

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO

Instituto de Investigaciones
Químico-Biológicas

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“Síntesis de ureas asimétricas quirales
vía α,β -N-carboxianhídridos”**

TESIS

Que presenta

Q.F.B. Stephanie García Zavala

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Químicas

Asesores:

D.C. Judit A. Aviña Verduzco

M.C. Ramón Guzmán Mejía

Morelia, Michoacán, Febrero 2019

Índice

Índice de compuestos.....	IV
Abreviaturas, símbolos y acrónimos.....	VII
Resumen.....	X
Abstract.....	XI
1.- Introducción.....	1
2.- Antecedentes.....	3
2.1.- α - y β -aminoácidos.....	3
2.2.- <i>N</i> -carboxianhídridos (NCA).....	4
2.2.1.-Método de Leuchs.....	5
2.2.2.-Método de Fuchs Farthing.....	6
2.2.3.-Método de Sililazida.....	8
2.3.- β - <i>N</i> -carboxianhídridos (β -NCA).....	10
2.4.-Química verde: Aplicación en la síntesis de NCAs.....	12
2.5.-Derivados de <i>N</i> -carboxianhídridos: Ureas asimétricas.....	13
3.- Justificación.....	19
4.- Objetivos.....	20
4.1.-Objetivo General.....	20
4.2.-Objetivo General.....	20
5.- Discusión de Resultados.....	21
5.1.- Reacción convencional de α,β -dipéptidos con hidróxido de Litio.....	28
5.2.- Reacción microondas de α,β -dipéptidos con hidróxido de Litio.....	30
5.3.- Evaluación de otras fuentes alternativas de energía.....	62
6.- Conclusiones.....	66
7.- Parte Experimental.....	69
7.1.-Aspectos generales.....	69
7.2.- <i>N</i> -protección de α -aminoácidos con cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl).....	70
7.2.1.-Cbz- α - <i>L</i> -Alanina (10).....	70
7.2.2.-Cbz- α - <i>L</i> -Fenilalanina (11).....	70
7.2.3.-Cbz- α - <i>L</i> -Valina (12).....	71
7.2.4.-Cbz- α -Glicina (13).....	71

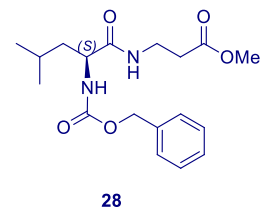
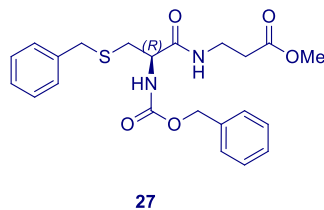
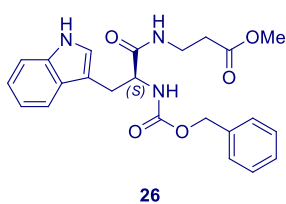
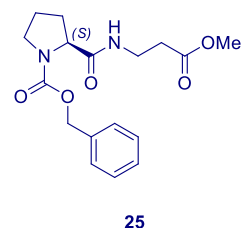
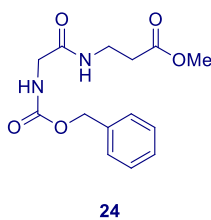
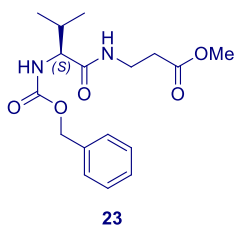
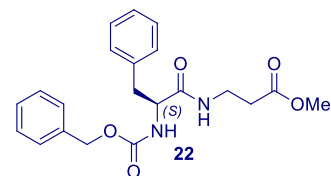
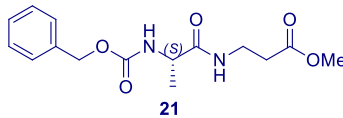
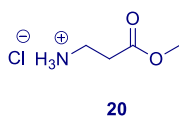
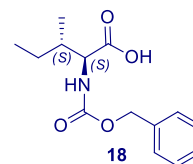
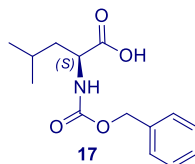
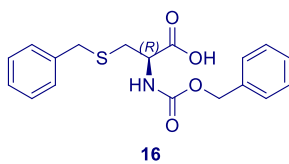
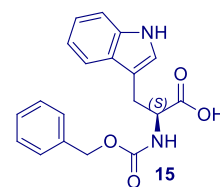
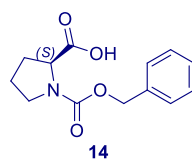
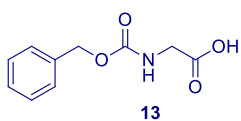
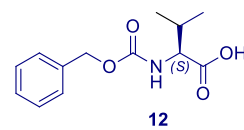
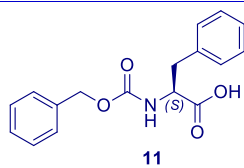
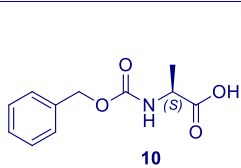


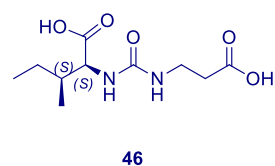
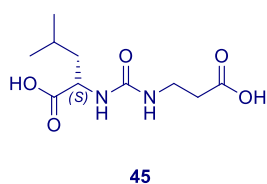
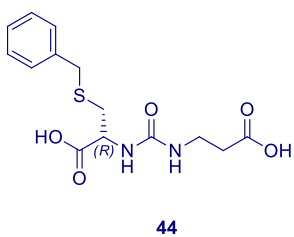
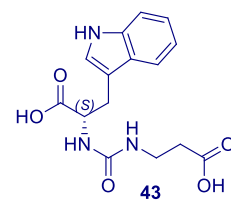
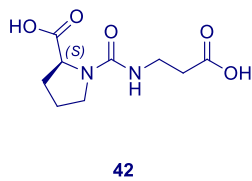
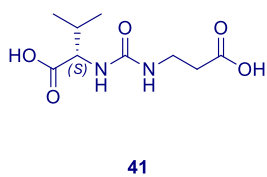
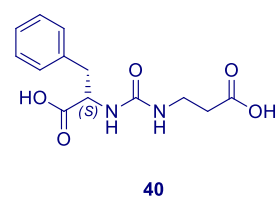
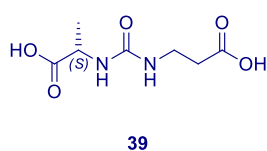
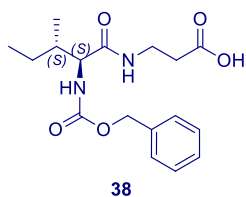
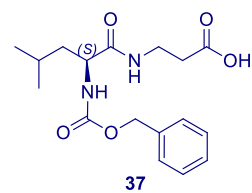
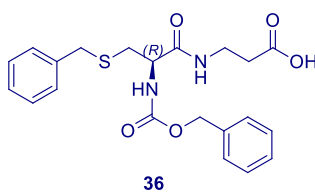
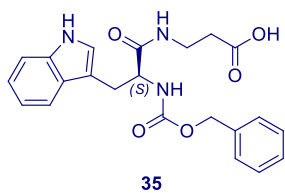
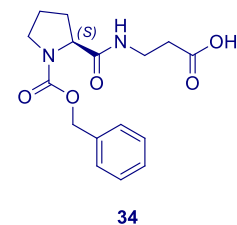
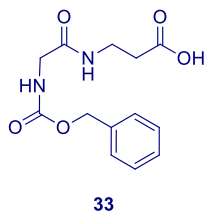
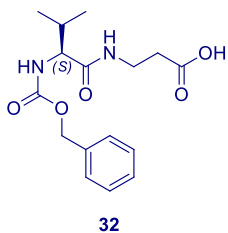
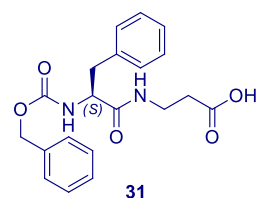
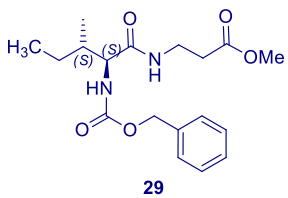
7.2.5.-Cbz- α -L-Prolina (14).....	71
7.2.6.-Cbz- α -L-Triptófano (15).....	72
7.2.7.-Cbz- α -Cisteína (16).....	72
7.2.8.-Cbz- α -L-Leucina (17).....	72
7.2.9.-Cbz- α -L-Isoleucina (18).....	73
7.3.-Clorhidrato del éster metílico de β -alanina, β -ala-OMe (18).....	73
7.4.-Acoplamiento de aminoácidos vía anhídridos mixtos.....	74
7.4.1.-Cbz- α -Alanil- β -alanina-OMe (21).....	74
7.4.2.-Cbz- α -Fenilalanil- β -alanina-OMe (22).....	75
7.4.3.-Cbz- α -Valin- β -alanina-OMe (23).....	76
7.4.4.-Cbz- α -Glicil- β -alanina-OMe (24).....	77
7.4.5.-Cbz- α -Prolin- β -alanina-OMe (25).....	77
7.4.6.-Cbz- α -Triptofanil- β -alanina-OMe (26).....	78
7.4.7.-Cbz- α -Cisteín- β -alanina-OMe (27).....	79
7.4.8.-Cbz- α -Leucin- β -alanina-OMe (28).....	79
7.4.9.-Cbz- α -Isoleucin- β -alanina-OMe (29).....	80
7.5.-O-desprotección de α,β -dipéptidos β -alanina terminales por hidrólisis básica.....	81
7.5.1.-Cbz- α -Alanil- β -alanina-OH (30).....	81
7.5.2.-Cbz- α -Fenilalanil- β -alanina-OH (31).....	81
7.5.3.-Cbz- α -Valin- β -alanina-OH (32).....	82
7.5.4.-Cbz- α -Glicil- β -alanina-OH (33).....	82
7.5.5.-Cbz- α -Prolin- β -alanina-OH (34).....	83
7.5.6.-Cbz- α -Triptofanil- β -alanina-OH (35).....	83
7.5.7.-Cbz- α -Cisteín- β -alanina-OH (36).....	84
7.5.8.-Cbz- α -Leucin- β -alanina-OH (37).....	84
7.5.9.-Cbz- α -Isoleucin- β -alanina-OH (38).....	85
7.6.-Síntesis de ureas asimétricas vía α,β -NCA bajo diferentes tipos de radiación.....	86
7.6.1.-Ácido (S)-3-(3-(1-carboxi-etil)ureido)propanoico(39).....	87
7.6.2.- Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-fenil-propanoico(40).87	

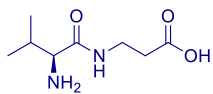


7.6.3.-	Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-metil-butanoico(41)..	88
7.6.4.-	Ácido (S)-1-((2-(1-carboxi-etil)carbamoil)pirrolidi-2-carboxílico(42).....	88
7.6.5.-	Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-(1H-indol-3-il)-propanoico (43).....	89
7.6.6.-	Ácido (R)-3-(benciltio)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-propanoico(44).....	89
7.6.7.-	Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-4-metil-pentanoico(45).	90
7.6.8.-	Ácido (2S,3S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-metil-pentanoico(46).....	90
7.6.9.-	Ácido (S)-3-(2-amino-3-metil-butanamido)-propanoico (47)..	91
7.6.11.-	Ácido (S)-2-(3-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)-3-metil-butanoico (48).....	91
7.7.-	α,β -dipéptidos N-alkil protegidos.....	92
7.7.1.-	Cbz-N-metil- α -alanina-OH (49).....	92
7.7.2.-	Cbz-N-metil- α -alanil- β -alanina-OMe (50).....	92
7.7.3.-	Cbz-N-metil- α -alanil- β -alanina-OH (51).....	93
7.7.4.-	Et-NH- β -alanina-OMe (52).....	93
7.7.5.-	Cbz- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe (53).....	94
7.7.6.-	Ácido (S)-3-(3-(1-carboxietil)-1-etil-ureido)-propanoico (54)..	94
7.7.7.-	Ácido (S)-2-(3-etil-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-ureido)-propanoico(55).....	95
7.7.8.-	Cbz-N-metil- α -alanil-Et- β -alanina-OMe (56).....	96
7.7.9.-	Cbz-N-metil- α -alanil-Et- β -alanina-OMe (57).....	96
8.-	Referencias Bibliográficas.....	98
9.-	Anexos.....	101

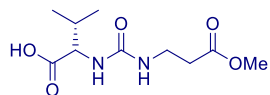
Índice de compuestos



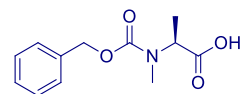




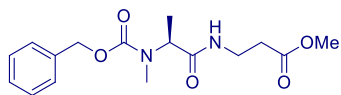
47



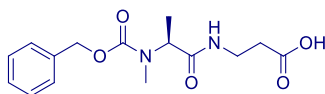
48



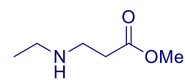
49



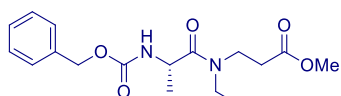
50



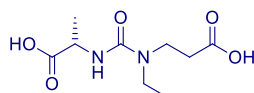
51



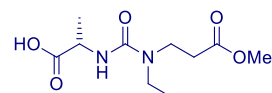
52



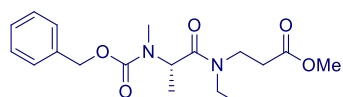
53



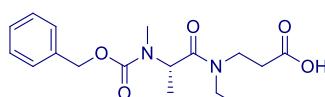
54



55



56



57

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Desplazamiento químico
ΔT	Incremento de temperatura
aa	Aminoácido
AcOEt	Acetato de etilo
Ala	Alanina
BTC	Trifosgeno
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
Cbz	Benciloxycarbonil
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CH_2Cl_2	Dicloro metano
Cis	Cisteína
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de doble

<i>ddd</i>	Señal doble de dobles de dobles
DMSO	Dimeltilsulfóxido
Fen	Fenilalanina
Gli	Glicina
h	Hora
hex	Hexano
<i>i</i> -BBCl	Cloroformiato de isobutilo
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
Ile	Isoleucina
Leu	Leucina
M	Concentración Molar
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
MO	Microondas
N	Concentración Normal
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NCA	<i>N</i> -carboxianhídrido

NMM	<i>N</i> -metil morfolina
PBr ₃	Tribromuro de fósforo
PCl ₃	Triclorhidrato de fósforo
Pro	Prolina
R _f	Factor de retardo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>s</i>	Señal simple
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
<i>t</i>	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
Trp	Triptófano
UNCA	Uretan- <i>N</i> -carboxianhídrido
UV	Radiación ultravioleta
Val	Valina



Resumen

La síntesis de compuestos heterocíclicos ha cobrado importancia debido a las múltiples aplicaciones que proporcionan en el ámbito químico y biológico. Dentro de ellos se encuentran los *N*-carboxianhídridos y la constante búsqueda de nuevos procedimientos y tecnologías que enfrenten la problemática de toxicidad en su síntesis, permitiendo su obtención de manera eficiente, sustentable y amigable con el ambiente.

El presente trabajo presenta la síntesis en fase líquida de una variedad de α,β -dipéptidos *O*-protegidos β -alanina terminales, los cuales fueron utilizados como materia prima para la evaluación de la reacción de hidrólisis básica con LiOH bajo un estudio comparativo entre la metodología convencional y la activación por irradiación solar, ultravioleta y microondas. Siendo éstas las que conllevan a la derivatización selectiva de α,β -*N*-carboxianhídridos, que por apertura del anillo forman compuestos altamente atractivos como lo son las ureas asimétricas quirales, las cuales tienen extensas aplicaciones en agricultura, petroquímica, farmacéutica y biología.

Las metodologías aplicadas mejoran los procedimientos y materias a utilizar para promover las características establecidas por la química verde durante la síntesis de ureas asimétricas quirales, evitando el uso de reactivos altamente tóxicos basados en fosgeno, isocianato o sus derivados.

Finalmente, mediante estudios de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones, además de espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo, se elucidó la estructura de los compuestos sintetizados.

Palabras clave: *N*-carboxianhídridos, α,β -dipéptidos, microondas, ultravioleta, solar.

Abstract

The synthesis of heterocyclic compounds is of great importance nowadays, due to their multiple applications in chemistry and biology. Among them are the *N*-carboxyanhydrides, and the search for new procedures and technologies to circumvent the toxicity related to their synthesis, allowing their obtainment by an efficient, sustainable and environmentally friendly manner.

The following work presents the synthesis, in liquid state, of various β -alanine terminal *O*-protected α,β -dipeptides, which were used as raw material for the evaluation of a basic hydrolysis reaction with LiOH, under comparative study between conventional methods and its activation via solar radiation, ultraviolet and microwaves. The latter allowing for selective derivatization of α,β -*N*-carboxyanhydrides, which by the opening ring form highly attractive compounds such as chiral asymmetric ureas, known for their extensive applications in agriculture, petrochemistry, pharmacy and biology.

The methods presented herein result in an improvement in procedures, as well as materials, promoting the established for green chemistry during the synthesis of chiral asymmetric ureas, avoiding the use of highly toxic reagents based on phosgene, isocyanate or their derivatives.

Finally, through nuclear magnetic resonance studies of ^1H and ^{13}C in one and two dimensions, as well as mass spectrometry and infrared spectroscopy, the structural elucidation of the synthesized compounds was obtained.

Key words: *N*-carboxyanhydrides, α,β -dipeptides, microwave, ultraviolet, solar.

1. *Introducción*

Los compuestos heterocíclicos siempre han sido foco de atención debido sus numerosos usos en aplicaciones farmacéuticas. Derivados heterocíclicos son una parte integral de una extensa variedad de productos biológicamente activos y compuestos sintéticos. Dado el extenso interés en heterociclos, la síntesis de dichos componentes ha formulado siempre entre las más importantes áreas en la química sintética, resultando en el desarrollo de una variedad de reacciones clásicas. En muchos casos, la síntesis clásica provee el acceso a los compuestos heterocíclicos; sin embargo, estos métodos no son aceptables para el medio ambiente y los estándares de seguridad. Desarrollos en descubrimientos contemporáneos empatizan con la idea de crear nuevas y sustentables rutas sintéticas, que requieran de tiempos más cortos de reacción y sean alternativas ambientalmente aceptables a los métodos clásicos.

Es aquí donde entra el uso de técnicas y tecnologías tales como la síntesis orgánica asistida por microondas. El desarrollo de un calentamiento más eficaz, manteniendo las reacciones térmicamente estables ha resultado en un dramático incremento en la eficiencia y los rendimientos de una gran variedad de transformaciones químicas bajo esta modalidad. Debido a la seguridad y reproducibilidad del calentamiento de los recipientes cerrados en un reactor microondas, esta técnica ha sido utilizada tanto en la academia como en la industria.¹

En muchos casos, la síntesis de heterociclos está basada, de manera total o parcial, en precursores con esqueletos de productos naturales, compuestos biosintéticos con arquitecturas normalmente complejas y con varios centros quirales, que siguen teniendo un papel principal en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. De la inmensa variedad de productos disponibles actualmente, los aminoácidos, debido a su versatilidad y maleabilidad, han sido muy usados en la síntesis de heterociclos quirales enantioméricamente puros. De entre las ventajas destacables de su uso encontramos que los protocolos de protección, desprotección y activación están muy bien documentados, existe variedad enantiomérica, y se han descrito multitud de metodologías, tanto en disolución como en fase sólida, en las que diferentes aminoácidos se incorporan total o parcialmente en el sistema heterocíclico. A esto se une la gran variedad combinatoria posible para la formación de péptidos y proteínas, aunque cabe resaltar que en este



sentido la naturaleza se limita a los péptidos bioactivos; sin embargo, gracias al desarrollo actual es posible la síntesis de péptidos cuyos residuos han sido sustituidos por aminoácidos no proteinogénicos que confieren nuevas propiedades al péptido modificado. La investigación de estos derivados peptídicos es atractiva debido a sus propiedades químicas, físicas y sobre todo farmacológicas ya que con la incorporación de aminoácidos no proteinogénicos como los β -aminoácidos, los α,β -péptidos resultantes presentan una resistencia a la degradación proteolítica; ello se debe a la ineficiencia con la que se unen a los receptores enzimáticos y al no ser procesados en la célula tan eficientemente como los péptidos naturales su eficacia farmacológica es mayor que la de los medicamentos basados en α -aminoácidos.^{2,3}

Dando especial importancia a las transformaciones generales de los α,β -péptidos encontramos la incorporación de ellos en un tipo en especial de heterociclos, los α,β -*N*-carboxianhídridos. El interés en componentes cíclicos, como los NCAs que contienen más de un tipo de heteroátomos, se debe al alto grado de funcionalización del anillo, ya que ello afecta su reactividad y ésta se verá enfocada de manera interesante en un sentido biológico y potencialmente importante. Poseen aplicaciones ampliamente variadas provenientes de su maleabilidad, tanto para su transformación en otros sistemas cíclicos o lineares, como para la síntesis de polímeros en biomateriales, siendo los NCAs intermediarios en la síntesis de homo- y co-polipéptidos que se requieren en la preparación del suministro de fármacos, fibras sintéticas y regeneración de tejidos.⁴

Por ello se ha optado por el desarrollo de nuevas metodologías que involucran la obtención de estos compuestos bajo condiciones más suaves de reacción y mejores rendimientos, ya que su generación involucra reactivos de alta toxicidad y poca estabilidad. Es en éste punto donde aunamos las ventajas que promueve la química verde en la utilización de fuentes energéticas no convencionales como la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS), por radiación ultravioleta (UV) y radiación solar. Es justo durante el 2017 en nuestro grupo de trabajo donde se reporta la síntesis de NCAs bajo éstas metodologías⁵ y con ello éste proyecto da seguimiento a la obtención sistemas heterocíclicos enfocándose en la síntesis de α,β -*N*-carboxianhídridos con diferentes ésteres de α,β -dipéptidos β -alanina terminales como materia prima.

2. Antecedentes

2.1. α - y β -aminoácidos

Los aminoácidos son bloques de construcción ideales para gran variedad de polímeros y moléculas de alto valor económico y sintético, todo ello consecuencia de sus características estructurales tales como la funcionalización, la complejidad de sus cadenas laterales, la presencia de centros quirales, y dentro de su estructura son factibles las sustituciones a lo largo de la cadena además de aquellas que involucran sus grupos funcionales, siendo con ello buenos candidatos para reacciones inter e intramoleculares. Todos los aminoácidos coinciden estructuralmente debido a que llevan unido un grupo carboxilo, una cadena lateral (R) y un grupo amino, la posición de este último con respecto al carbonilo determinará el tipo de aminoácido; es decir, si el grupo amino está unido al carbono adyacente al carboxílico se denominará α , en cambio, si se encuentra en el carbono siguiente será β y así consecutivamente (Figura 1). Los α -aminoácidos son los más abundantes en la naturaleza ya que forman parte de las proteínas y poseen múltiples propiedades, por lo que además son utilizados ampliamente en la industria alimentaria, farmacéutica y química.²

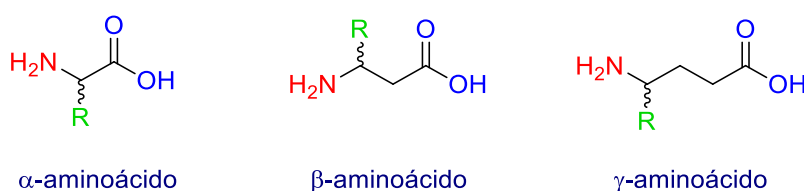


Figura 1. - Diferencias estructurales entre aminoácidos.

Los β -aminoácidos están presentes en péptidos, en productos naturales y en forma libre. A pesar de la amplia cantidad de β -aminoácidos encontrada en la naturaleza, éstos son relativamente raros, ya que son menos abundantes que sus análogos α . La síntesis

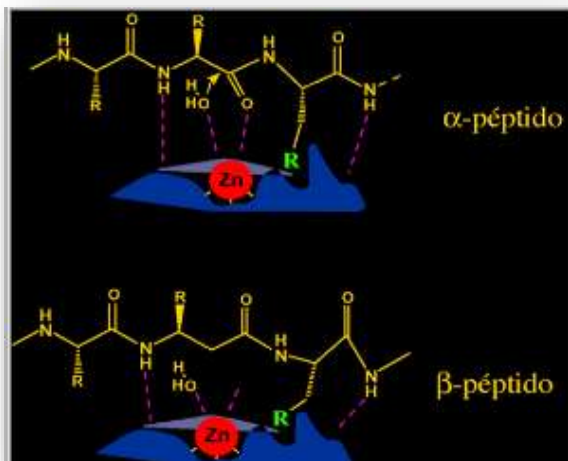


Figura 2.- Resistencia a la degradación en una enzima proteolítica.

específica de compuestos a partir de combinaciones de α - y β -aminoácidos, como es el caso de los α,β -péptidos, proporcionarían los beneficios de ambos monómeros: la resistencia a la degradación proteolítica, las propiedades peptidomiméticas de reconocimiento molecular proteinogénico, así como su uso como precursores moleculares (Figura 2).³

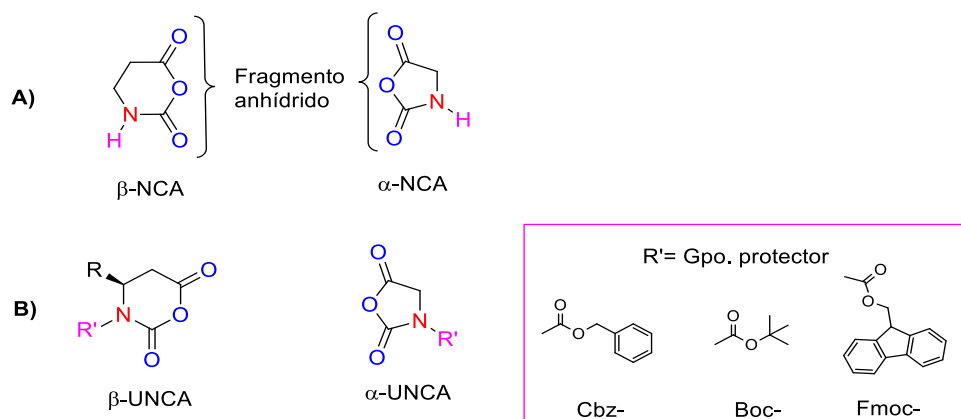
Entendiendo con ello el conjunto tan extenso de diversidad estructural y la gran cantidad de permutaciones posibles dadas por la combinación de residuos proteinogénicos de α -aminoácidos en conjunto con β -

aminoácidos, sabemos que los α,β -péptidos generan un enorme alcance en el diseño molecular de compuestos con posible actividad biológica.⁶

2.2. *N*-carboxianhídridos (NCA)

Tanto los α -NCA como los β -NCA (Esquema 1-A) son compuestos heterocíclicos de 5 o 6 miembros derivados de α - y β -aminoácidos, respectivamente; son las formas activadas de los mismos ya que poseen, dada su estructura, un carácter altamente electrofílico en el fragmento anhídrido y un átomo de nitrógeno adyacente a uno de los grupos carbonilo, que debido a su nucleofilicidad casi siempre se protege. La *N*-protección de NCAs nos lleva a los Uretan-*N*-carboxianhídridos (UNCA) (Esquema 1-B) los cuales usan agentes protectores variados, dentro de los cuales podemos apreciar, debido a su funcionalidad y baja epimerización, el uso de carbamatos tales como el bencilcloroformato derivado del (CbzCl), tert-butil cloroformato derivado del (Boc₂O), y fluorenilmetilcloroformato derivado del (Fmoc-Cl).^{6,7}



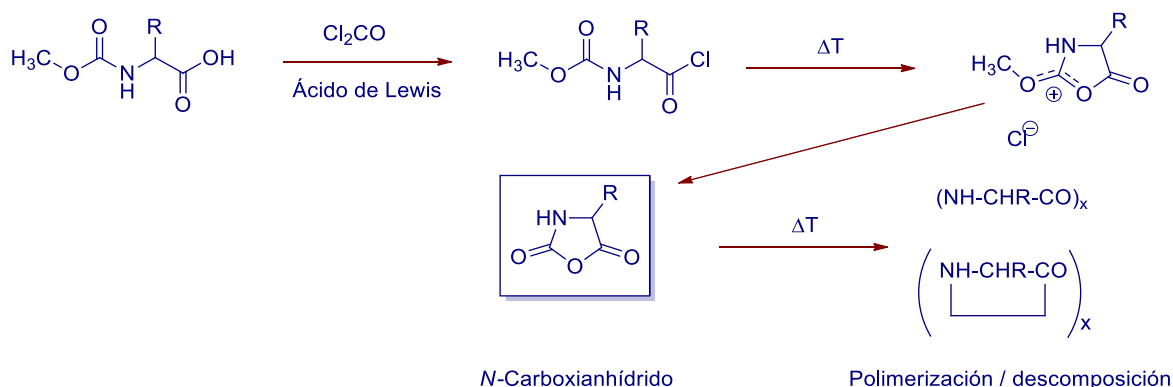


Esquema 1.- A) Estructura básica de un α o β -N-Carboxianhídrido (NCA), B) Estructura de un Uretan- α o β -N-Carboxianhídrido (UNCA).

La síntesis de NCAs se ha basado principalmente en tres metodologías, las descritas por Leuchs, Fuchs Farthing y Sililazida, las dos primeras parten de α - y β -aminoácidos mientras que la última transforma anhídridos diácidos de 5 miembros en β -NCA.⁷

• 2.2.1. Método de Leuchs

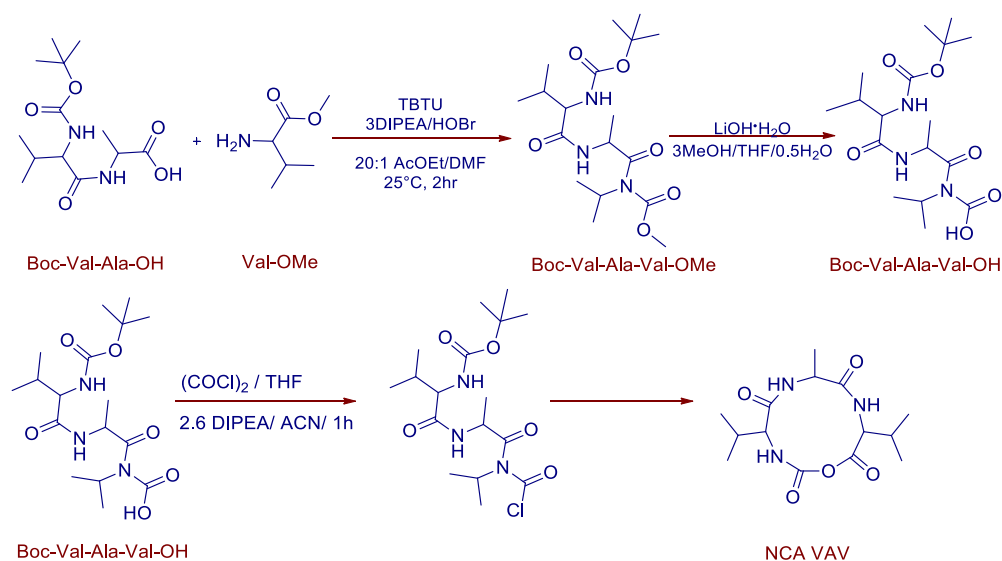
La primera síntesis de NCAs derivados de α -aminoácidos fue publicada a principios del siglo XX por Hermann Leuchs¹⁰ por este motivo fueron llamados por un largo tiempo como anhídridos de Leuchs. El método de Leuchs utiliza fosgeno (Cl_2CO) en conjunto con ácidos de Lewis para convertir el aminoácido a cloruro de ácido y obtener la ciclación del NCA a partir de un incremento progresivo de temperatura (ΔT) hasta un intervalo entre los 50-70 °C. Los ácidos de Lewis usados incluyen bromuros ácidos como el pentabromuro de fósforo, éstos ciclan los aminoácidos libres más velozmente que los cloruros ácidos (Esquema 2) .⁸



Esquema 2.- Síntesis de NCAs por el método de Leuchs.

La principal ventaja en la formación de estos derivados es que al polimerizar, el único producto de descomposición secundario es CO₂. Su principal inconveniente es que son sensibles a la humedad y pueden polimerizar fácilmente.¹⁰

Basado en esta metodología, Saluma y colaboradores reportaron en el 2016, la síntesis de NCA a partir de cadenas peptídicas, como el tripéptido Boc-Val-Ala-Val-OH,¹¹ obteniendo el NCA de 11 miembros correspondiente (Esquema 3). La ciclación se llevó a cabo con cloruro de oxalilo, a temperaturas menores a -20 °C para la primera hora de reacción y gradualmente hasta temperatura ambiente.¹¹

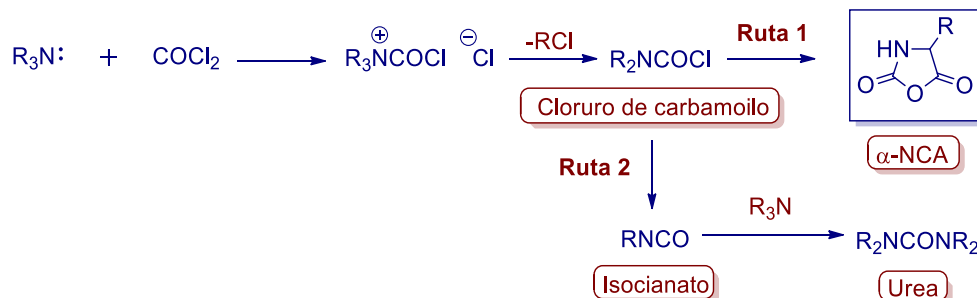


Esquema 3.-Síntesis del NCA de once miembros derivado de VAV.

• 2.2.2. Método de Fuchs Farthing

El uso de fosgeno se remonta desde el año 1938 y hasta la fecha, como bloque de construcción para la síntesis de una amplia variedad de compuestos químicos a escala industrial. Las interacciones del fosgeno más extensamente estudiadas son aquellas con un nitrógeno como centro reactivo (Esquema 4), en dichos casos el fosgeno inicialmente reacciona con el par de electrones disponibles del nitrógeno para formar un complejo intermediario que deriva en la eliminación de R-Cl, para dar un cloruro de carbamoilo estable el cual puede reaccionar en etapas posteriores en dos rutas diferentes:

- 1) La eliminación del RCl, el cual provoca en el caso de los α -aminoácidos la generación mayoritaria del α -NCA.
- 2) La interacción con otra molécula del material inicial para la formación de ureas, el caso característico de éste camino es la generación de productos lineales al intentar formar los β -NCA a partir de β -aminoácidos.



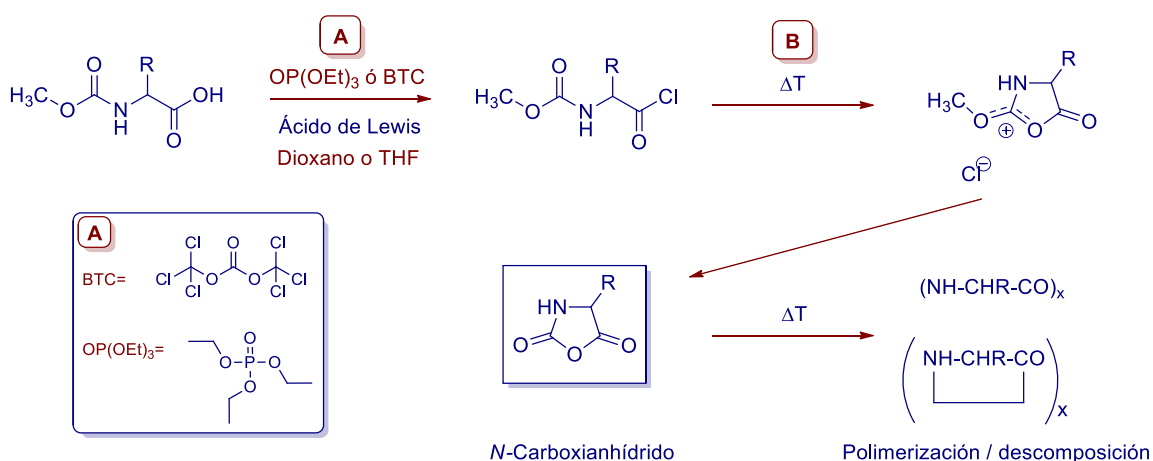
Esquema 4.- Reactividad del fosgeno con compuestos nitrogenados.

Sin embargo, las limitaciones del fosgeno son variadas, en primer lugar por su elevada toxicidad ya que ingerido o inhalado alcanza fácilmente las estructuras más profundas al ser poco hidrosoluble, hidrolizándose en el agua de la mucosa a ácido clorhídrico; todo ello provoca acciones multifactoriales: por un lado ocurre un efecto lesivo directo sobre las membranas y por otro ocasiona una parálisis simpática, induciendo una vasoconstricción de las vénulas pulmonares. En segundo lugar, como desventaja de la molécula de fosgeno, tenemos su estado físico a temperatura ambiente ya que es un gas y esto le confiere un manejo complicado, cuyo inconveniente principal en fugas de baja concentración es que suele ser inodoro.

El método de Fuchs Farthing evita el uso de fosgeno utilizando en su lugar reactivos tales como el trietil fosfato o el trifosgeno (Bis-triclorometil carbonato –BTC), ya que al agregar características físicas tales como su estabilidad y estado sólido cristalino, es posible aumentar la seguridad y manejo de la reacción en sus diferentes etapas (Esquema 5).

Bajo este método la primera etapa de reacción (A) se lleva a cabo a bajas temperaturas y en disolventes inertes como el dioxano y el tetrahidrofurano (THF). El carbonilo del trifosgeno sufre un ataque nucleofílico por parte del oxígeno base ácido carboxílico del

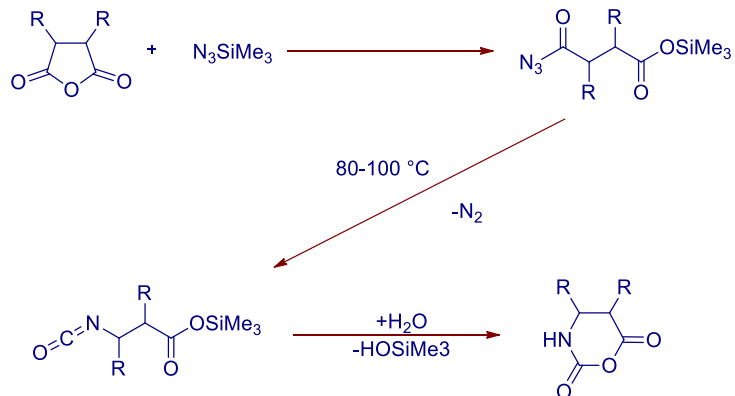
aminoácido, adhiriéndose el grupo triclorometoxi ($\text{Cl}_3\text{CO}-$) que vuelve a ésta porción de la molécula un buen grupo saliente. Posteriormente se disocia a un anión cloruro y una molécula de fosgeno, que reaccionarán inmediatamente haciendo que el cloro por su potencial nucleofílico desplace el grupo saliente obteniéndose el derivado carbamoil cloruro correspondiente. En una segunda etapa (**B**), gracias al calentamiento convencional se genera el cierre del anillo. Otro de los reactivos de amplio uso bajo dicha metodología es el trietil fosfato, ello debido a que puede ser utilizado bajo periodos de tiempo menores y con pocas reacciones secundarias.¹¹



Esquema 5.- Variantes de la síntesis de NCAs otorgadas por el método de Fuchs Farthing.

- [2.2.3. Método de Sililazida](#)

Mientras los procedimientos anteriores requieren de aminoácidos como sustratos, esta metodología se lleva a cabo a partir de anhídridos diácidos y fue desarrollada por Hans R. Kricheldorf.⁷ Inicia por la conversión de anhídridos cíclicos de 5 miembros con trimetilsililazida a temperatura ambiente hacia la formación de sililésteres derivados del ácido carboxil- β -azidocarbonil (Esquema 6), que tras el calentamiento a 100°C sufren un rearrreglo de Curtius. El resultado es el trimetilsililéster del ácido carboxil- β -isocianato estable, que después de una destilación es sometido a una hidrólisis del grupo sililéster produciendo el correspondiente β -NCA.



Esquema 6.- Formación de β -NCA por el método de sililazida.

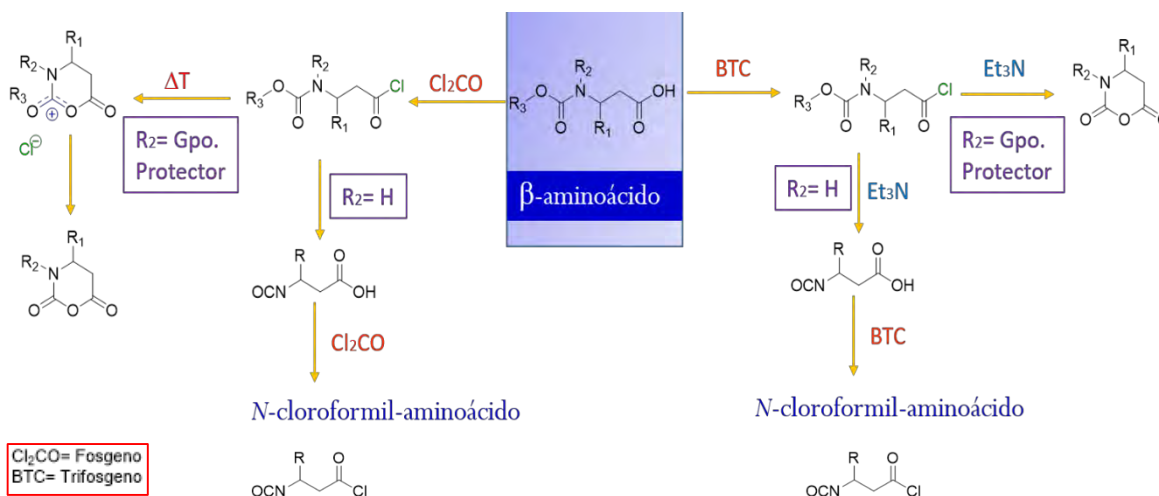
Comparado con el método de Leuchs y Fuchs-Farthing, este procedimiento tiene como ventajas que el reactivo utilizado, la trimetilsililazida, se encuentra comercialmente disponible, no es explosiva, y la conversión al ácido carboxil- β -isocianato sililéster puede conducirse en un solo paso. En condiciones anhidras, los sililésteres son estables por años y los β -NCA obtenidos por su hidrólisis son tan puros que la recristalización no es necesaria. La desventaja del método de sililazida es que hay tres clases de β -NCA que no son posibles de sintetizar de esta manera:

- 1) β -NCA con dos diferentes sustituyentes en las posiciones α - y β -.
- 2) NCA *N*-sustituidos.
- 3) β -NCA ópticamente activos.⁷



2.3. β -N-carboxianhídridos (β -NCA)

La síntesis de los β -NCA fue descrita hasta 1955 por L. Birkofer^{7A} y H.R. Kricheldorf^{7B,8} por medio de los métodos de Leuchs y Fuchs Farthing. Sin embargo, el tratamiento de los β -aminoácidos con fosgeno generó en mayor rendimiento los *N*-cloroformil β -aminoácidos y los β -NCA deseados solo se obtuvieron como producto minoritario (Esquema 7).

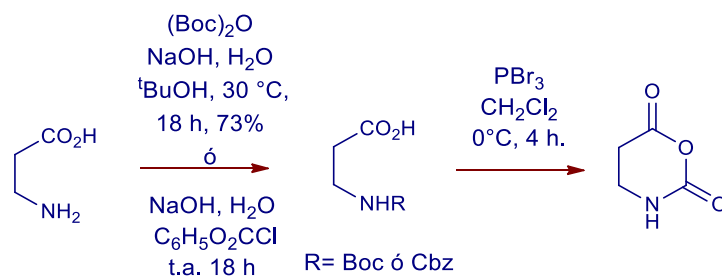


Esquema 7.- Síntesis de *N*-carboxianhídridos a partir de α - y β -aminoácidos.

El tratamiento de estos compuestos con una base (Et_3N) generalmente resulta en la obtención de β -NCA en bajos rendimientos a menos que éste se encuentre *N*-sustituido. Esto es debido a la cinética del cierre del anillo, la estabilidad del NCA se reduce a medida que el anillo incrementa de 5 miembros en los α -NCA a 6 miembros en los β -NCA y los rendimientos pobres están asociados a la formación del isocianato o el *N*-cloroformil-aminoácido correspondiente, lo que compite con el cierre del anillo, al ser éstas especies muy reactivas pueden desencadenar la polimerización del NCA o dependiendo de las características de la base formar oxazolidonas, hidantoínas o ureas.^{7,9}

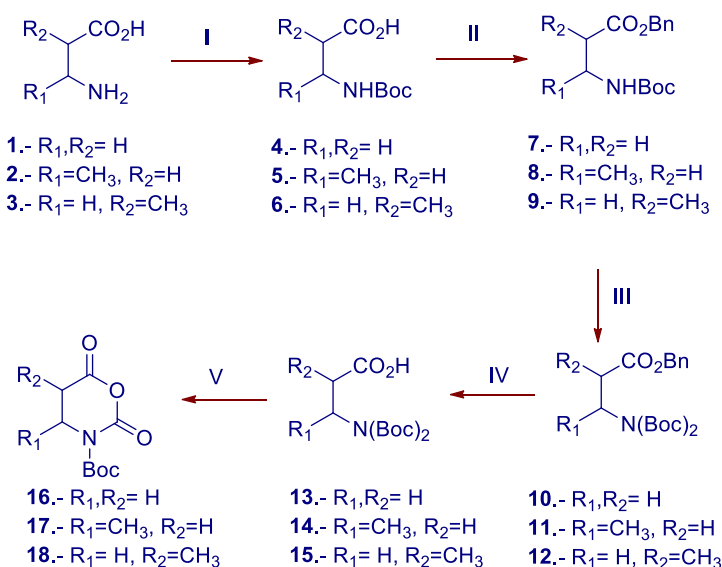
Los rendimientos en la formación de los β -NCA fue mejorada por Timothy Deming⁹ y Marie-Louise Roumestant⁶ en los años 2000 y 2001, respectivamente. En estos trabajos se describe la formación de β -Ala-NCA por el método de Leuchs, en el cual

originalmente se utilizaba triclorhídrido de fósforo (PCl₃) como ácido de Lewis y este fue intercambiado por tribromuro de fósforo (PBr₃) (Esquema 8).



