuelta en metanol seco (1.5 mL). La solución se goteó al matraz de reacción y se puso en reflujo por 12 horas. Al final el crudo de reacción se fraccionó por columna flash (SiO₂, Hex a Hex/AcOEt 50 %). Se obtuvo un total de 0.45 g de **75** lo que corresponde a un rendimiento de 12 %. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ):3.67 (s, 3H, -CH₃), 4.22 (s, 2H, -CH₂-),7.10(m, 4H, H ar-meta), 7.41 (m, 2H, H ar-para), 7.65 (d, 4H, H ar-orto).



5-ciano-2-(difenilmetilenoamino)pentanoato de metilo: En un matraz de bola de 10 mL se colocó **75** (100 mg, 0.4 mmol) bajo atmósfera inerte. Posteriormente se inyectaron 3 mL de éter seco y el matraz se introdujo en un baño a -78°C. Al estar estabilizado a esa temperatura, se agregó el butil litio (250 μL, 0.4 mmol) observándose un desprendimiento de gas. Cuando éste desprendimiento se detuvo, se agregó el 4-clorobutironitrilo (77 μL, 0.4mmol) y al reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina. Al finalizar, el crudo de reacción se fraccionó por cromatografía en columna flash (SiO₂, Hex/AcOEt 50 %) obteniéndose 40 mg que corresponde a un rendimiento del 31 %.

1H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ):1.5(2H, -CH₂-), 2(m, 2H, -CH₂-), 2.6(t, 2H, -CH₂-), 3.65 (t, 1H, -CH-), 3.7 (s, 3H, -CH₃),7.2-7.8(aromáticos).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ):1.5(2H, -CH₂-), 2(m, 2H, -CH₂-), 2.6(t, 2H, -CH₂-), 3.65 (t, 1H, -CH-), 3.7 (s, 3H, -CH₃),7.2-7.8(aromáticos).

Bibliografía

- [1] Salzberg, P.; V., S. J. *Organic Syntheses, Coll.* **1941**, *1*, 119.
- [2] “www.banxico.gov”, (6 de febrero del 2007).
- [3] “http://www.sia-online.org/ind_facts.cmf”, (6 de febrero del 2007).
- [4] Robertson, N.; McGowan, C. A. *Chem. Soc. Review* **2003**, *32*, 96-103.
- [5] Ellenbogen, J. C.; Love, J. C. *Proceedings of the IEEE* **2000**, *88*, 386-426.
- [6] Luo, Y.; Collier, P.; Jeppesen, J.; Nielsen, K. A.; Delonno, E.; Ho, G.; Perkins, J.; Tseng, H.-R.; Yamamoto, T.; Stoddart, F.; Heath, J. *ChemPhysChem* **2002**, *3*, 519-525.
- [7] Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *106*, 782-817.
- [8] McMurry, J. *Química Orgánica*; Editorial Thompson: 5^a ed.; 2003.
- [9] Williams, R. M. *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 11-25.
- [10] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*; Wiley Interscience: 5^a ed.; 2001.
- [11] O'Donnell, M. J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3-15.
- [12] “www.organic-chemistry.org”, (22 de mayo del 2007), reacción de Arbusov.
- [13] Kwong, F. Y.; Klappars, A.; Buchwald, S. L. *Organic Letters* **2002**, *4*, 581-584.

- [14] Streiter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 4120-4121.
- [15] Karanewsky, D.; Malley, M.; Gougoutas, J. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 3744-3747.
- [16] Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*; Springer: 2^a ed.; 1994.
- [17] Farfán, N.; Silva, D.; Santillán, R. *Heteroatom Chemistry* **1992**, *4*, 533-536.
- [18] Trujillo, J.; Höpfl, H.; Castillo, D.; Santillán, R.; Farfán, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, *571*, 21-29.
- [19] Dent, W. H.; Erickson, W. R.; Fields, S. C.; Parker, M. H.; Tromiczak, E. G. *Organic Letters* **2001**, *4*, 1249-1251.
- [20] Chremos, G.; Weidmann, H.; Zimmermann, H. K. *Organic Chemistry* **1961**, *26*, 1683.
- [21] Greene, T.; Wust, P. *Protective Groups in Organic Chemistry*; Wiley Interscience: 1991.
- [22] Leonard, J.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Blackie Academic & Professional: 2^a ed.; 1995.
- [23] Pickard, P. L.; Tolbert, T. L. *Organic Syntheses, Coll.* **1973**, *5*, 520.

Índice alfabético

- aminoácidos, síntesis de, 16
 - a partir de glicina, 19
 - aminación reductiva de 2-cetoácidos, 18
 - bromación y aminación de ácidos carboxílicos, 17
 - síntesis de Strecker, 17
 - síntesis del amidomalonato, 18
- anfitrión, 14
- boroxazolidinonas, 27
- ciclodextrina, 14
 - diámetros internos, 15
- complejos de inclusión, 14
- compuerta lógica, 13
- conductor molecular, 12
- conmutación, 12
- datos espectroscópicos, 45
- difenilcetimina de la glicina, 41, 53
- diodo molecular, 13
- equipos, 45
- grupos protectores, 22
 - anhídrido de Leuch, 50
 - grupo 9-BBN, 46
 - grupo amino, 23
 - grupo Boc, 23, 47
 - grupo carboxilo, 23
 - grupo Cbz, 23, 49
 - ortogonales, 23
 - protección selectiva, 25
- huésped, 14
- L-lisina
 - estructura, 31
- Leuch, anhídrido de, 26, 49
 - apertura, 50
- métodos generales, 44
- polifenileno, 12
- pseudorrotaxano, 16
- reacción
 - Arbuzov, 51
 - Buchwald, 21, 46
 - mecanismo, 22
 - esterificación, 23
 - diazometano, 25, 48
 - esterificación ácida, 24, 50
 - iodometano, 24, 48

Gabriel, 51
Hell-Volhard-Zelinskii, 17
Horner-Wadsworth-Emmons, 20, 52
 reducción con DIBAL-H, 52
reactivos, 45
registro molecular, 29
rotaxano, 15

Strecker, síntesis de, 17