Esquema 8.-Formación de *N*-Carboxianhídridos.⁹

En el trabajo de Roumestant se observa que el β -Ala-NCA obtenido a partir de la β -alanina resultó ser inestable, por lo que con la finalidad de incrementar la estabilidad del β -NCA sintetizado, en este mismo trabajo reportan la formación del heterociclo a partir de la β -alanina *N*-terbutoxicarbonil protegida y otros *N*-Boc- β -aminoácidos derivados de la *C*-sustitución de un metilo en los carbonos α - y β - de la β -alanina, generando los uretan- β -*N*-carboxianhídridos (β -UNCA) con rendimientos alrededor del 60%, como se muestra en el esquema 9.



I) $(\text{Boc})_2\text{O}$, NaOH, H₂O, ^tBuOH, 30 °C, 18h, 73%; II) Cs₂CO₃, MeOH/H₂O, BnBr, DMF, 18h, t.a., 18 h; III) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP (10%), CH₃CN, 12-24h; IV) Pd/C, H₂, 1h, t.a.; V) ClCOCOCI, DMF, CH₃CN a -20 °C, posterior adición de 13, 14 o 15 12, piridina, CH₃CN, -20°C por 2h, 0°C por 1h seguido de 4h a t.a.

Esquema 9.-Síntesis de *N*-Boc-alanin-*N*-carboxianhídrido.

La mayor desventaja del método de Leuchs en esta síntesis recae en la baja termoestabilidad de la mayoría de β -NCA, así como la remoción de los derivados por recristalizaciones continuas, y el uso de columnas de carbón activado, zeolita, o urea, con o sin Ag_2O como limpiador de cloruros¹⁹. Han sido usadas para purificar soluciones de NCA, sin embargo, la polimerización reduce los rendimientos sustancialmente durante la purificación.⁶

2.4. Química verde : Aplicación en la síntesis de NCAs

Se han descrito múltiples casos de la síntesis de heterociclos asistida por microondas, en gran medida sobre aquellos que contienen nitrógeno en su estructura, ya que son de los más abundantes en la naturaleza. El principal inconveniente de la síntesis de NCA es que en ciertos medios se pueden polimerizar y/o descomponerse con cierta facilidad, por tanto, es necesario controlar las condiciones de reacción en medida de lo posible para evitar la generación de productos secundarios, y la incorporación de energía microondas (MO) favorece esta posibilidad.⁹ Durante el 2017 en nuestro grupo de trabajo se ha podido llegar a la síntesis de heterociclos NCA de ocho miembros, bajo condiciones amigables con el ambiente, por medio de la ciclación de ésteres derivados de α,α -dipéptidos *N*-carbobenciloxi protegidos promovida por energía de microondas, generando α,α -NCAs cíclicos de ocho miembros. La reacción procede en un tiempo de 12 minutos y en rendimientos superiores al 90 % (Figura 3).⁵

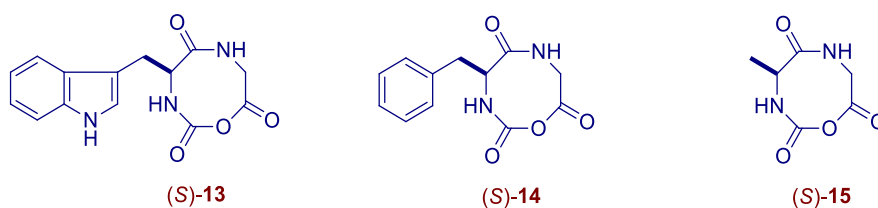
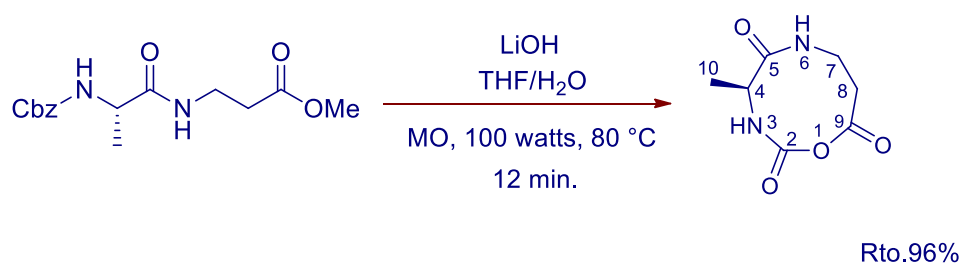


Figura 3.- Síntesis de α -NCA asistida por microondas.

Adicionalmente, se reportó que a través de la utilización del α,β -dipéptido Cbz- α -alanil- β -alanina-OMe se llevó a cabo la síntesis del heterociclo (S)-4-metil-1-oxa-3,6-diazonan-2,5,9-triona, que es un β -*N*-carboxianhídrido de 9 miembros producido a partir de la

reacción de desprotección-ciclación promovida por radiación microondas en medio alcalino en una sola etapa, con un rendimiento del 96 % (Esquema 10).⁴



Esquema 10.- Formación de NCA a partir del éster metílico Cbz- α -alanil- β -alanina asistida por microondas.

En ambos reportes se llegó a síntesis de α,α - y α,β -NCA de una manera tan eficiente y selectiva gracias a las microondas, que los subproductos alcanzaban proporciones menores al 10%.

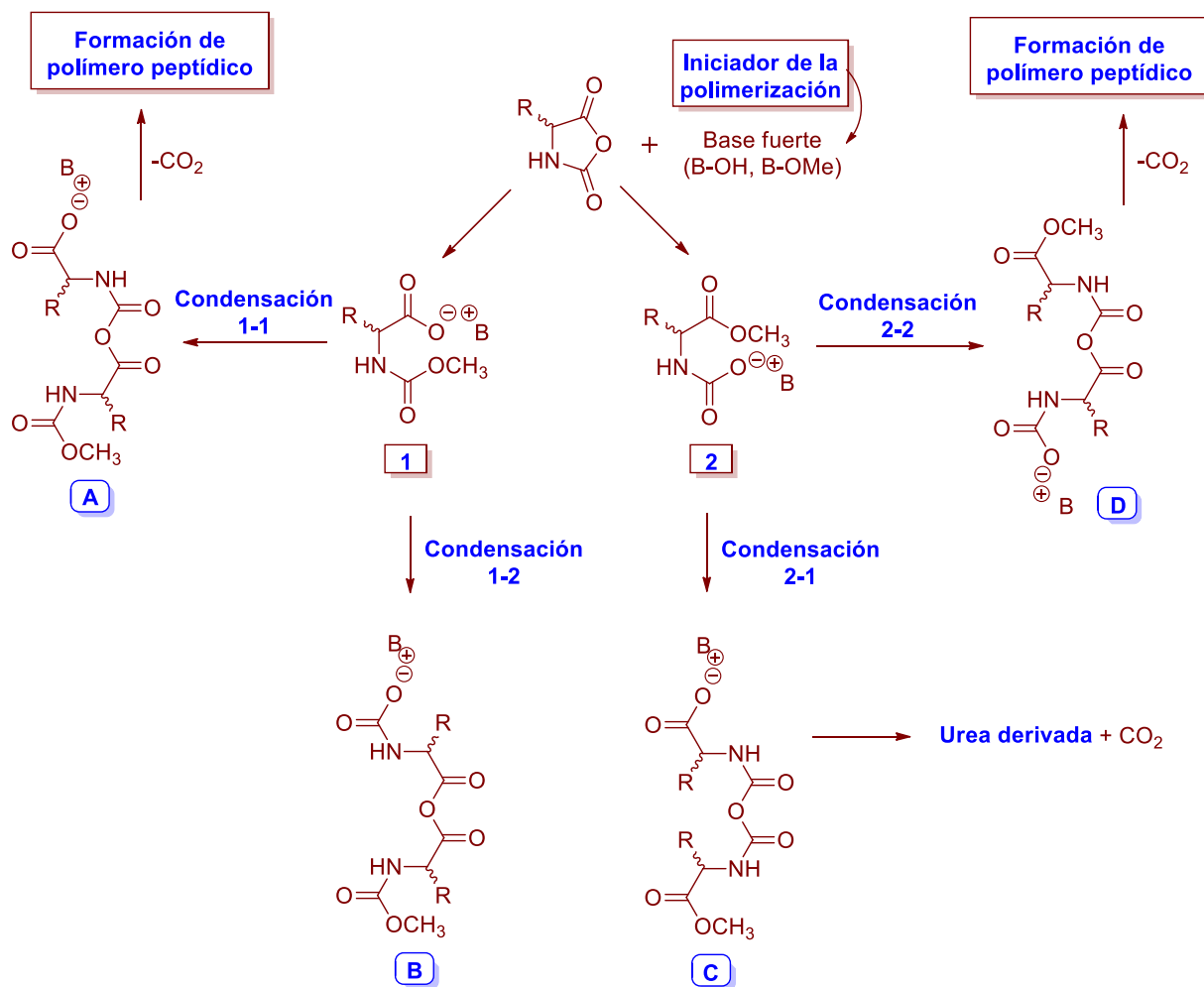
2.5. Derivados de N-carboxianhídridos: Ureas asimétricas

Dentro del manejo de N-carboxianhídridos se toman medidas preventivas para evitar su polimerización o descomposición; sin embargo, sea durante la síntesis, la purificación o la recristalización, en presencia de algún iniciador (H_2O , bases y ácidos fuertes) pueden llegar a formar subproductos derivados.⁷ En la tabla 1 se muestra el grado de polimerización de los NCAs al utilizar bases fuertes como los hidróxidos y los alcóxidos, observándose una relación inversa entre el grado de polimerización y el aumento en la velocidad de consumo del NCA con la electronegatividad del catión en la base.

Ión alcalino	Tiempo hasta el 90% de consumo del NCA/ seg.	Grado de polimerización
Li	12,700	620
Na	7,000	1500
K	5,700	1950
Cs	5,200	1900

Tabla 1.- Grados de polimerización alcanzados de acuerdo al ión alcalino.

Es así que el litio es el mejor candidato para la utilización cuando se pretende evitar la polimerización con una menor cantidad de productos derivados de NCA (Tabla 1), como los que se pueden mencionar en el mecanismo de reacción propuesto por Idelson y Blout en 1958 (Esquema 11).²⁰

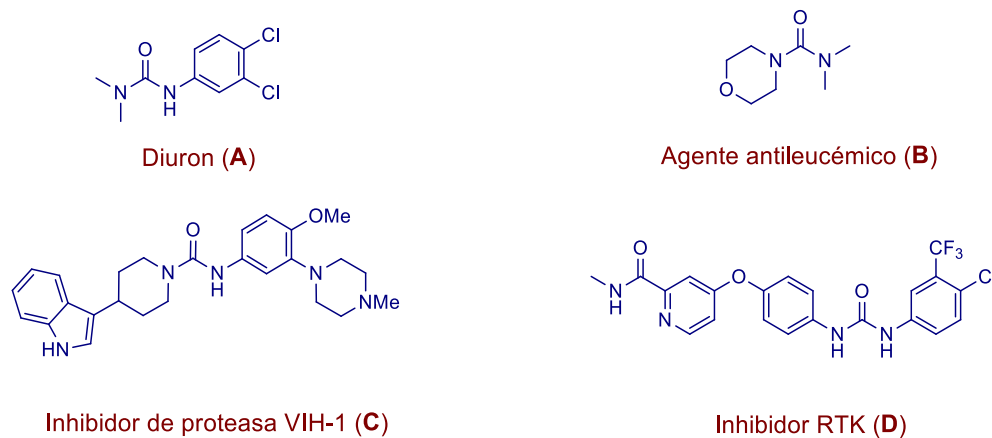


Esquema 11.- Mecanismo de polimerización y descomposición de NCA.

Tanto α - como β -aminoácidos pueden formar NCAs si las condiciones de reacción son las adecuadas. El estudio de descomposición y polimerización por Idelson y col. nos indica las diferentes rutas que puede tomar el NCA en medio básico. Una vez abierto el anhídrido por un ataque nucleofílico de la base (1 ó 2), esta especie reactiva puede condensarse con otra molécula del medio (1-1, 1-2, 2-1, 2-2) formando los derivados A-D. Si se parte de un NCA formado por únicamente el aminoácido como tal es posible llegar a ureas simétricas y asimétricas a partir de la ruta sintética del derivado C; a pesar ser moléculas de alto valor que podrían generarse por dicha metodología, el

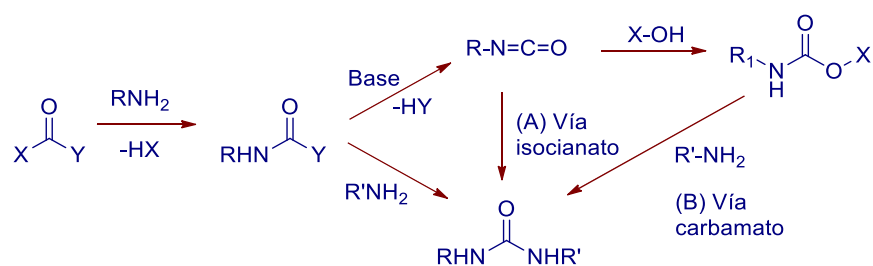
inconveniente principal que presenta es el de su selectividad. La reacción en cadena de descomposición/polimerización que genera el medio básico por si sola no es selectiva debido a que la apertura se encuentra favorecida por cualquiera de los carbonilos del anhídrido NCA. Por ende, la utilización de más de un aminoácido da la formación de productos poliméricos y ureidos variados; es por ello que las metodologías de síntesis pretenden detener la reacción hasta la formación del NCA. Sin embargo, ya en la práctica se obtienen porciones pequeñas de ureas disustituídas que, aunque usualmente son considerados productos de descomposición, se clasifican como compuestos de interés derivados de NCA.²²⁻²⁴ Éstas recaen en importancia dado que son moléculas funcionalizadas que se encuentran en estructuras biológicamente activas, tienen importancia farmacéutica y como pesticidas.²¹

Las unidades de ureas asimétricas disustituídas son estructuras características de varias enzimas inhibidoras y peptidomiméticos. Dentro de ellas encontramos ureas asimétricas (Esquema 12) como el Diuron (A) que es un herbicida comercialmente accesible usado principalmente para erradicar malas hierbas de superficies duras. Una urea estructuralmente tan simple como lo es (B), que posee un anillo de morfolina, ha demostrado un rol muy efectivo en el tratamiento de leucemia mielógena. De manera similar la urea sustituida (C) ha probado ser un potente inhibidor de proteínas de VIH-1 y (D) un receptor para inhibir la tirosina cinasa (RTK). Las ureas asimétricas son además moléculas con funciones importantes en la síntesis orgánica como intermediarios y organocatalizadores bifuncionales.²²



Esquema 12.- Ureas asimétricas biológicamente relevantes.

Se conocen diversos métodos para la síntesis de ureas, pero varios de ellos utilizan fosgeno, sus derivados, o isocianatos en reacción con alcoholes o aminas (Esquema 13). No obstante, ninguno de estos métodos es amigable con el medio ambiente debido al uso de reactivos tóxicos y los subproductos. Tanto el fosgeno como los isocianatos son nocivos, inestables, y requieren especial cuidado para su manejo. Dada su reactividad, el uso de fosgeno o trifosgeno para la síntesis de ureas asimétricas resulta en la producción de ureas simétricas y subproductos, a menudo imposibles de separar. Además, el fosgeno ha mostrado reactividad con ureas promoviendo productos de degradación. Esto explica claramente la problemática a la que se enfrentan el uso de técnicas y reactivos alternativos para su síntesis. En este sentido, la utilización directa de isocianatos generados *in-situ* ofrece una ruta conveniente hacia la síntesis de ureas asimétricas, especialmente por el reto sintético que genera promover la síntesis de ureas sustituidas de ésta manera.²³



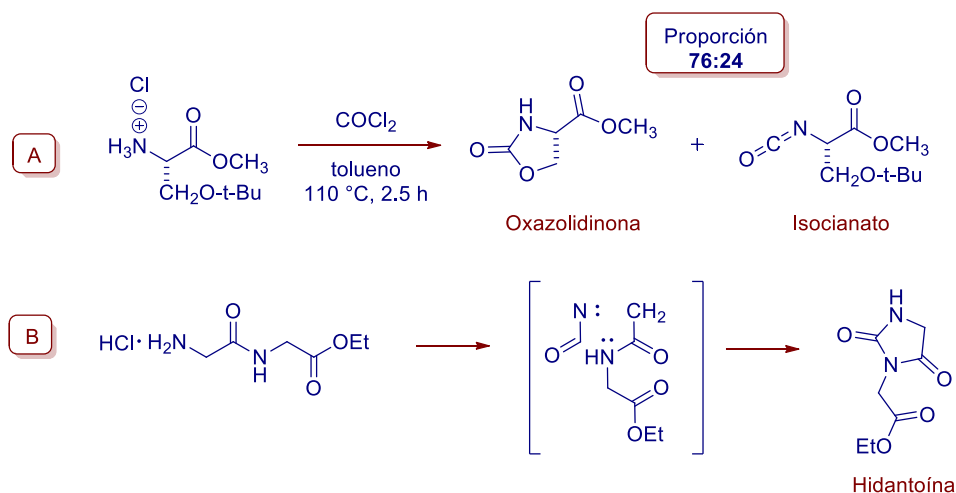
Esquema 13.- Síntesis de ureas asimétricas vía isocianato o carbamato.

Con el objeto de sintetizar ureas asimétricas a partir de aminoácidos, varios grupos de investigación requirieron la preparación de isocianatos de ésteres de aminoácidos, esto dada la posibilidad de interconversión de una amida en su isocianato correspondiente.

En 1950, Goldschmidt y Wick²⁴ reportaron que los clorhidratos de aminoácidos esterificados pueden ser convertidos a su correspondiente isocianato por reflujo en tolueno con fosgeno gaseoso. Sin embargo el producto mayoritario en la reacción fue la oxazolidinona en proporción 76:24 con respecto al isocianato, los autores postularon que se llegó a la formación del isocianato derivado del aminoácido y subsecuentemente se cicló de manera intramolecular ya que lo mantiene en una mejor estabilidad con el medio. (Esquema 14-A) Debido a ésta razón, cuando intentaron convertir un dipéptido a su isocianato, obtuvieron la hidantoína como producto de ciclación intramolecular en rendimiento prácticamente cuantitativo. (Esquema 14-B) Dichos estudios incrementaron la duda de si los isocianatos podían ser inherentemente inestables e inadecuados para su uso como bloques de construcción. A pesar de ello se cuestionaban

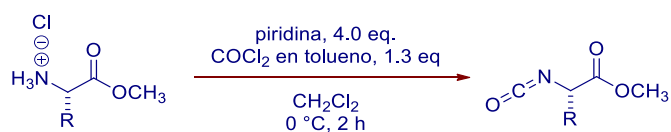


las condiciones de reacción utilizadas por Goldschmidt y Wick ya que incluyen altas temperaturas (110°C) y la liberación de ácido clorhídrico.²⁴



Esquema 14.- Formación de derivados ciclados en la síntesis de isocianatos.

Fue hasta 1992, que Nowick y col.²⁵ reportaron que los clorhidratos de aminoácidos esterificados podían ser convertidos al isocianato correspondiente por tratamiento con una solución de fosgeno en tolueno y pirimidina, en cloruro de metileno a 0°C. (Esquema 15) La accesibilidad comercial y el sencillo manejo del fosgeno en solución hicieron a esta reacción particularmente atractiva. Ello debido a que el ácido clorhídrico no es formado, estas condiciones son compatibles con compuestos sensibles al ácido, como lo son los grupos *tert*-butil éter.



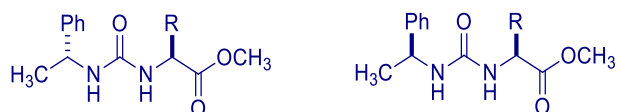
Esquema 15.- Síntesis de isocianatos a partir de aminoácidos.

Siendo así que tanto aminoácidos como dipéptidos pueden ser sujetos a condiciones de reacción apropiadas a partir de fosgeno como en los casos anteriores, donde el isocianato es generado junto con una cantidad variable de la hidantoína derivada del péptido. (Figura 4)



Figura 4.- Productos derivados de la reacción para la formación de isocyanatos.

A su vez, Nowick y col.²⁵ mencionan que durante su estudio con la utilización de (*R*)-1-feniletilamina encontraron por medio del análisis de RMN ¹H la determinación del aducto de un tercer producto subsecuente de la reacción: la urea asimétrica (Esquema 16).



Esquema 16.- Identificación de la urea como producto derivado.

Es bajo éste reporte que la formación de ureas asimétricas vía isocyanatos formados in-situ da pie a su utilización de forma extendida; si ésta ventaja se une a su vez a la formación de ureas a partir de NCA tendremos entonces los beneficios de partir de una conformación heterocíclica lo suficientemente maleable y poco tóxica para llegar a un producto estable, obteniendo la conservación de la configuración de sus centros esterogénicos.



3. Justificación

La síntesis de ureas asimétricas ha cobrado importancia debido a las múltiples aplicaciones que proporcionan, de ahí su alto valor sintético, económico y biológico. La constante búsqueda de nuevos procedimientos y tecnologías que permitan su obtención de una manera eficiente, sostenible y amigable con el ambiente está enfocada en reducir los problemas relacionados con la presencia de reacciones secundarias durante su síntesis. Las rutas para abordar estos desafíos incluyen la síntesis en condiciones energéticas no convencionales, como son la irradiación solar, ultravioleta y microondas. La comparación de los tiempos, rendimientos y productos obtenidos entre los métodos convencionales y las nuevas tecnologías son indispensables para el avance de la química sintética.

Por otra parte, se ha reportado la influencia de la radiación de microondas sobre la reacción de hidrólisis básica para la generación de NCAs cíclicos de 9 miembros derivados de α,β -péptidos.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se propone llevar a cabo la evaluación y elucidación de los productos de la reacción de hidrólisis de los ésteres metílicos de α,β -dipéptidos β -alanin-*O*-terminales, mediante la síntesis asistida por radiación solar, ultravioleta, microondas y su comparación por metodología convencional, analizando con ello la influencia de las distintas metodologías en los productos obtenidos.



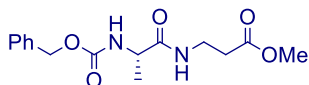
4. Objetivos

4.1 Objetivo General

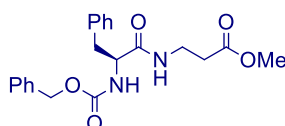
Evaluar la eficiencia de la reacción de desprotección-ciclación bajo condiciones energéticas no convencionales como radiación solar, ultravioleta y microondas, además de calentamiento convencional, a partir de ésteres metílicos obtenidos de α,β dipéptidos β -alanin terminales.

4.2 Objetivos específicos

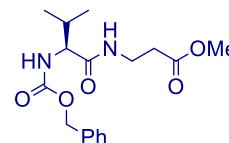
1. Preparar los ésteres metílicos de los α,β -dipéptidos correspondientes:



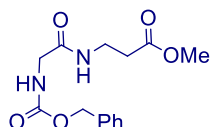
Cbz- α -Alanil- β -alanina-OMe (21)



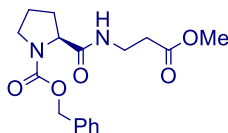
Cbz- α -Fenilalanil- β -alanina-OMe (22)



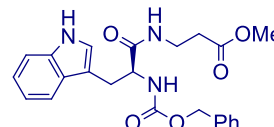
Cbz- α -Valin- β -alanina-OMe (23)



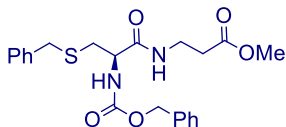
Cbz- α -Glicil- β -alanina-OMe (24)



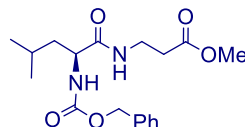
Cbz- α -Prolin- β -alanina-OMe (25)



Cbz- α -Triptofanil- β -alanina-OMe (26)



Cbz- α -Cistein- β -alanina-OMe (27)



Cbz- α -Leucin- β -alanina-OMe (28)



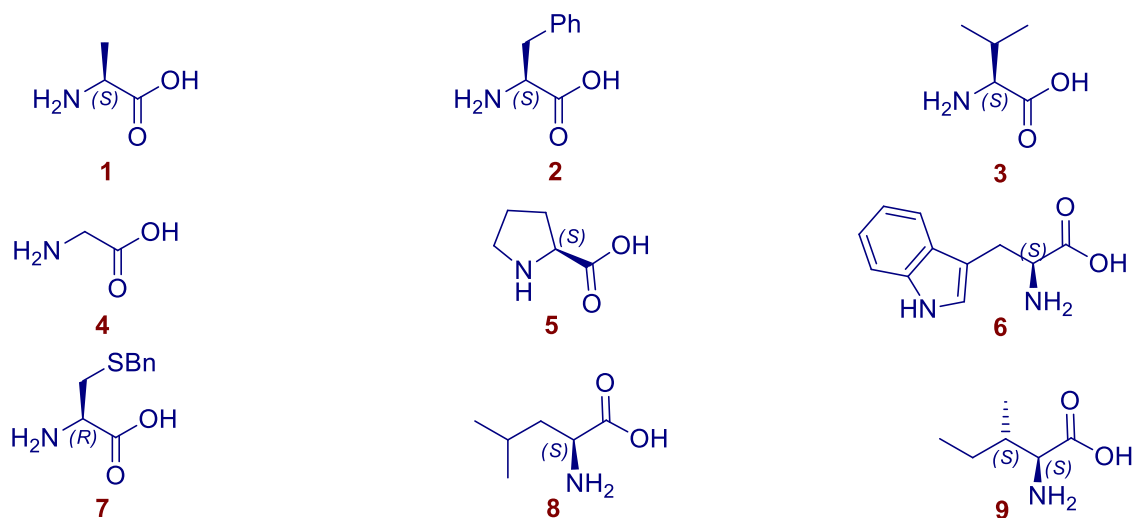
Cbz- α -Isoleucin- β -alanina-OMe (29)

2. Realizar el tratamiento básico con hidróxido de litio (LiOH) a los α,β -dipéptidos protegidos bajo condiciones de radiación de MO, UV, solar y metodología convencional.
3. Evaluar la eficiencia de los diferentes métodos en tiempo y rendimientos de reacción.
4. Identificar los productos de reacción mediante técnicas espectroscópicas como RMN en una y dos dimensiones, IR y espectrometría de masas.

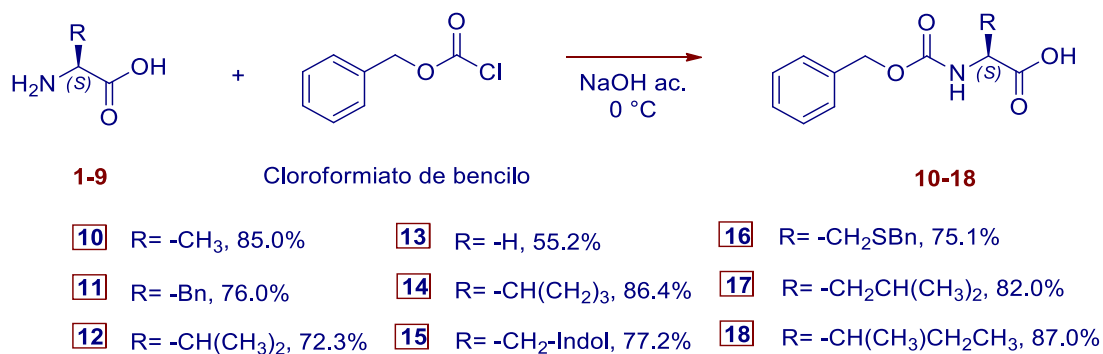


5. Discusión de Resultados

El primer paso para la síntesis de péptidos es la protección de los grupos funcionales de los aminoácidos para controlar las variables de acoplamiento y volverlo un proceso eficiente. En el presente trabajo se comenzó con la *N*-protección de los α -aminoácidos: alanina (1) (Ala), fenilalanina (2) (Fen), valina (3) (Val), glicina (4) (Gli), prolina (5) (Pro), triptófano (6) (Trp), cisteína (7) (Cis), leucina (8) (Leu), isoleucina (9) (Ile), todos de configuración *L*.



Para tal efecto éstos aminoácidos se hicieron reaccionar con cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) en medio básico a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, para la formación de los carbamatos correspondientes, obteniéndose los compuestos **10-18** en buenos rendimientos (Esquema 17). Todos los productos fueron caracterizados por medio de sus propiedades físicas (Tabla 2) y espectroscopia de RMN.



Esquema 17.- *N*-protección de α -aminoácidos.

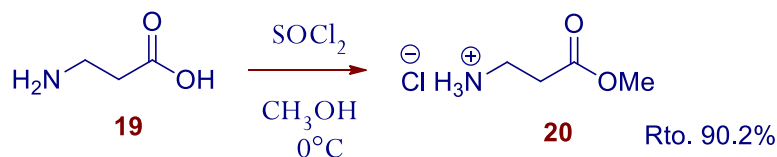


Tabla 2.- Propiedades físicas de los compuestos 10-18.

Ensayo	Compuesto	Estado físico	Color	Punto de fusión (°C)	Solubilidad
1	10	Sólido cristalino	Blanco brillante	64-66	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
2	11	Sólido cristalino	Blanco	85-87	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
3	12	Líquido viscoso	Amarillo traslúcido	62-64	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
4	13	Líquido viscoso	Amarillo traslúcido	120-122	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
5	14	Sólido cristalino	Incoloro traslúcido	76-78	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
6	15	Sólido amorfo	Beige	124-126	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
7	16	Sólido cristalino	Amarillo	96-98	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
8	17	Sólido cristalino	Blanco	53-55	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
9	18	Sólido cristalino.	Blanco brillante	52-54	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH



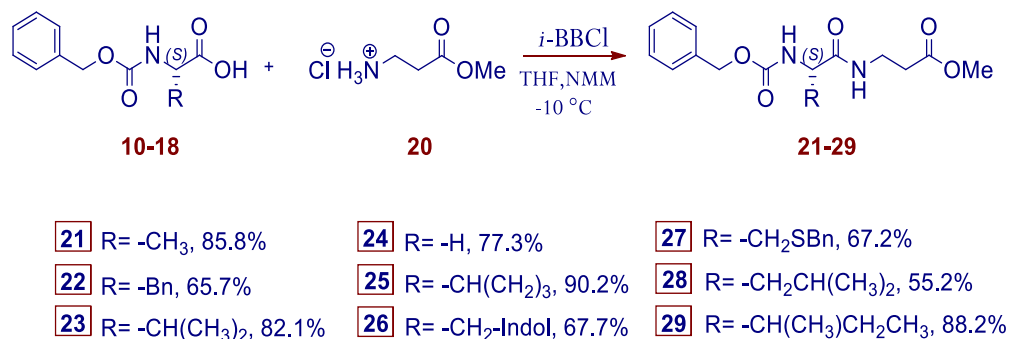
Después se realizó la *O*-protección de la β -alanina (β -Ala) (**19**), por medio de una esterificación en reflujo de metanol y usando cloruro de tionilo (SOCl_2) como catalizador, obteniéndose el éster metílico **20** en forma de clorhidrato y con un 90.2 % de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18.- Esterificación del compuesto **19**.

El siguiente paso consistió en la formación del enlace peptídico, para ello los aminoácidos *N*-protegidos **10-18** son utilizados como materia prima en la reacción de acoplamiento usando cloroformiato de isobutilo (*i*-BBCl) como agente activante, *N*-metilmorfolina (NMM) como base y tetrahidrofurano (THF) como disolvente, lo que condujo a la formación del anhídrido mixto activado. Posteriormente se adicionó el amino éster **20** disuelto en THF, promoviendo la obtención de los dipéptidos protegidos **21-29** en rendimientos moderados a buenos (Esquema 19).

Los compuestos **21** al **29** fueron identificados por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas e infrarrojo. Además se obtuvieron sus propiedades físicas como punto de fusión, aspecto físico y solubilidad cuyos datos se resumen en la tabla 3.



Esquema 19. Reacción de acoplamiento para la formación de Cbz- α,β -dipéptidos.

Tabla 3. Propiedades físicas de los compuestos 21- 29

Ensayo	Compuesto	Estado físico	Color	R _f	Punto de fusión(°C)	Solubilidad
1	21	Sólido cristalino	Blanco brillante	0.116 hex/AcOEt (7:3)	70-72	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
2	22	Sólido cristalino	Blanco	0.227 hex/AcOEt (7:3)	106-108	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
3	23	Sólido amorfo	Blanco	0.273 hex/AcOEt	115-117	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
4	24	Líquido viscoso	Incoloro traslúcido	0.102 hex/AcOEt	---	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
5	25	Sólido cristalino	Incoloro traslúcido	0.179 hex/AcOEt	121-124	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
6	26	Sólido amorfo	Ámbar	0.163 hex/AcOEt	142-144	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
7	27	Líquido viscoso	Amarillo	0.253 hex/AcOEt	---	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
8	28	Líquido viscoso	Incoloro traslúcido	0.271 hex/AcOEt	---	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
9	29	Sólido amorfo	Blanco	0.277 hex/AcOEt	126-127	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **23** (Figura 5), muestra entre 7.39 a 7.26 ppm una señal múltiple que integra para 5H correspondientes a los protones del anillo aromático H-14-18; una señal simple ancha a 6.77 ppm correspondiente al protón del grupo amino H-6, en 5.63 ppm se observa una señal doble ($J= 8.8$ Hz) que integra para un protón asignado a H-9. Adicionalmente, dos señales dobles que forman un sistema AB ($J= 5.4$ Hz, 12.3 Hz) en 5.07 ppm que corresponde al metileno del grupo protector H-12, en 3.99 ppm se presenta una señal doble de dobles ($J=8.6$ Hz, 6.6 Hz) que integra para un protón asignado al hidrógeno del centro estereogénico H-8, además una señal simple en 3.68 ppm que integra para los 3 protones del éster H-1. También se pueden observar las señales características para los protones del residuo β -ala en 3.55 y 3.46 ppm (H-5a y H-5b), en 2.54 una señal doble de dobles ($J=5.88$ Hz) que integra para dos protones de H-4. En 2.07 ppm se tiene una señal múltiple que corresponde al metino H-19 del residuo α -val, los protones de la cadena lateral a 0.94 ppm como una doble ($J= 6.8$ Hz), y a 0.90 ppm otra señal doble ($J= 6.8$ Hz) correspondientes a H-20 y H-21.

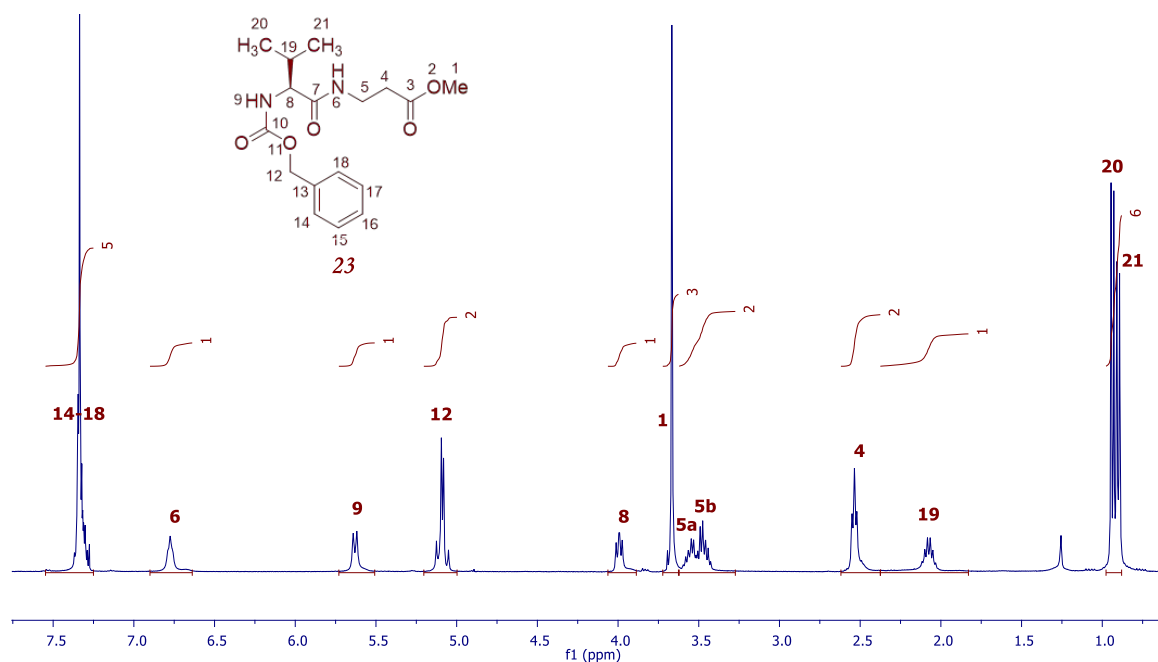


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de Cbz- α -Val- β -Ala-OCH₃ (**23**), en CDCl₃.

La asignación inequívoca del espectro de ^1H con respecto a los heteroátomos protonados fue obtenida gracias a los espectros de RMN en dos dimensiones ya que estos nos permiten establecer la conectividad atómica tanto del hidrógeno amídico H-6 y el de base carbamato H-9, para éste caso encontramos de gran utilidad el experimento COSY del compuesto **23** (Figura 6), dentro del cual apreciamos la débil correlación entre H-6 y H-5, sin embargo, aquella entre H-9 y H-8 es muy clara, determinando con ello la asignación.

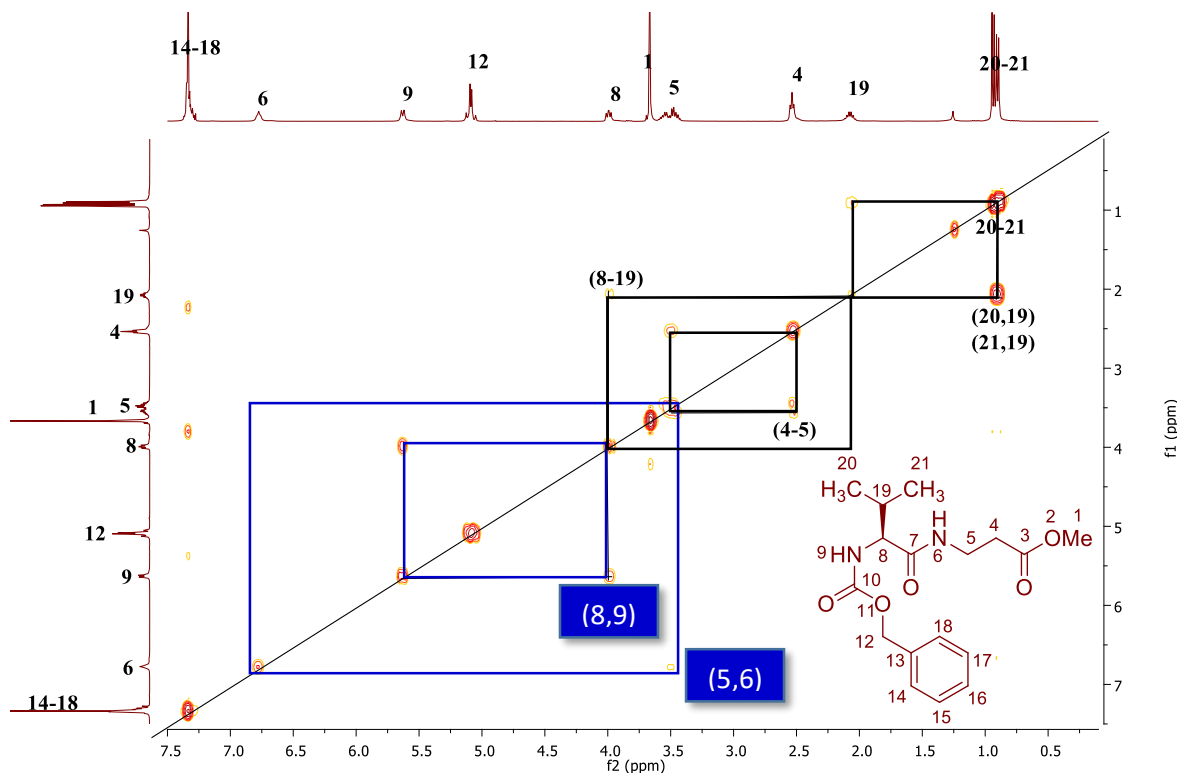


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de Cbz- α -Val- β -Ala-OMe **23**, en CDCl_3 .

Adicionalmente, el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **23** (Figura 7) mostró a campo bajo, en 172.7, 171.3 y 156.3 ppm tres señales correspondientes a los carbonilos C-3, C-7 y C-10 respectivamente; en 136.2 ppm del carbono C-13; del 128.4 al 127.9 ppm podemos encontrar las señales correspondientes a los carbonos aromáticos C-14-18; 66.9 ppm para el carbono metilénico del grupo protector Cbz C-12; en 60.3 ppm el carbono del centro estereogénico C-8; en 51.7 ppm C-1; en 34.9 y 33.6 ppm los carbonos correspondientes al residuo β -Ala C-5 y C-4 respectivamente; en 31.1 ppm C-19; así como en 19.0 y 17.7 ppm los carbonos de la cadena *R* de la valina C-20 y C-21.

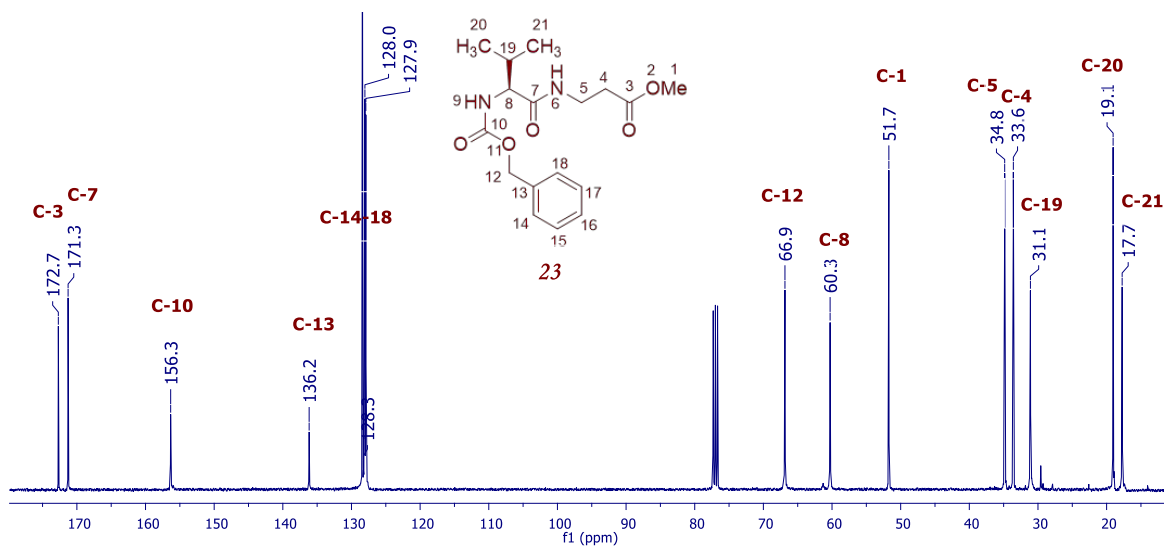
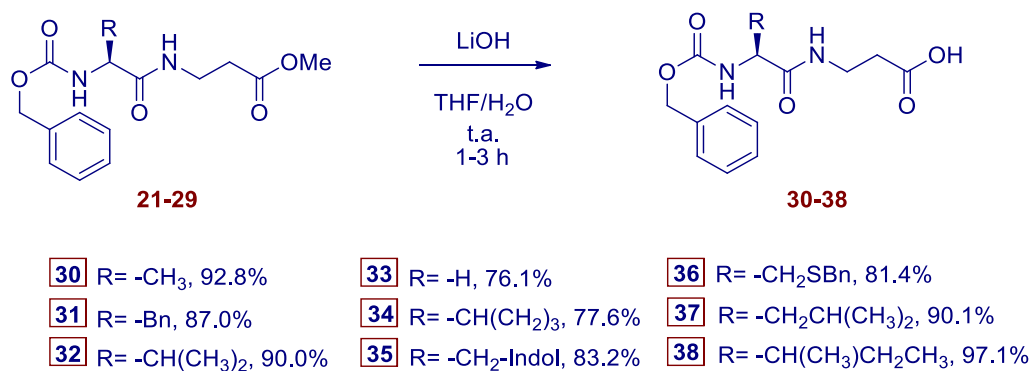


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) de Cbz- α -Val- β -Ala-OMe **23**, en CDCl_3 .

Las asignaciones realizadas en los espectros de la figuras 5 y 7 del compuesto **23** se hicieron con ayuda de RMN en dos dimensiones, espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo (ver anexos).

5.1 Reacción convencional de α,β -dipéptidos con hidróxido de Litio

Una vez obtenidos los ésteres metílicos de los α,β -dipéptidos **21-29**, se llevó a cabo la reacción de *O*-desprotección teniendo como objetivo la formación, bajo condiciones convencionales de reacción, del producto de hidrólisis como se describe en la literatura.^{4,5}



Esquema 20.- Reacción de hidrólisis bajo condiciones estándar de reacción.

Para ello, los ésteres **21-29** se hicieron reaccionar con LiOH como base, con una mezcla de disolventes THF/H₂O (1:1) como medio de reacción, en agitación magnética, a temperatura ambiente, durante 1 a 3 horas (Esquema **20**).

Los productos se sometieron a purificación por medio de cromatografía en columna en un sistema hex/AcOEt 7:3, obteniéndose buenos rendimientos, como muestra el esquema **20**. Las propiedades físicas atribuidas a dichos compuestos se muestran en la tabla 4.



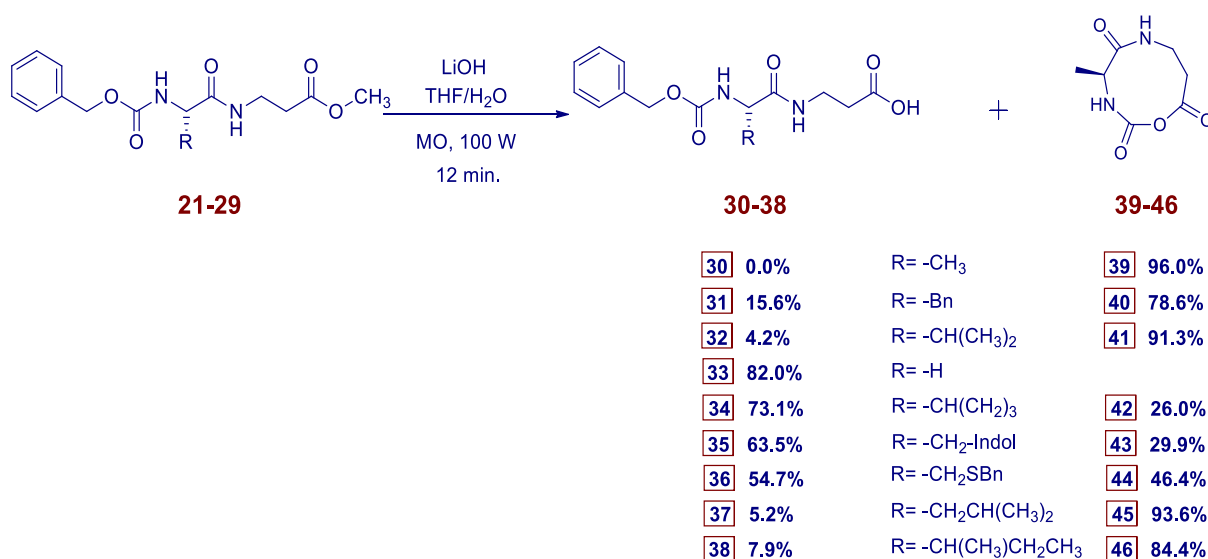
Tabla 4.- Propiedades físicas de los compuestos **30-38** derivados de la reacción de hidrólisis bajo condiciones estándar

Ensayo	Compuesto	Estado físico	Color	R _f	Solubilidad
1	30	Líquido viscoso	Amarillo	0.433 hex/AcOEt (6:4)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH
2	31	Sólido cristalino	Amarillo	0.744 hex/AcOEt (6:4)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
3	32	Líquido viscoso	Amarillo	0.1395 hex/AcOEt (6:4)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH
4	33	Sólido cristalino	Blanco traslúcido	0.445 hex/AcOEt (6:4)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH
5	34	Líquido viscoso	Incoloro	0.116 hex/AcOEt (1:1)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH
6	35	Líquido viscoso	Amarillo	0.155 hex/AcOEt (1:1)	AcOEt DMSO H ₂ O
7	36	Líquido viscoso	Amarillo	0.325 hex/AcOEt (1:1)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH
8	37	Sólido cristalino	Incoloro traslúcido	0.188 hex/AcOEt (1:1)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH
9	38	Líquido viscoso	Blanco brillante	0.166 hex/AcOEt (1:1)	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH



5.2 Reacción microondas de α,β -dipéptidos con hidróxido de Litio

Con finalidad de obtener una comparación entre los productos de hidrólisis y los productos de reacción llevada a cabo con los diferentes tipos de energía propuestos, se comenzaron las reacciones con los α,β -dipéptidos bajo las mismas condiciones, pero con radiación MO como fuente energética, dados los antecedentes se esperaba la obtención del compuesto ciclado, el compuesto hidrolizado o una mezcla de ambos (Esquema 20). Al finalizar la reacción, dentro de los productos obtenidos encontramos dos compuestos considerablemente diferentes, uno de ellos fácilmente identificado por cromatografía en capa fina (TLC), además de RMN ^1H y ^{13}C como el producto de hidrólisis (compuestos 30-38).

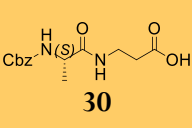
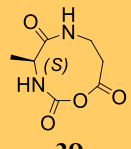
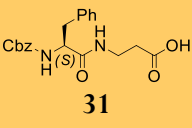
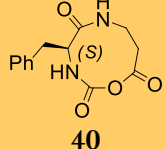
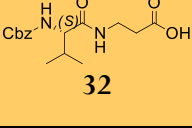
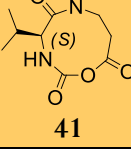
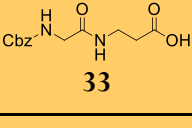
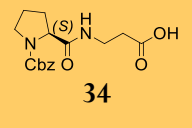
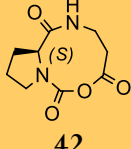
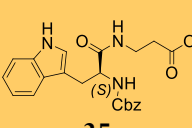
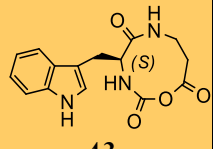
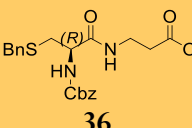
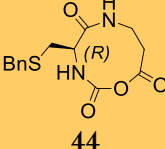
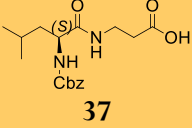
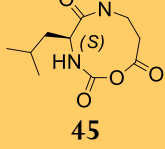
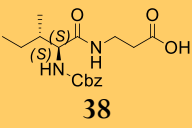
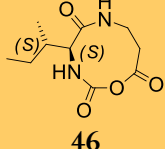


Esquema 20.- Reacción de hidrólisis básica con LiOH de los ésteres metílicos de α,β -dipéptidos β -alanil terminales asistida por microondas.

Cabe destacar que el producto más favorecido en la mayoría de las reacciones no fue el hidrolizado, como lo es en condiciones estándar, sino los productos de ciclación: los α,β -NCA (compuestos 39-46) de características tales como apariencia y solubilidad diferentes. La comparación entre las propiedades físicas y químicas de los productos con el sustrato (Tabla 5) muestran cambios significativos en el estado físico, esto debido a que los α,β -NCA, con excepción del α,β -NCA 46, se encuentran en estado líquido, son ligeramente higroscópicos, y por ésta condición no es posible una comparación en cuanto a los puntos de fusión de los productos obtenidos.



Tabla 5.- Comparación de las propiedades físicas de los compuestos 30-38 y 39-46.

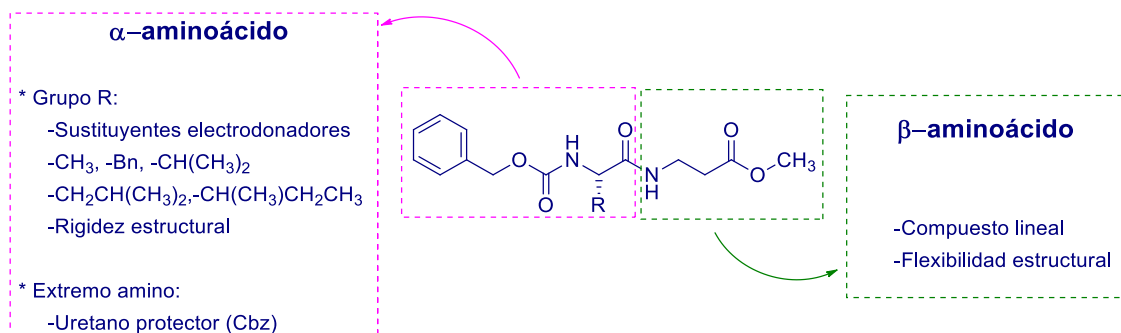
	Compuesto	Edo. físico	Solubilidad	R _f	R _f	Solubilidad	Edo. físico	Compuesto
1	 30	Líquido viscoso	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH	0.433 hex/AcOEt (6:4)	0.771 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 39
2	 31	Sólido cristalino	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH	0.744 hex/AcOEt (6:4)	0.552 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 40
3	 32	Líquido viscoso	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH	0.1395 hex/AcOEt (6:4)	0.762 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 41
4	 33	Sólido cristalino	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH	0.445 hex/AcOEt (6:4)	---	---	---	---
5	 34	Líquido viscoso	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH	0.116 hex/AcOEt (1:1)	0.405 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 42
6	 35	Líquido viscoso	AcOEt DMSO H ₂ O	0.155 hex/AcOEt (1:1)	0.285 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 43
7	 36	Líquido viscoso	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH	0.325 hex/AcOEt (1:1)	0.674 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Líquido viscoso	 44
8	 37	Sólido cristalino	AcOEt CH ₂ Cl ₂ CHCl ₃ MeOH	0.188 hex/AcOEt (1:1)	0.423 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	CHCl ₃ MeOH H ₂ O	Líquido viscoso	 45
9	 38	Líquido viscoso	AcOEt CH ₂ Cl ₂ MeOH	0.166 hex/AcOEt (1:1)	0.558 CH ₂ Cl ₂ / MeOH (9:1)	MeOH DMSO H ₂ O	Sólido amorfo	 46



Durante la realización de los ensayos de solubilidad fue posible evidenciar que los productos **39-46** presentan un importante aumento en su factor de retardo (R_f) siendo moléculas altamente polares y más afines al agua que a los disolventes orgánicos convencionales, esta característica se dio al denotar una solubilidad regular a escasa en MeOH, lo cual se muestra en mayor medida en aquellos derivados en los que el α -aminoácido tiene un grupo R voluminoso. Los drásticos cambios de la materia prima, compuestos **21-29**, y la diferenciación entre los productos **30-38** y las ciclaciones **39-46** sugieren la influencia de la energía microondas como activador de la reacción de ciclación.

De los resultados se infiere que el comportamiento de los α,β -dipéptidos β -alanina terminales bajo la reacción con LiOH es distinto al observado en los dipéptidos convencionales, el comportamiento citado se atribuye al fragmento de β -alanina ya que tiene mayor similitud estructural a la α -glicina y ésta, tal como nos menciona la literatura,⁵ al encontrarse de manera terminal en α,α -dipéptidos promueve la ciclación de los mismos bajo las condiciones utilizadas. Es posible explicar la causa del fenómeno de ciclación al entender la naturaleza de ambos fragmentos aminoacídicos, donde el β -aa posee una cadena lineal sin ramificaciones que conlleva a una mayor flexibilidad en la conformación permitiendo la ciclación. Sin embargo, el ensayo 4, cuyo sustrato es el Cbz- α -glicil- β -alanina-OMe **24**, nos muestra la importancia no solo del extremo terminal sino el aporte del α -aminoácido durante la reacción, ya que en éste ensayo no es formado el α,β -NCA esperado y la reacción de O -desprotección es el único producto (compuesto **33**). El efecto puede ser explicado por causa de la flexibilidad en todo el dipéptido, mostrando que es importante el equilibrio entre la rigidez de los fragmentos que lo componen (Esquema **21**): el grupo R del α -aminoácido provee de una conformación más limitada, mientras que el β -aminoácido flexiona partes de la molécula que acercan los centros reactivos durante el proceso, a su vez que las microondas ayudan a alcanzar la barrera de la energía de activación para que ocurra el proceso y se generen los α,β -NCA.





Esquema 21.- Características del α,β -dipéptido que favorecen la ciclación.

El nuevo producto, fue encaminado a su elucidación estructural. Por medio de los estudios de RMN en una y dos dimensiones, se encontró la conectividad en la molécula, aún con las limitaciones de su naturaleza altamente polar. La elucidación por RMN del compuesto **41** (Figura 8) presenta como características de diferenciación la pérdida de la porción bencílica en la molécula, lo que se muestra como la eliminación de las señales aromáticas presentes en el producto **32** [A) 7.33 ppm m, 5H, H-14-18; B) 129.42-128.82, C-14-18], y el metileno [A) 5.10 ppm m, 2H, H-12; B) 67.44, C-12], mientras demuestra mantener el carbonilo del grupo protector [C-10]. La conservación del carbonilo permite saber que no está ocurriendo la *N*-desprotección del dipéptido, mientras que la pérdida de la porción aromática se explica como una reacción intramolecular de ciclación entre el carboxilato dado por la desprotección y el carbonilo del grupo protector, teniendo como grupo saliente la porción bencílica.



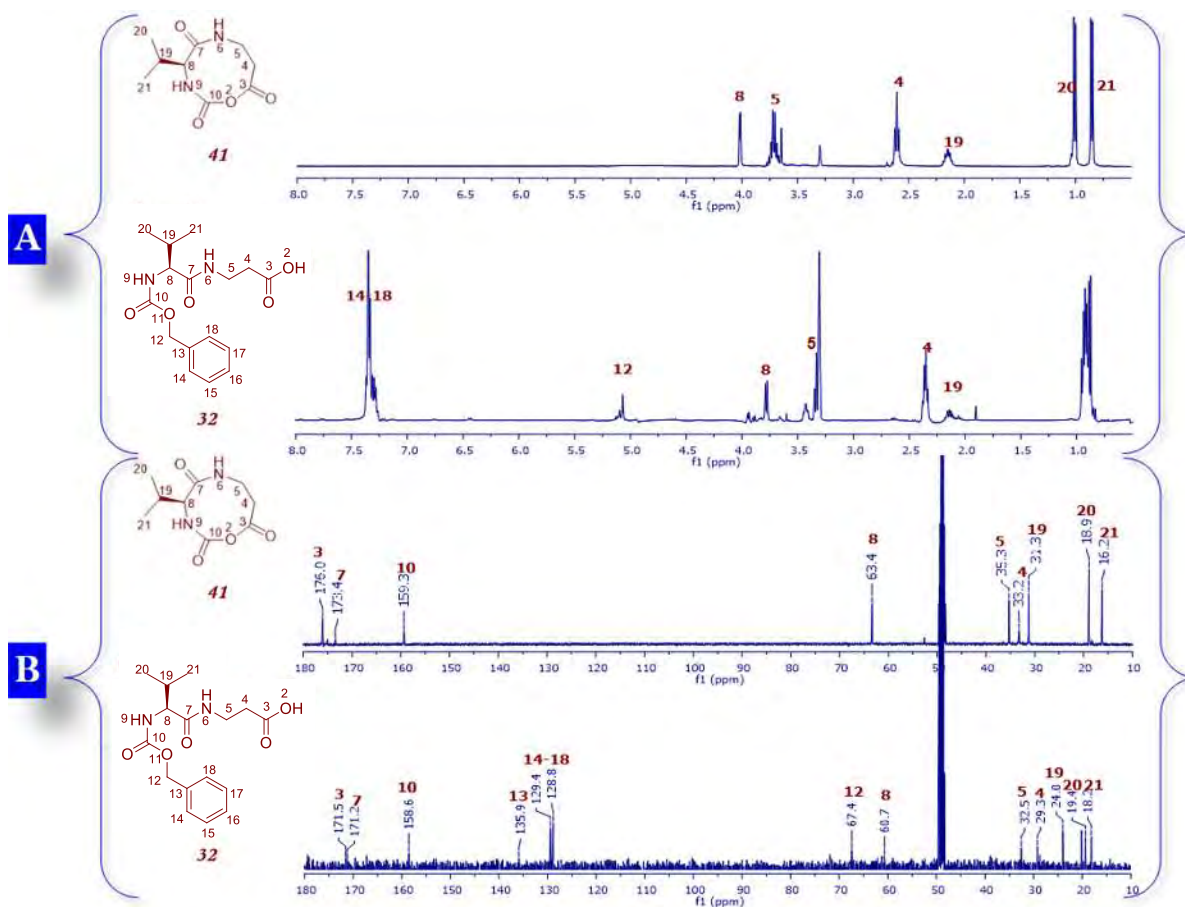
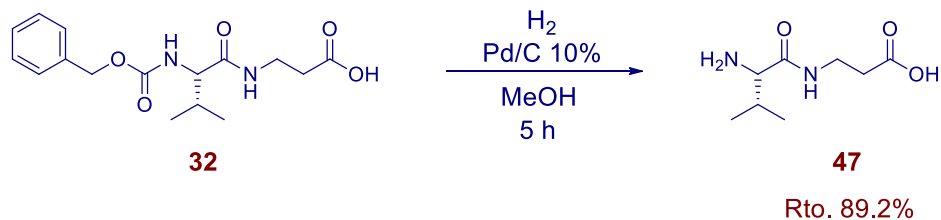


Figura 8.- Comparación de espectros de RMN **A)** ^1H y **B)** ^{13}C de **41** y **32**.

Enfatizando en las características moleculares que se pierden fue necesario el estudio comparativo entre el producto **41** y el α,β -dipéptido libre **47**, para ello se llevó a cabo una reacción de hidrogenólisis en metanol con Pd/C al 10% (w/w 10%) como catalizador y a temperatura ambiente, lo que promueve la *N*-desprotección del compuesto **32** (Esquema 22).



Esquema 22.- *N*-desprotección del α,β -dipéptido **32**.

Al observar los estudios de RMN entre los compuestos **41** y **47** los espectros de ^1H (Figura 9) denotan diferencias clave en el desplazamiento en las señales de la porción correspondiente al α -aminoácido en la molécula, tanto de los hidrógenos del carbono quiral (H-8), como de los hidrógenos metínicos del grupo R (H-19).

Hidrógeno	Desplazamiento Químico (multiplicidad)	
	41	47
H-8	4.02 (<i>d</i> , $J=3.5$ Hz)	3.31 (<i>ddd</i> , $J= 1.32, 1.93, 3.91$ Hz)
H-19	2.15 (<i>m</i>)	1.82 (<i>m</i>)

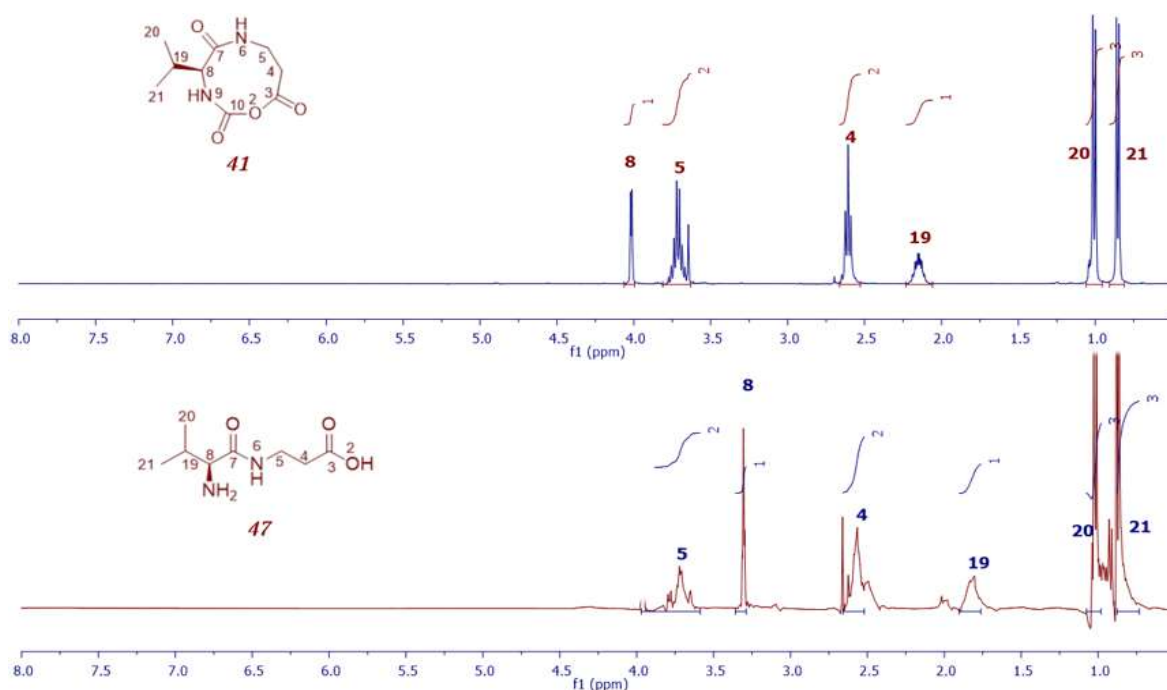


Figura 9.- Comparación de espectros de RMN ^1H de **41** y **47**, en CD_3OD .

Así mismo, en los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 10) en la molécula **47** se tiene la eliminación de la señal C-10 correspondiente al carbonilo del grupo protector, además del evidente desplazamiento en C-19 a campo alto, en 21.2 ppm, descartando con ello la identificación del producto **41** como el dipéptido libre.

Carbono	Desplazamiento Químico (multiplicidad)	
	41	47
C-10	159.3 ppm	---
C-19	31.3 ppm	21.2 ppm

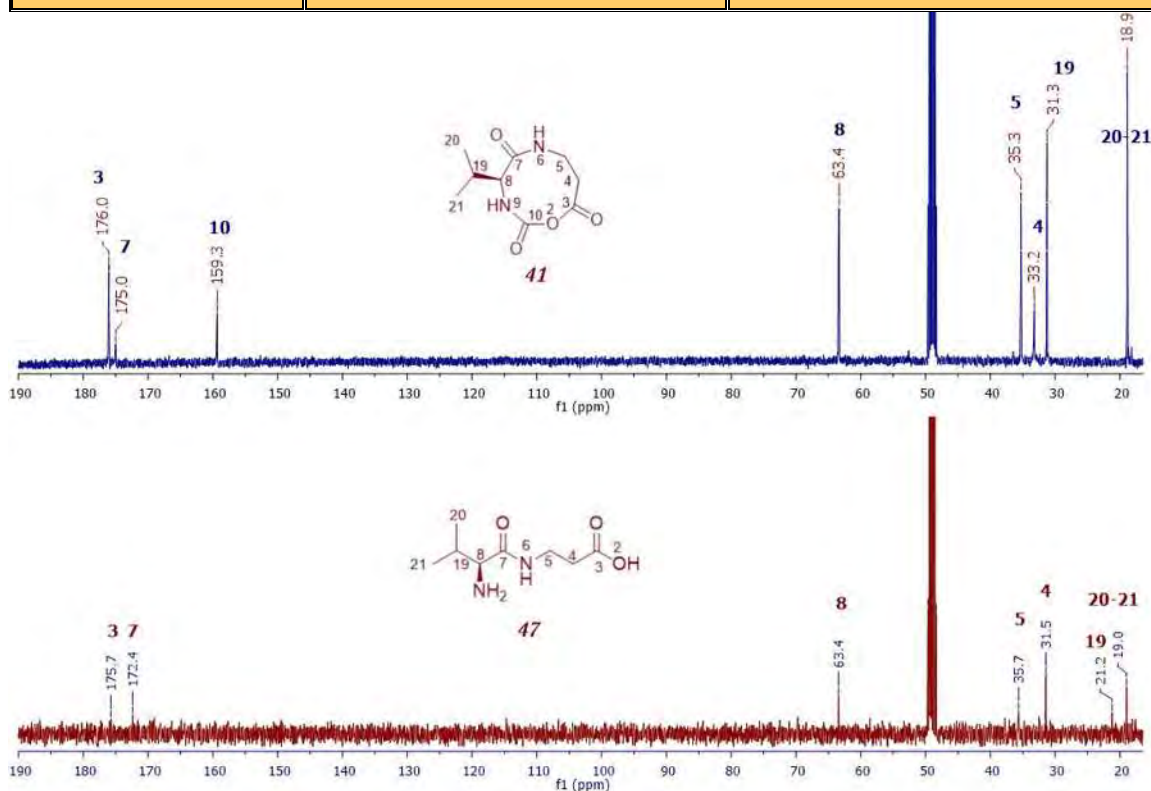


Figura 10.- Comparación de espectros de RMN ¹³C de 41 y 47, en CD₃OD.

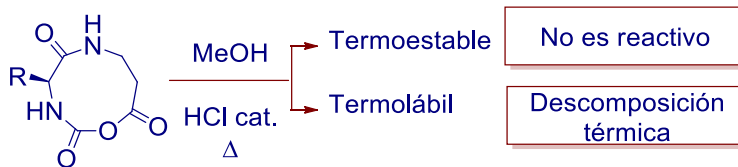
Los α,β -NCAs cumplen los puntos descritos de presencia y conectividad atómica a diferencia de los α,β -dipéptidos hidrolizado y desprotegido. A pesar de ello, el principal detalle a evaluar es la correcta asignación estructural de los productos obtenidos 39-46, debido a que los α,β -NCAs de tamaño medio como el de 9 miembros son más reactivos y hay una amplia gama de factores que promueven la apertura de los mismos. Si las condiciones de reacción lo permiten, la reacción puede terminar en una apertura del anillo promovida por el medio básico o por la presencia de agua, que desemboque en la descomposición hacia productos lineares como son los polímeros, los isocianatos o sus derivados.

En cuanto a las propiedades magnéticas, las señales de RMN de los productos **39-46** muestran una coincidencia con la cantidad de átomos del compuesto ciclado, como era de esperar para un NCA, descartando la polimerización en todos los casos; sin embargo, tanto la reacción, la extracción y la purificación tienen conflicto con la naturaleza de los NCAs ya que éstos, casi en la totalidad de especies descritas en la literatura, al ser anhídridos cíclicos, con centros nucleofílicos y electrofílicos, son compuestos altamente reactivos, y por tanto, son sensibles a la luz, la humedad, bases y ácidos fuertes.⁷ En primer término, el medio de reacción contiene agua, que a la vez es crucial para el nivel de absorción de las microondas; el uso de LiOH como base fuerte genera grados de polimerización o descomposición del NCA recién formado. Además, la reacción en general se llevó a cabo sin consideraciones de la cantidad de luz durante su proceder y extracción (Figura 11), únicamente durante su almacenamiento ya que han sido colocados en viales color ámbar y con atmósfera de nitrógeno para evitar cualquier oxidación o descomposición en ésta etapa, los productos obtenidos bajo estas condiciones han mostrado estabilidad por meses.



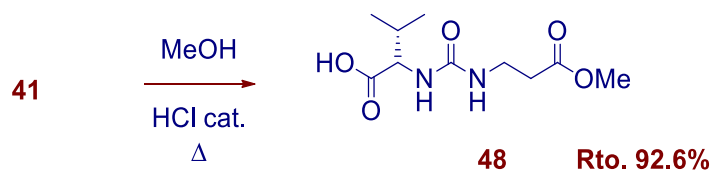
Figura 11.- Reacción, extracción y purificación de la reacción promovida por microondas.

La evidencia de las técnicas espectroscópicas por resonancia magnética nuclear dispuso información sobre la conectividad estructural, sin embargo no era concluyente para la identificación entre el producto lineal o cíclico. Para ello fue necesario llevar el producto de la reacción microondas a una esterificación de Fischer, donde la reactividad del α,β -NCA estaría ínfimamente relacionada con su estabilidad térmica, ya que bajo éstas condiciones únicamente los NCAs termolábiles procederían a la formación de productos variados, mientras que aquellos termoestables no reaccionarían (Esquema 23).⁷⁻⁹



Esquema 23.- Reacción de esterificación en α,β -NCAs.

De la reacción de **41** (Esquema 24) se obtuvo un único producto monoesterificado, con un rendimiento del 92.6 %, con lo que se puede concluir que los productos iniciales (**39-46**) no eran los NCA. Por la correlación entre la selectividad química observada y su conectividad, se infiere que el producto obtenido es la urea asimétrica quiral, ya que se genera un único producto y no una mezcla como se esperaría para un α,β -NCA termolábil.



Esquema 24.- Reacción de esterificación del compuesto **41**.

La conectividad estructural del producto derivado de la reacción de esterificación de **41**, el compuesto **48** (Figura 12), fue identificado por RMN de ^1H donde se observa a 5.87 ppm una señal simple ancha H-5, posteriormente en 4.04 ppm hay una señal doble de dobles con una constante de acoplamiento $J = 9.6, 2.7$ Hz correspondiente al hidrógeno del centro estereogénico H-8. En 3.81 ppm se encuentra una señal doble de dobles con una constante de acoplamiento $J = 11.0, 4.7$ Hz que integra para los dos hidrógenos del metileno H-4, además en 3.70 ppm se tiene una señal doble correspondiente al protón del nitrógeno H-7, así como en 3.68 ppm hay una señal simple que integra para los 3 hidrógenos del metilo H-1. En 2.67 ppm se tiene una señal triple con una constante de acoplamiento de $J = 7.2$ Hz que integra para los dos hidrógenos del metileno H-3; también en 1.77 ppm, una señal doble de triples con una constante de acoplamiento $J = 8.9, 4.0$ Hz, que integra para el metino H-9. Finalmente a campo alto, en 0.95 ppm se observa la señal múltiple correspondiente a las señales de los dos metilos H-10 y H-11. De igual manera en el espectro de RMN ^{13}C se observan los tres carbonilos de la molécula en 174.08, 171.13 y 156.90 ppm correspondientes a los carbonos C-12, C-6 y C-8



respectivamente. Además aparecen el carbono del centro estereogénico C-8 en 55.71 ppm, el carbono del éster metílico C-1 en 51.90 ppm, los metilenos C-4 y C-3 en 34.32 y 32.18 ppm, el metino C-9 en 25.16 ppm, así como los metilos C-10 y C-11 en 23.02 y 21.53 ppm respectivamente.

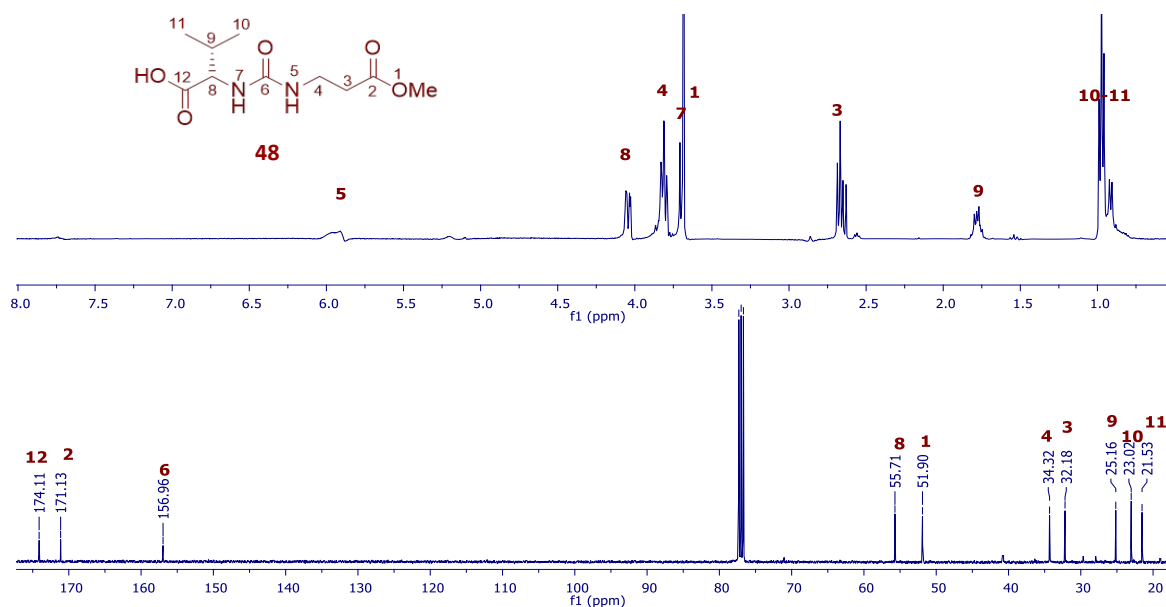


Figura 12.- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la Urea **48**, en CDCl_3 .

Como se puede observar, los datos obtenidos por RMN no nos permiten diferenciar entre la formación del NCA y la urea. En este contexto, en el análisis minucioso por espectrometría de masas del compuesto **41** (Figura 13) se observan diferentes fragmentaciones del esqueleto entre las que encontramos aquellas características de la urea con peso de 57.93 y 59.95 m/z, con una abundancia de 71 y 25% respectivamente. Así mismo podemos observar el ión molecular en 232.71 m/z [M^+] y 234.87 [$\text{M}+2$], que coinciden con el peso molecular de la urea sugerida.

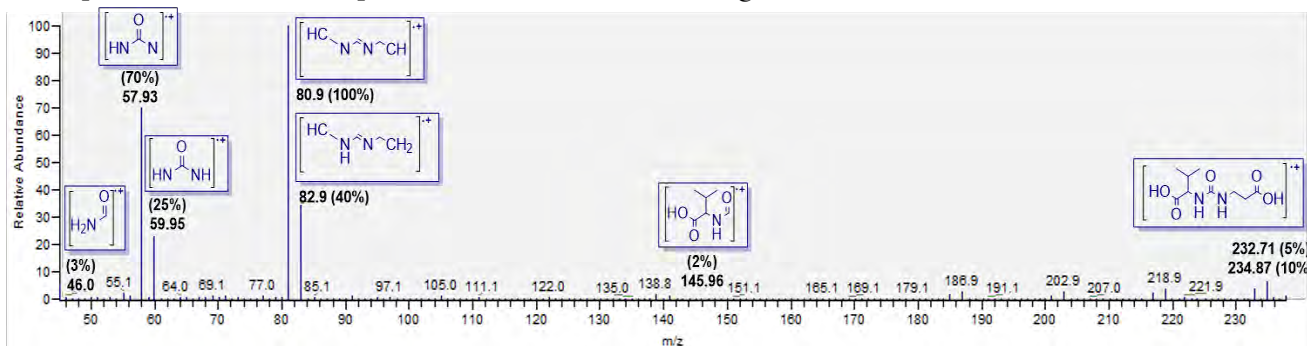


Figura 13.- Espectro de masas de la urea **41**.

Los bajos rendimientos de β -NCA y la aparición de productos no ciclados se reporta en β -aminoácidos de manera usual, ya que el nitrógeno vecino al carbonilo donde surge el ataque nucleofílico para el cierre del anillo se encuentra protonado, hay una alta probabilidad de que el medio básico remueva dicho protón y la reacción entra en competencia entre el producto de ciclación o la formación del isocianato y sus derivados. La evaluación de las condiciones de reacción nos indica que el producto es diferente a la hidrólisis esperada y es un derivado del α,β -NCA, tomando en cuenta que el *N*-carboxianhídrido no se encuentra *N*-protegido la formación de productos lineales entra en competencia. Consultando en la literatura se encontró la peculiaridad de que algunos de los métodos utilizados para la generación de α -NCA, como lo son los basados en la utilización de fosgeno (Leuch y Fuchs Farthing), al emplearse en β -NCA tienen una baja estabilidad en la formación del NCA propiciado por el incremento en el anillo de 5 (α -NCA) a 6 miembros (β -NCA) produciendo una mayor cantidad de productos no ciclados asociados a la generación de isocianatos,⁷⁻¹⁰ dadas las condiciones de reacción dicho proceso de apertura podría estar sucediendo en la ciclación de nuestro α,β -NCA de 9 miembros.

Los resultados obtenidos permiten enfatizar las diferencias espectroscópicas entre el sustrato, Cbz- α -Valin- β -alanina-OMe **23**, y los productos del tratamiento básico tanto en condiciones estándar como por MO, compuestos **32** y **41**. En sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figura 14) se aprecia la desaparición de la señal simple en 3.68 ppm correspondiente al metilo del éster H-1; además, hay diferencias significativas entre los productos ya que el espectro de (*S*)-**41** presenta la desaparición de la señal múltiple en 5.07 ppm correspondiente al metileno del grupo protector (Cbz) H-12, así como las señales en 7.33 ppm correspondientes a los protones aromáticos a diferencia del espectro del compuesto **32**, observándose la simplificación del resto de las señales. Las diferencias principales en los desplazamientos en RMN ^1H se muestran en la (Tabla 6).



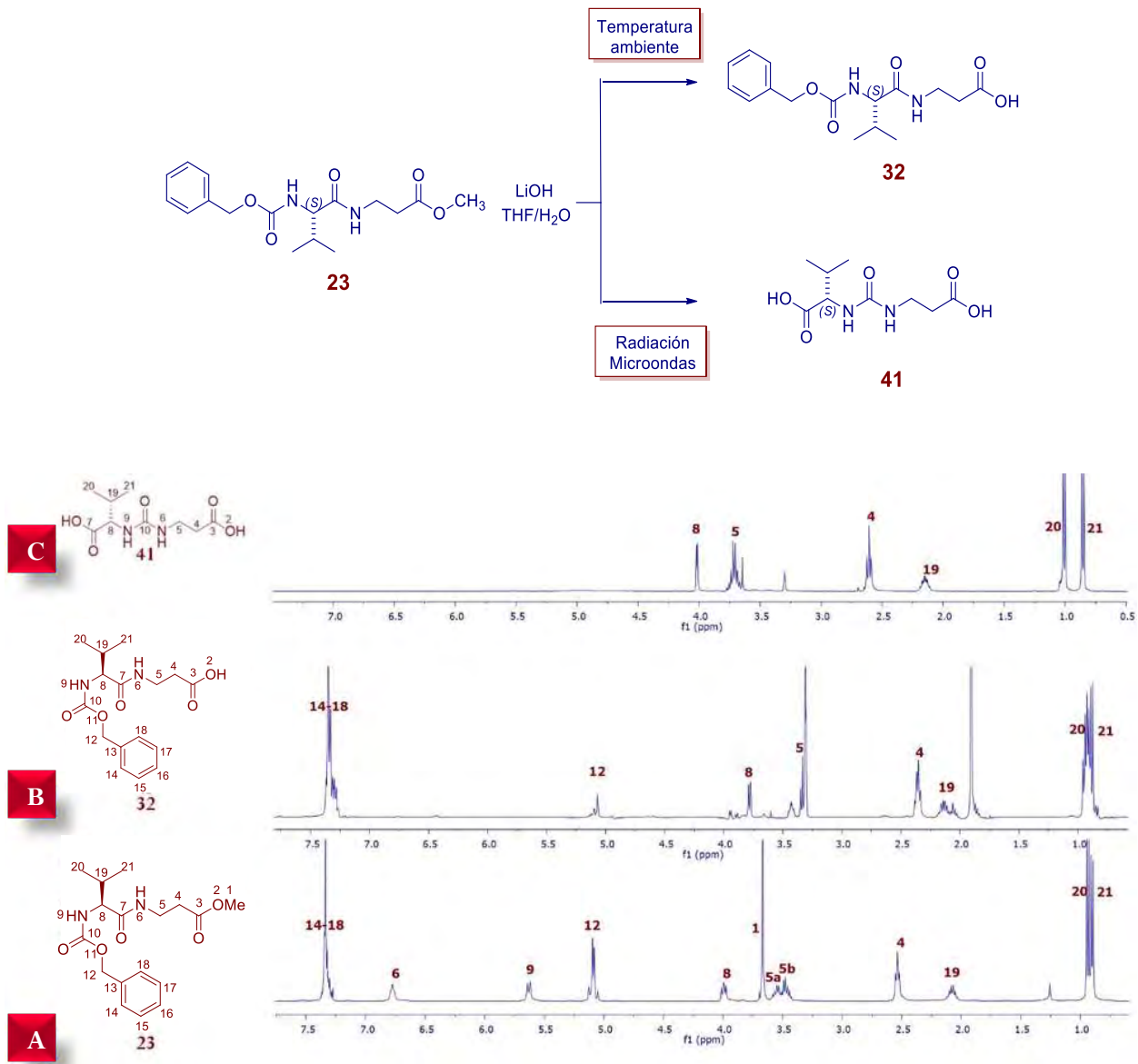


Figura 14.- Comparación de espectros de RMN de ¹H entre los productos **A)** Cbz- α -val- β -ala-OMe **23**, **B)** Cbz- α -val- β -ala-OH **32** y **C)** Urea **41**.

Tabla 6.- Comparación en los desplazamientos químicos de RMN ¹H en D₂O de los productos derivados del α,β-dipéptido (S)-23.

Hidrógeno		Desplazamiento Químico (δ)		
		Éster 23	Ácido 32	Urea 41
CH-R	H-8	3.99 (m)	4.21 (m)	4.02(d)
NH-CH ₂	H-5	3.51(m)	3.49 (m)	3.71 (m)
CH ₂ -COO	H-4	2.54 (t)	2.52 (t)	2.61 (m)
CH-(CH ₃) ₂	H-19	2.07 (m)	1.59(m)	2.15(m)

Al comparar los espectros de RMN de ¹³C de (S)-23 y la urea (S)-41 (Figura 15) se observa la desaparición de los carbonos alifáticos C-1 y C-12, correspondientes al metilo del éster y el metileno del grupo protector, así como la desaparición de los carbonos aromáticos. Adicionalmente se puede observar una diferencia en el corrimiento de las señales entre el ácido 32 y la urea 41, sin embargo en ambos espectros se conservan las tres señales de carbonilo: del ácido (C-3), de amida (C-7) y de carbamato (C-10). Bajo éste esquema se sustenta que se llevó a cabo la formación de la urea y no se suscitó una N-desprotección de lo contrario no sería posible observar el carbonilo C-6 en el espectro de S-(41) (Tabla 7).

Tabla 7.- Desplazamiento de los grupos carbonilo en los compuestos 23, 32, y 41.

Productos	Desplazamiento Químico (δ)		
	C-3	C-7	C-10
23	172.70 (éster)	171.28 (amida)	156.34 (carbamato)
32	171.52 (ácido)	171.22 (amida)	158.56 (carbamato)
41	176.03 (ácido)	175.00 (ácido)	159.34 (urea)

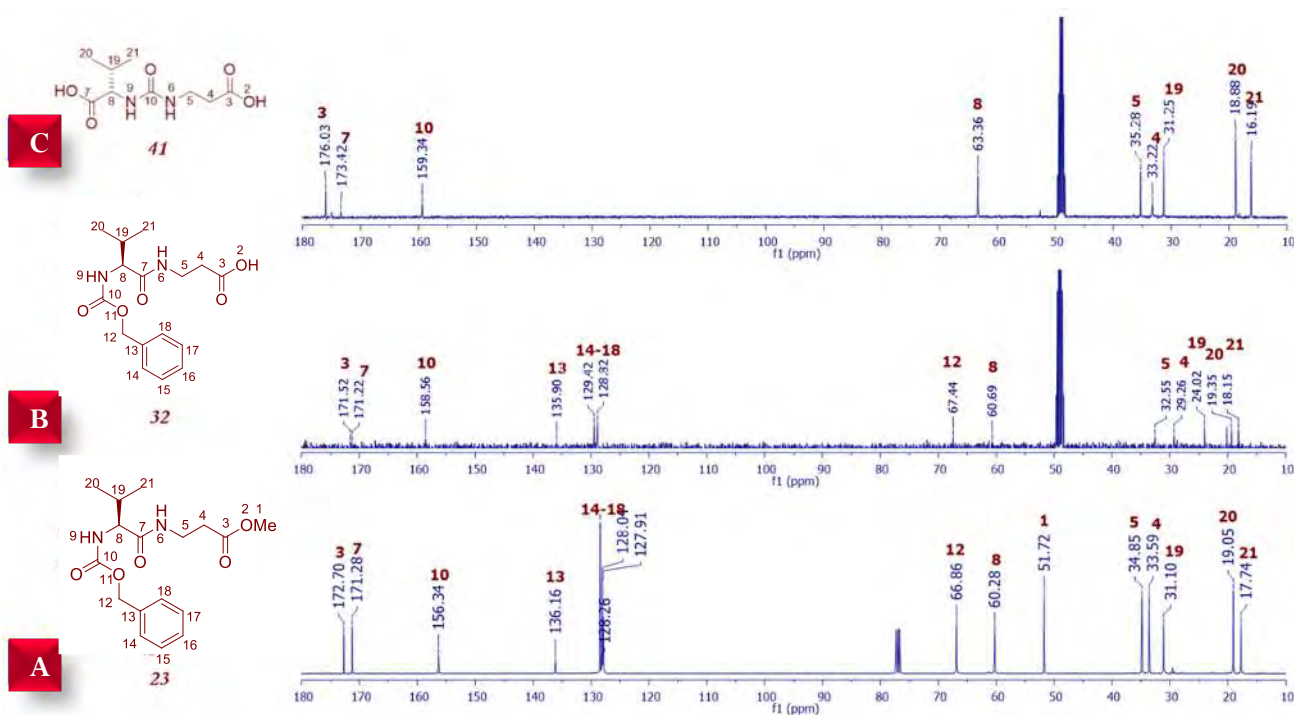
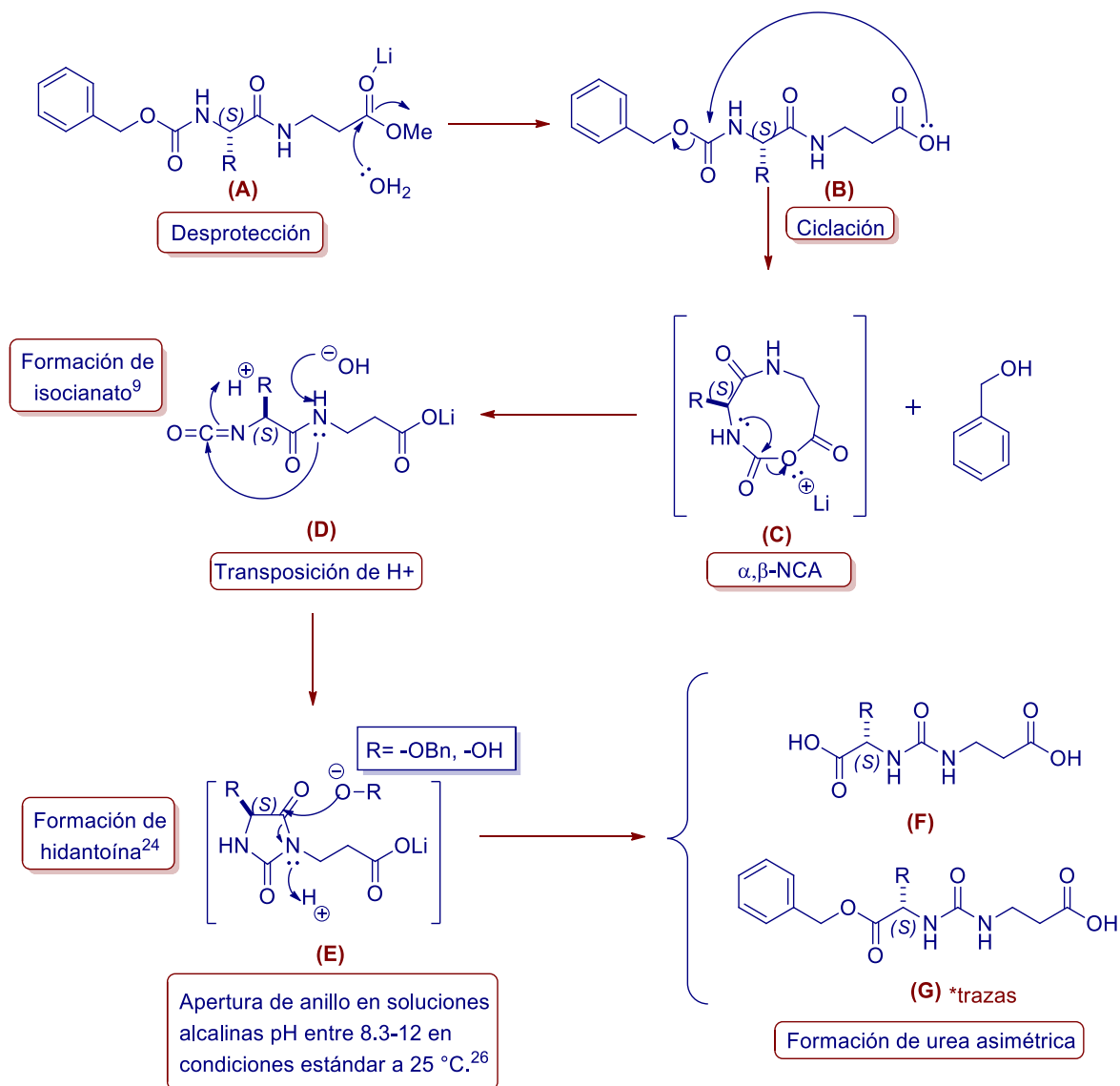


Figura 15.- Comparación de espectros de RMN de ^{13}C entre los productos **A)** Cbz- α -val- β -ala-OMe **23**, **B)** Cbz- α -val- β -ala-OH **32** y **C)** Urea **41**.

Dadas las condiciones de la reacción promovida por radiación microondas, los desplazamientos de las señales en RMN, además de la elevada polaridad de los productos obtenidos, el planteamiento de la apertura del ciclo y el correspondiente rearrreglo a urea se explica por medio del mecanismo de reacción propuesto en el esquema 25. Donde observamos una primera etapa de desprotección (**A**) que se ve activada por la radiación microondas de manera que se alcanza la energía suficiente para la ciclación (**B**) que provee como productos el α,β -NCA (**C**) y el alcohol bencílico; el α,β -NCA recién formado en el medio básico presente permite que el par electrónico del nitrógeno del carbamato se encuentre más disponible para el ataque nucleofílico al carbonilo vecino, actuando el α,β -NCA como un intermediario cíclico de 9 miembros para su posterior apertura y formación del isocianato correspondiente (**D**). Sin embargo, el medio sigue siendo lo suficientemente básico para promover una transposición prototrópica que desemboca en una siguiente etapa con un segundo intermediario cíclico: la hidantoína (**E**), cuya apertura se favorece por el pH de la solución, la temperatura y el ataque nucleofílico de un ión hidroxilo, donde el compuesto (**F**) es el más favorecido,²⁴⁻²⁶ cabe destacar que la formación del compuesto (**G**) donde el ataque nucleofílico se da por el ión alcóxido fue observado solo en pequeñas trazas del crudo de reacción. Ésta serie de



reacciones provocan un rearrreglo en los sustituyentes de la molécula inicial que llevan a la urea como producto final.

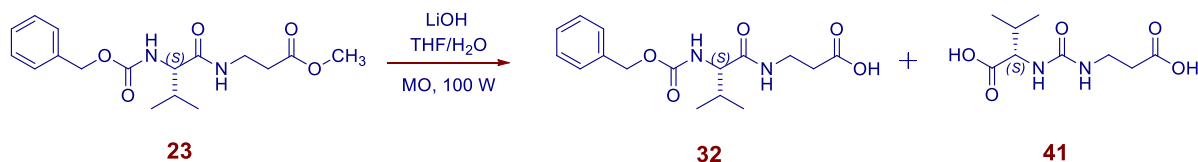


Esquema 25.- Mecanismo de reacción completo propuesto para la síntesis de ureas asimétricas vía α,β -NCA.



Con la finalidad de valuar si se podían controlar las condiciones de reacción en MO para favorecer formación de la urea ó el ácido, se llevó a cabo la reacción con LiOH promovida por microondas a una potencia de 100 Watts, a diferentes tiempos de reacción (Tabla 8).

Tabla 8.- Evaluación de los productos con respecto al tiempo de exposición a las MO.

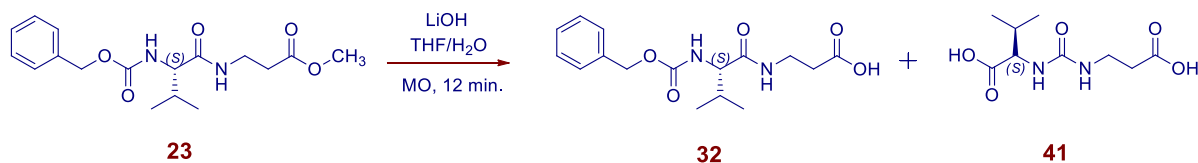


Ensayo	Tiempo (min)	Urea 41 (% Rto)	Ácido 32 (% Rto).
1	6	12.32	41.7
2	9	25.52	19.2
3	12	91.3	4.2
4	15	84.38	12
5	18	Descomposición	

Como se percibe en la tabla 8, el comportamiento de la reacción varía con respecto al tiempo, de manera que intervalos cortos se favorecen la formación del ácido 32; por otro lado, intervalos prolongados de exposición a las MO promueven la ciclación de 32 al α,β -NCA, siendo ésta molécula la que actúa como intermediario en la generación de manera selectiva de la urea 41. Los rendimientos de 41 se ven afectados con el tiempo de exposición, puesto que una vez formada la urea su descomposición se observa a partir de los 18 minutos, encontrando los rendimientos más altos a los 12 minutos de reacción.

Así mismo se llevó a cabo una segunda comparación de las condiciones de reacción empleadas, manteniendo el tiempo más favorable de exposición –12 minutos– y utilizando como variable la potencia de radiación MO (Tabla 9).

Tabla 9.- Evaluación de los productos con respecto a la potencia de la radiación MO.



Ensayo	Potencia (Watts)	Urea 41 (% Rto)	Ácido 32 (% Rto).
1	20	---	99.3
2	40	---	84.6
3	60	13.48	46.7
4	80	33.06	22.1
5	100	91.3	4.2
6	>100	Descomposición	

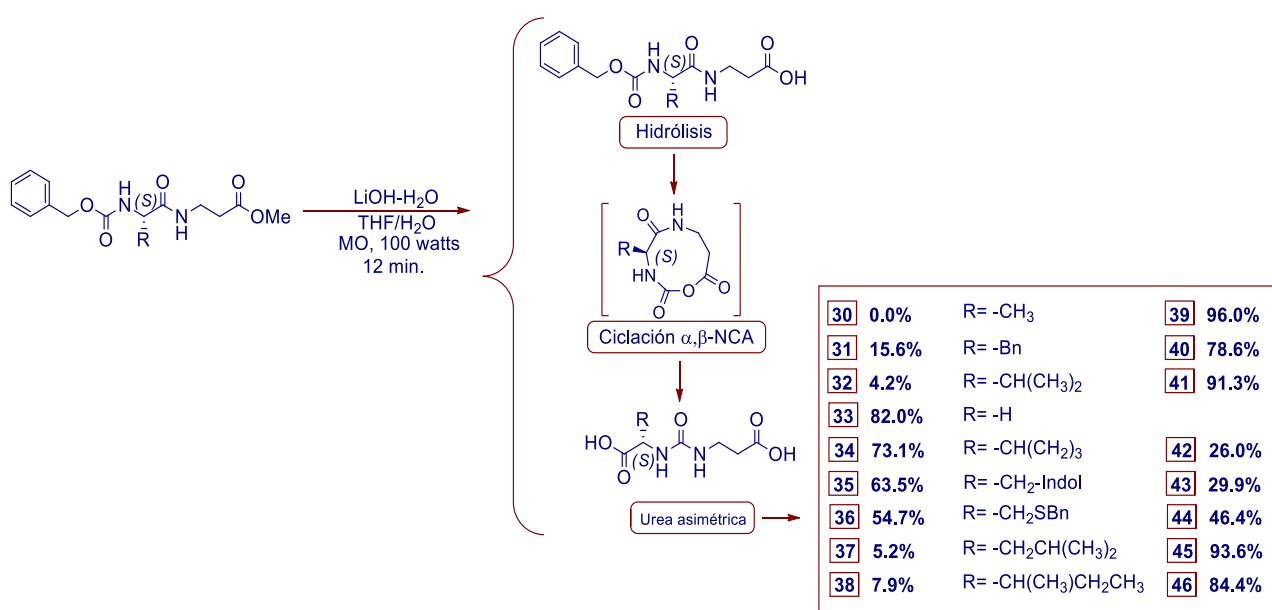
El análisis con respecto a la variación en la potencia de energía microondas, revela que la utilización de 100 W de irradiación mantiene las condiciones energéticas óptimas para ciclación y transformación del α,β -NCA en la urea **41**. También denota que la reacción posee una sensibilidad a éste parámetro ya que incluso variaciones cortas de hasta 20 W pueden considerarse importantes. En general, una disminución en la potencia conduce a la hidrólisis que provee como producto final al ácido **32**, mientras que un aumento mayor a los 100 W en la misma produce la descomposición de la molécula en una cantidad considerable de subproductos.

Siendo así que esta corta evaluación nos permitió dar por sentado que el tiempo de 12 minutos y la potencia de 100W son las condiciones que generan una mayor proporción de la urea vía α,β -NCA, y evitan en medida de lo posible los productos secundarios.

Ya que las condiciones eran las más favorables se mantuvo la reacción con cada α,β -dipéptido en las condiciones previstas, y fueron observadas algunas particularidades, empezando por la gran diferencia en la que se favorece la ciclación en la reacción al utilizar el dipéptido Cbz- α -alanil- β -alanina-OMe mientras que conforme fue aumentando el tamaño del sustituyente del α -aminoácido, con excepción de la glicina, fue disminuyendo el porcentaje de urea, siendo posible identificar en conjunto al producto de hidrólisis. Tal como se muestra en el esquema **26**, los α -aminoácidos con



los que se favorece en mayor medida la formación de la urea son: la α -alanina, α -valina, α -leucina e α -isoleucina, ello puede deberse a la voluptuosidad e impedimento estérico de los sustituyentes R . Se encontró que entre más grande fuera el grupo R del α -aminoácido, causaba un impedimento mayor para la formación y/o estabilidad del α,β -NCA; siendo tal que, cuando el N -carboxianhídrido no se forma, el producto mayoritario es la hidrólisis del α,β -dipéptido, tal como en los casos de la α -prolina, α -triptófano, α -cisteína.

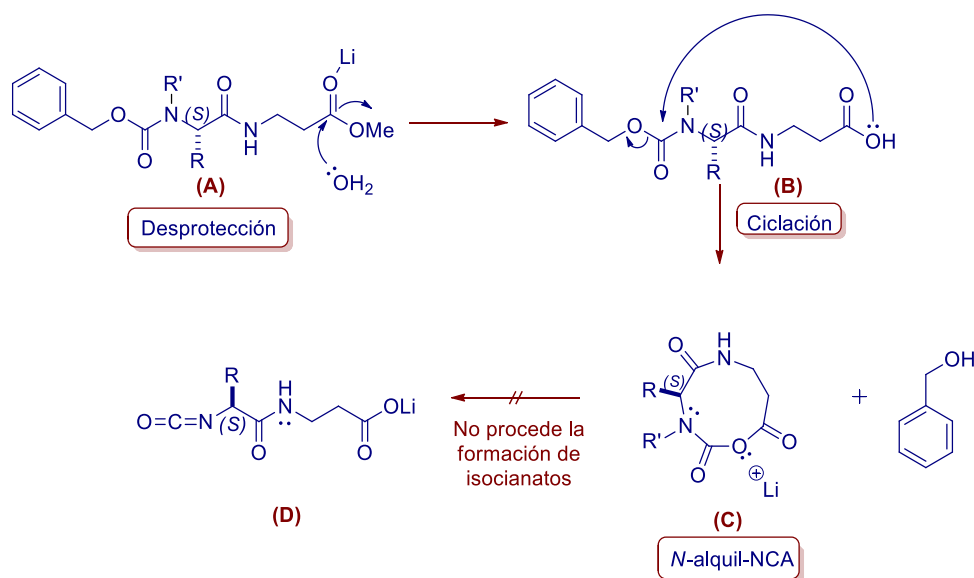


Esquema 26.- Productos de la reacción de hidrólisis bajo radiación microondas.



Con el objeto de validar el mecanismo propuesto y demostrar que la condición de apertura del α,β -NCA en medio básico es promovida por los nitrógenos presentes en el heterociclo, fue necesario el diseño de sustratos que delimitaran la formación de los productos. En ese sentido la metodología más conveniente es la *N*-sustitución de aminoácidos, del tipo de sustitución dependerá el efecto sobre la ciclación, siendo los compuestos *N*-alquilados los que mejor evitan la competencia entre la ciclación o la formación del péptido isocianato, dado que los productos lineares se forman por la disposición del par electrónico del nitrógeno que al encontrarse sustituido no produciría el isocianato. En dichos casos el único camino de transformación es el originar la ciclación; sin embargo dadas las condiciones de reacción, si la ciclación no es estéricamente favorable se efectuará la desprotección del α,β -dipéptido (Esquema 27).

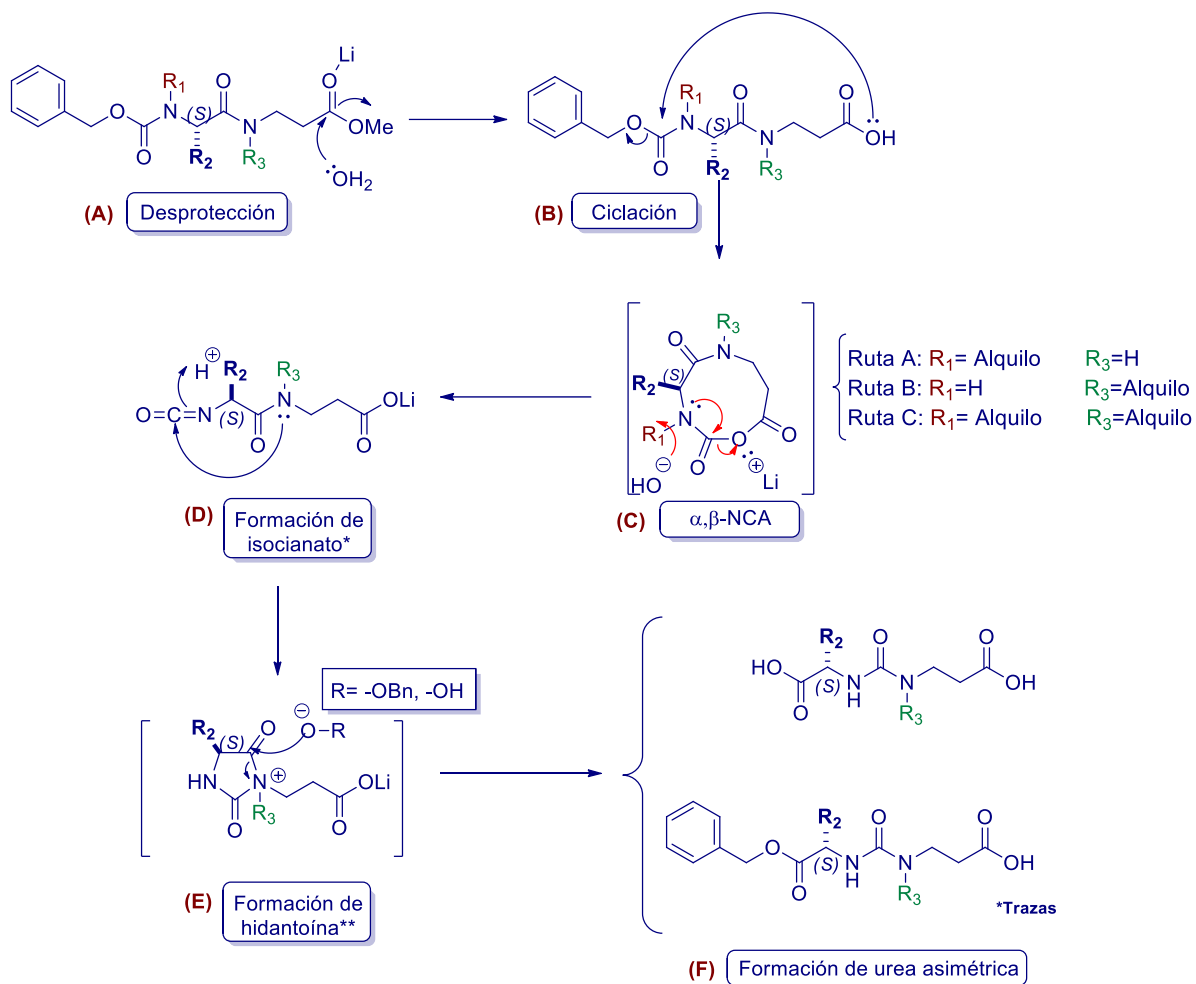
5,6



Esquema 27.- Ruta sintética para la formación de uretan-*N*-carboxianhídridos promovida por radiación microondas.

El *N*-carboxianhídrido *N*-protegido, conlleva el cambio en la reactividad del nitrógeno a causa del *N*-sustituyente por efecto inductivo, de manera que al mantenerse ocupado y sin hidrógenos ácidos se evita el ataque al carbonilo que promueve la posterior apertura. Dada la naturaleza de los α,β -dipéptidos, éstos contienen dos nitrógenos vecinos a carbonilo, de manera que cualquiera de ellos podría realizar la apertura, por lo que fue necesario el diseño de 3 experimentos (Esquema 28).



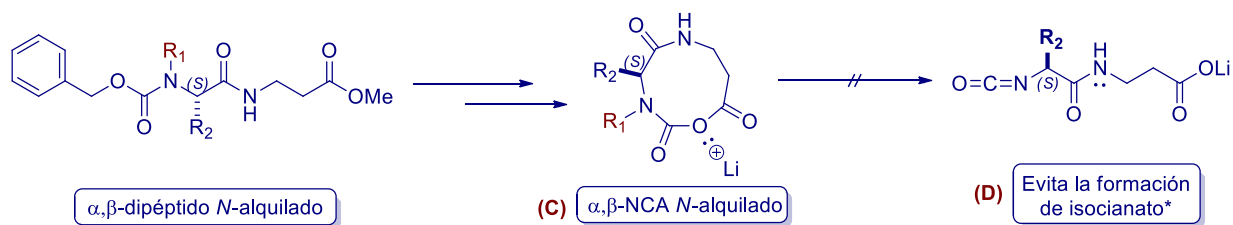


Esquema 28.- Reacción microondas de α,β -dipéptidos *N*-protegidos.

El esquema nos muestra que el efecto de R_1 como sustituyente alquilo va enfocado a la inhibición de la generación del isocianato (D), es decir, al no contener protones la reacción no procedería a la formación de productos lineares sino que se detendría en alguna de las etapas anteriores a ésta (B ó C). Por otro lado, la sustitución de R_3 plantea el verificar de forma tangible que la apertura no es posible por éste heteroátomo, además de que el grupo alquilo otorga un aumento en la rigidez del α -aminoácido con lo cual podría cambiar el comportamiento de la ciclación, sin excluir la interacción entre el alquilo de R_3 y la influencia estérica otorgada por el sustituyente R_2 del α -aminoácido.

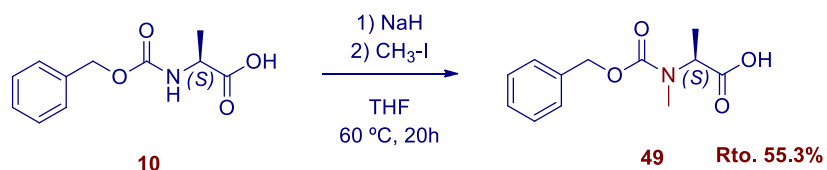


Ruta A: La *N*-alquilación del α,β -dipéptido favorecería la formación del α,β -NCA disminuyendo la probabilidad de obtener el isocianato promotor de la formación de urea (Esquema 29).



Esquema 29.- Reacción de desprotección-ciclación en sustratos *N*-alquilados.

Por tal motivo se llevó a cabo la *N*-alquilación del aminoácido **10**, por medio de la adición a 0 °C de hidruro de sodio en THF y atmósfera de nitrógeno para promover la formación del anión, la mezcla de reacción se mantiene por 30 minutos y enseguida se incorpora el yoduro de metilo. Posteriormente se incrementa la temperatura, colocando la reacción a calentamiento convencional en baño de aceite a 60 °C durante de 20 h obteniendo el Cbz-*N*-metil- α -alanil-OH (**49**) (Esquema 30).



Esquema 30.- *N*-metilación de Cbz-NH- α -alanina-OH.²⁷

Obteniéndose el siguiente espectro de RMN de ¹H de **49**, donde apreciamos la señal del metileno de la *N*-metilación que integra para 3 hidrógenos en 2.89 ppm como una señal simple. Además el espectro de ¹³C nos confirma la presencia del carbono metílico en 30.3 ppm (Figura 16).

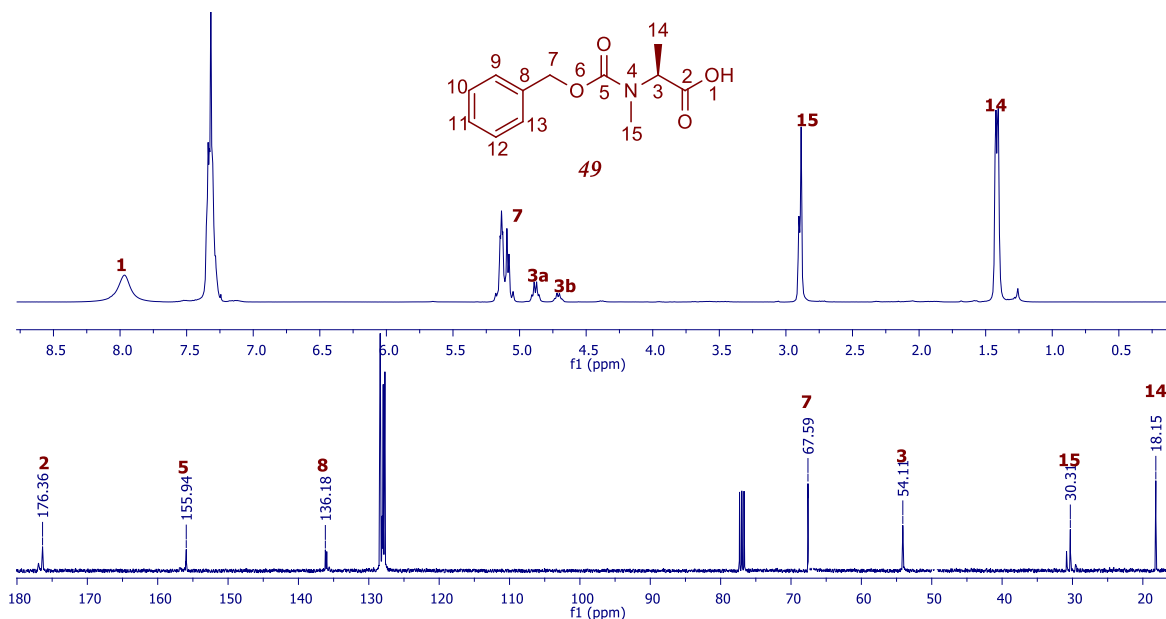
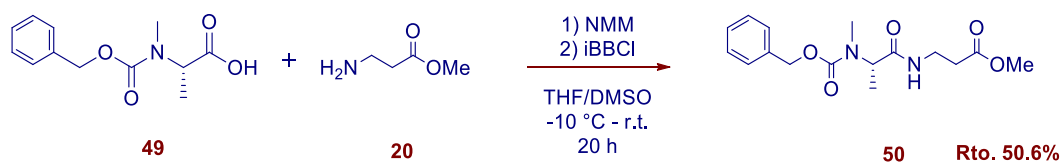


Figura 16.-Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Cbz-*N*-metil- α -alanil-OH (**49**), en CDCl_3

Como siguiente etapa se acopló **49** con el clorhidrato del éster metílico de la β -ala **20**, obteniéndose el dipéptido Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OMe (**50**), como se muestra en el esquema **31**.



Esquema 31.- Acoplamiento vía anhídridos mixtos del dipéptido **50**.

En su espectro de RMN de ^1H del compuesto **50** (Figura **17**) muestra alrededor de 7.36 ppm una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos correspondiente a los protones H-13-17, una señal múltiple ancha en 5.32 ppm correspondiente al protón del grupo amídico H-5. Adicionalmente, tenemos una señal múltiple en 5.11 ppm propia del metileno del grupo protector H-11; en 3.69 ppm se presenta una señal simple que integra para 3 hidrógenos del metilo H-1; en 3.52 ppm se observa una señal múltiple que integra para el protón estereogénico H-7; en 3.37 ppm otra señal *dd* con constantes de acoplamiento $J = 6.7$ y 6.9 Hz, que integran para los dos protones del metileno H-4; además, en 3.06 ppm observamos una señal simple que integra para 3 protones correspondiente al metilo de la *N*-protección H-19; así mismo, en 2.74 ppm se encuentra

el otro metileno de la porción de β -alanina el H-3; y en 1.24 ppm, el grupo *R* de la alanina, los 3 hidrógenos del metilo H-18.

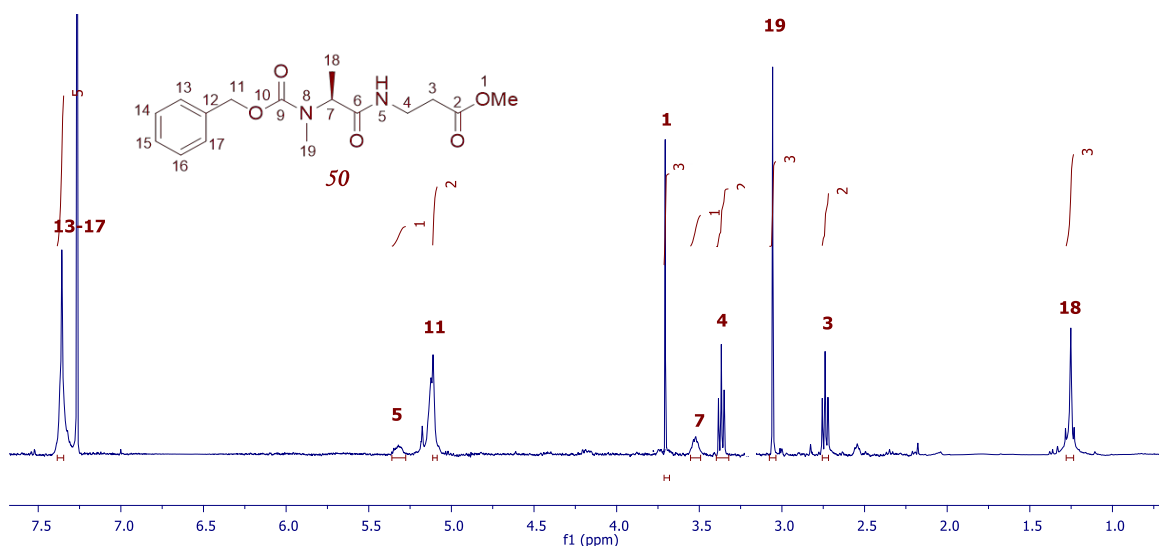


Figura 17.- Espectro de RMN de ^1H del Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OMe (**50**).

Adicionalmente el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **50** (Figura 18) mostró a campo bajo, en 174.3, 170.9 y 140.6 ppm tres señales correspondientes a los carbonilos C-2, C-6 y C-9; en 137.1 ppm tenemos el carbono ipso C-12, mientras que entre 129.5 y 127.1 ppm se observan los carbonos del sistema aromático C-13-17. Hacia campo alto encontramos en 68.6 ppm el carbono metilénico C-11, en 53.3 ppm se observa el carbono estereogénico C-7, además en 48.1 ppm tenemos el carbono metílico C-1. Las señales de 38.9 y 31.7 ppm corresponden a los carbonos C-4 y C-3 de la porción β -alanina; así como en 29.7 y 21.6 ppm se encuentran los metilos C-19 de la *N*-protección y C-18 del grupo *R*.

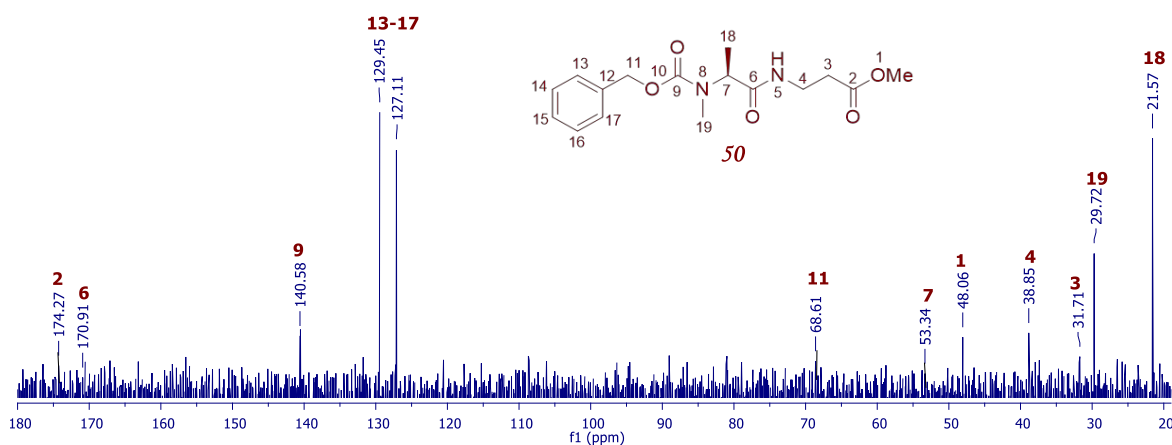
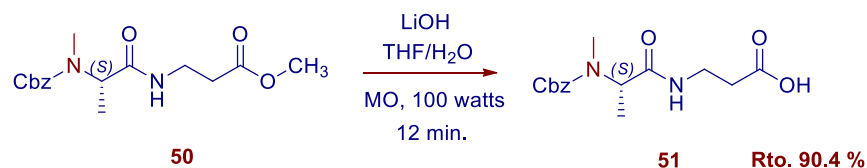


Figura 18.- Espectro de RMN ^{13}C del Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OMe (**50**).



Una vez obtenido el dipéptido **50** como un líquido viscoso amarillo claro, con un rendimiento del 50.63 %, fue utilizado para llevar a cabo la ruta de síntesis **A** anteriormente descrita, bajo las mismas condiciones a las que fueron llevados los α,β -dipéptidos **21-29**, encontrándose como único producto la hidrólisis del compuesto, Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OH (**51**) (Esquema 32).



Esquema 32.- Reacción del dipéptido **50** asistida por microondas.

Los espectros de RMN del compuesto **51** evidencian la desaparición del metilo en 3.06 ppm en el espectro de ^1H y en 48.1 ppm en ^{13}C . Además cabe destacar que las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos siguen presentes en el espectro de ^1H en 7.32 ppm y de 128.3 a 128.2 ppm en ^{13}C , como se muestra en la figura 19.

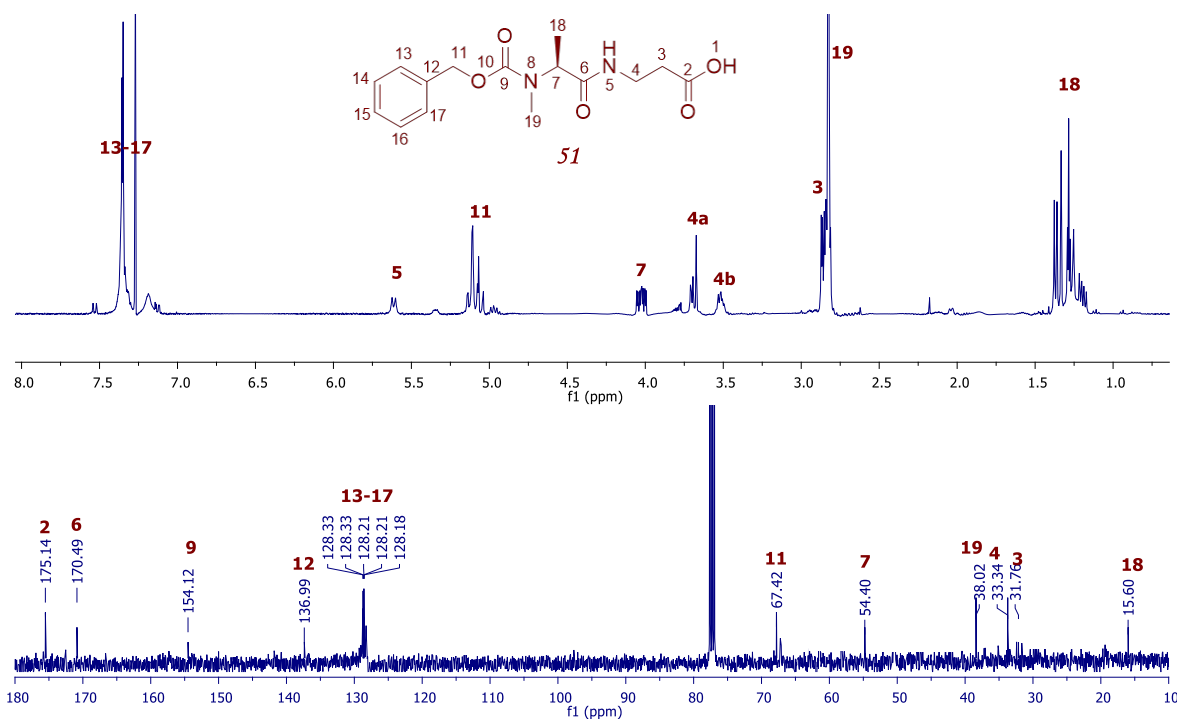
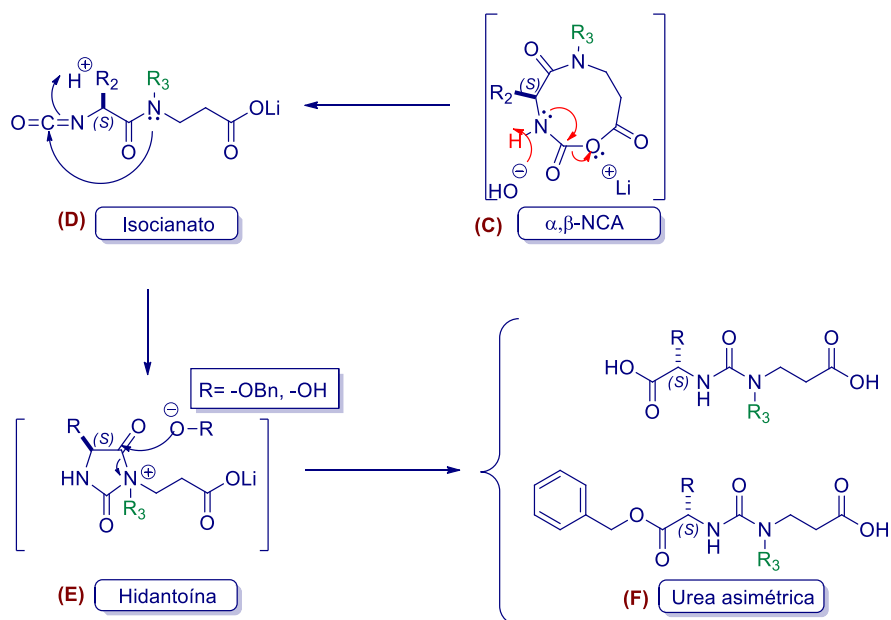


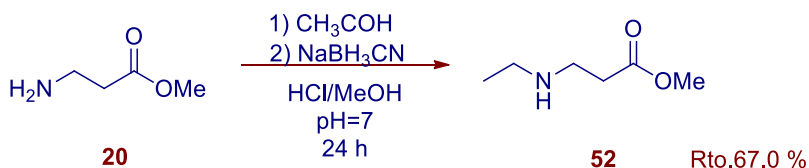
Figura 19.- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OH (**51**), en CDCl_3 .

Ruta B: En esta ruta se propone la alquilación del nitrógeno amídico R_3 , ya que según el mecanismo de apertura del α,β -NCA (Esquema 25), se ve promovido el reordenamiento molecular que permite la formación del aducto de la hidantoína y por efecto de la *N*-alquilación se presenta un nitrógeno cuaternario que facilita la apertura por el alcóxido correspondiente desembocando en la urea asimétrica (Esquema 33).



Esquema 33.- Etapas promovidas por la *N*-alquilación del nitrógeno amídico.

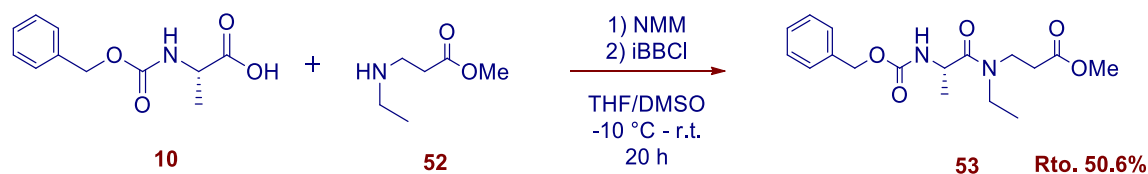
Para obtener la alquilación del nitrógeno amídico se llevó a cabo la *N*-etilación del aminopropionato de metilo (**20**) de acuerdo al esquema 34. El compuesto **20** se hizo reaccionar con acetaldehído en metanol a temperatura ambiente, empleando cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) como agente reductor. El producto **52** se obtuvo en un rendimiento del 67 % como una miel translúcida incolora.



Esquema 34.- *N*-etilación del éster **20**.



A partir de ello se hizo reaccionar el compuesto **52** con Cbz- α -alanina-OH **10** por medio de un acoplamiento vía anhídridos mixtos (Esquema **35**), obteniéndose el dipéptido Cbz-NH- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe (**53**) como se muestra en el espectro de RMN de ^1H (Figura **20**), se observa en 7.33 ppm una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos y corresponde a los hidrógenos aromáticos H-14 a 18, una señal doble de dobles en 5.81 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo NH del carbamato (H-9), así como en 5.09 ppm se observa una señal múltiple que corresponde al metileno del grupo protector H-12. En 4.68 ppm una señal múltiple para el hidrógeno metínico H-8; mientras que en 4.00 ppm y 3.80 ppm se observan dos señales múltiples, que integran para un hidrógeno cada una, correspondientes a H-19a y H-19b respectivamente; en 3.67 ppm se observa una señal simple que corresponde al metilo del éster H-1. Posteriormente se tiene otro conjunto de dos señales múltiples, en 3.20 ppm y 2.84 ppm correspondientes a los protones H-5a y H-5b. En 2.60 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos protones que corresponden al metileno base carbonilo del fragmento β -Ala H-4; así mismo, en 1.32 ppm y 1.19 ppm se observan dos señales múltiples, que integran para tres hidrógenos cada una, la primera correspondiente a los hidrógenos base metilo del fragmento α -Ala H-21, y la segunda a los hidrógenos del metilo H-20.



Esquema 35.- Acoplamiento vía anhídridos mixtos del dipéptido **53**.



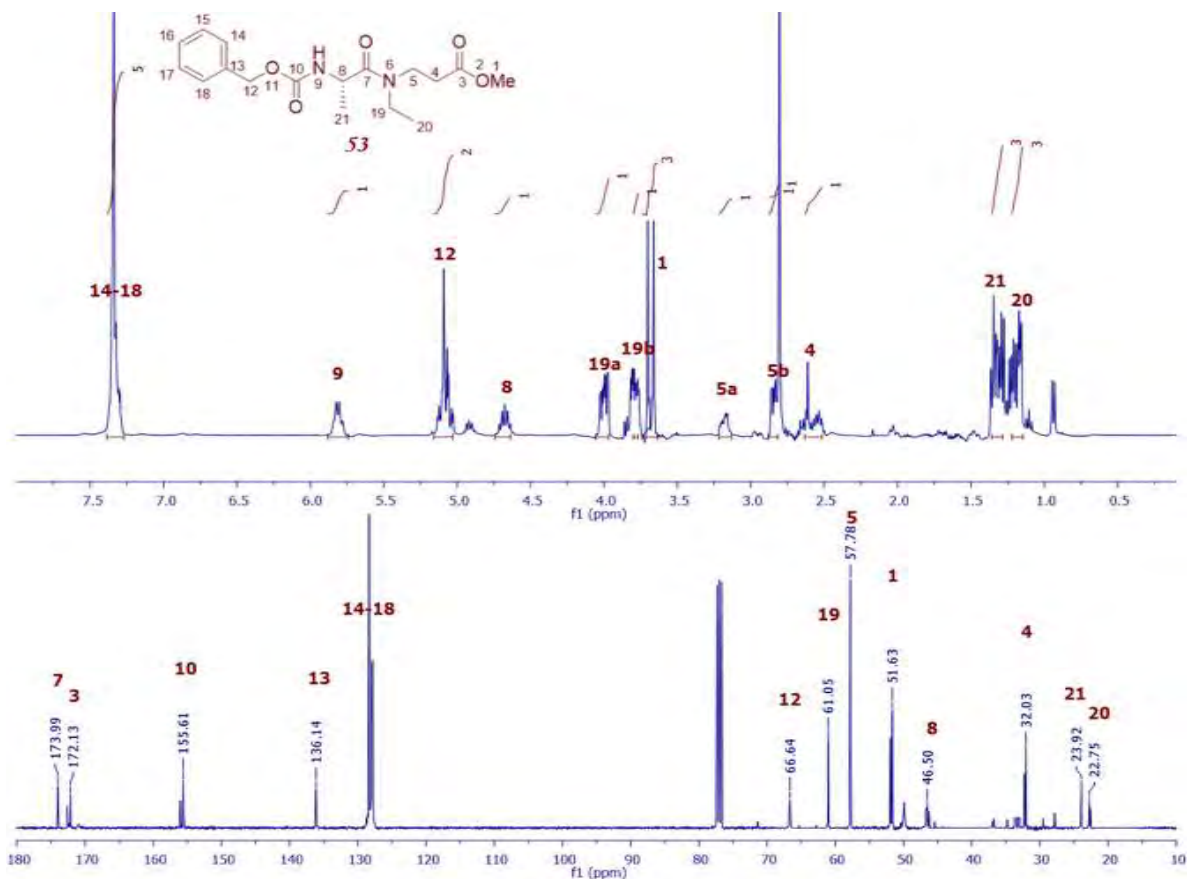
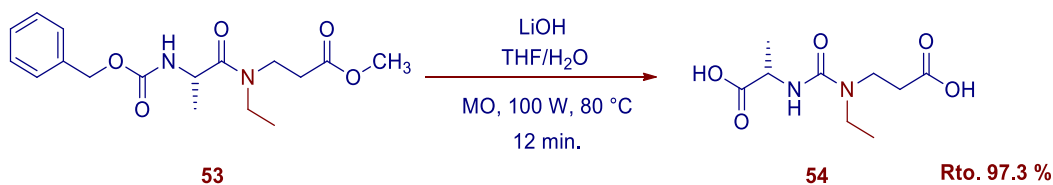


Figura 20.- Espectro de RMN de ^1H del Cbz-NH- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe **53**.

Así mismo el espectro de ^{13}C de **53** nos muestra a campo bajo en 174.0, 172.1 y 155.6 ppm las señales correspondientes a los 3 carbonilos de la molécula C-7, C-3 y C-10 respectivamente. Entre 128.0 y 127.8 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos C-14-18; así mismo en 66.6, 61.1 y 57.8 ppm se encuentran los carbonos metilénicos C-12 del grupo protector, C-19 correspondiente a la porción N-prottegida y C-5 del fragmento de β -alanina. Posteriormente en 51.6 ppm se observa el carbono del éster metílico C-1; en 46.5 ppm el carbono estereogénico C-8. A campo alto se tiene en 32.0 ppm el carbono C-4; así como en 23.9 y 22.8 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos metílicos 21 y 20.

El α,β -dipéptido N-alkilado **53** fue llevado a reacción de hidrólisis básica con LiOH bajo radiación microondas, con las condiciones estándar llevadas a cabo con los α,β -dipéptidos (**21-29**). Esperando que de ser factible el mecanismo propuesto, llevaría a la formación de la urea asimétrica (Esquema **36**).



Esquema 36.- Formación de la urea asimétrica **54** a partir del dipéptido **53**.

Una vez concluida la reacción se llevaron a cabo los lavados correspondientes, logrando un único producto de reacción, que es un precipitado amarillo con un rendimiento del 91%, el cual exhibe escasa solubilidad en disolventes orgánicos. El aumento de polaridad, la afinidad por el agua y las etapas del mecanismo involucradas con el nitrógeno amídico que favorecen la formación y apertura de la hidantoína en medio básico (ver esquema 33) permitieron identificar al producto como la urea asimétrica **54**.

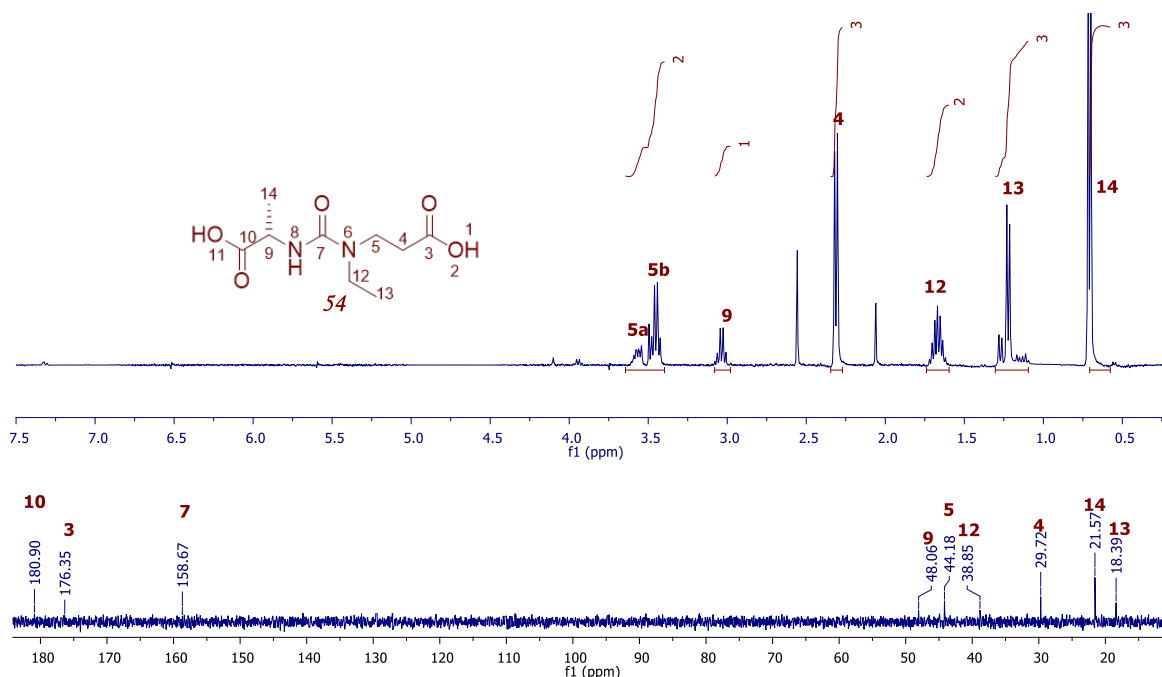
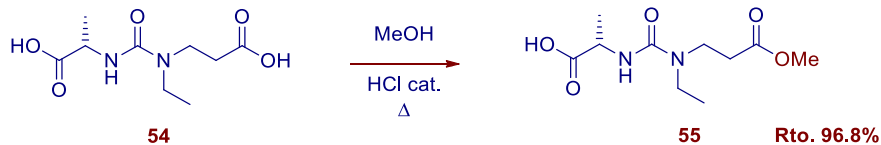


Figura 21.- Espectro de RMN de ^1H de la urea **54**, en D_2O .

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **54** (Figura 21) podemos observar a campo bajo dos señales múltiples en 3.58 y 3.45 ppm correspondientes a los dos hidrógenos 5a y 5b. En 3.03 ppm encontramos una señal múltiple que integra para el hidrógeno del centro estereogénico, mientras que en 2.31 ppm tenemos una señal doble con una constante de acoplamiento $J=7.1$ Hz, que integra para los dos hidrógenos del metileno H-4. Así mismo, en 1.66 ppm se observa una señal múltiple, que integra para los dos hidrógenos del metileno base urea H-12. Posteriormente 1.18 ppm tenemos una señal

múltiple, que integra para los tres hidrógenos del metilo H-13, y finalmente en 0.71 ppm está una señal doble, con una constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz, que integra para los tres hidrógenos correspondientes al metilo del α -aminoácido, H-14. De igual manera se obtuvo el espectro de RMN de ^{13}C de **54** donde se mantienen los tres carbonilos, sin embargo se observa con claridad la eliminación de la porción aromática y el metileno conector.

Para la correcta elucidación estructural y verificación de la molécula propuesta **54** fue necesario llevar a cabo una reacción de esterificación en metanol, a reflujo, con ácido clorhídrico concentrado como catalizador. La reacción fue monitoreada durante 6 horas, hasta que se consumió la materia prima, obteniéndose una miel traslúcida, color amarillo con un rendimiento del 96.8% (Esquema 37).



Esquema 37.- Formación del monoéster metílico **55** a partir de la urea asimétrica **54**.

En el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se observan las señales del éster metílico en 3.66 ppm como una señal simple que integra para 3 hidrógenos, y en 52.0 ppm como C-1 respectivamente (Figura 22).

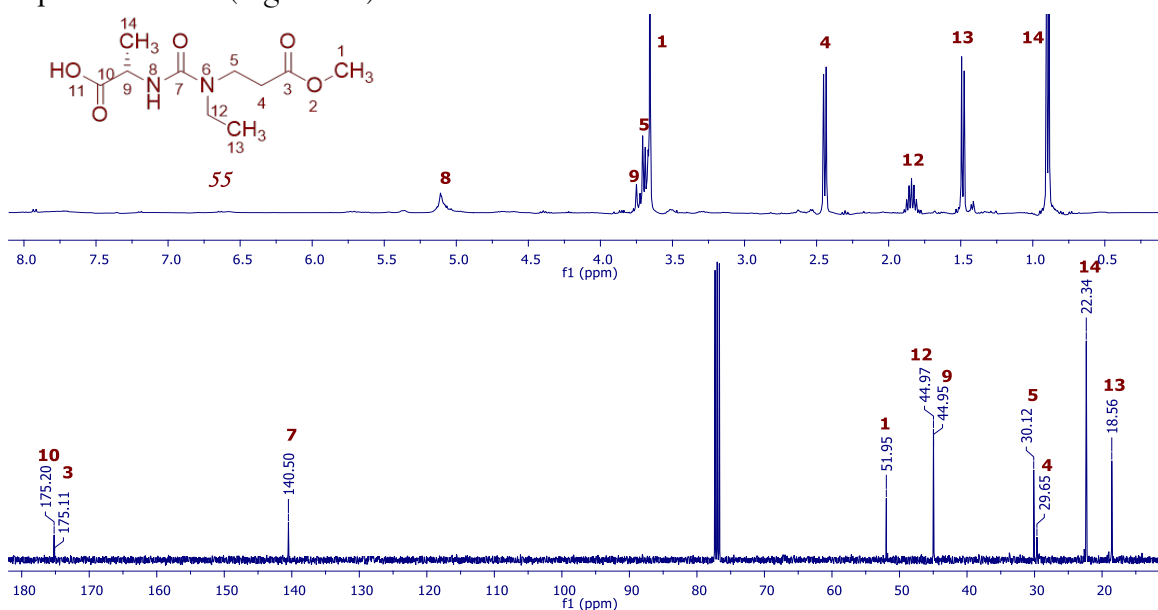
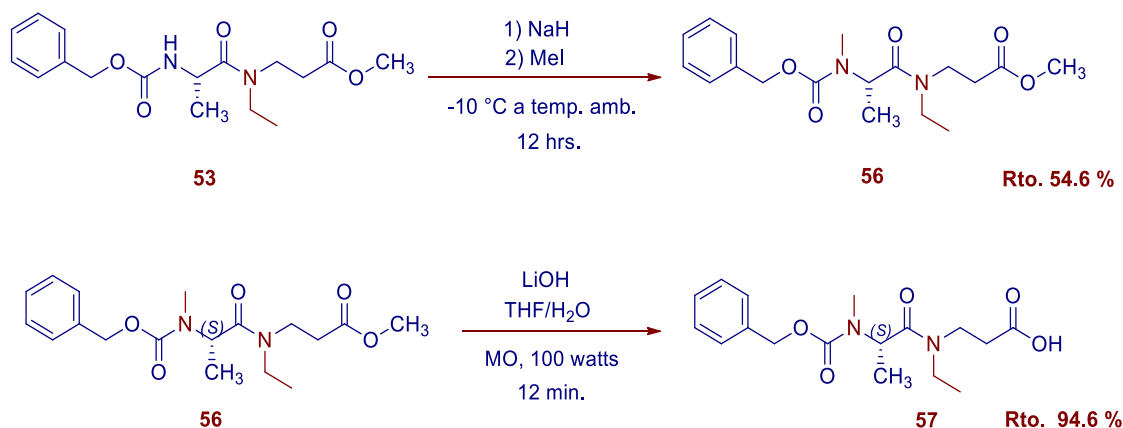


Figura 22.- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la urea (**55**), CDCl_3 .

Gracias a los estudios de RMN fue posible observar la eliminación de la porción aromática y la preservación de los tres carbonilos también en los α,β -dipéptidos *N*-protegidos en el nitrógeno amídico, dando así evidencia de la transformación del dipéptido original; sin embargo, al ser constitutivamente idénticos, ambos cambios se presentan tanto en la formación del α,β -NCA como en la urea asimétrica.

Ruta C: Se basa en la formación de un sustrato dipéptidico *N,N'*-disustituído que al ser protegido en ambos nitrógenos se inclina en mayor medida a la obtención del producto hidrolizado, dada la rigidez proporcionada por los sustituyentes a lo largo del dipéptido. Para su obtención fue necesaria una *N*-alquilación con yoduro de metilo (MeI) del dipéptido **53** para la generación de Cbz-*N*-metil- α -alanil-*N*-etil- β -alanina-OMe (**56**), como se muestra en el esquema **38**.



Esquema 38.- Formación del derivado **56** y su reacción con LiOH en MO.

Posteriormente el péptido **56** fue llevado a reacción de hidrólisis básica con LiOH bajo radiación microondas, con las condiciones a 100 Watts de potencia, obteniéndose el producto hidrolizado Cbz-*N*-metil- α -alanil-*N*-etil- β -alanina-OH (**57**), como se muestra en la figura **23**, donde se observa únicamente la desaparición de las señales del éster de la materia prima **51** en 3.55 ppm (H-1) y 51.82 ppm (C-1).



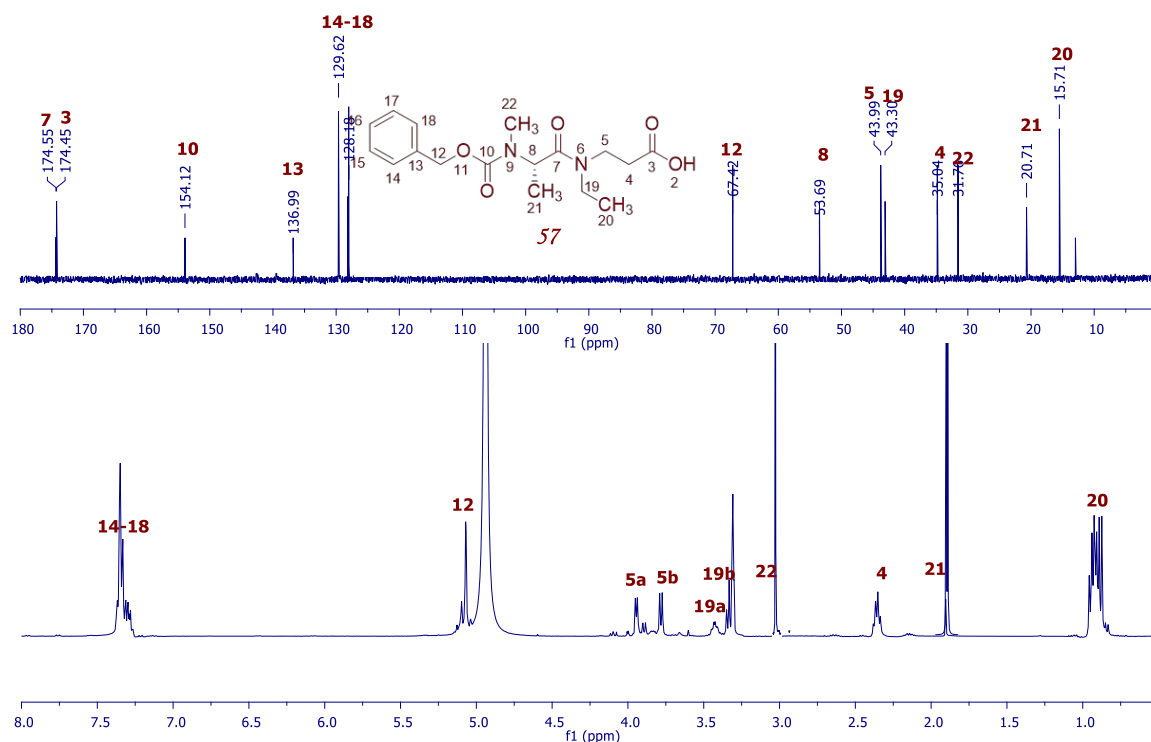


Figura 23.- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del ácido 57, CDCl_3 .

A través de las reacciones A-C con los α,β -dipéptidos *N*-protegidos β -alanil terminales se encontró que la *N*-alquilación otorga efectos distintos dependiendo del nitrógeno sobre el que se encuentre:

- En el nitrógeno amídico, promueve la ciclación del intermediario α,β -NCA y las características del medio lo llevan a la urea asimétrica quiral como producto estable, como se efectúa en la reacción B. Con la formación de ureas a partir de NCA tenemos los beneficios de partir de una conformación heterocíclica lo suficientemente maleable, que debido a su naturaleza pretende la conservación de la configuración de sus centros estereogénicos.
- En el nitrógeno proveniente del carbamato genera un impedimento en la ciclización con lo que no es formado el α,β -NCA y debido a su correlación tampoco lo es la urea.

Corroborando con ello que la apertura del α,β -NCA es realizada por el nitrógeno proveniente del α -aminoácido. (Figura 25)

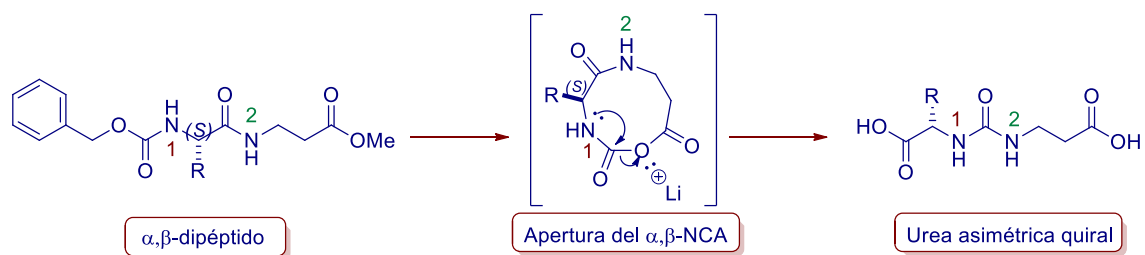
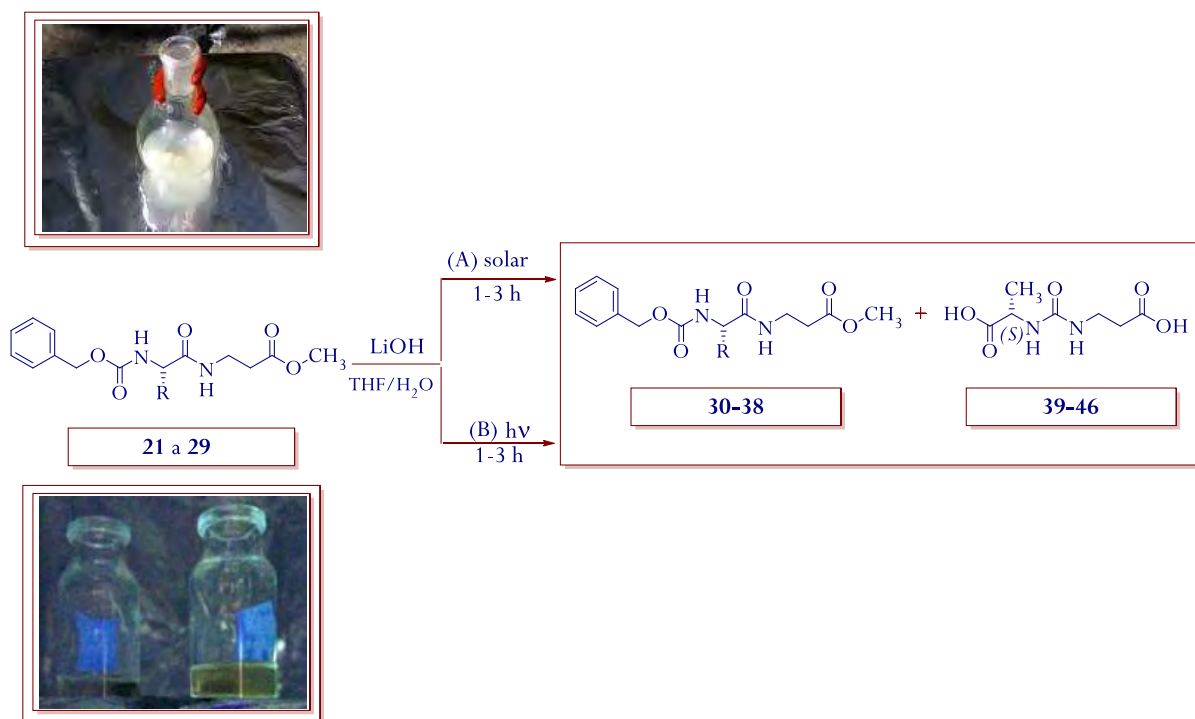


Figura 25.- Nitrógeno que proporciona la apertura del α,β -NCA.

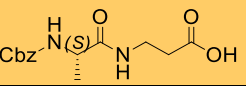
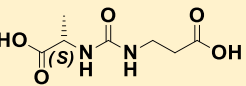
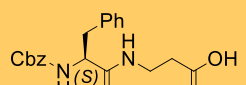
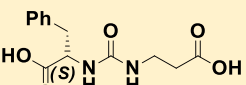
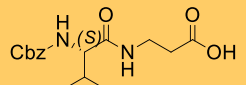
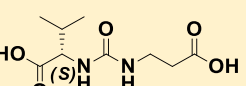
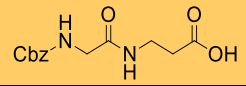
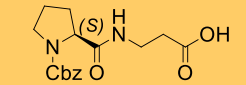
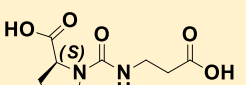
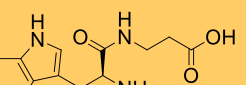
5.3 Evaluación de otras fuentes alternativas de energía

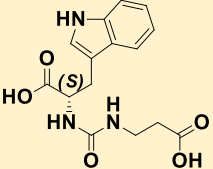
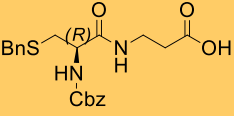
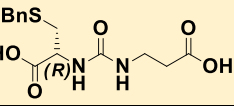
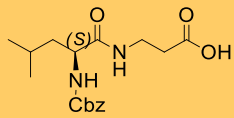
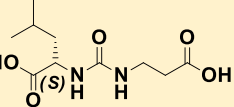
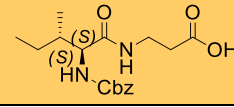
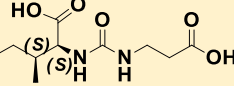
Una vez identificados los productos de reacción de hidrólisis por metodología convencional y radiación microondas se adaptaron las reacciones para su evaluación por medio de la activación con otros tipos de energía no convencional, para lo cual se utilizó radiación ultravioleta y solar (Esquema 39). En la evaluación mediante fotoquímica se colocó el α,β -dipéptido en un matraz provisto de agitación magnética, en una mezcla de disolvente THF/H₂O y en medio básico. La mezcla fue colocada en una parrilla de agitación y fue expuesta directamente a radiación solar hasta desaparición de la materia prima. Por otro lado, se adaptó el mismo procedimiento, pero bajo radiación ultravioleta en una cámara oscura que permitió las condiciones idóneas para la exposición directa a radiación ultravioleta de longitud de onda corta 254 nm, 120 volts, 60 Hz. Los resultados obtenidos se capturaron en la tabla 12 y fueron comparados con los resultados vertidos de las reacciones promovidas por radiación MO y agitación mecánica.



Esquema 39.- Reacción de hidrólisis promovida por radiación solar (A) y ultravioleta (B).

Tabla 12.- Comparación del rendimiento molar en la reacción con LiOH bajo diferentes tipos de fuentes energéticas.

Compuesto	Hidrólisis convencional % Rto.	Radiación MO % Rto.	Radiación ultravioleta % Rto.	Radiación solar % Rto.
30 	92.8	---	64.9	95.6
39 	---	96.0	24.1	---
31 	87.0	15.6	70.1	90.6
40 	---	78.6	19.6	---
32 	90.0	4.2	61.9	89.7
41 	---	91.3	27.7	23.3
33 	76.1	82.0	82.3	77.4
34 	77.6	73.1	84.7	87.7
42 	---	26.0	13.4	---
35 	83.2	63.5	87.3	91.9

43		---	29.9	---	---
36		81.4	54.7	85.9	93.1
44		---	46.4	---	---
37		90.1	5.2	88.9	97.6
45		---	93.6	8.3	---
38		97.0	7.9	68.7	98.2
46		---	84.4	31.3	33.9

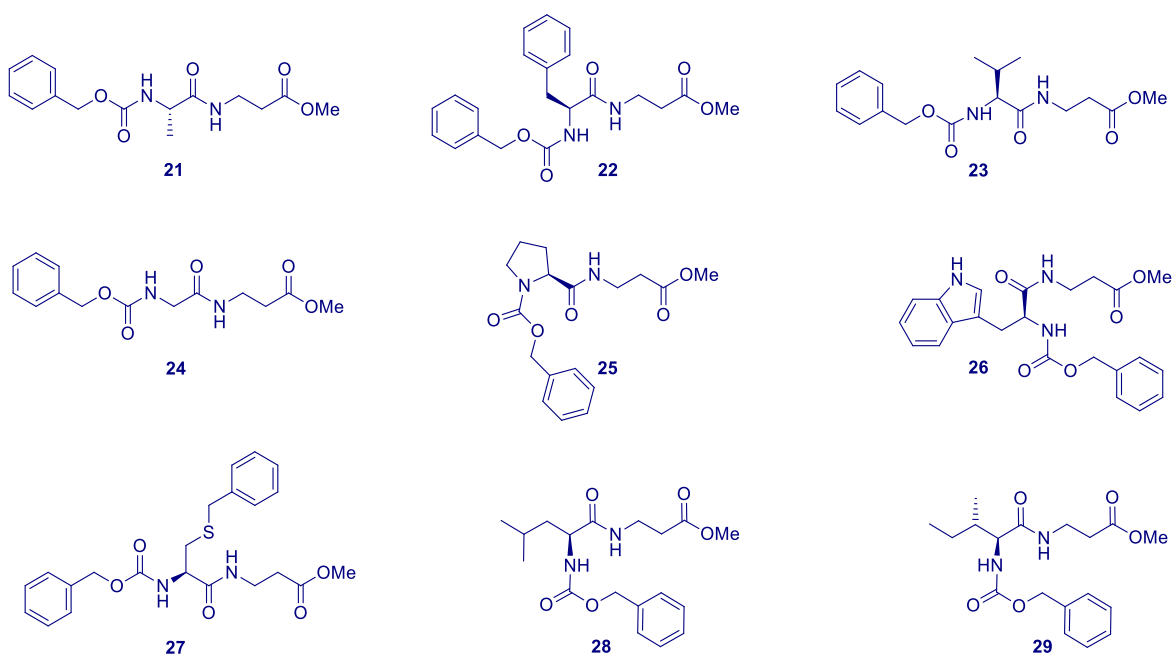
Podemos destacar de los resultados, que en todas las metodologías utilizadas se obtuvo como producto el α,β -dipéptido hidrolizado, con excepción del caso con Cbz- α -Ala- β -Ala-OMe **21** bajo radiación microondas, puesto que el único producto obtenido de dicha reacción fue la Urea **39**. La metodología basada en la utilización de energía microondas fue la más eficiente en términos de tiempo, y los productos más favorecidos por ésta son las ureas asimétricas. A pesar de lograr la formación de ureas por radiación UV y solar su proporción obtenida fue poca, es posible que dicha conversión requiera tiempos más prolongados de exposición a la radiación. Dicha situación se puede predecir del comportamiento de las hidrólisis, ya que en condiciones UV se observa la disminución en el rendimiento del hidrolizado, y ello se debe a que al tener un ambiente controlado y constante comenzó la utilización del hidrolizado para la formación de la urea asimétrica

vía α,β -NCA. En la mayoría de los casos bajo radiación solar es posible observar que los rendimientos en el hidrolizado se mantuvieron o aumentaron con respecto a la metodología convencional, y únicamente los dipéptidos Cbz- α -Val- β -ala-OMe (**23**) y Cbz- α -Ile- β -ala-OMe (**29**) llegaron a formar las ureas asimétricas **41** y **46**.



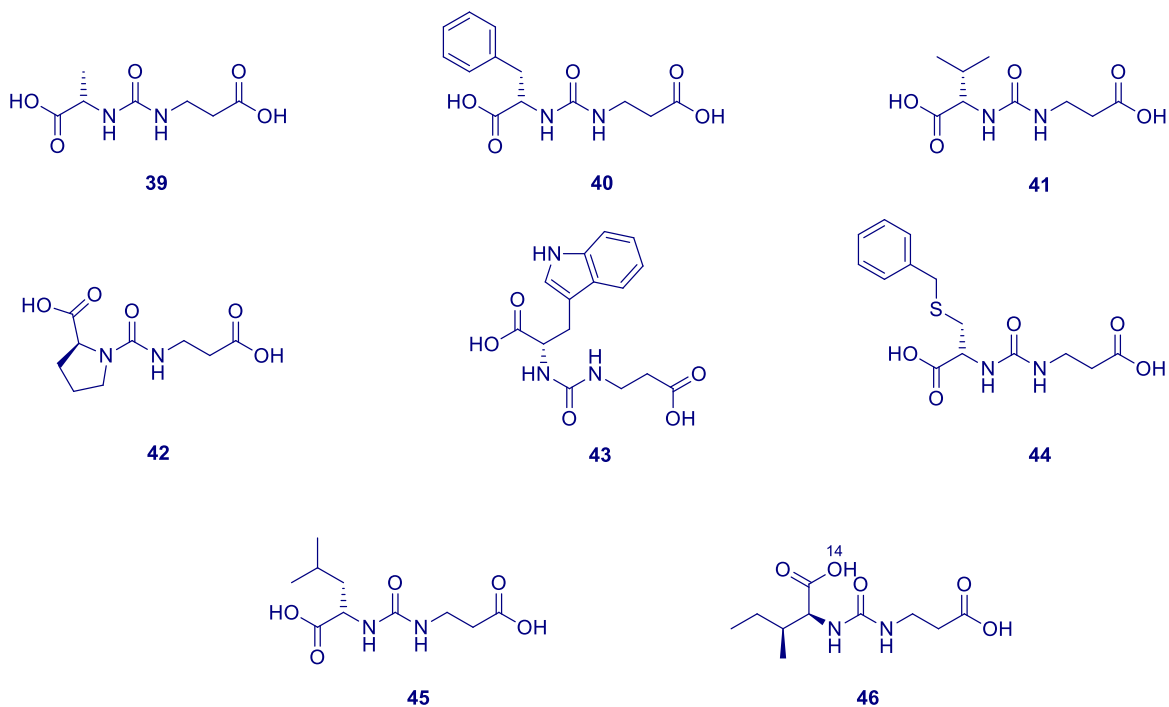
6. Conclusiones

La reacción de acoplamiento intramolecular a partir de los *N*-aminoácidos protegidos **10** a **18** con el clorhidrato de β -alanina-OMe **20** condujo a la formación de los dipéptidos protegidos **21** a **29**. Los dipéptidos protegidos fueron elucidados mediante técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , en una y dos dimensiones, IR y espectrometría de masas.



La radiación microondas favoreció la síntesis en cascada de las ureas asimétricas quirales **39** a **46**, vía α,β -*N*-carboxianhídridos a partir de la reacción de desprotección-ciclación de *N*-Cbz-(*S*)-dipeptidil-metil ésteres β -alanina terminales **21** a **29**, en medio básico, en $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, durante 12 minutos. Siendo esta metodología la que más favorece tanto en economía molecular, como en eficiencia ya que bajo condiciones suaves que evitan el uso de reactivos tóxicos, se promueven tiempos más cortos de reacción, es por dichas razones que la técnica ofrece un método suave y amigable con el ambiente para la generación de ureas asimétricas quirales derivadas de aminoácidos. Las ureas **39** a **46**

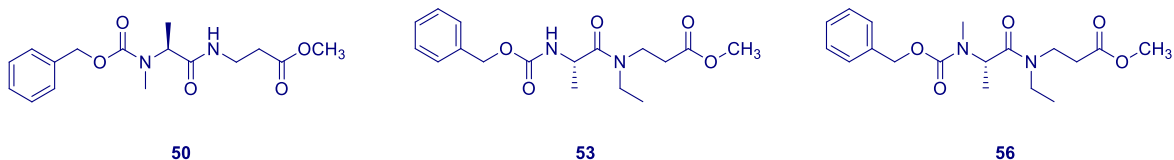
fueron elucidadas mediante técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , en una y dos dimensiones, además de espectrometría de masas.



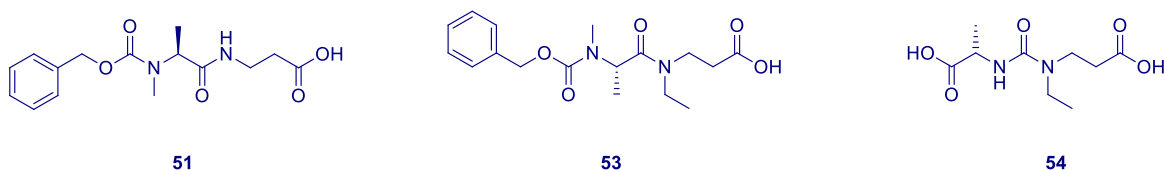
El empleo de radiación ultravioleta como fuente energética alternativa provee la formación de las ureas **39** a **46**; sin embargo, la reacción procede en tiempos más prolongados en comparación de la radiación microondas, además de que los productos mayoritarios bajo ésta metodología son los ácidos **30** a **38**. Por otro lado, el uso de radiación solar lleva a la formación, aunque en rendimientos bajos, de las ureas asimétricas **41** y **46** mientras que se favorecen los productos hidrolizados.

La evaluación de la influencia del extremo β -alanina terminal en los dipéptidos **21** a **29** cobró mayor importancia por la obtención de las ureas; ya que la β -alanina, a diferencia de otros aminoácidos provee de la flexibilidad estructural necesaria para la ciclación y formación de las mismas vía α,β -*N*-carboxianhídridos, de manera análoga a la glicina en α,α -dipéptidos glicil terminales, con la única diferencia de que los α,β -dipéptidos β -alanina terminales no se detienen en la formación del NCA.

De tal manera, fue posible proponer un mecanismo de reacción para la formación de la urea asimétrica quiral. Para su comprobación se requirió la síntesis de bloques dipeptídicos que permitieran una desprotección-ciclación más eficiente y mediante la metodología descrita en la literatura se generaron los α,β -dipéptidos *N*-protegidos **50**, **53** y **56**.



Los dipéptidos **50** y **56** sólo llevaron a la formación de los ácidos **52** y **53** producto de la hidrólisis, destacando únicamente el producto ureido **54** proveniente de la reacción microondas con el α,β -dipéptido **53**, lo que nos lleva a inferir que las *N*-protecciones en la porción del α -aminoácido interfieren estéricamente con la ciclación.



7. Parte Experimental

7.1 - Aspectos Generales

El material de vidrio, cánulas, barras de agitación, etc., empleados en la realización de esta tesis se lavaron perfectamente, enjuagando con alcohol isopropílico (*i*-PrOH) y secado en una estufa a 70 °C por lo menos durante 12 h. Los reactivos de partida fueron adquiridos grado reactivo de la casa comercial Sigma-Aldrich.

Los disolventes utilizados: hexano, acetato de etilo, dicloro metano, metanol, fueron purificados por medio de destilación fraccionada en torre de vigreux. El disolvente utilizado en las reacciones bajo condiciones anhidras fue el tetrahidrofurano (THF), el cual se destiló sobre hidróxido de sodio (NaOH) y posteriormente se secó a reflujo con sodio metálico y benzofenona como indicador de humedad hasta observación de una coloración azul intenso. A continuación, se destiló el disolvente bajo atmósfera de nitrógeno.

El monitoreo de las reacciones se efectuó mediante cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios Merk sílice 60 F₂₅₄ y fueron utilizados como reveladores la luz UV y vapores de yodo. La purificación de compuestos se realizó por medio de cromatografía en columna usando como soporte estacionario gel de sílice de 300-400 Merck.

Las reacciones asistidas por radiación microondas se llevaron a cabo en un reactor CEM Discover Focussed Microwave System.

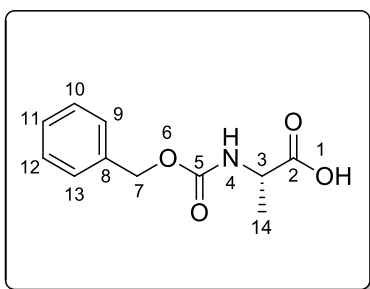
Los puntos de fusión fueron determinados mediante el método de Fischer en un equipo marca EVEL mod. 1237 y no están corregidos.

Las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, HETCOR, COSY, DEPT) se realizaron en equipos Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los disolventes deuterados utilizados para la obtención de los espectros fueron cloroformo (CDCl₃), metanol (CD₃OD), agua (D₂O), y dimetilsulfóxido (DMSO-D₆).



7.2 - *N*-protección de α -aminoácidos con cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl)

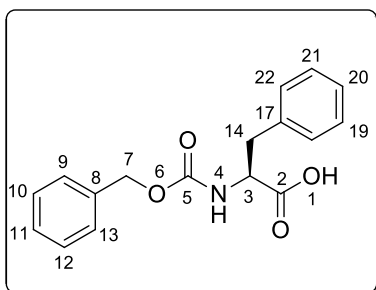
En un matraz balón provisto de agitador magnético y en baño de hielo, se disolvió 1 equivalente de aminoácido en una solución de NaOH_{ac.} 1N. Posteriormente se adicionaron 1.12 equivalentes de cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl). La mezcla se dejó reaccionar por una hora a temperatura de 0°C y toda la noche a temperatura ambiente. El crudo de reacción se lavó, en dos ocasiones, con 30 mL de cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 3. Posteriormente la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 2), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para eliminar humedad, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida en rotavapor. El producto de reacción se purificó mediante recristalización en 9:1 hex/CH₂Cl₂.



7.2.1 Cbz- α -L-Alanina (10)

Siguiendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (11.22 mmol) de α -L-Ala, 40 mL de NaOH 1N y 1.77 mL (12.35 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 2.13 g de producto como un sólido cristalino, blanco, en forma de aguja, con punto de fusión de 64-66 °C y con un rendimiento del 85%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.30 (*m*, 5H, H-9-13), 5.35 (*d*, *J*=6.8 Hz, 1H, H-4), 5.11 (*m*, *J*=12.5 Hz, 2H, H-7), 4.41 (*m*, 1H, H-3), 1.46 (*d*, *J*=7.2 Hz, 3H, H-14).

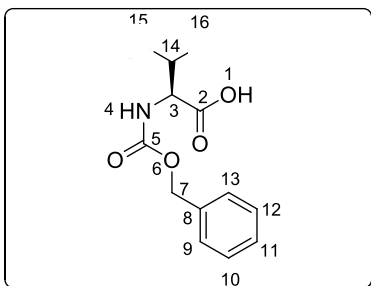


7.2.2 Cbz- α -L-Fenilalanina (11)

Siguiendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (6.05 mmol) de α -L-Fen, 40 mL de NaOH 1N y 0.95 mL (6.66 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.38 g de producto como un sólido blanco de punto de fusión de 100 °C y con un rendimiento del 76%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (*m*, 10H, H-9-13 y H-16-20), 5.17 (*d*, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4), 5.10 (*t*, *J*=12.9 Hz, 2H, H-7), 4.70 (*dd*, *J*=13.9, 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.21 (*dd*, *J*=14.0, 5.6 Hz, 1H, H-14a), 3.11 (*dd*, *J*=14.0, 6.2 Hz, 1H, H-14b).

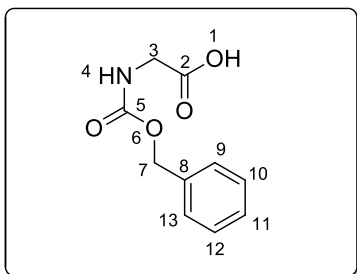




❖ 7.2.3 Cbz- α -L-Valina (12)

Seguendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (8.54 mmol) de α -L-Val, 40 mL de NaOH 1N y 1.34 mL (9.39 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.55 g de producto como un líquido viscoso tipo miel, color amarillo claro, translúcido y con un rendimiento del 72.3%.

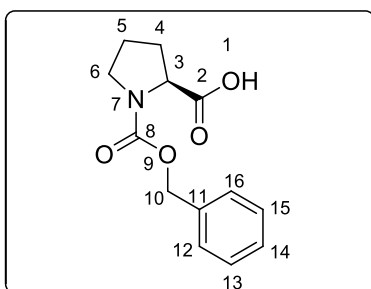
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.18 (*m*, 5H, H-9-13), 5.45 (*d*, $J=9.0$ Hz, 1H, H-4), 5.08 (*t*, 2H, H-7), 4.29 (*dd*, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.23-2.11 (*m*, $J=13.5, 6.8$ Hz, 1H, H-14), 0.96 (*d*, $J=6.84$ Hz, 3H, H-15), 0.88 (*d*, $J=6.85$ Hz, 3H, H-16).



☞ 7.2.4 Cbz- α -Glicina (13)

Seguendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (13.32 mmol) de α -L-Gly, 40 mL de NaOH 1N y 2.13 mL (14.9 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.54 g de producto como un sólido, tipo polvo, blanco, opaco y con un rendimiento del 55.2%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.07 (*m*, 5H, H-9-13), 5.43 (*s*, 1H, H-4), 5.17-5.06 (*m*, 2H, H-7), 3.99 (*d*, $J=5.7$ Hz, 2H, H-13).



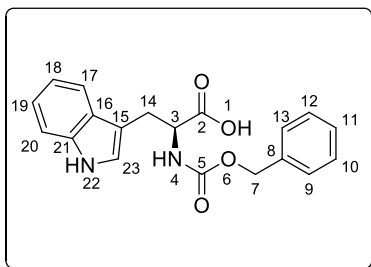
☞ 7.2.5 Cbz- α -L-Prolina (14)

Seguendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (8.69 mmol) de α -L-Pro, 40 mL de NaOH 1N y 1.37 mL (9.55 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.871 g de producto como un sólido cristalino, incoloro, translúcido de punto de fusión de 76-78 °C y con un rendimiento del 86.4%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (*s*, 1H, H-1), 7.49-7.13 (*m*, 5H, H-12-16), 5.09 (*m*, $J=13.0$ Hz, 1H, H-10), 4.47-4.41 (*m*, 1H, H-3a), 4.39-4.34 (*m*, 1H, H-3b), 3.67-3.39 (*m*, 2H, H-6), 2.35-2.04 (*m*, 2H, H-4), 2.04-1.84 (*m*, 2H, H-5).



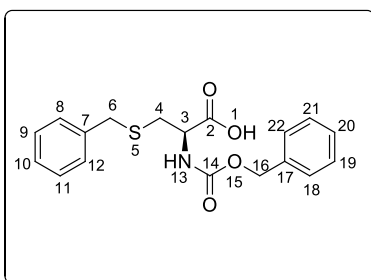
7.2.6 Cbz- α -L-Triptófano (15)



Siguiendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (4.9 mmol) de α -L-Trp 40 mL de NaOH 1N y 0.77 mL (5.4 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.28 g de producto como un sólido blanco de punto de fusión de 124-126°C y con un rendimiento del 77.2%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H, H-1), 7.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H-20), 7.32-7.17 (m, 4H, H-17-20), 7.11 (dd, $J=6.96, 7.69$ Hz, 1H, H-19), 6.99 (dd, $J=7.01, 7.25$ Hz, 1H, H-18), 6.86 (s, 1H, H-17), 5.42 (s, 1H, H-4), 5.04 (d, $J=11.9$ Hz, 1H, H-7a), 4.89 (d, $J=12.2$ Hz, 1H, H-7b), 4.61 (s, 1H, H-3), 3.23 (s, 1H, H-14).

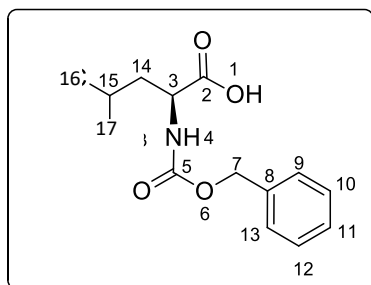
7.2.7 Cbz- α -Cisteína-S-Bn (16)



Siguiendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (4.73 mmol) de α -Cys-S-Bn, 40 mL de NaOH 1N y 0.75 mL (5.2 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.185 g de producto como un sólido amarillento, opaco, de punto de fusión de 96-98 °C y con un rendimiento del 75.1%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H, H-1), 7.38-7.10 (m, 10H, H-8-12, H-18-22), 5.81 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-13), 5.15-4.98 (m, 2H, H-16), 4.51 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, H-3), 3.70-3.54 (m, 2H, H-6), 2.87 (dd, $J=10.2, 5.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.80 (dd, $J=13.8, 5.7$ Hz, 1H, H-4b).

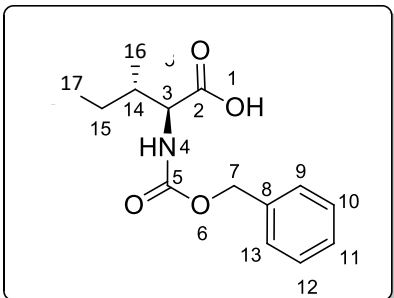
7.2.8 Cbz- α -L-Leucina (17)



Siguiendo el procedimiento general para la *N*-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (7.62 mmol) de α -L-Leu, 40 mL de NaOH 1N y 1.2 mL (8.4 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.66 g de producto como un sólido cristalino, blanco, de punto de fusión de 53-55°C y con un rendimiento del 82 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-6.97 (m, 5H, H-9-13), 5.29-4.63 (m, 2H, H-7), 1.75-1.35 (m, 1H, H-15), 1.27 (dd, $J=13.3$ Hz, 2H, H-14), 0.78 (d, 6H, H-16, H-17).

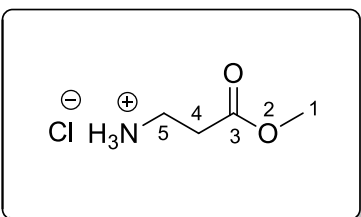




7.2.9 Cbz- α -L-Isoleucina (18)

Seguendo el procedimiento general para la N-protección de aminoácidos, se mezclaron 1g (7.62 mmol) de α -L-Ile, 40 mL de NaOH 1N y 1.2 mL (8.4 mmol) de CbzCl. Se obtuvieron 1.76 g de producto como un sólido cristalino, blanco, brillante, de punto de fusión de 52-54°C y con un rendimiento del 87 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 5H, H-9-13), 5.44 (s, 1H, H-4), 5.08 (2d, $J=24.9$, 12.2 Hz, 2H, H-7), 4.31 (d, 1H, H-3), 1.91 (s, 1H, H-4), 1.43 (m, 1H, H-15a), 1.16 (d, $J=6.1$ Hz, 1H, H-15b), 0.94 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, H-16), 0.89 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, H-17).



7.3 Clorhidrato del éster metílico de β -alanina, β -ala-OMe (20)

En un matraz balón provisto de agitación magnética y en baño de hielo, se adicionó 1 g (11.23 mmol) de β -alanina disuelto en 40 mL de MeOH. Posteriormente se adicionaron lentamente 1.065 mL (1.3 Eq., 0.0146 mmol) de SOCl_2 y se dejó en agitación por 12 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente en el rotavapor, empleando una trampa de hidróxido de sodio (NaOH) para neutralizar los vapores del HCl que se desprenden. Posteriormente se realizaron lavados con un exceso de CH_2Cl_2 con el fin de purificar el éster. Se obtuvieron 1.04g del compuesto en forma de clorhidrato con un rendimiento del 90.2%, como un sólido cristalino ligeramente amarillento, sumamente higroscópico.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.73 (s, 3H, H-1), 3.25 (ddd, $J = 17.4$, 8.2, 4.1 Hz, 2H, H-5), 2.80 (dt, $J = 13.3$, 6.7 Hz, 2H, H-4).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 174.1 (C-3), 52.8 (C-1), 36.6 (C-5), 32.0 (C-4).



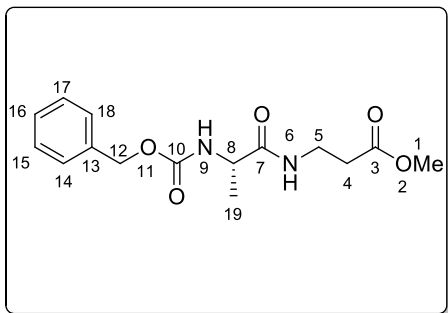
7.4 Acoplamiento de aminoácidos vía anhídridos mixtos

Mezcla A: En un matraz balón provisto de agitación magnética bajo corriente de nitrógeno se adicionó 1 equivalente del amino éster correspondiente disuelto en THF/DMSO a una concentración de 0.2 M. Posteriormente se adicionaron 1.2 equivalentes de NMM. La mezcla de reacción se dejó reaccionar por un periodo de 1 h a temperatura ambiente en condiciones anhidras.

Mezcla B: En un matraz balón de 3 bocas provisto de dos embudos de adición, bajo agitación magnética y corriente de nitrógeno, se colocaron 1 equivalente del aminoácido *N*-protegido disuelto en THF a una concentración 0.2 M. La solución se enfrió a -10°C (baño de hielo húmedo y cloruro de sodio). Una vez enfriada la solución se adicionaron 1.2 equivalentes de NMM y se dejó en agitación por un periodo de 5 minutos. Transcurrido el tiempo, se adicionaron lentamente 1.2 equivalentes de *i*-BBCl disueltos en THF. La mezcla se dejó reaccionar por un periodo de 20 minutos.

Posteriormente se adicionó gota a gota la mezcla **A** al matraz que contenía la mezcla **B**. La mezcla resultante se agitó por una hora más a -10°C y dejando subir la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente, para después dejar reaccionar toda la noche.

Transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor, posteriormente se extrajo con AcOEt y se lavó con HCl al 10%, H₂O, solución saturada de NaHCO₃, H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y finalmente se concentró en el rotavapor. El producto de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, empleando gel de sílice 300-400 como fase estacionaria y mezclas de disolventes compuestas de hex, AcOEt, MeOH y CH₂Cl₂ como fase móvil.



7.4.1 Cbz- α -Alanil- β -alanina-OMe (21)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.5 g (2.24 mmol) de Cbz- α -ala-OH (**10**) disueltos en 11.2 mL de THF. Enseguida se adicionaron 0.3 mL (2.7 mmol) de NMM, 0.35 mL (2.7 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de la



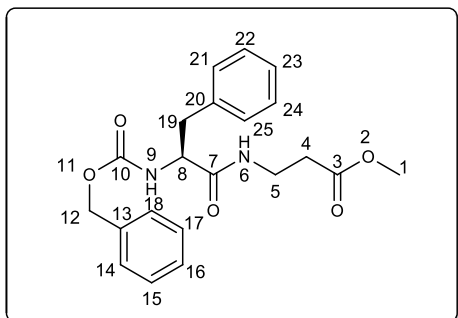
mezcla formada por 0.313 g (2.24 mmol) de éster metílico de **20**, 0.3 mL (2.7 mmol) de NMM, 9.2 mL de THF y 2 mL de DMSO. El producto **21** se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando como eluente una mezcla 7:3 hex/AcOEt. Posteriormente se recristalizó en un mezcla 9:1 hex/CH₂Cl₂, se obtuvo 0.59 g de un sólido cristalino en forma de aguja, color blanco brillante, con un rendimiento del 85.8 % y un punto de fusión de 70-72 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H, H-14-18), 6.79 (s, 1H, H-6), 5.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-9), 5.10 (m, 2H, H-12), 4.22 (m, 1H, H-8), 3.67 (s, 3H, H-1), 3.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-5), 2.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H, H-4), 1.35 (d, J = 13 Hz, 3H, H-19).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C-3), 172.5 (C-7), 155.9 (C-10), 136.1 (C-13), 128.4 (C-14-18), 66.9 (C-12), 51.7 (C-1), 50.4 (C-8), 34.9 (C-5), 33.5 (C-4), 18.6 (C-19).

IR (KBr, cm⁻¹) (%T): ν_{NH}=3360.19, 3288.54, ν_{CO-OR}=1732.20, ν_{C=O}=1690.34, ν_{O-CO-NH}=1658.37, ν_{H₂C=CH₂Ar}=1531.50.

EM (EI) m/z (70 eV) = 309.26 [M]+1



7.4.2 Cbz-α-Fenilalanil-β-alanina-OMe (**22**)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.5 g (1.67 mmol) de Cbz-α-Phe-OH (**11**) disueltos en 8.35 mL de THF. Se adicionaron 0.22 mL (2.0 mmol) de NMM, 0.26 mL (2.0 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF, seguido de la adición de la mezcla formada por 0.233 g (1.67 mmol) de **20**, 0.22 mL (2.0 mmol) de NMM, 6.35 mL de THF y 2 mL de DMSO. El producto **22** se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando como eluente una mezcla 7:3 hex/AcOEt. Posteriormente se recristalizó en un mezcla 9:1 hex/CH₂Cl₂, se obtuvo 0.42 g de un sólido cristalino, en forma de aguja, blancos, opacos, con un rendimiento del 65.7 % y un punto de fusión de 106-108 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 10H, H-14-18 y H-21-25), 6.39 (s, 1H, H-6), 5.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-9), 5.06 (m, 2H, H-12), 4.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 3.62 (s, 3H, H-1), 3.45 (m, 1H, H-5a), 3.33 (td, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H, H-5b), 3.08 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H, H-19a), 2.99 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, 1H, H-19b), 2.41 (dt, 1H, H-4a), 2.32 (dt, J = 17.2, 7.6, 5.1 Hz, 1H, H-4b).

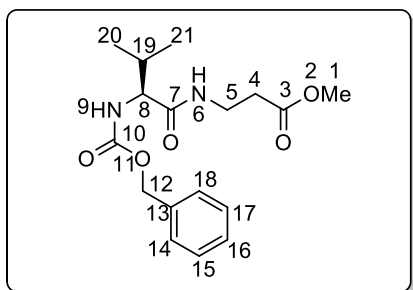


^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C-3), 170.7 (C-7), 155.76 (C-10), 136.3 (C-13), 136.1 (C-20), 128.6-128.1 (C-14-18, C-21-25), 66.9 (C-12), 51.7 (C-1), 38.8 (C-19), 34.6 (C-5), 33.4 (C-4).

IR (KBr, cm^{-1}) (%T): ν_{NH} =3292.47, $\nu_{\text{CO-OH}}$ =2952.69, $\nu_{\text{CO-OR}}$ =1731.78, $\nu_{\text{C=O}}$ =1691.56, $\nu_{\text{O-CO-NH}}$ =1644.30, $\nu_{\text{H}_2\text{C=CH}_2\text{Ar}}$ =1536.88.

EM (EI) m/z (70 eV) = 384.12 [M]⁺

7.4.3 Cbz- α -Valin- β -alanina-OMe (23)



De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.5 g (1.97 mmol) de Cbz- α -Val-OH (12) disueltos en 9.85 mL de THF. Se adicionaron 0.24 mL (2.15 mmol) de NMM, 0.244 mL (1.88 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de la mezcla formada por 0.25g (1.8 mmol) de **20**, 0.39 mL (3.6 mmol) de

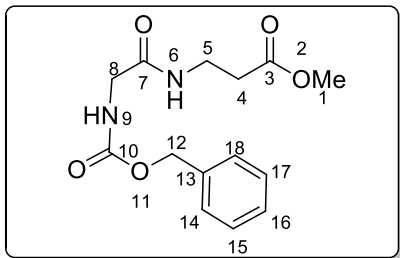
NMM, 9 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH_2Cl_2 /hex, se obtuvo 0.55 g de un sólido, tipo polvo, blanco, opaco, con un rendimiento del 82.1 % y un punto de fusión de 115-117 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (*m*, 5H, H-14-18), 6.77 (*s*, 1H, H-6), 5.63 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9), 5.09 (*dd*, $J = 5.4, 12.3$ Hz, 2H, H-12), 3.99 (*dd*, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H, H-8), 3.68 (*s*, 1H, H-1), 3.55 (*m*, 1H, H-5a), 3.46 (*m*, 1H, H-5b), 2.54 (*t*, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-4), 2.07 (*m*, 1H, H-19), 0.94 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-20), 0.90 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-21).

^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C-3), 171.3 (C-7), 156.3 (C-10), 136.2 (C-1), 128.4-127.9 (C-14-18), 66.9 (C-12), 60.3 (C-8), 51.7 (C-1), 34.9 (C-5), 33.6 (C-4), 31.1 (C-19), 19.1 (C-20), 17.7 (C-21).

IR (KBr, cm^{-1}) (%T): ν_{NH} =3292.22, $\nu_{\text{CO-OR}}$ =1731.32, $\nu_{\text{C=O}}$ =1682.53, $\nu_{\text{O-CO-NH}}$ =1641.73, $\nu_{\text{H}_2\text{C=CH}_2\text{Ar}}$ =1536.87

EM (EI) m/z (70 eV) = 336.11 [M]⁺



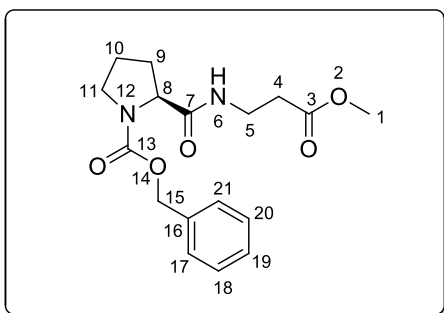
7.4.4 Cbz- α -Glicil- β -alanina-OMe (24)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.55 g (2.63 mmol) de Cbz- α -Gli-OH (**13**) disueltos en 13.15 mL de THF. Se adicionaron 0.315 mL (2.87 mmol) de NMM, 0.326 mL (2.51 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de la mezcla formada por 0.335 g (2.4 mmol) de éster metílico de la β -Ala, 0.725 mL (4.78 mmol) de NMM, 12 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH₂Cl₂/hex, se obtuvieron 0.598g de un líquido viscoso, incoloro, traslúcido, con un rendimiento del 77.3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (*m*, 5H, H-14-18), 5.59 (*s*, 1H, H-9), 5.41 (*s*, 1H, H-6), 5.13 (*dd*, *J* = 9.72, 12.3 Hz, 2H, H-12), 3.99 (*dd*, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H, H-8a), 3.90 (*dd*, *J* = 6.22, 6.23 Hz, 1H, H-8b), 3.74 (*s*, 3H, H-1), 3.43 (*dd*, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 2H, H-5), 2.56 (*t*, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-4).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C-3), 170.6 (C-7), 156.4 (C-10), 136.0 (C-13), 128.5–127.8 (C-14-18), 67.0 (C-12), 52.2 (C-1), 42.5 (C-8), 36.2 (C-5), 34.1 (C-4).

EM (EI) *m/z* (70 eV) = 294.15 [M]⁺



7.4.5 Cbz- α -Prolin- β -alanina-OMe (25)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.55 g (2.2 mmol) de Cbz- α -Pro-OH (**14**) disueltos en 11 mL de THF. Se adicionaron 0.265 mL (2.4 mmol) de NMM, 0.27 mL (2.1 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de la mezcla formada por 0.28 g (2.0 mmol) de **20**, 0.44 mL (4.0 mmol) de NMM, 10 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH₂Cl₂/hex, se obtuvieron 0.665 g de un sólido cristalino, incoloro, traslúcido, con un rendimiento del 90.2 % y un punto de fusión de 121-124 °C.

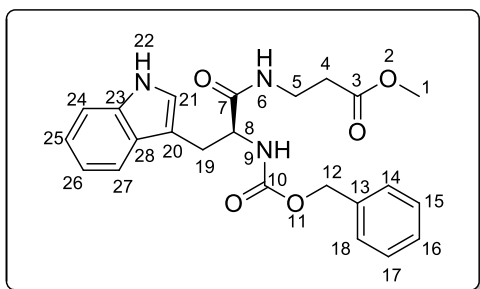
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (*m*, 5H, H-17-21), 7.08 (*s*, 1H, H-6), 5.10 (*dd*, *J* = 22.4, 14.6 Hz, 2H, H-15), 4.30 (*s*, 1H, H-8), 3.83 (*m*, 2H, H-10), 3.70 (*s*, 3H, H-1), 3.66 (*m*, 2H, H-5), 3.48 (*m*, 2H, H-11), 2.55 (*d*, *J* = 9.07 Hz, 1H, H-4a), 2.41 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4b), 2.18 (*m*, 1H, H-9a), 1.93 (*m*, 1H, H-9b).



^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 175.2 (C-3), 172.6 (C-7), 155.9 (C-13), 140.8 (C-16), 128.1-126.9 (C-17-21), 67.6 (C-12), 65.1 (C-1), 60.9 (C-8), 47.0 (C-19), 34.9 (C-5), 33.3 (C-4), 31.2 (C-9), 29.6 (C-10).

IR(KBr, cm^{-1}) (%T): $\nu_{\text{HN-C=O}}$ =2924.24, $\nu_{\text{CO-OH}}$ =2854.63, $\nu_{\text{CO-OR}}$ =1740.33.

EM (EI) m/z (70 eV) = 332.22 [M]+2



7.4.6 Cbz- α -Tryptofanil- β -alanina-OMe (26)

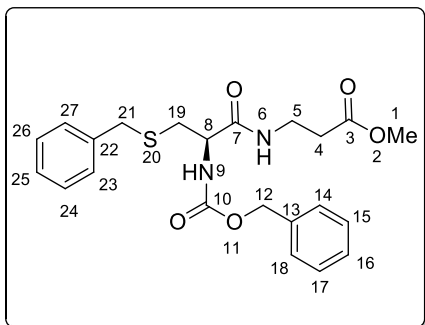
De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.55 g (1.63 mmol) de Cbz- α -Trp-OH (15) disueltos en 8.12 mL de THF. Se adicionaron 0.195 mL (1.77 mmol) de NMM, 0.2 mL (1.55 mmol) de *i*-BBOCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, la mezcla formada por 0.21 g (1.48 mmol) de **20**, 0.325 mL (2.95 mmol) de NMM, 7.4 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH_2Cl_2 /hex, se obtuvieron 0.466 g de un sólido, tipo polvo, color ámbar, opaco, con un rendimiento del 67.7 % y un punto de fusión de 142-144 $^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (*s*, 1H, H-22), 7.60 (*d*, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-27), 7.37 – 7.24 (*m*, 6H, H-14-18, H-24), 7.16 (*t*, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-25), 7.07 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-24), 6.95 (*s*, 1H, H-21), 6.32 (*s*, 1H, H-6), 5.65 (*s*, 1H, H-9), 5.07 (*t*, 2H, H-12), 4.45 (*d*, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-8), 3.52 (*s*, 3H, H-1), 3.36 (*td*, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1H, H-5a), 3.24 (*dt*, $J = 12.8, 5.9$ Hz, 1H, H-5b), 3.13 (*dd*, $J = 14.4, 7.7$ Hz, 2H, H-19), 2.28 (*dt*, $J = 16.8, 5.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.16 (*ddd*, $J = 17.9, 13.7, 7.5$ Hz, 1H, H-4b).

^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C-3), 171.4 (C-7), 155.9 (C-10), 136.1 (C-13), 128.4-127.2 (C-14-18), 123.1 (C-21), 122.0 (C-25), 119.5 (C-26), 118.6 (C-27), 111.2 (C-24), 110.1 (C-23), 66.9 (C-12), 55.6 (C-8), 51.6 (C-1), 34.7 (C-5), 33.3 (C-4), 28.6 (C-19).

IR(KBr, cm^{-1}) (%T): ν_{NH} =3390.85, 3290.82, $\nu_{\text{CO-OR}}$ =1723.19, $\nu_{\text{O-CO-NH}}$ =1648.75, $\nu_{\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Ar}}$ =1532.36.

EM (EI) m/z (70 eV) = 423.30 [M]+



7.4.7 Cbz- α -Cistein- β -alanina-OMe (27)

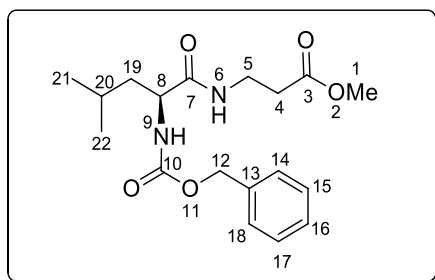
De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.55 g (1.65 mmol) de Cbz- α -Cys-S-Bn-OH (**16**) disueltos en 8.25 mL de THF. Enseguida se adicionaron 0.2 mL (1.8 mmol) de NMM, 0.2 mL (1.57 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, y la mezcla formada por 0.21 g (1.5 mmol) de **20**, 0.33 mL (3 mmol) de NMM, 7.5 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH₂Cl₂/hex, se obtuvo 0.434 g de un líquido viscoso, color amarillo claro, opaco, con un rendimiento del 67.2%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (*m*, 10H, H-14-18, H-23-27), 6.71 (*s*, 1H, H-6), 5.59 (*s*, 1H, H-9), 5.12 (*m*, 2H, H-12), 4.22 (*s*, 1H, H-8), 3.72 (*dd*, *J* = 17.4, 7.9 Hz, 2H, H-21), 3.68 (*s*, 3H, H-1), 3.72 (*dd*, *J* = 7.86, 17.44 Hz, 2H, H-21), 3.53 (*m*, 2H, H-5), 2.74 (*m*, 2H, H-19), 2.53 (*t*, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-4).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C-3), 170.1 (C-7), 155.7 (C-10), 137.8 (C-13), 136.0 (C-22), 128.9-127.3 (C-14-18, C-23-27), 67.2 (C-12), 54.1 (C-8), 51.9 (C-1), 36.6 (C-21), 35.0 (C-5), 33.9 (C-19), 33.6 (C-4).

IR(KBr, cm⁻¹) (%T): ν_{NH} = 3295.00, $\nu_{\text{CO-OR}}$ = 1728.45, $\nu_{\text{O-CO-NH}}$ = 1643.40, $\nu_{\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Ar}}$ = 1535.58.

EM (EI) *m/z* (70 eV) = 431.00 [M]+1



7.4.8 Cbz- α -Leucin- β -alanina-OMe (28)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.56 g (2.1 mmol) de Cbz- α -Leu-OH (**17**) disueltos en 10.5 mL de THF. Se adicionaron 0.24 mL (2.26 mmol) de NMM, 0.26 mL (1.98 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, y la mezcla formada por 0.26 g (1.88 mmol) de **20**, 0.41 mL (3.76 mmol) de NMM, 9.4 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla CH₂Cl₂/hex, se obtuvo 0.365 g de un líquido viscoso, incoloro, translúcido, con un rendimiento del 55.2 % y un punto de fusión de 126-127 °C.

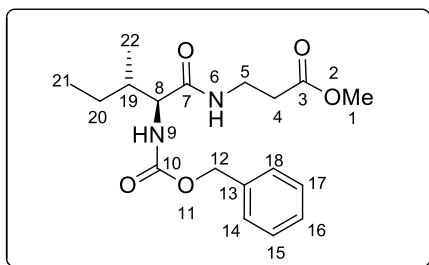


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.25 (*m*, 5H, H-14-18), 6.99 (*s*, 1H, H-6), 5.75 (*d*, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-9), 5.18 – 5.02 (*m*, 2H, H-12), 4.25 – 4.15 (*m*, 1H, H-8), 3.66 (*s*, 3H, H-1), 3.49 (*m*, 2H, H-5), 2.52 (*t*, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-4), 1.77 – 1.56 (*m*, 1H, H-20), 1.56 – 1.42 (*m*, 2H, H-19), 0.93 (*dd*, $J = 17.4, 7.0$ Hz, 6H, H-21, 22).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (C-3), 172.6 (C-7), 156.2 (C-10), 136.1 (C-13), 128.0-127.9 (C-14-18), 66.8 (C-12), 53.4 (C-8), 51.7 (C-1), 41.4 (C-19), 34.9 (C-5), 33.5 (C-4), 24.6 (C-20), 22.7 (C-21), 21.9 (C-22).

$\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$ (%T): $\nu_{\text{NH}} = 3258.42$, $\nu_{\text{CO-OH}} = 2955.98$, $\nu_{\text{CO-OR}} = 1735.80$, $\nu_{\text{O-CO-NH}} = 1647.56$, $\nu_{\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Ar}} = 1536.41$.

$\text{EM}(\text{EI}) m/z$ (70 eV) = 352.66 [M]+2



7.4.9 Cbz- α -Isoleucin- β -alanina-OMe (29)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento, se colocaron 0.56 g (2.1mmol) de Cbz- α -Ile-OH (18) disueltos en 10.5 mL de THF. Se adicionaron 0.24 mL (2.26 mmol) de NMM, 0.26 mL (1.98 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, y la mezcla formada por 0.262 g (1.88 mmol) de **20**, 0.41 mL (3.76 mmol) de NMM, 9.4 mL de THF y 2 mL de DMSO. Después de la purificación por recristalización en un mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$, se obtuvo 0.582 g de un sólido, tipo polvo, blanco, opaco, con un rendimiento del 88.2 % y un punto de fusión de 126-127 °C.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (*m*, 5H, H-14-18), 6.61 (*s*, 1H, H-6), 5.49 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-9), 5.17 – 5.02 (*m*, 2H, H-12), 4.04 – 3.93 (*m*, 1H, H-8), 3.68 (*s*, 3H, H-1), 3.60 – 3.39 (*m*, 2H, H-5), 2.54 (*t*, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-4), 1.84 (*ddd*, $J = 16.3, 8.3, 5.1$ Hz, 1H, H-19), 1.53 – 1.38 (*m*, 1H, H-20a), 1.18 – 1.01 (*m*, 1H, H-20b), 0.97 – 0.77 (*m*, 6H, H-21, H-22).

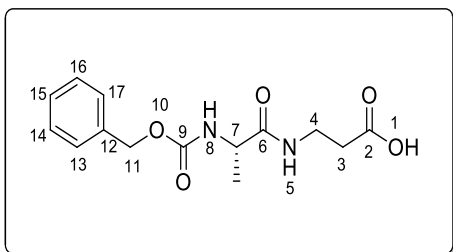
$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 172.8 (C-3), 171.2 (C-7), 156.3 (C-10), 136.2 (C-13), 128.5-128.0 (C-14-18), 66.9 (C-12), 59.6 (C-8), 51.8 (C-1), 37.4 (C-19), 34.9 (C-5), 33.6 (C-4), 24.7 (C-20), 15.4 (C-22), 11.3 (C-21).

$\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$ (%T): $\nu_{\text{NH}} = 3282.41$, $\nu_{\text{CO-OH}} = 2959.76$, $\nu_{\text{CO-OR}} = 1733.10$, $\nu_{\text{C=O}} = 1686.29$, $\nu_{\text{O-CO-NH}} = 1642.81$, $\nu_{\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Ar}} = 1535.87$.

7.5 - O-desprotección de α , β -dipéptidos β -alanina terminales por hidrólisis básica

En un matraz balón provisto de agitación magnética, se adicionaron los ésteres metílicos de los Cbz- α , β -dipéptidos correspondientes y se disolvieron en 2 mL de una mezcla de THF/H₂O (1:1), posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de LiOH.H₂O. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, siendo monitoreada por cromatografía de capa fina (TLC) durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se acidificó con HCl al 10% a un pH de 4, posteriormente se extrajo con AcOEt, se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en el rotavapor a presión reducida.

7.5.1 Cbz- α -Alanil- β -alanina-OH (30)

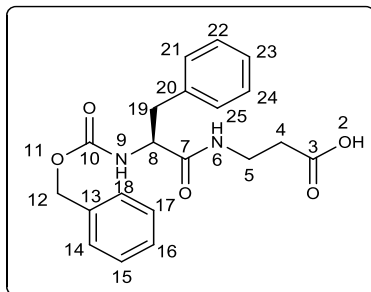


Siguiendo el procedimiento general para la O-desprotección de α , β -dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.324 mmol) de **21**, 4 mL de THF/H₂O y 0.041g (0.97 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.088g del producto **30** como líquido viscoso, de color amarillo, con un rendimiento del 92.8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.21 (m, 5H, H-13-17), 5.11 (m, 2H, H-11), 3.90 (t, J = 6.93, 6.93 Hz, 1H, H-7), 3.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-4), 2.66 (m, 2H, H-3), 1.39 (m, 3H, H-18).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175.56 (C-2), 173.38 (C-7), 156.73 (C-9), 135.94 (C-12), 128.23-127.97 (C-13-17), 67.14 (C-11), 50.43 (C-7), 34.92 (C-4), 33.61 (C-3), 18.60 (C-1).

7.5.2 Cbz- α -Fenilalanil- β -alanina-OH (31)

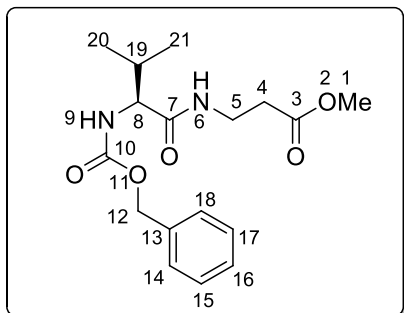


Siguiendo el procedimiento general para la O-desprotección de α , β -dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.26 mmol) de **22**, 4 mL de THF/H₂O y 0.033 g (0.781 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.0838 g del producto **31** como sólido cristalino, en forma de finas agujas, de color amarillo, y con un rendimiento del 87 %.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.21 (*m*, 10H, H-14-18, H-21-25), 5.07 (*t*, *J* = 16.0 Hz, 2H, H-12), 4.13 (*d*, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-8), 1.94-1.80 (*m*, 2H, H-5), 1.55-1.37 (*m*, 2H, H-19), 1.32-1.12 (*m*, 2H, H-5)

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175.63 (C-3), 174.95 (C-7), 158.63 (C-10), 138.07 (C-13), 138.07 (C-20), 129.15-128.11 (C-14-18, C-21-25), 67.58 (C-12), 60.34 (C-8), 38.40 (C-19), 33.02 (C-5), 30.69 (C-4).



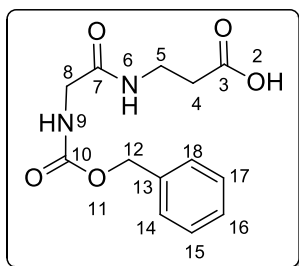
7.5.3 Cbz-α-Valin-β-alanina-OH (32)

Seguindo el procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β-dipéptidos, se mezclaron 0.1g (0.3 mmol) de **23**, 4 mL de THF/H₂O y 0.037 g (0.89 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.086g de producto como líquido viscoso, de color amarillo, y con un rendimiento del 90%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.25 (*m*, 5H, H-14-18), 6.99 (*s*, 1H, H-6), 5.75 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-9), 5.16 – 5.03 (*m*, 2H, H-12), 4.26 – 4.14 (*m*, 1H, H-8), 3.58 – 3.39 (*m*, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 2H, H-5), 2.52 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 1.75 – 1.42 (*m*, 1H, H-19), 0.95 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 3H, H-20), 0.91 (*d*, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-21).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 171.52 (C-3), 171.22 (C-7), 158.56 (C-10), 135.90 (C-13), 129.42-128.82 (C-14-18), 67.44 (C-12), 60.69 (C-8), 32.55 (C-5), 29.26 (C-4), 24.02 (C-19), 20.16 (C-20), 19.35 (C-21).

7.5.4 Cbz-Glicil-β-alanina-OH (33)

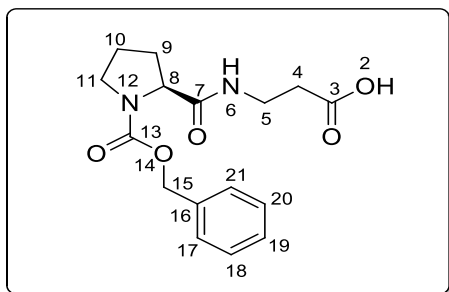


Seguindo el procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β-dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.34 mmol) de **24**, 4 mL de THF/H₂O y 0.043 g (1.02 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.073 g del producto **33** como sólido cristalino, en forma de hojuelas, de color blanco, traslúcido, y con un rendimiento del 76.1%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (*m*, 5H, H-14-18), 5.08 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-12), 3.78 (*dd*, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-8), 3.35 (*dd*, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 2H, H-5), 2.38 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175.14 (C-3), 169.02 (C-7), 159.36 (C-10), 137.08 (C-13), 129.44-128.17 (C-14-18), 66.13 (C-12), 43.52 (C-8), 37.18 (C-5), 33.34 (C-4).





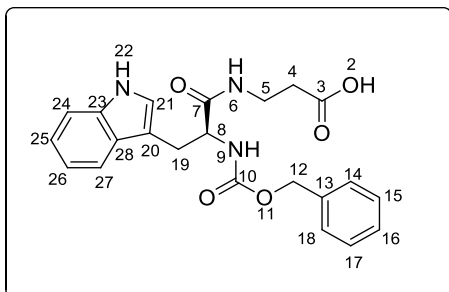
7.5.5 Cbz- α -Prolin- β -alanina-OH (34)

Siguiendo el procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β -dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.3 mmol) de **25**, 4 mL de THF/H₂O y 0.038 g (0.9 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.074 g del producto **34** como líquido viscoso, incoloro, y con

un rendimiento del 77.6%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.18 (m, 5H, H-17-21), 5.21 – 5.05 (m, 2H, H-15), 4.34 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H, H-8), 3.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-5), 3.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-11), 2.56 (dd, *J* = 7.8, 4.1 Hz, 1H, H-4a), 2.38 (dd, *J* = 19.2 Hz, 1H, H-4b), 2.25 – 2.15 (m, 1H, H-9a), 2.12 – 1.94 (m, 1H, H-9b), 1.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-10a), 1.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-10b).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175.40 (C-3), 172.12 (C-7), 156.06 (C-13), 136.15 (C-16), 128.47-127.96 (C-17-21), 67.66 (C-15), 60.88 (C-8), 47.32 (C-11), 34.90 (C-5), 33.47 (C-4), 31.27 (C-9), 28.99 (C-10).



7.5.6 Cbz- α -Triptófanil- β -alanina-OH (35)

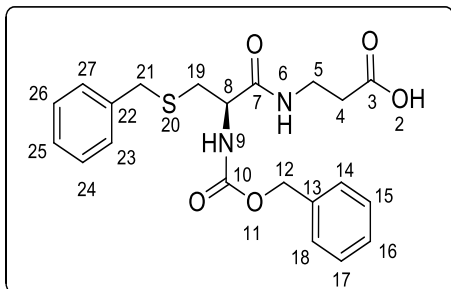
Siguiendo el procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β -dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.24 mmol) de **26**, 4 mL de THF/H₂O y 0.03 g (0.71 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.08 g del producto **35** como líquido viscoso, de color

amarillo, y con un rendimiento del 83.2%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.09 (*s*, 1H, H-22), 7.61 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-27) 7.39-7.18 (*m*, 5H, H-14-18), 7.12 (*dd*, *J* = 12.1, 1.9 Hz, 1H, H-24), 7.07-6.94 (*m*, 1H, H-25), 6.90 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-26), 6.75 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-21), 5.04-4.82 (*m*, 2H, H-12), 4.23 (*dd*, *J* = 13.7, 8.7 Hz, 1H, H-8), 3.27 (*d*, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-5), 3.13-2.98 (*m*, 2H, H-19), 2.19 (*d*, *J* = 4.5 Hz, 2H, H-4).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 175.07 (C-3), 172.40 (C-7), 156.00 (C-10), 135.90 (C-13), 128.47-127.96 (C-14-18), 124.37 (C-21), 121.71 (C-25), 120.13 (C-26), 119.53 (C-27), 111.61 (C-24), 108.48 (C-23), 67.66 (C-12), 61.00 (C-8), 34.96 (C-5), 32.29 (C-4), 31.37 (C-19)





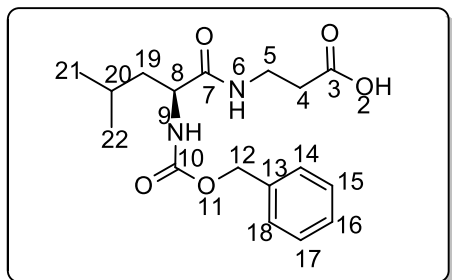
7.5.7 Cbz-Cistein-β-alanina-OH (36)

Seguendo el procedimiento general para la O-desprotección de α,β-dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.23 mmol) de **27**, 4 mL de THF/H₂O y 0.029 g (0.7 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.079 g del producto **36** como líquido viscoso, incoloro, y con

un rendimiento del 81.4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.14 (*m*, 10H, H-14-18, H-23-27), 5.16-5.03 (*m*, 2H, H-12), 4.24 (*d*, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-8), 3.79 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-21), 3.34 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-5), 2.94 (*dd*, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H, H-19a), 2.77 (*dd*, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 1H, H-19b), 2.40 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 172.57 (C-3), 169.49 (C-7), 155.79 (C-10), 137.11 (C-13), 135.47 (C-22), 120.36-127.99 (C-14-18), 64.81 (C-12), 55.81 (C-8), 29.69 (C-19), 27.87 (C-21), 22.68 (C-5), 19.02 (C-4).



7.5.8 Cbz-α-Leucin-β-alanina-OH (37)

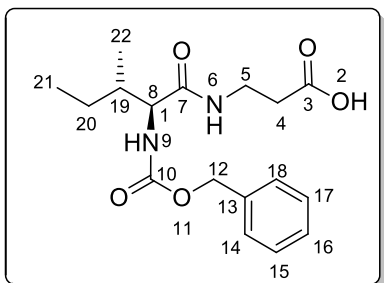
Seguendo el procedimiento general para la O-desprotección de α,β-dipéptidos, se mezclaron 0.1g (0.29 mmol) de **28**, 4 mL de THF/H₂O y 0.036 g (0.86 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.086g del producto **37** como líquido viscoso,

incoloro, y con un rendimiento del 90.1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (*dd*, 5H, H-14-18), 6.99 (*s*, 1H, H-6), 5.75 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-9), 5.09 (*m*, 2H, H-12), 4.21 (*m*, 1H, H-8), 3.49 (*m*, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 2H, H-5), 2.52 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 1.65 (*m*, 1H, H-20), 1.52 (*m*, 2H, H-19), 0.93 (*dd*, *J* = 17.4, 7.0 Hz, 6H, H-21-22).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 172.20 (C-3), 171.08 (C-7), 158.17 (C-10), 138.24 (C-13), 128.52-128.04 (C-14-18), 66.63 (C-12), 60.38 (C-8), 34.88 (C-19), 33.91 (C-5), 31.08 (C-4), 29.67 (C-20), 19.12 (C-21), 17.67 (C-22).





7.5.9 Cbz- α -Isoleucin- β -alanina-OH (38)

Siguiendo el procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β -dipéptidos, se mezclaron 0.1 g (0.28 mmol) de **29**, 4 mL de THF/H₂O y 0.036 g (0.86 mmol) de LiOH. Se obtuvieron 0.063 g del producto **38** como líquido viscoso, incoloro, y con un rendimiento del

97.0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (*m*, 5H, H-14-18), 5.09 (*m*, 2H, H-12), 4.00 (*m*, 1H, H-8), 3.51 (*m*, 2H, H-5), 2.54 (*t*, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-4), 1.84 (*ddd*, *J* = 16.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H, H-19), 1.47 (*m*, 1H, H-20a), 1.11 (*m*, 1H, H-20b), 0.90 (*m*, 6H, H-21-22).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 176.88 (C-3), 172.93 (C-7), 156.43 (C-10), 137.26 (C-13), 128.35-127.65 (C-14-18), 69.68 (C-12), 65.36 (C-8), 37.22 (C-19), 35.89 (C-5), 35.87 (C-4), 18.97 (C-20), 15.40 (C-21), 10.95 (C-22).



7.6 - Síntesis de ureas asimétricas vía α,β -NCA bajo diferentes tipos de radiación

Procedimiento (A): Radiación microondas

En un matraz para microondas provisto de agitación magnética se pesó un equivalente del Cbz- α,β -dipéptido correspondiente y se disolvió en una mezcla de THF/H₂O (1:1) a una concentración 2 M, posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de hidróxido de litio (LiOH). La mezcla de reacción fue irradiada por microondas, cuyas condiciones utilizadas fueron temperatura de 80 °C, a 100 W de potencia, por un tiempo de 12 minutos. La reacción fue monitoreada por TLC con un sistema eluyente 1:1 hex/AcOEt hasta su término. Posteriormente se evaporó el disolvente en rotavapor. Para su extracción fue necesaria la protonación de la molécula con HCl al 10% w/w, y llevar a cabo lavados con H₂O y AcOEt. La fase orgánica se llevó a sequedad con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en el rotavapor a presión reducida.

Procedimiento (B): Radiación ultravioleta.

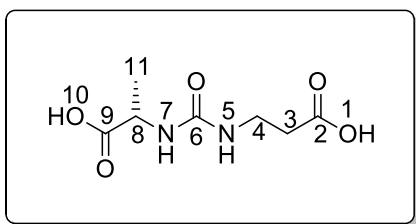
En un matraz provisto de agitación magnética se pesó un equivalente del Cbz- α,β -dipéptido correspondiente, y se disolvió en una mezcla de THF/H₂O (1:1) a una concentración 2 M, posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de hidróxido de litio (LiOH). La mezcla fue colocada en una parrilla de agitación y fue expuesta directamente a la radiación ultravioleta de longitud corta 254 nm, 120 volts, 60 Hz. La reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina (TLC) en un tiempo de reacción de entre 1 a 3 horas dependiente del consumo de la materia prima utilizada. Posteriormente se evaporó el disolvente en rotavapor. Para su extracción fue necesaria la protonación de la molécula con HCl al 10% v/v, y llevar a cabo lavados con H₂O y AcOEt. La fase orgánica se llevó a sequedad con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en el rotavapor a presión reducida.



Procedimiento (C): Radiación solar.

En un matraz provisto de agitación magnética se pesó un equivalente del Cbz- α,β -dipéptido correspondiente, y se disolvió en una mezcla de THF/H₂O (1:1) a una concentración 2 M, posteriormente se adicionaron 3 equivalentes de hidróxido de litio (LiOH). La mezcla fue colocada en una parrilla de agitación y fue expuesta directamente a radiación solar. La reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina (TLC) en un tiempo de reacción de entre 1 a 3 horas dependiente del consumo de la materia prima utilizada. Posteriormente se evaporó el disolvente en rotavapor. Para su extracción fue necesaria la protonación de la molécula con HCl al 10% w/w, y llevar a cabo lavados con H₂O y AcOEt. La fase orgánica se llevó a sequedad con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en el rotavapor a presión reducida.

7.6.1 Ácido (S)-3-(3-(1-carboxi-etil)ureido)propanoico (39)



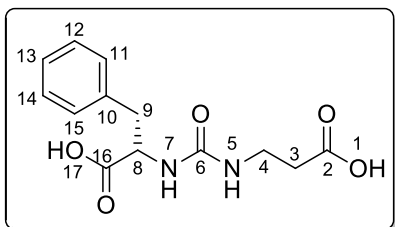
Siguiendo los procedimientos A y B para la síntesis de ureas asimétricas se sometieron a reacción 0.100 g (0.325 mmol) del α,β -dipéptido **21** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.041 g (0.974 mmol) de LiOH. El producto **39** se purificó por medio de cromatografía

en columna con un sistema eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(9:1:0.1), obteniéndose el compuesto como un líquido viscoso, incoloro, traslúcido, su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.058 g, con un rendimiento del 96 %. **B)** 0.016 g, con un rendimiento del 24.15 %.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.07 (m, 1H, H-4), 3.38-3.33 (m, 2H, H-7), 2.33 (t, J= 6.8 Hz, 2H, H-8), 1.31 (d, J= 7.0 Hz, 1H, H-10a), 1.29 (d, J= 6.5 Hz, 1H, H-10b).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 175.5 (C-9), 175.1 (C-2), 159.5 (C-6), 49.8 (C-8), 39.88 (C-11), 37.2 (C-4), 33.3 (C-3).

7.6.2 Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-fenil-propanoico (40)



Siguiendo los procedimientos A y B para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.26 mmol) del α,β -dipéptido **22** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.033 g (0.78 mmol) de LiOH. El producto **40** se purificó por medio de cromatografía en

columna con un sistema eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (9:1:0.1), obteniéndose

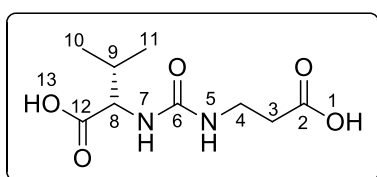


como un líquido viscoso, de color amarillo traslúcido, su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.054 g, con un rendimiento del 78.6 %. **B)** 0.014 g, con un rendimiento del 19.6 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (*m*, 5H, H-12-16), 4.35 (*t*, $J=5.9$ Hz, 1H, H-4), 3.30 (*m*, 2H, H-7), 3.12 (*dd*, $J=13.6, 5.0$ Hz, 1H, H-10a), 2.93 (*dd*, $J=13.5, 7.1$ Hz, 1H, H-10b), 2.33 (*t*, $J=6.7$ Hz, 2H, H-8).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 179.23 (C-5), 179.09 (C-9), 160.34 (C-2), 139.61 (C-11), 130.62 (C-12), 129.05 (C-13), 127-15 (C-14), 57.70 (C-4), 39.88 (C-10), 38.12 (C-8), 37.75 (C-7).

7.6.3 Ácido (*S*)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-metil-butanoico (**41**)

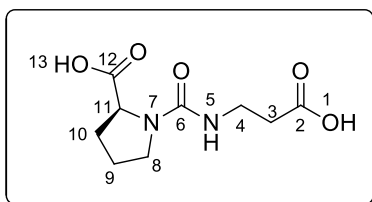


Seguendo los procedimientos A, B y C para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.3 mmol) del α,β -dipéptido **23** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.037 g (0.89 mmol) de LiOH. El producto **41** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0.1), obteniéndose como un líquido viscoso, amarillo claro, traslúcido. Su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.0607 g, con un rendimiento del 91.3 %, **B)** 0.02 g, con un rendimiento del 27.7 %. **C)** 0.016 g, con un rendimiento del 23.3 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.02 (*d*, $J=3.5$ Hz, 1H, H-8), 3.71 (*m*, 2H, H-4), 2.61 (*m*, 2H, H-3), 2.15 (*m*, 1H, H-9), 1.01 (*d*, $J=4.9$ Hz, 3H, H-10), 1.01 (*d*, $J=6.8$ Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 176.03 (C-12), 173.42 (C-2), 159.34 (C-6), 63.36 (C-8), 35.28 (C-4), 33.22 (C-3), 31.25 (C-9), 18.88 (C-10, C-11).

7.6.4 Ácido (*S*)-1-((2-carboxietil)carbamoil)pirrolidí-2-carboxílico (**42**)



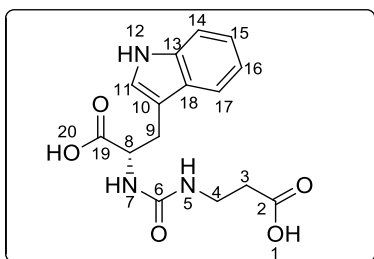
Seguendo los procedimientos A y B para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.3 mmol) del α,β -dipéptido **25** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.038 g (0.897 mmol) de LiOH. El producto **42** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0.1), obteniéndose como un líquido viscoso, incoloro, traslúcido. Su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.0165 g, con un rendimiento del 26 %. **B)** 0.009 g, con un rendimiento del 13.36 %.



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.68 (*m*, 1H, H-5), 3.98 (*t*, *J*= 9.5 Hz, 1H, H-11), 3.25 (*d*, *J*= 7.1 Hz 2H, H-8), 3.18 (*dt*, *J*=12.8, 6.4 Hz, 2H, H-4), 2.22 (*t*, *J*= 6.8 Hz, 2H, H-3), 2.07 (*d*, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-10), 2.04 (*dd*, *J*= 19.8, 11.3 Hz, 2H, H-9).

¹³C RMN (400 MHz, D₂O) δ 175.25 (C-12), 175.14 (C-2), 161.61 (C-6), 60.33 (C-11), 45.06 (C-8), 36.92 (C-5), 33.34 (C-4), 29.46 (C-10), 24.97 (C-9).

7.6.5 Ácido (*S*)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (43)

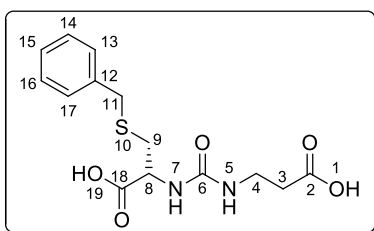


Siguiendo el procedimiento A para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.3 mmol) del α,β -dipéptido **26** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.03 g (0.71 mmol) de LiOH. El producto **43** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (9:1:0.1), obteniéndose 0.021g de un líquido viscoso, de color amarillo opaco, con un rendimiento del 29.9 %.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7.70 (*d*, *J*=1.4 Hz, 1H, H-12), 7.39 (*dd*, *J*= 8.3, 6.3 Hz, 1H, H-11), 7.29 (*m*, 4H, H-14-17), 5.29(*m*, 1H, H-5), 5.23 (*m*, 1H, H-7), 3.68 (*m*, 1H, H-8), 3.57 (*dd*, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 2H, H-9a), 3.49 (*m*, 1H, H-9b), 3.03 (*m*, 2H, H-4), 2.24 (*t*, *J*= 6.5 Hz, 2H, H-3).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 175.14 (C-2), 174.39 (C-19), 159.27 (C-6), 136.49 (C-13), 128.33 (C-18), 124.37 (C-11), 121.71-119.53 (C-15-17), 111.61 (C-14), 108.48 (C-10), 50.66 (C-8), 37.19 (C-4), 33.34 (C-3), 29.38 (C-9).

7.6.6 Ácido (*R*)-3-(benciltio)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-propanoico (44)



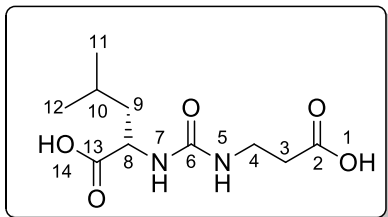
Siguiendo el procedimiento A para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.24 mmol) del α,β -dipéptido **27** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.03 g (0.72 mmol) de LiOH. El producto **44** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (9:1:0.1), obteniéndose 0.0343 g de un líquido viscoso, de color amarillo translúcido con un rendimiento del 46.4%.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7.30 (*m*, 5H, H-13-17), 5.09 (*m*, 1H, H-8), 3.74 (*m*, 2H, H-4), 3.34 (*m*, 2H, H-11), 2.35 (*t*, *J*= 6.7 Hz, 1H, H-9a), 2.16 (*t*, *J*= 7.6 Hz, 1H, H-9b), 1.59 (*m*, 2H, H-3).



^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 181.15 (C-2), 175.14 (C-18), 159.27 (C-6), 138.09 (C-12), 128.69-126.96 (C-13-17), 64.27 (C-8), 55.33 (C-11), 37.30 (C-4), 33.34 (C-3), 32.77 (C-9).

7.6.7 Ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-4-metil-pentanoico (45)

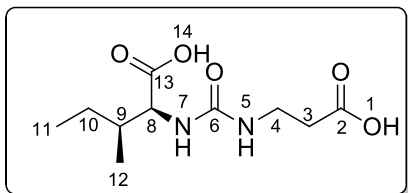


Siguiendo los procedimientos A y B para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.285 mmol) del α,β -dipéptido **28** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.036 g (0.856 mmol) de LiOH. El producto **45** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0.1), obteniéndose como un líquido viscoso, amarillo claro, traslúcido. Su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.0609 g, con un rendimiento del 93.6 %, **B)** 0.0058 g, con un rendimiento del 8.25%.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 4.04 (*dd*, $J=9.6, 2.6$ Hz, 1H, H-8), 3.81 (*t*, $J=7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.67 (*t*, $J=7.2$ Hz, 2H, H-3), 1.78 (*m*, 1H, H-10), 1.53 (*dd*, $J=18.4, 9.0$ Hz, 1H, H-9a), 1.27 (*d*, $J=12.6$ Hz, 1H, H-9b), 0.98 (*t*, $J=6.4$ Hz, 6H, H-11-12).

^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 174.06 (C-13), 171.12 (C-2), 156.81 (C-6), 55.72 (C-8), 40.82 (C-9), 34.35 (C-4), 32.19 (C-3), 25.20 (C-10), 23.01 (C-11), 21.56 (C-12).

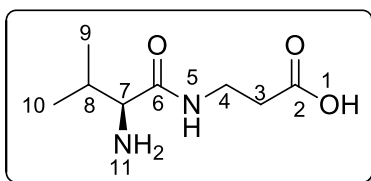
7.6.8 Ácido (2S,3S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-metilpentanoico (46)



Siguiendo los procedimientos A y B para la síntesis de ureas asimétricas, se sometieron a reacción 0.100 g (0.285 mmol) del α,β -dipéptido **29** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.036 g (0.856 mmol) de LiOH. El producto **46** se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0.1), obteniéndose como un sólido tipo polvo, blanco, opaco. Su cantidad y rendimiento varían con respecto al procedimiento utilizado. **A)** 0.0549 g, con un rendimiento del 84.4 %, **B)** 0.022 g, con un rendimiento del 31.3 %, **C)** 0.023 g, con un rendimiento del 33.9 %.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 4.17 (*m*, 1H, H-8), 3.30 (*dt*, $J=3.3, 1.6$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (*m*, 2H, H-3), 1.80 (*tt*, $J=10.2, 5.0$ Hz, 1H, H-9), 1.48 (*m*, 1H, H-10a), 1.15 (*m*, 1H, H-10b), 0.95 (*dd*, $J=20.7, 7.3$ Hz 3H, H-12), 0.85 (*ddd*, $J=27.0, 13.1, 7.1$ Hz, 3H, H-11).

^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 176.60 (C-13), 175.95 (C-2), 156.89 (C-6), 55.71 (C-8), 39.42 (C-9), 38.27 (C-3), 35.84 (C-4), 27.87 (C-10), 25.94 (C-11), 24.18 (C-12).



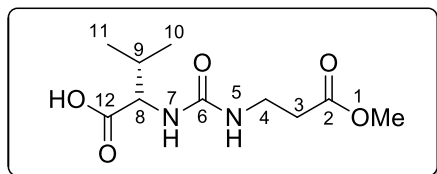
7.6.9 Ácido (*S*)-3-(2-amino-3-metil-butanamido)-propanoico (47)

En un matraz de hidrogenación provisto con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y Pd/C al 10 % (w/w) como catalizador, se adicionaron 0.1 g (0.31mmol) del compuesto *N*-protegido **32** disuelto en 10 mL de metanol. A continuación, el matraz de reacción se saturó con H₂ gas y la hidrogenación se llevó a cabo a presión atmosférica por 5 h. Finalmente, la mezcla se filtró a través de celita, se hicieron lavados con MeOH y se concentró en el rotavapor a presión reducida. Se obtuvo el compuesto **56** como una miel amarillo claro con un rendimiento del 89.2 %.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 (*m*, 2H, H-4), 3.31 (*ddd*, *J*= 3.9, 1.9, 1.3 Hz, 1H, H-7), 2.61 (*m*, 2H, H-3), 1.82 (*m*, 1H, H-8), 1.02 (*m*, 3H, H-10), 0.84 (*m*, 3H, H-11).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 175.74 (C-2), 172.37 (C-6), 63.43 (C-7), 35.66 (C-4), 31.45 (C-3), 21.23 (C-8), 18.97 (C-9-10).

7.6.10 Ácido (*S*)-2-(3-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)-3-metil-butanoico (48)



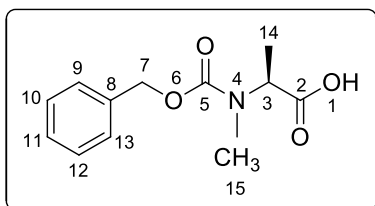
En un matraz balón provisto de agitación magnética, se pesaron 0.1 g (0.43 mmol) del compuesto **41** y se disolvieron en 40 mL de MeOH recién destilado. Se agregaron 0.04 mL de HCl concentrado. El producto de reacción **56** se purificó en columna cromatográfica en un sistema eluyente 6:4 (hex/AcOEt), obteniéndose una miel traslúcida, color amarillo claro, con un rendimiento del 92.6 %.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.87 (*s*, 1H, H-5), 4.04 (*dd*, *J*= 9.6, 2.7 Hz, 1H, H-8), 3.81 (*dd*, *J*= 11.0, 4.7 Hz, 2H, H-4), 3.70 (*d*, *J*= 6.1 Hz, 1H, H-7), 3.68 (*s*, 3H, H-1), 2.67 (*t*, *J*= 7.2 Hz, 2H, H-3), 2.57 (*dd*, *J*= 15.0, 9.1 Hz, 1H, H-9), 0.95 (*m*, 6H, H-10-11).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 174.08 (C-12), 171.13 (C-2), 156.90 (C-6), 55.71 (C-8), 51.90 (C-1), 40.81 (C-4), 34.34 (C-3), 32.19 (C-9), 25.18 (C-10), 23.02 (C-11).

7.7 - α,β -dipéptidos *N*-alquil protegidos

7.7.1 *Cbz-N*-metil- α -alanina-OH (**49**)

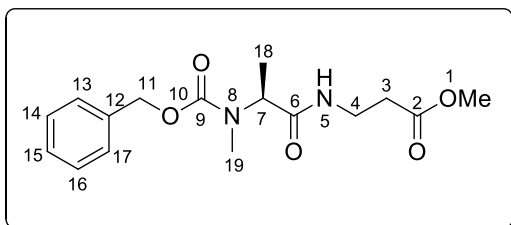


En un matraz balón provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se colocó 1 equivalente del α -aminoácido **10** 0.2g (0.89 mmol) disuelto en 30 mL de THF seco. Posteriormente a temperatura ambiente se adicionaron vía cánula 3.3 equivalentes de hidruro de sodio 0.071g (2.96 mmol). La mezcla de reacción fue llevada a calentamiento en baño de aceite, a 60 °C y pasados 30 minutos fueron adicionados 4 equivalentes de yoduro de metilo 0.223mL (3.58 mmol). La reacción se mantuvo en calentamiento por 20 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo como crudo de reacción, el cual se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente hex/AcOEt (85:15).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H, H-1), 5.14 (m, 2H, H-7), 4.80 (dq, $J= 68.4, 7.1$ Hz, 1H, H-3), 2.89 (s, 3H, H-15), 1.41 (d, $J= 2.0$ Hz, 3H, H-14).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 176.36 (C-2), 155.94 (C-5), 136.18 (C-8), 67.59 (C-7), 54.11 (C-3), 30.31 (C-15), 18.15 (C-14).

7.7.2 *Cbz-N*-metil- α -alanil- β -alanina-OMe (**50**)



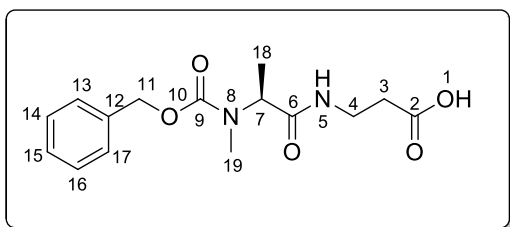
De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento (7.4), se colocaron 0.25 g (1.05 mmol) de **49** disueltos en 11.2 mL de THF anhidro. Enseguida se adicionaron 0.14 mL (1.27 mmol) de NMM, 0.16 mL (1.27 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de la mezcla formada por 0.15 g (1.05 mmol) **20**, 0.14 mL (1.27 mmol) de NMM, 9.2 mL de THF y 2 mL de DMSO. El producto **48** se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla 8:2 hex/AcOEt. Se obtuvieron 0.172 g del compuesto **48** como un líquido viscoso amarillo claro, con un rendimiento del 50.63 %.



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (*m*, 5H, H-13-17), 5.32 (*m*, 1H, H-5), 5.11 (*m*, 2H, H-11), 3.69 (*s*, 3H, H-1), 3.52 (*t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 3.37 (*t*, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 3.06 (*s*, 3H, H-19), 2.74 (*t*, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-3), 1.24 (*m*, 3H, H-18).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 174.27 (C-2), 170.91 (C-6), 140.58 (C-9), 137.09 (C-12), 129.45-127.11 (C-13-17), 68.61 (C-11), 53.34 (C-7), 48.06 (C-1), 38.85 (C-4), 31.71 (C-3), 29.72 (C-19), 21.57 (C-18).

7.7.3 Cbz-*N*-metil- α -alanil- β -alanina-OH(51)



Seguindo el procedimiento A para la síntesis de ureas, se sometieron a reacción 0.1 g (0.31 mmol) del α,β -dipéptido **50** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.04 g (0.93 mmol) de LiOH. Posteriormente se evaporó el disolvente

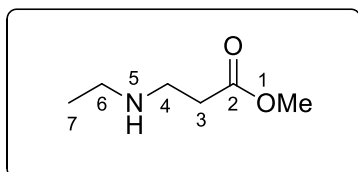
de la mezcla de reacción y se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (8:2), obteniéndose 0.086 g y un 90.4% de rendimiento de producto identificado como **51**.

Además, se obtuvo el compuesto 51 también por medio del procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β -dipéptidos por agitación mecánica, para ello se mezclaron 0.1g (0.31 mmol) del α,β -dipéptido **50** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.04 g (0.93 mmol) de LiOH, a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.092 g de producto **51** como líquido viscoso, incoloro, y con un rendimiento del 95.66%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (*m*, 5H, H-13-17), 5.61 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 5.09 (*m*, 2H, H-11), 4.02 (*ddd*, $J = 13.0, 7.7, 2.9$ Hz, 1H, H-7), 3.70 (*dd*, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H, H-4a), 3.50 (*dd*, $J = 11.0, 6.9$ Hz, 1H, H-4b), 2.87 (*dd*, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 2H, H-3), 2.81 (*s*, 3H, H-19), 1.30 (*m*, 3H, H-18).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 175.14 (C-2), 170.49 (C-6), 154.12 (C-9), 136.99 (C-12), 128.33-128.18 (C-13-17), 67.42 (C-11), 54.40 (C-7), 38.02 (C-19), 33.34 (C-4), 31.76 (C-3), 15.60 (C-18).

7.7.4 Et-NH- β -alanina-OMe (52)



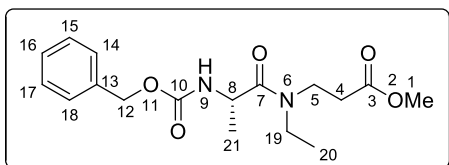
En un matraz balón provisto de agitación magnética y a temperatura ambiente, se adicionaron 0.5 g (3.58 mmol) de **20** disueltos en 10 mL de MeOH. Posteriormente se formó una mezcla HCl/MeOH hasta ajustar el pH a 7, se



agregó 0.25 g (1.1 Eq., 3.94 mmol) de NaBH₃CN dejándolo reaccionar por 20 minutos. Posteriormente se adicionaron al matraz 0.20 mL (3.58 mmol) de acetaldehído, dejándolo en agitación por 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente en el rotavapor, empleando una trampa NaOH para neutralizar los vapores del HCl que se desprenden. Se obtuvieron 0.25 g del compuesto **52** con un rendimiento del 67%, como un líquido viscoso incoloro, opaco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H, H-1), 3.31 (m, 2H, H-4), 3.21 (m, 1H, H-6a), 3.11 (m, 1H, H-6b), 2.82 (m, 2H, H-3), 1.28 (m, 3H, H-7).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 172.44 (C-2), 52.80 (C-1), 34.94 (C-4), 31.17 (C-6), 23.75 (C-3), 11.44 (C-7).

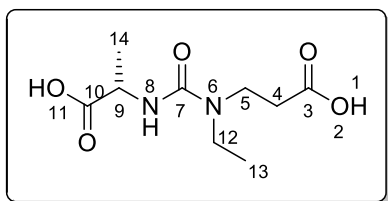


7.7.5 Cbz-α-alanil-Et-N-β-alanina-OMe (53)

De acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento (7.4), se colocaron 0.25 g (1.12 mmol) de **10** disueltos en 11.2 mL de THF anhidro, 0.15 mL (1.34 mmol) de NMM, 0.17 mL (1.34 mmol) de *i*-BBCl disueltos en 2 mL de THF anhidro, seguido de la adición de 0.188 g (1.12 mmol) de **20**, 0.12 mL (1.12 mmol) de NMM, 9.2 mL de THF y 2 mL de DMSO. El producto **53** se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando como eluente una mezcla 8:2 hex/AcOEt. Se obtuvieron 0.21 g del compuesto **53** como un líquido viscoso amarillo claro, con un rendimiento del 55.7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H, H-14-18), 5.81 (dd, *J* = 8.15, 16.51 Hz, 1H, H-9), 5.09 (m, 2H, H-12), 4.68 (dt, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 1H, H-8), 4.00 (m, 1H, H-19a), 3.80 (m, 1H, H-19b), 3.67 (s, 3H, H-1), 3.20 (m, 1H, H-5a), 2.84 (m, 1H, H-5b), 2.60 (m, 2H, H-4), 1.32 (m, 3H, H-21), 1.27 – 1.13 (m, 3H, H-20).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 173.99 (C-7), 172.13 (C-3), 155.61 (C-10), 136.14 (C-13), 128.34-127.80 (C-14-18), 66.64 (C-12), 61.05 (C-19), 57.78 (C-5), 51.63 (C-1), 46.50 (C-8), 32.03 (C-4), 23.92 (C-21), 22.75 (C-20).



7.7.6 Ácido (S)-3-(3-(1-carboxietil)-1-etil-ureido)propanoico (54)

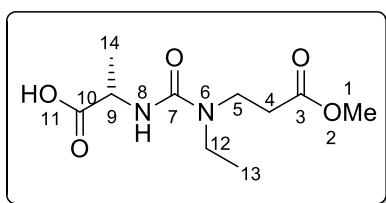
Siguiendo el procedimiento A para la síntesis de ureas, se sometieron a reacción 0.1g (0.297 mmol) del α,β-



dipéptido **53** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.037g (0.892 mmol) de LiOH. Posteriormente se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente CH₂Cl₂/AcOEt (8:2), obteniéndose 0.067 g de una miel translúcida amarilla, con un rendimiento del 97.34 % de producto identificado como **54**.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.58 (m, 1H, H-5a), 3.45 (m, 1H, H-5b), 3.03 (m, 1H, H-9), 2.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-4), 1.66 (m, 2H, H-12), 1.18 (m, 3H, H-13), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-14).

¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 180.90 (C-10), 176.35 (C-3), 158.67 (C-7), 48.06 (C-9), 44.18 (C-5), 38.85 (C-12), 29.72 (C-4), 21.57 (C-14), 18.39 (C-13).



7.7.7 Ácido (S)-2-(3-etil-3-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)propanoico (**55**)

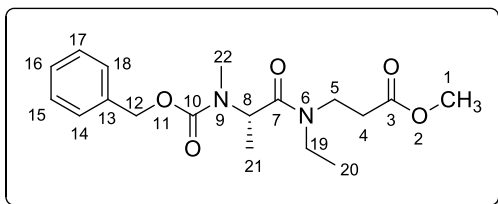
En un matraz balón provisto de agitación magnética, se pesaron 0.1 g (0.43 mmol) del compuesto **54** y se disolvieron en 40 mL de MeOH recién destilado. Se agregaron 0.04 mL de HCl concentrado. La mezcla se dejó reaccionar por dos horas a temperatura de 50°C. El crudo de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta pH=7, la solución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para eliminar humedad, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida en rotavapor. El producto de reacción **55** se purificó en columna cromatográfica en un sistema eluyente 1:1 (hex/AcOEt), obteniéndose una miel translúcida, color amarillo claro, con un rendimiento del 96.8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 2H, H-8), 3.76 (m, 1H, H-9), 3.70 (d, J = 5.6 Hz, m, 2H, H-5), 3.66 (s, 3H, H-1), 2.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H-4), 1.83 (tt, J = 9.8, 4.9 Hz, 2H, H-12), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-13), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-14).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175.20 (C-10), 175.11 (C-3), 140.5 (C-7), 51.95 (C-1), 44.97 (C-12), 44.95 (C-9), 30.12 (C-5), 29.65 (C-4), 22.34 (C-14), 18.56 (C-13).



7.7.8 Cbz-N-metil- α -alanil-Et- β -alanina-OMe (56)



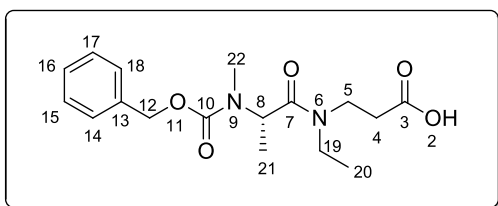
A partir del compuesto **53** se llevó a cabo la N-protección del α,β -dipéptido, en un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno fueron colocados 0.25 g (0.74 mmol) **53**, disuelto en 30 mL de THF seco.

Posteriormente se colocó el matraz en baño de hielo a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron 0.054 g (2.23 mmol) de hidruro de sodio. A su vez, en otro matraz con atmósfera de nitrógeno se disolvieron en 4 mL de THF anhidro 0.185 mL (2.97 mmol) de yoduro de metilo. La reacción se mantuvo monitoreada por 6 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, pasado éste tiempo se mantuvo a temperatura ambiente. La reacción finalizó a las 12 horas y fueron agregados 20 mL de MeOH a manera de neutralizar la mezcla. El disolvente fue eliminado en rotavapor a presión reducida y posterior a ello se realizaron lavados con H_2O y AcOEt. La fase orgánica se llevó a sequedad con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó en el rotavapor a presión reducida, purificándose mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente hex/AcOEt (8:2). Se obtuvieron 0.14 g de **56** como un aceite amarillo con un rendimiento del 54.6%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H, H-14-18), 5.23 (m, 2H, H-12), 4.19 (dd, $J=14.3$, 6.3 Hz, 1H, H-8), 3.68 (m, 2H, H-19), 3.55 (s, 3H, H-1), 3.20 (s, 3H, H-22), 3.09 (m, 2H, H-5), 2.41 (m, 2H, H-4), 1.93 (s, 3H, H-21), 1.27 (m, 3H, H-20).

$^{13}\text{C RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 174.6 (C-7), 172.5 (C-3), 154.1 (C-10), 137.0 (C-13), 128.3-128.2 (C-14-18), 67.4 (C-12), 53.7 (C-8), 51.8 (C-1), 43.3 (C-19), 42.6 (C-5), 35.1 (C-4), 31.8 (C-22), 15.7 (C-21), 13.2 (C-20).

7.7.9 Cbz-N-metil- α -alanil-Et- β -alanina-OMe (57)



Siguiendo el procedimiento A para la síntesis de ureas, se sometieron a reacción 0.1 g (0.28 mmol) del α,β -dipéptido **56** disueltos en 4 mL de THF/ H_2O , con 0.036 g (0.86 mmol) de LiOH. Posteriormente se evaporó el disolvente

de la mezcla de reacción y se purificó por medio de cromatografía en columna con un sistema eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (8:2), obteniéndose 0.091 g y un 94.6% de rendimiento de producto identificado como **57**.

Además, se obtuvo el compuesto **57** también por medio del procedimiento general para la *O*-desprotección de α,β -dipéptidos por agitación mecánica, para ello se mezclaron 0.1g (0.28 mmol) del α,β -dipéptido **56** disueltos en 4 mL de THF/H₂O, con 0.036 g (0.86 mmol) de LiOH, a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.077 g de producto **57** como líquido viscoso, incoloro, y con un rendimiento del 80.2%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (*m*, 5H, H-14-18), 5.08 (*m*, 2H, H-12), 3.93 (*m*, 1H, H-5a), 3.78 (*m*, 1H, H-5b), 3.44 (*m*, H-19a), 3.32 (*m*, 1H, H-19b), 3.18 (*s*, 3H, H-22), 2.36 (*dd*, *J*=12.2, 6.2 Hz, 2H, H-4), 1.60 (*m*, 3H, H-21), 0.91 (*m*, 3H, H-20).

¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (C-7), 174.5 (C-3), 154.1 (C-10), 137.0 (C-13), 129.6-128.2 (C-14-18), 67.4 (C-12), 53.7 (C-8), 44.0 (C-5), 43.3 (C-19), 35.0 (C-4), 31.8 (C-22), 20.7 (C-21), 15.7 (C-20).



8. Referencias Bibliográficas

1. **A)** Dastan, A., Kulkarni, A., & Török, B. (2012). "Environmentally benign synthesis of heterocyclic compounds by combined microwave-assisted heterogeneous catalytic approaches". *Green chemistry*, 14(1), 17-37. **B)** Tan, K. L., Vasudevan, A., Bergman, R. G., Ellman, J. A., & Souers, A. J. (2003). "Microwave-assisted C-H bond activation: a rapid entry into functionalized heterocycles". *Organic letters*, 5(12), 2131-2134.
2. Sewald, N., & Jakubke, H. D. (2015). "Peptides: chemistry and biology". *John Wiley & Sons*.
3. **A)** Aguilar, M. I., Purcell, A. W., Devi, R., Lew, R., Rossjohn, J., Smith, A. I., & Perlmutter, P. (2007). " β -Amino acid-containing hybrid peptides—new opportunities in peptidomimetics". *Organic & biomolecular chemistry*, 5(18), 2884-2890. **B)** Steer, D. L., Lew, R. A., Perlmutter, P., Smith, A., & Aguilar, M. I. (2002). " β -Amino acids: versatile peptidomimetics". *Current Medicinal Chemistry*, 9(8), 811-822.
4. García Zavala, S. (2017) Tesis de Licenciatura, Facultad De Q.F.B. UMSNH, Morelia, Michoacán, México.
5. Torres Mejía, F.J. (2017) Tesis de Maestría, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas UMSNH, Morelia, Michoacán, México.
6. **A)** Mckiernan, M., Huck, J., Fehrentz, J. A., Roumestant, M. L., Viallefont, P., & Martinez, J. (2001). "Urethane *N*-Carboxyanhydrides From β -Amino Acids". *The Journal of Organic Chemistry*, 66(20), 6541-6544. **B)** Romoff, T. T.; Goodman, M. (1997). "Urethane-protected *N*-carboxyanhydrides (UNCAs) as unique reactants for the study of intrinsic racemization tendencies in peptide synthesis". *The Journal of peptide research*, 49(4), 281-292.
7. **A)** Birkofer, L. & Kachel, H. (1954). "Synthese eines *N*-Carboxy-b-aminosäureanhydrids. *Naturwissenschaften*, 41(24), 576. **B)** Kricheldorf, H. R. (2012). " α -Aminoacid-*N*-Carboxy-Anhydrides And Related Heterocycles: syntheses, properties, peptide synthesis, polymerization". *Springer Science & Business Media*. 1-15, 43-55.
8. Kricheldorf, H. R. (2006). "Polypeptides and 100 years of chemistry of α -Amino Acid *N*-carboxyanhydrides". *Angewandte Chemie International Edition*, 45(35), 5752-5784.
9. Cheng, J., Ziller, J. W., & Deming, T. J. (2000). "Synthesis of optically active β -amino acid *n*-carboxyanhydrides". *Organic letters*, 2(13), 1943-1946.
10. Leuchs, H., & Geiger, W. (1908). "The anhydrides of α -Amino-*N*-carboxylic and α -Amino Acids". *Ber Dtsch Chem Ges*, 41, 1721-1726.
11. Salamula, E. J., Bredenkamp, M., & Nadiye-Tabbiruka, M. S. (2016). "Synthesis and characterization of 6,10-diisopropyl-3-Methyl-1,4,7-Triazecane-2,5,8,9-Tetraone/*NCA-VAV*". *American Journal of Biochemistry*, 6(2), 37-45.
12. **A)** Anastas, P. T., & Warner, J. C. (2000). "Green Chemistry: Theory and practice" (Vol. 30). *Oxford: Oxford University Press*. **B)** Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). "Green Chemistry: Principles and practice". *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312.



13. **A)** Roth, H. D. (1989). "The Beginnings of Organic Photochemistry". *Angewandte Chemie International Edition*, 28(9), 1193-1207. **B)** Albini, A., & Fagnoni, M. (2004). "Green Chemistry and Photochemistry were born at the same time". *Green Chemistry*, 6(1), 1-6.
14. **A)** Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L., & Rousell, J. (1986). "The use of microwave ovens for rapid organic synthesis" *Tetrahedron Letters* 27: 279; **B)** Giguere Rj. Bray Tl, Duncan Sm, Majetich G (1986). "Application of commercial microwave ovens to organic synthesis" *Tetrahedron Letters*, 27, 4945. **C)** Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., & Majetich, G. (1986). "Application of Commercial Microwave Ovens To Organic Synthesis". *Tetrahedron Letters*, 27(41), 4945-4948.
15. Kramer, J. R., & Deming, T. J. (2010). "General method for purification of α -Amino Acid-N-carboxyanhydrides using flash chromatography". *Biomacromolecules*, 11(12), 3668-3672.
16. **A)** Yu, M., Nowak, A. P., Deming, T. J., & Pochan, D. J. (1999). "Methylated mono-and diethyleneglycol functionalized polylysines: Nonionic, α -Helical, water-soluble polypeptides". *Journal of the american chemical society*, 121(51), 12210-12211. **B)** Hwang, J., & Deming, T. J. (2001). "Methylated mono- and di (ethylene glycol)-functionalized β -sheet forming polypeptides". *Biomacromolecules*, 2(1), 17-21.
17. Poche, D. S., Moore, M. J., & Bowles, J. L. (1999). "An unconventional method for purifying the N-carboxyanhydride derivatives of Γ -alkyl-L-Glutamates". *Synthetic Communications*, 29(5), 843-854.
18. **A)** Katakai, R., & Iizuka, Y. (1985). "An improved rapid method for the synthesis of α - Amino Acid N-Carboxyanhydrides using trichloromethyl chloroformate". *The Journal of Organic Chemistry*, 50(5), 715-716. **B)** Bloom, S. M., Fasman, G. D., De Loze, C., & Blout, E. R. (1962). "The effect of amino acid composition on the conformations of synthetic polypeptides, polymers and copolymers of L-methionine S-methyl-L-cysteine and L-valine". *Journal of the American Chemical Society*, 84(3), 458-463. **C)** Boiteau, L., Collet, H., Lagrille, O., Taillades, J., Vayaboury, W., Giani, O. & Commeyras, A. (2002). "From prebiotic macromolecules to synthetic polypeptides: A new, efficient synthesis of α -amino acid N-carboxyanhydrides (NCAs)". *Polymer International*, 51(10), 1037-1040.
19. Noguchi, J., Tokura, S., & Nishi, N. (1972). "Poly- α -amino acid fibres". *Die Angewandte Makromolekulare Chemie: Applied Macromolecular Chemistry and Physics*, 22(1), 107-131.
20. Idelson, M., & Blout, E. R. (1958). "Polypeptides. XVIII. A kinetic study of the polymerization of amino acid N-carboxyanhydrides initiated by strong bases". *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2387-2393.
21. Patonay, T., Patonay-Péli, E., Zolnai, L., & Mogyoródi, F. (1996). " α -Haloalkyl haloformates and related compounds 3.1 A facile synthesis of symmetrical and unsymmetrical ureas via chloromethyl carbamates". *Synthetic Communications*, 26(22), 4253-4265.
22. Yadav, D. K., Yadav, A. K., Srivastava, V. P., Watal, G., & Yadav, L. D. S. (2012). "Bromodimethylsulfonium bromide (BDMS)-mediated Lossen Rearrangement: Synthesis of unsymmetrical ureas". *Tetrahedron Letters*, 53(23), 2890-2893.
23. **A)** Bigi, F., Maggi, R., & Sartori, G. (2000). "Selected syntheses of ureas through phosgene substitutes". *Green Chemistry*, 2(4), 140-148. **B)** Vauthey, I., Valot, F., Gozzi, C., Fache, F., & Lemaire, M. (2000). "An environmentally benign access to carbamates and ureas". *Tetrahedron Letters*, 41(33), 6347-6350.

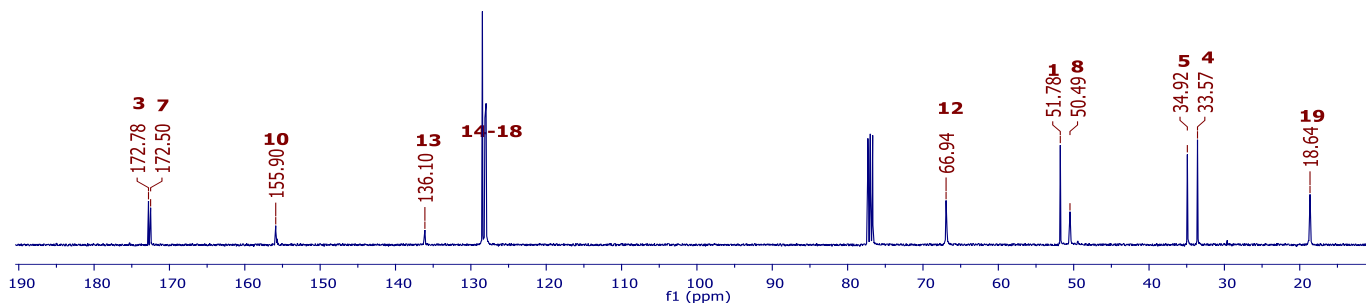
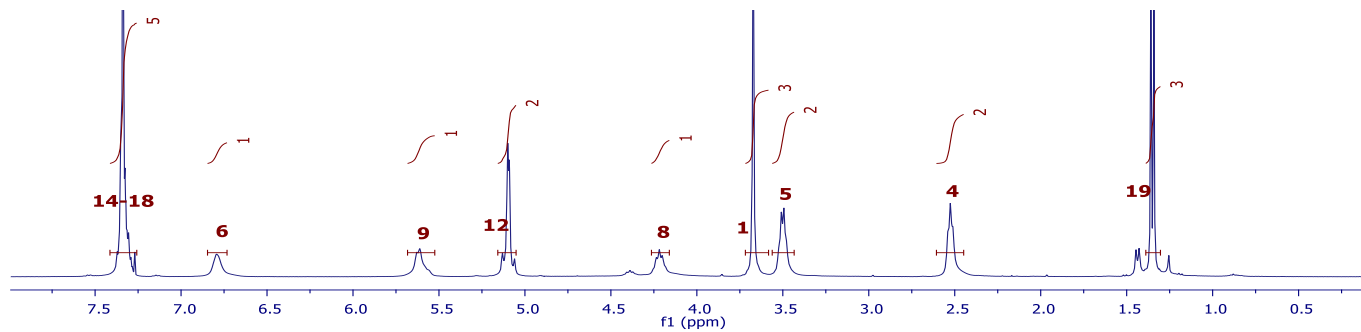


24. Goldschmidt, S., & Wick, M. (1952). "Über Peptid-Synthesen I". *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 575(2), 217-231.
25. Nowick, J. S., Powell, N. A., Nguyen, T. M., & Noronha, G. (1992). "An improved method for the synthesis of enantiomerically pure amino acid ester isocyanates". *The Journal Of Organic Chemistry*, 57(26), 7364-7366.
26. Belafdal, O., Bergon, M., & Calmon, J. P. (1986). "Mechanism of hydantoin ring opening in iprodione in aqueous media". *Pesticide science*, 17(4), 335-342.
27. Stodulski, M., & Mlynarski, J. (2008). Synthesis of N-alkyl-N-methyl amino acids. Scope and limitations of base-induced N-alkylation of Cbz-amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19(8), 970-975.

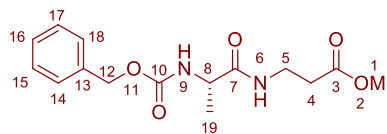
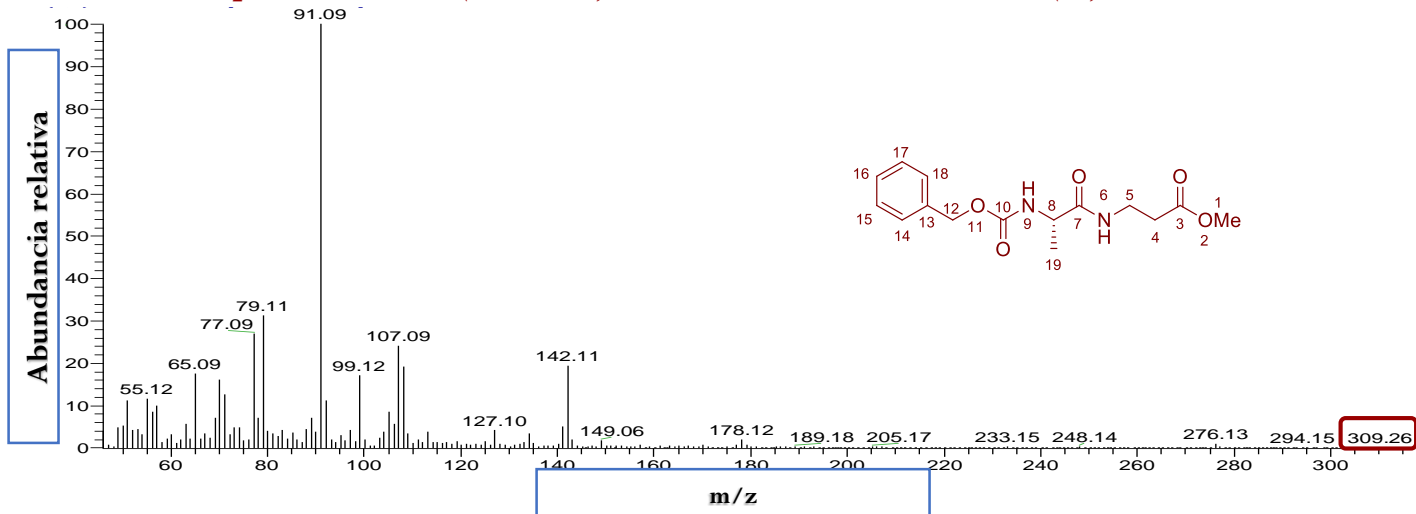


ANEXOS

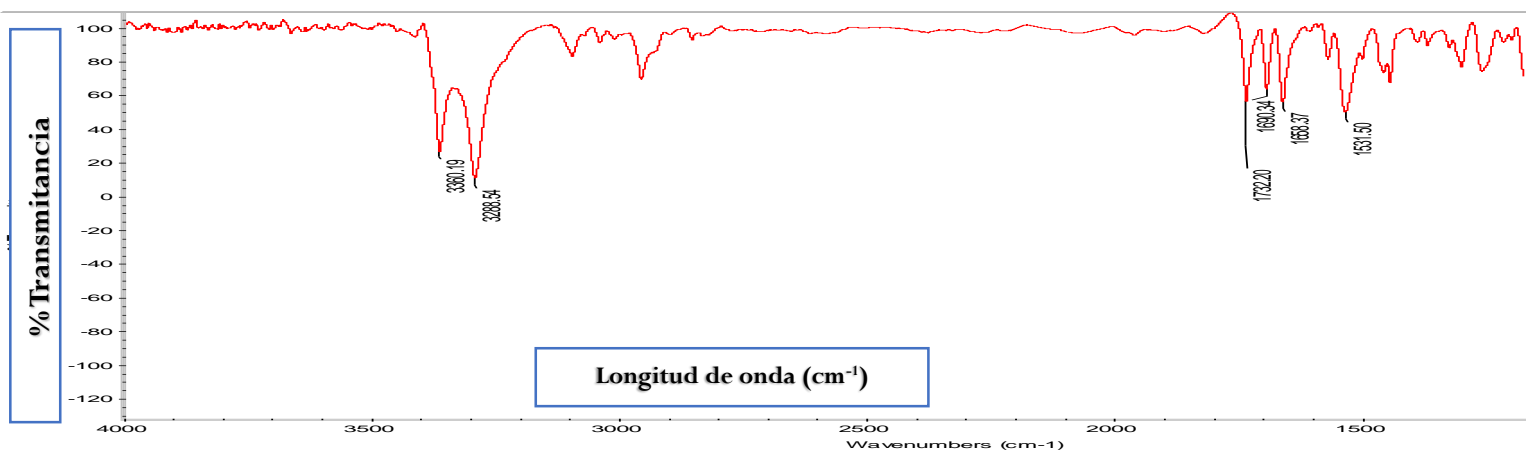




Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz-α-alanyl-β-alanina-OMe (21), en CDCl₃

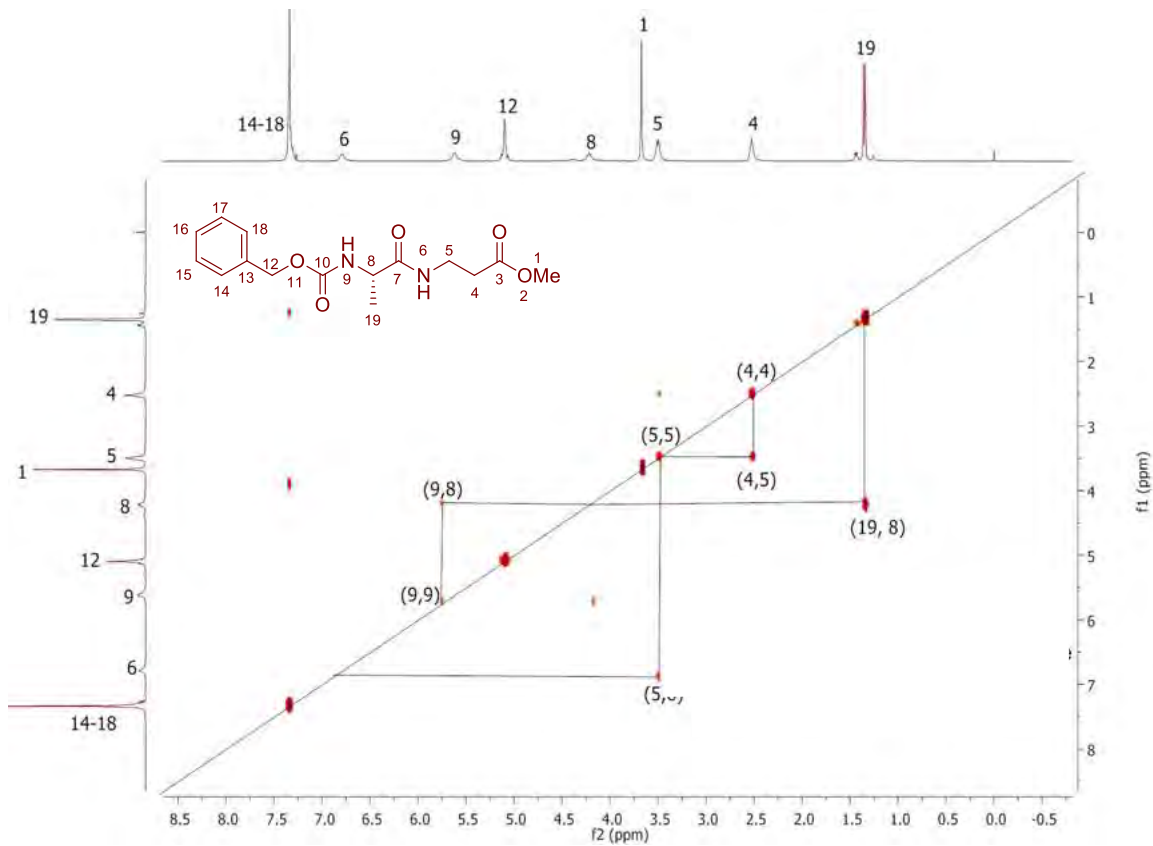


Espectrometría de masas de Cbz-α-alanyl-β-alanina-OMe (21)

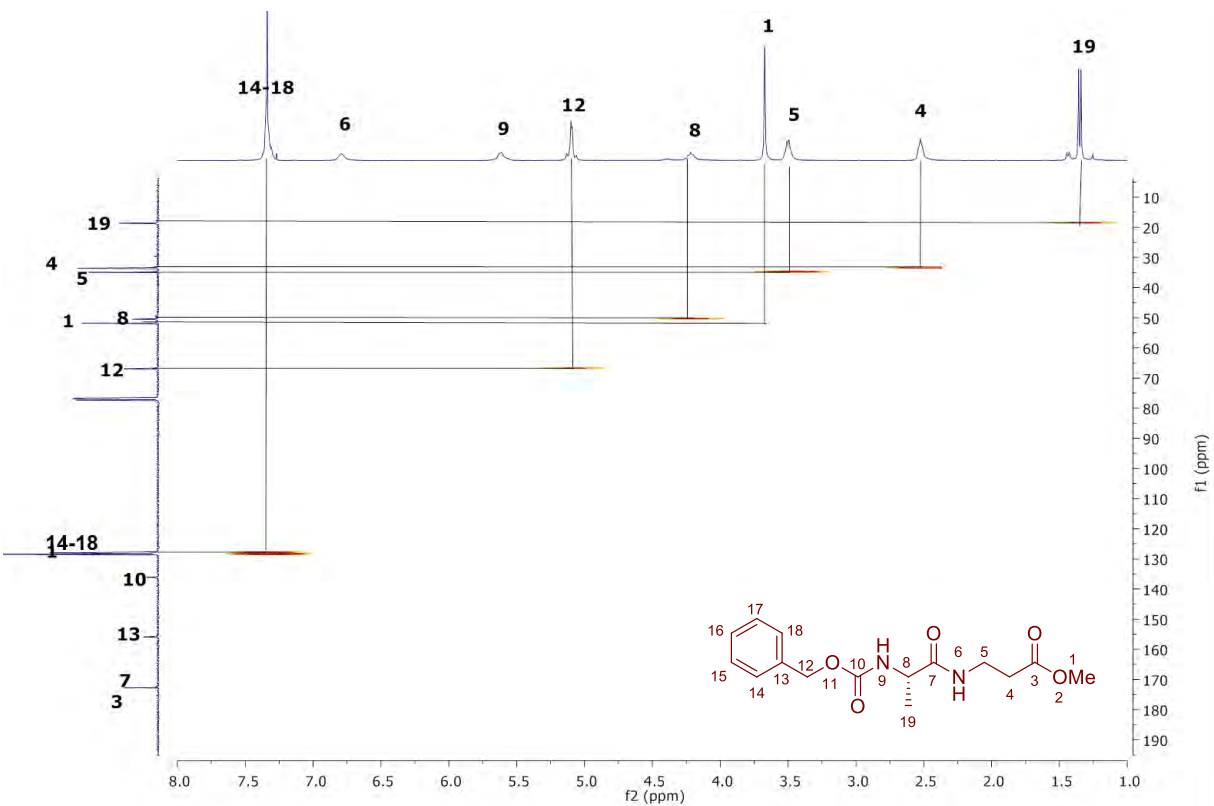


Espectro de Infrarrojo de Cbz-α-alanyl-β-alanina-OMe (21)



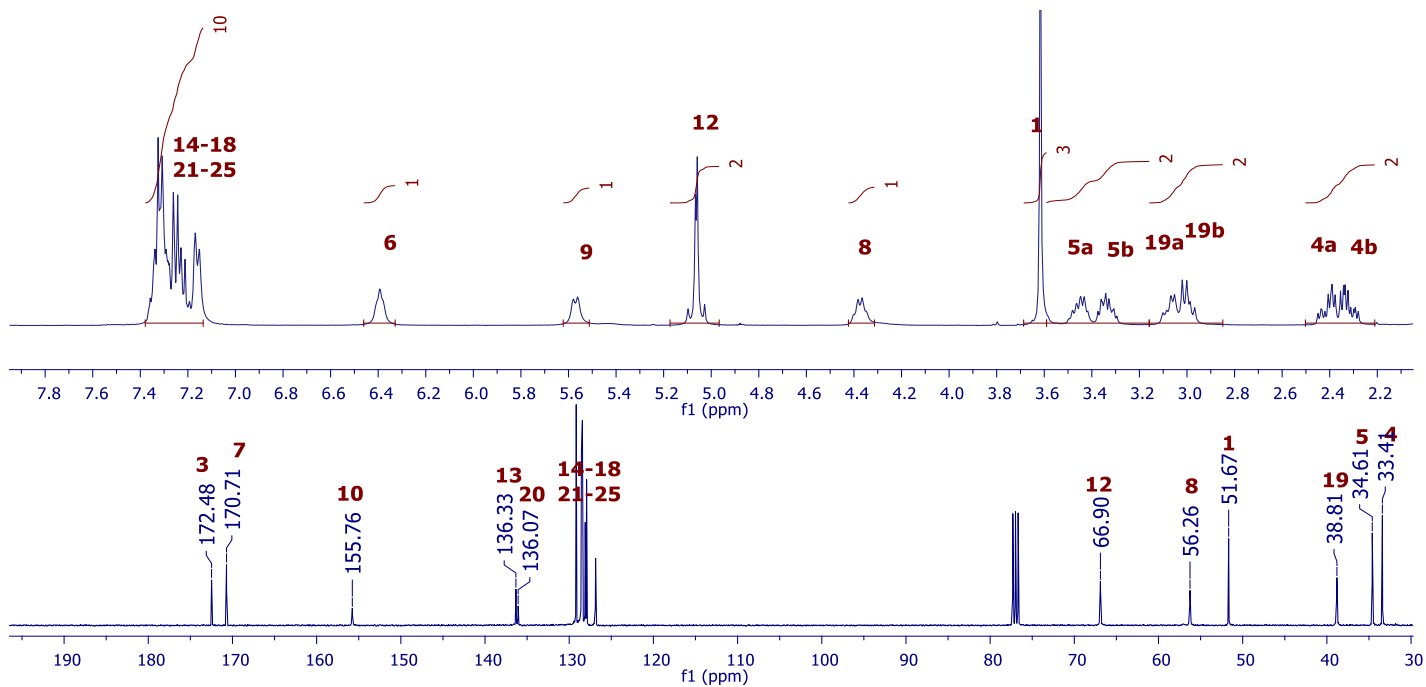


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -alanil- β -alanina-OMe (21), en CDCl₃

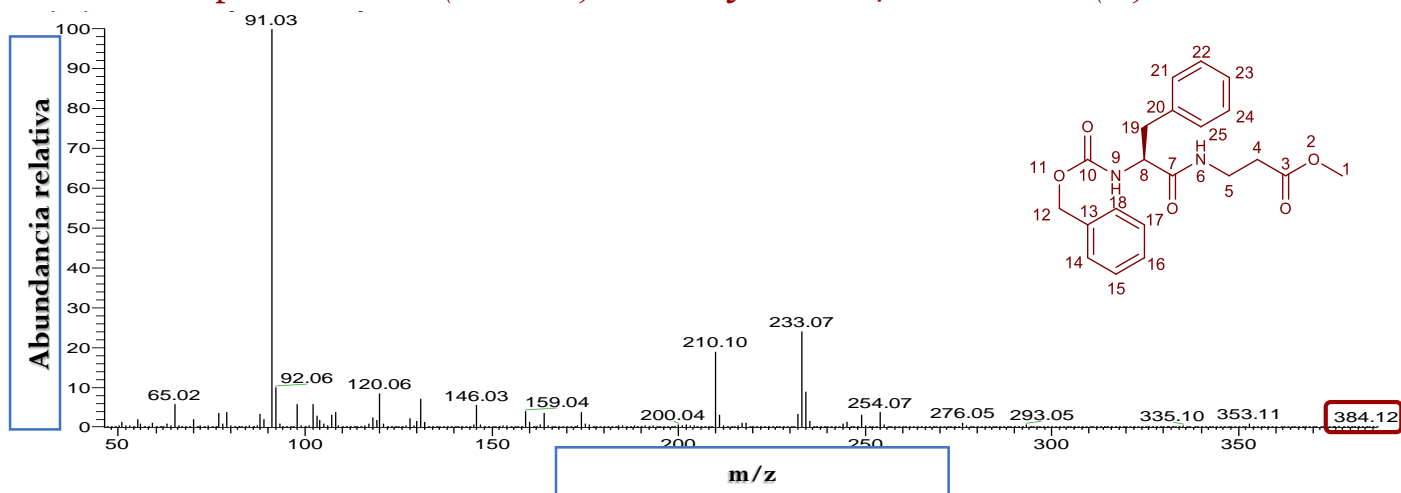


Experimento HETCOR de Cbz- α -alanil- β -alanina-OMe (21), en CDCl₃

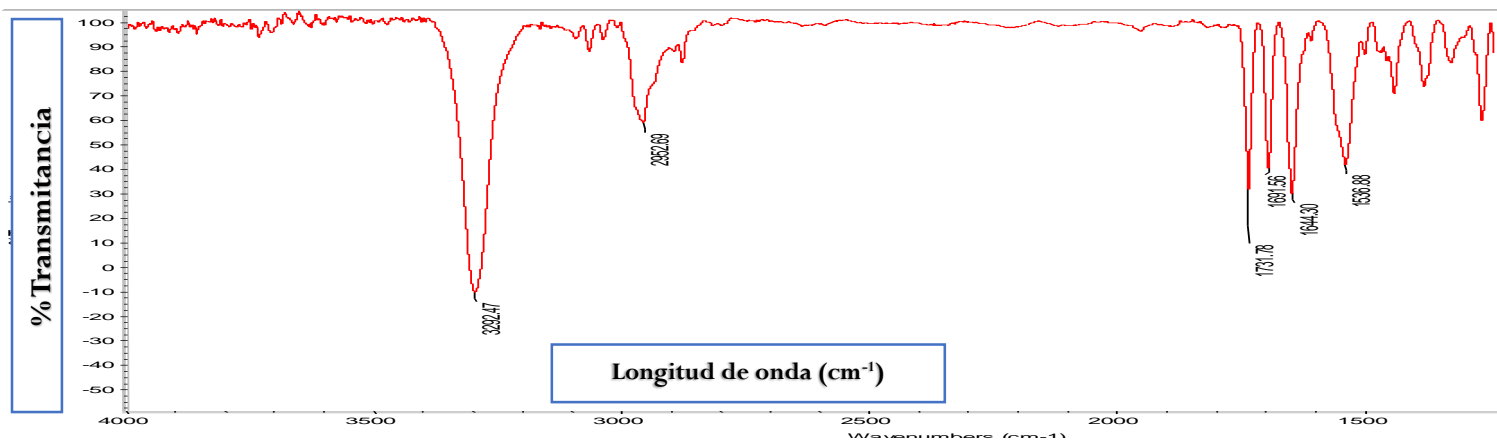




Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OMe (22), en CDCl₃

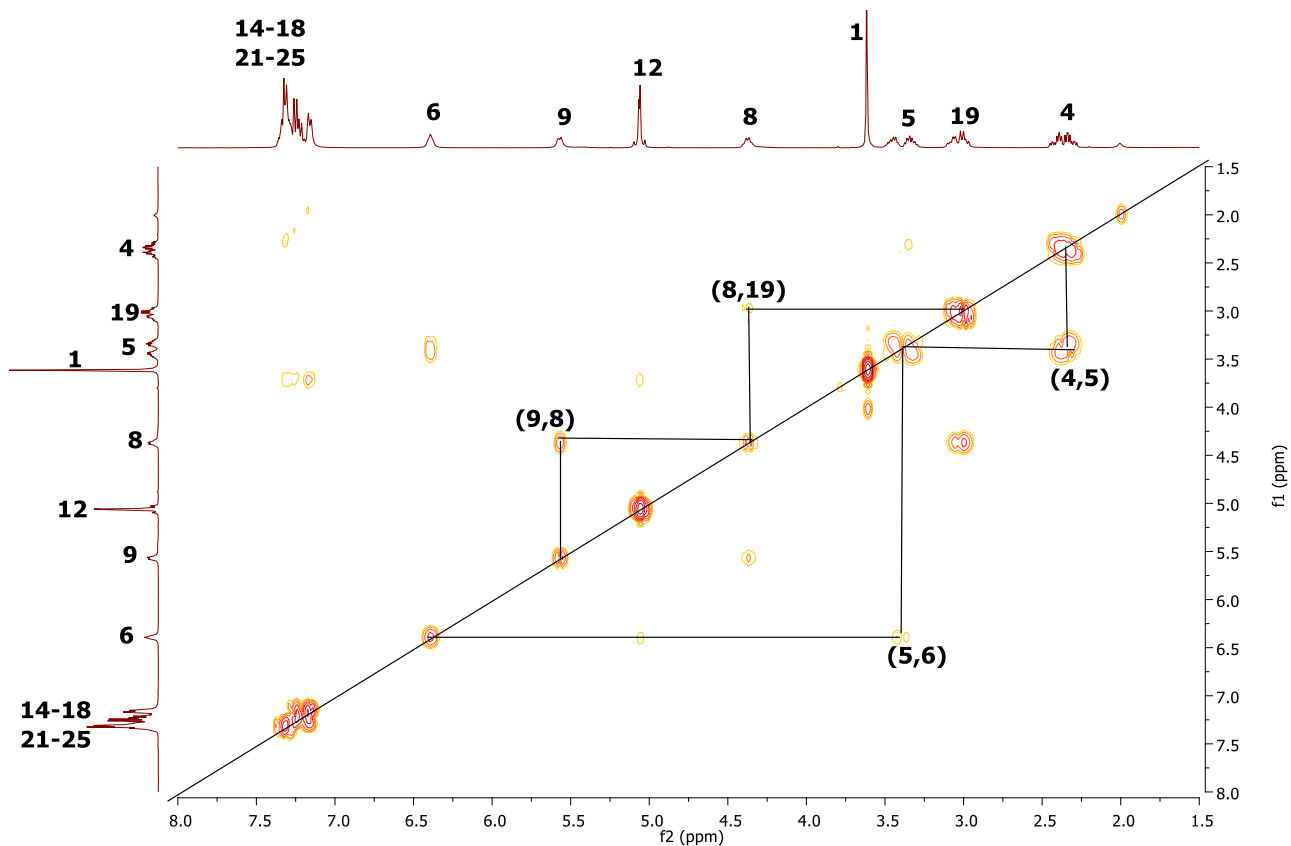


Espectrometría de masas de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OMe (22)

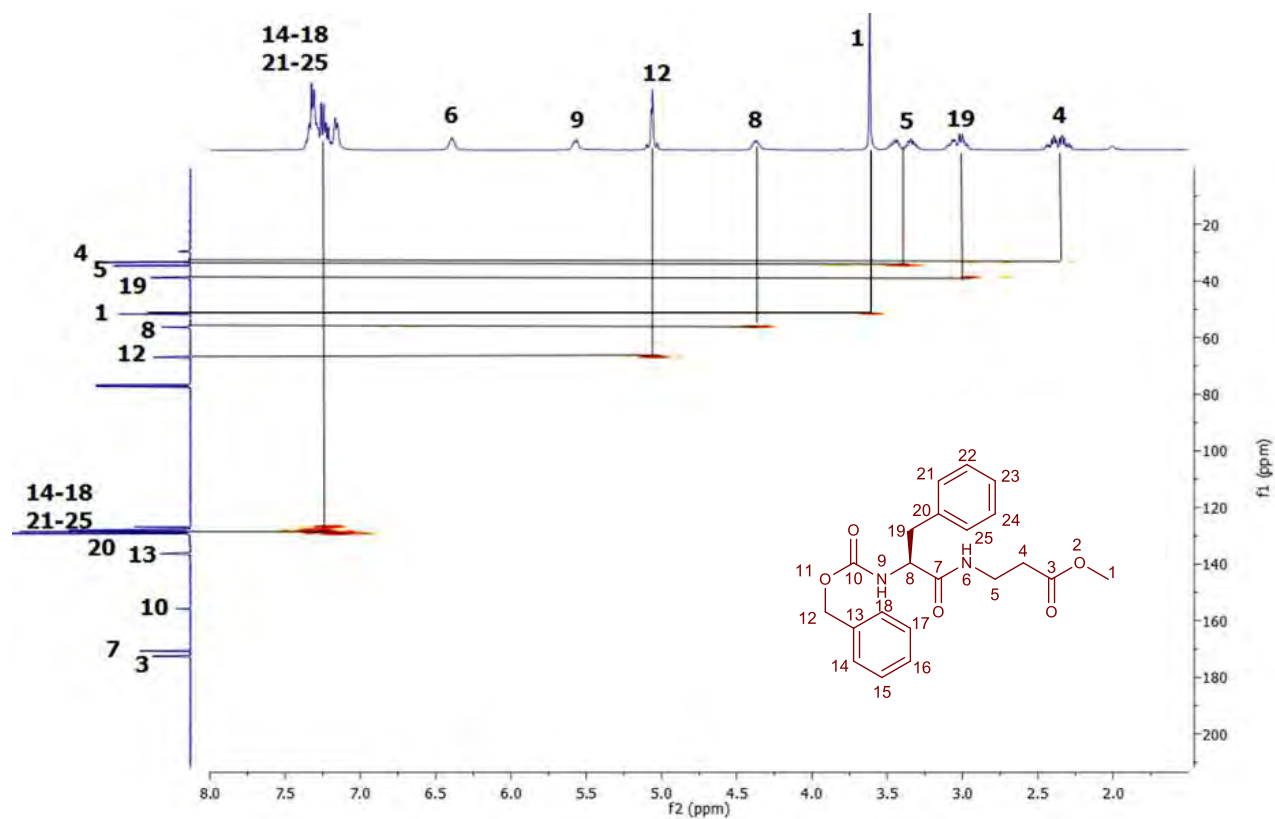


Espectro de Infrarrojo de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OMe (22)



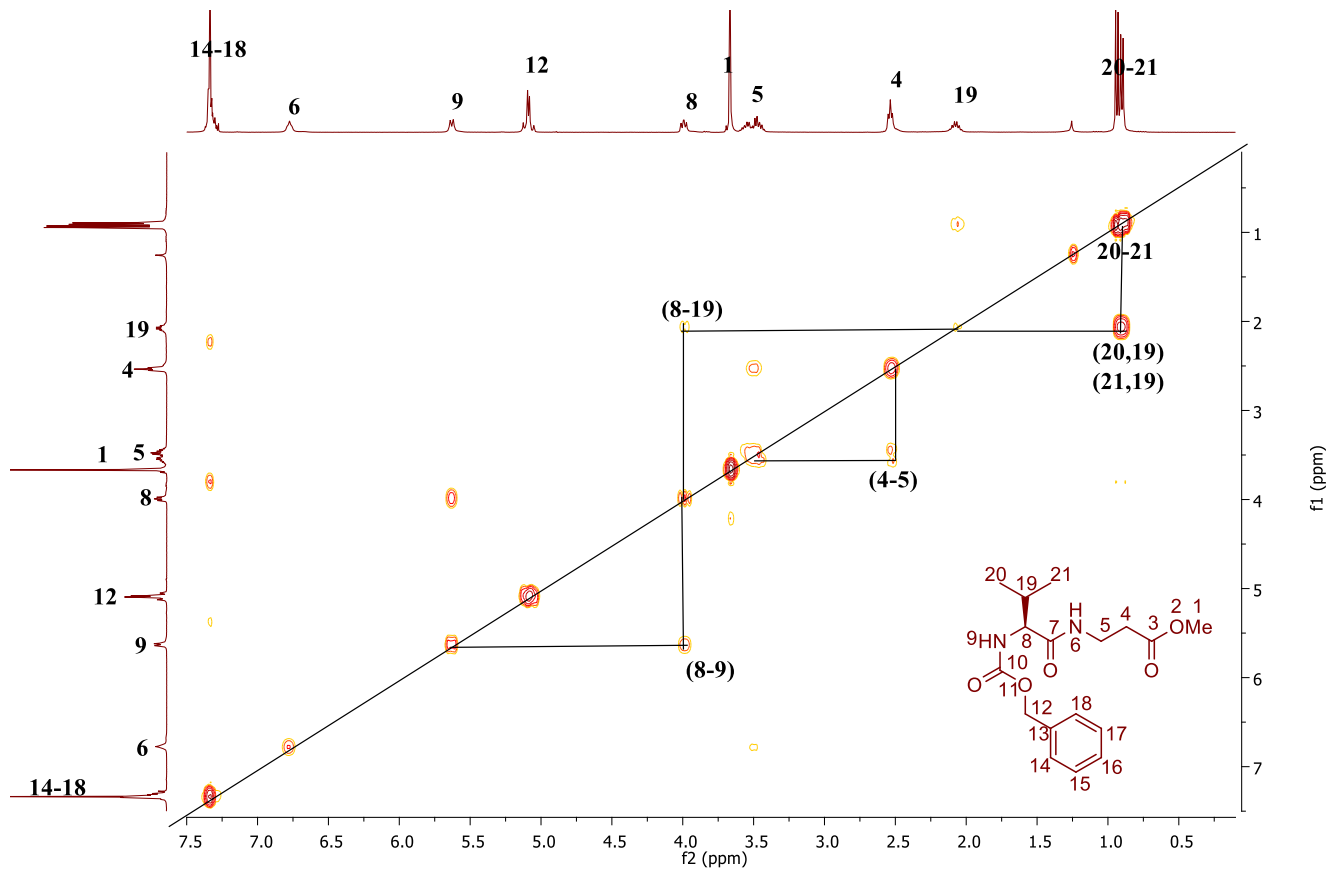


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OMe (22), en CDCl_3

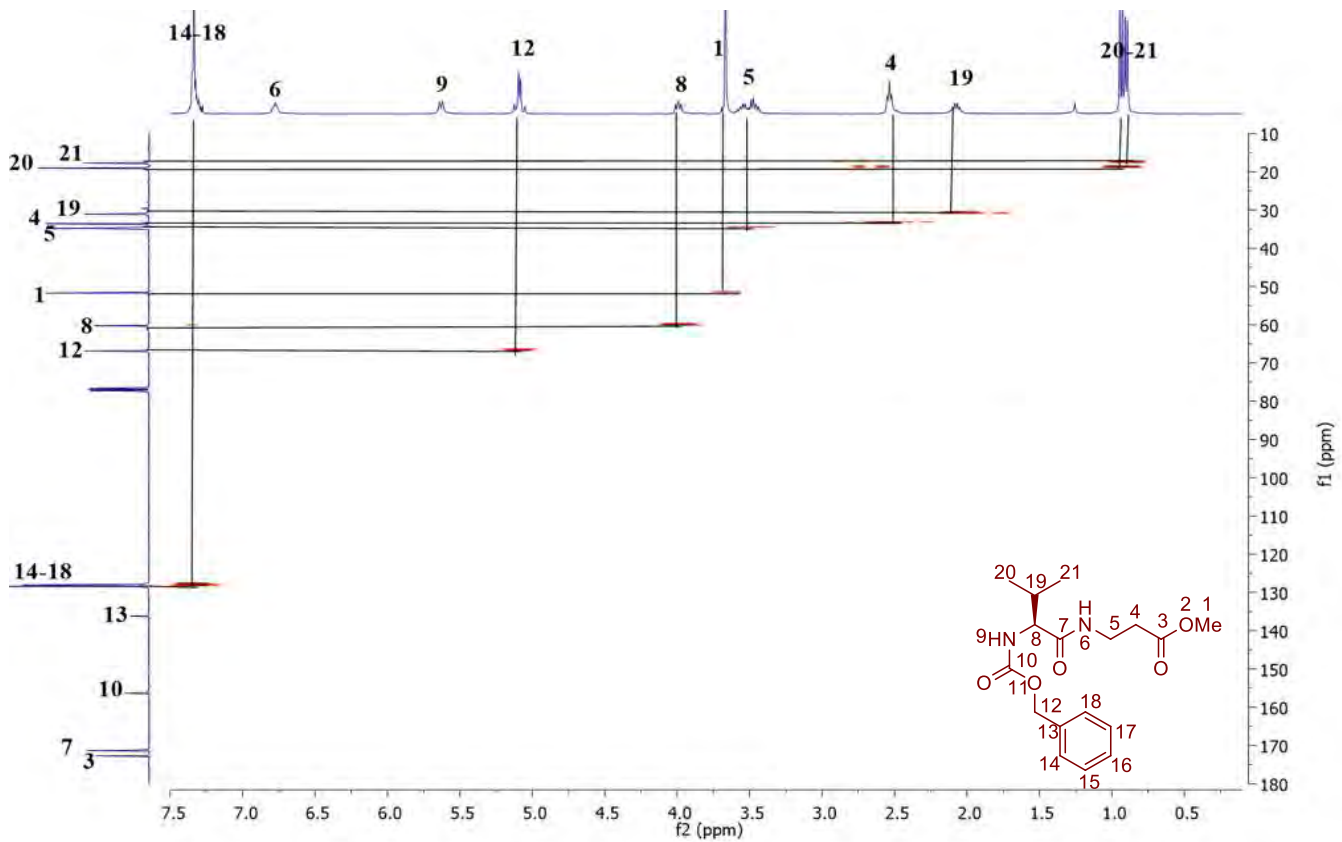


Experimento HETCOR de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OMe (22), en CDCl_3



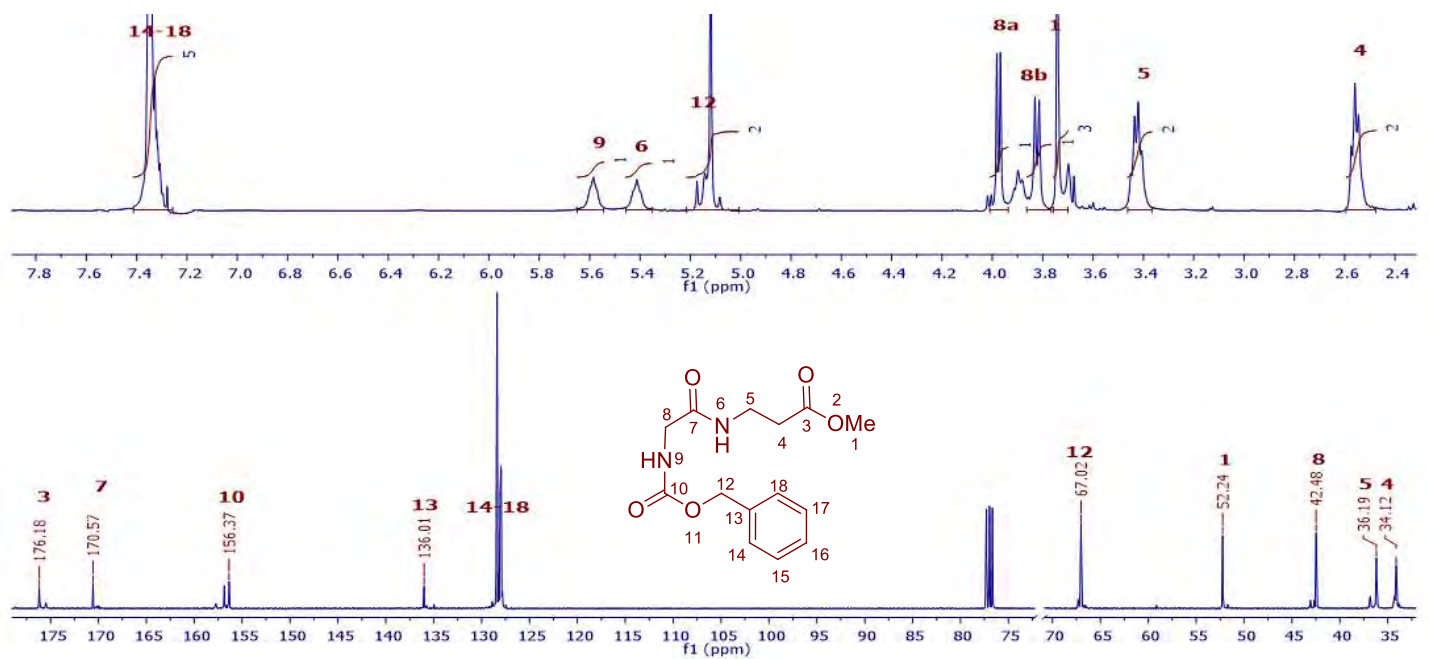
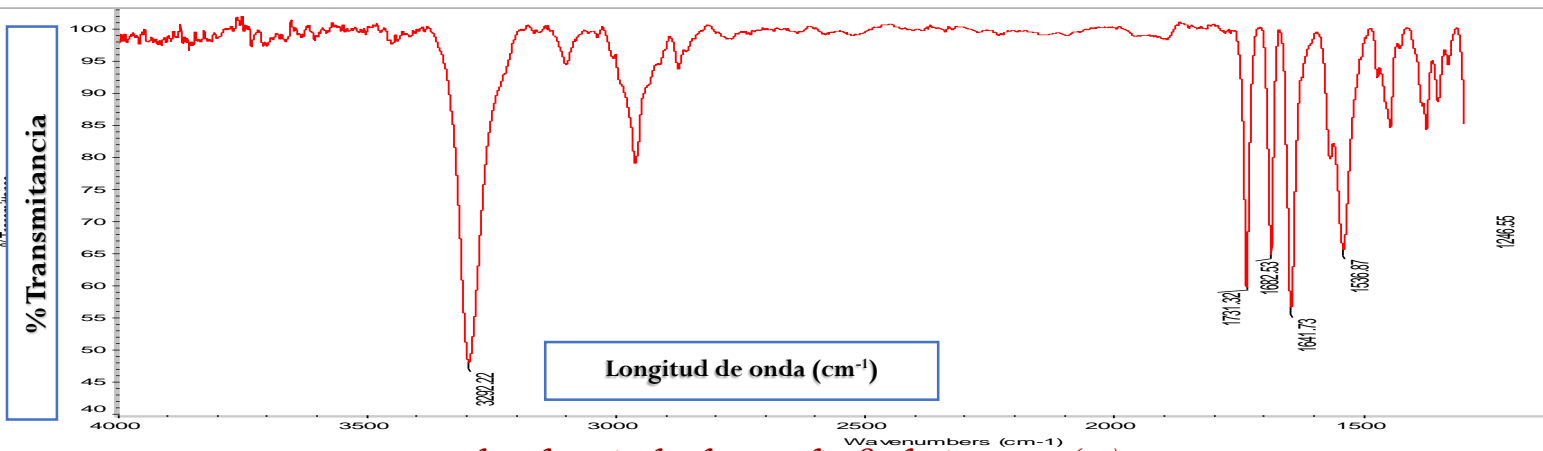
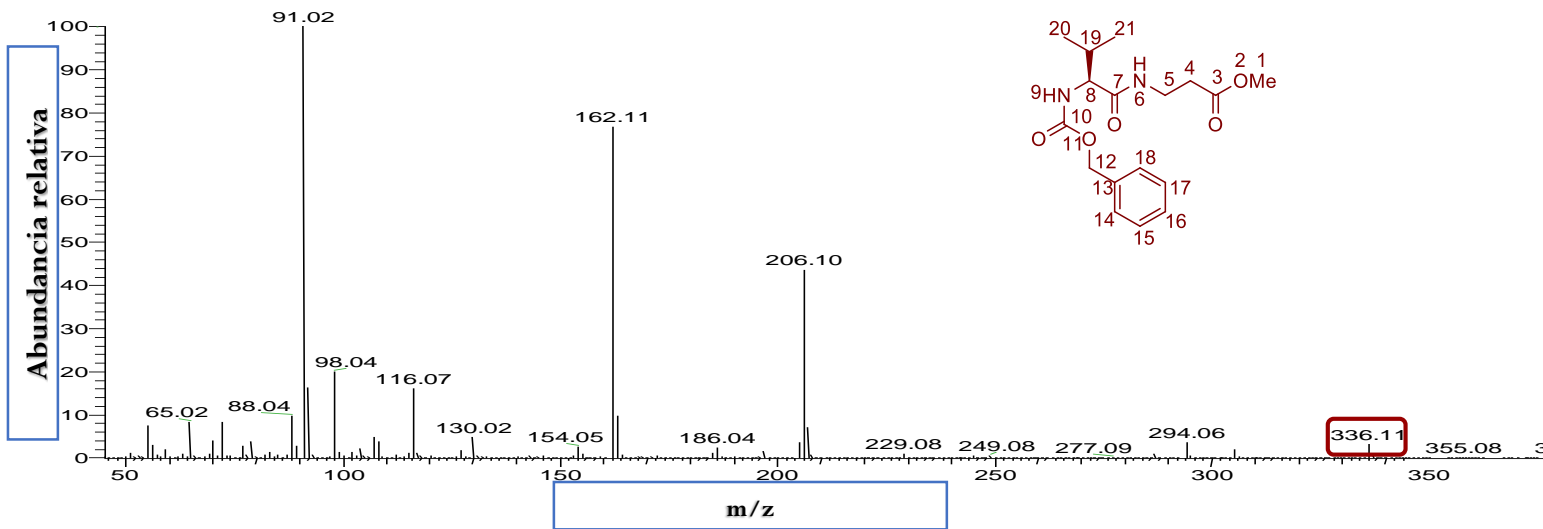


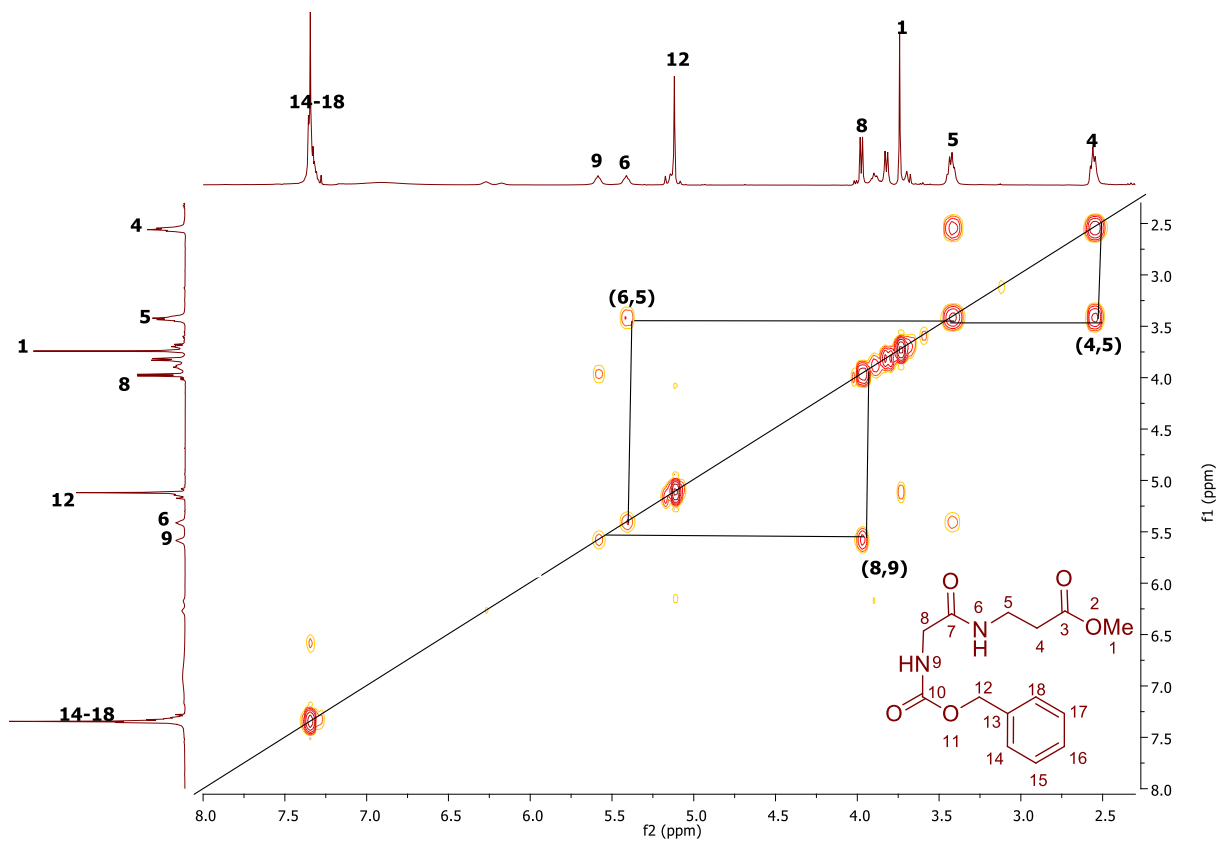
Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -valin- β -alanina-OMe (23), en CDCl_3



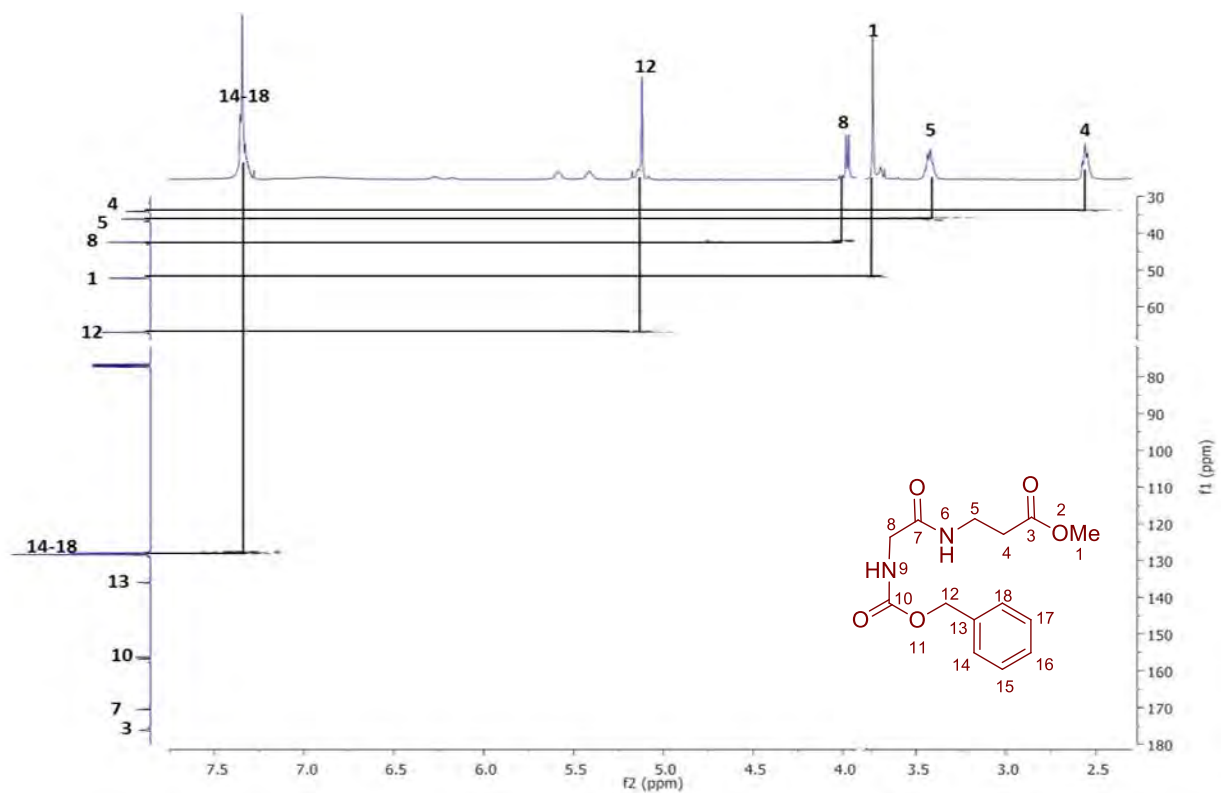
Experimento HETCOR de Cbz- α -valin- β -alanina-OMe (23), en CDCl_3





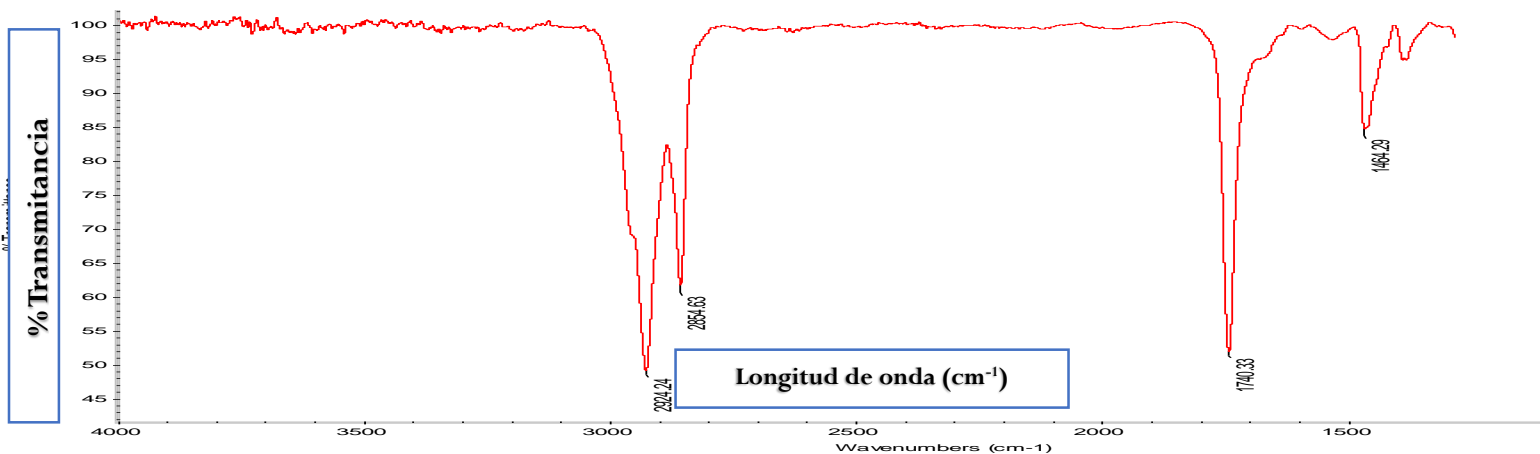
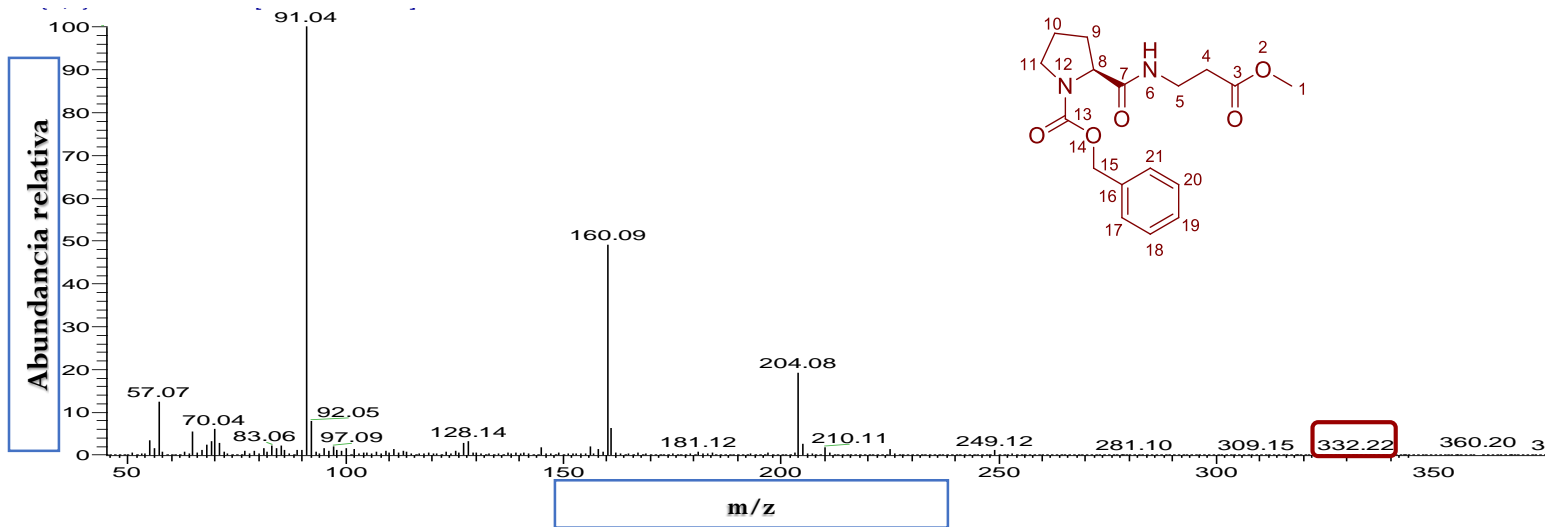
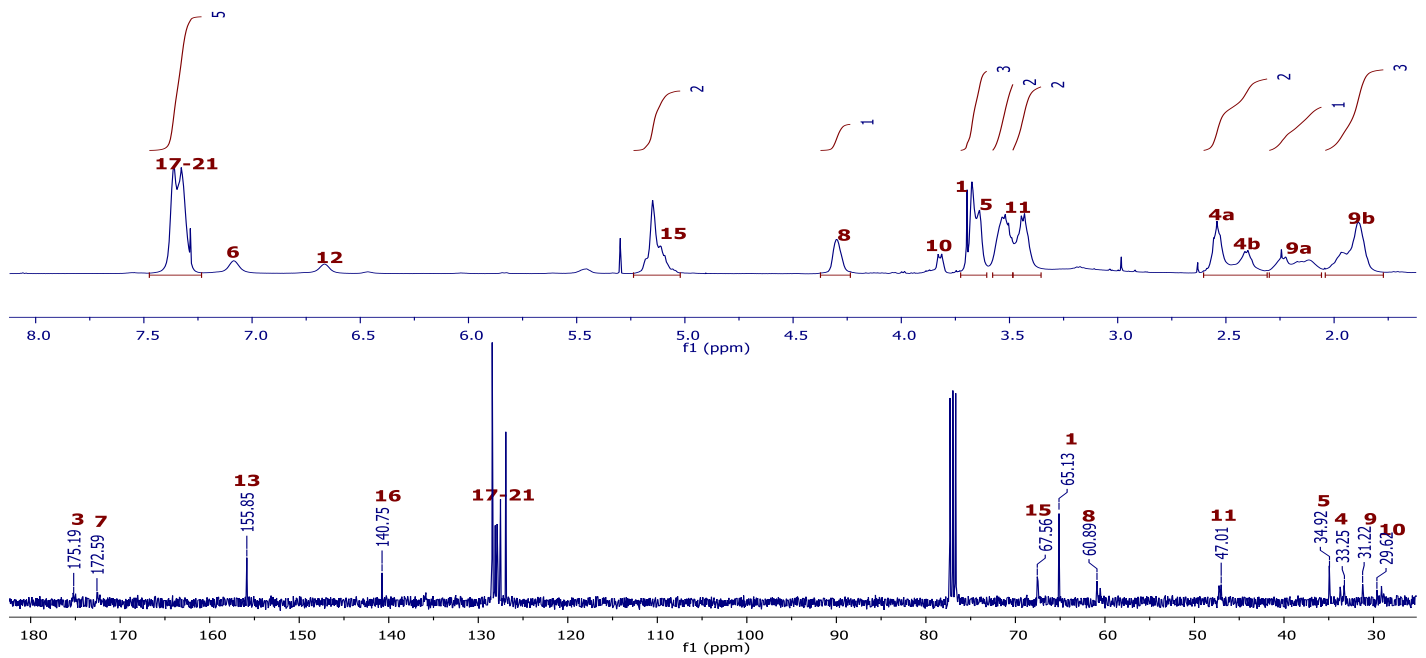


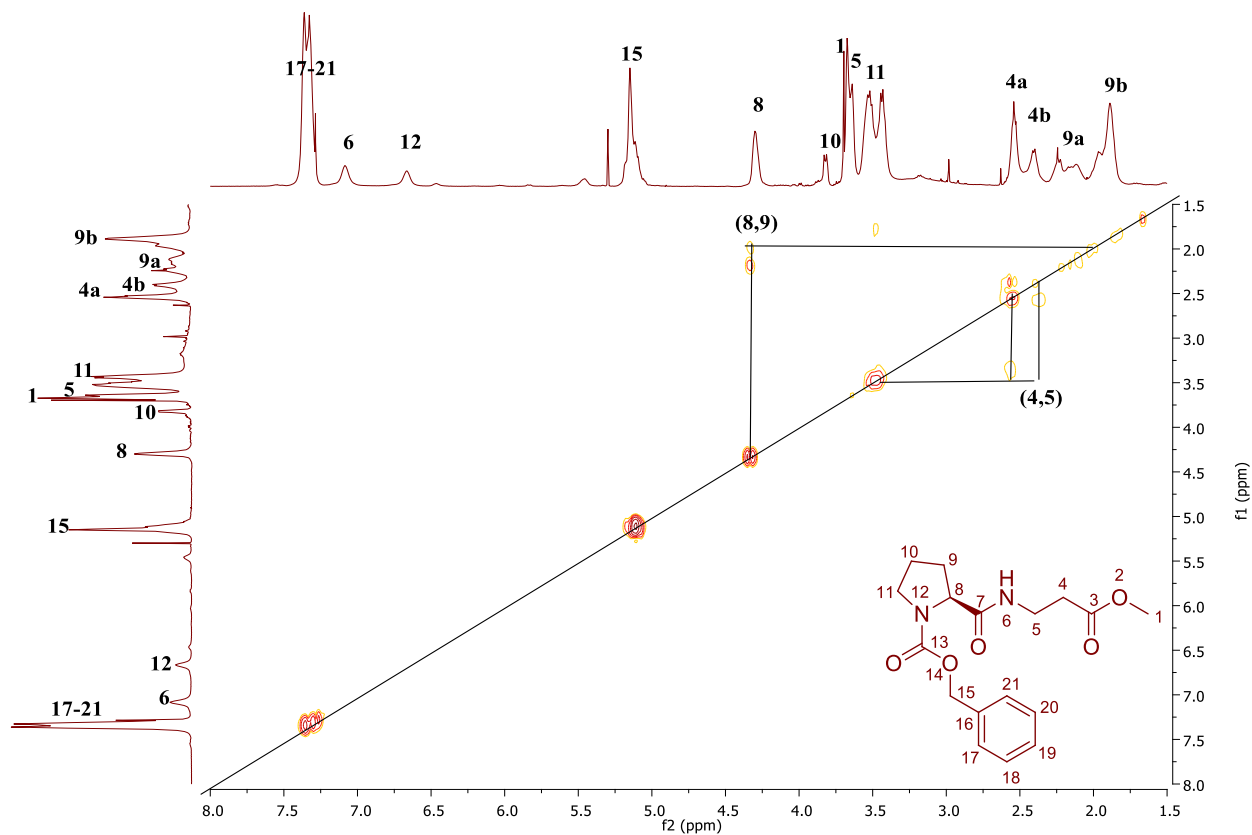
Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -glicil- β -alanina-OMe (24), en CDCl₃



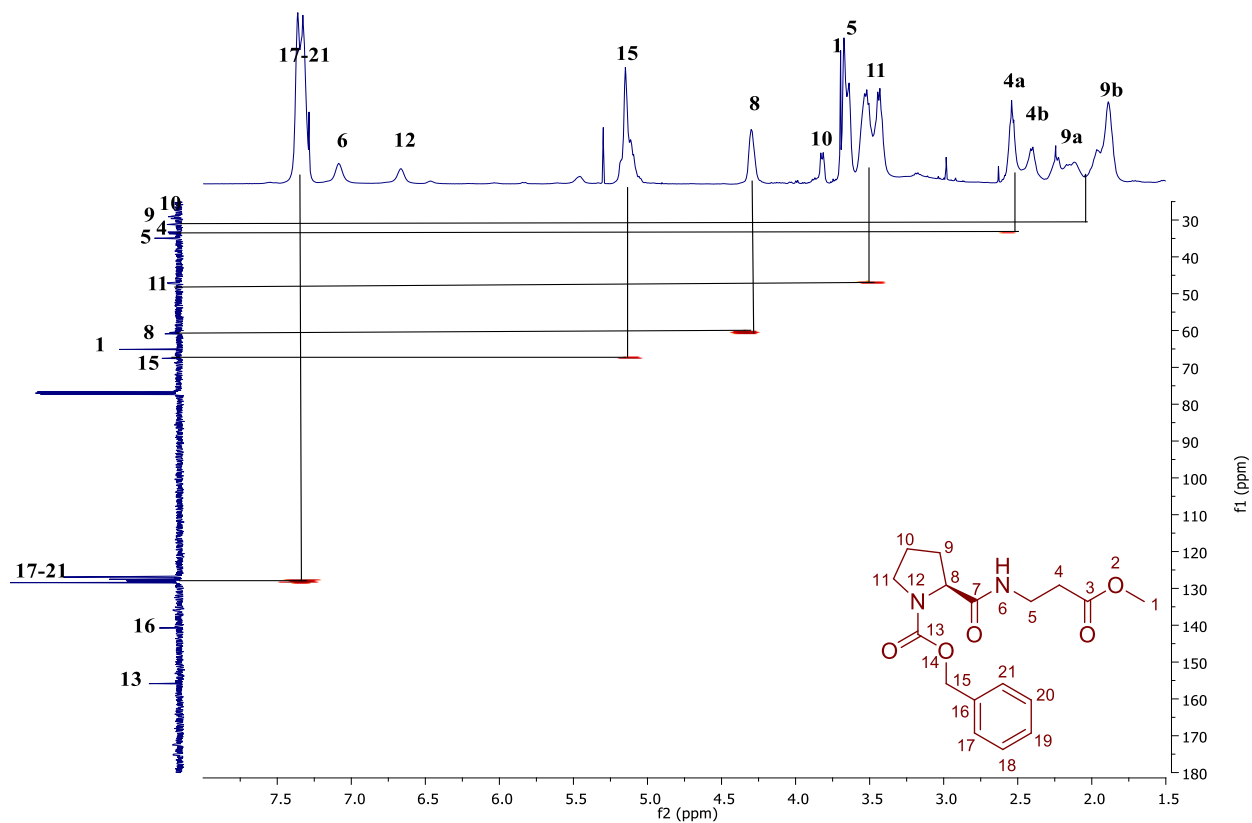
Experimento HETCOR de Cbz- α -glicil- β -alanina-OMe (24), en CDCl₃





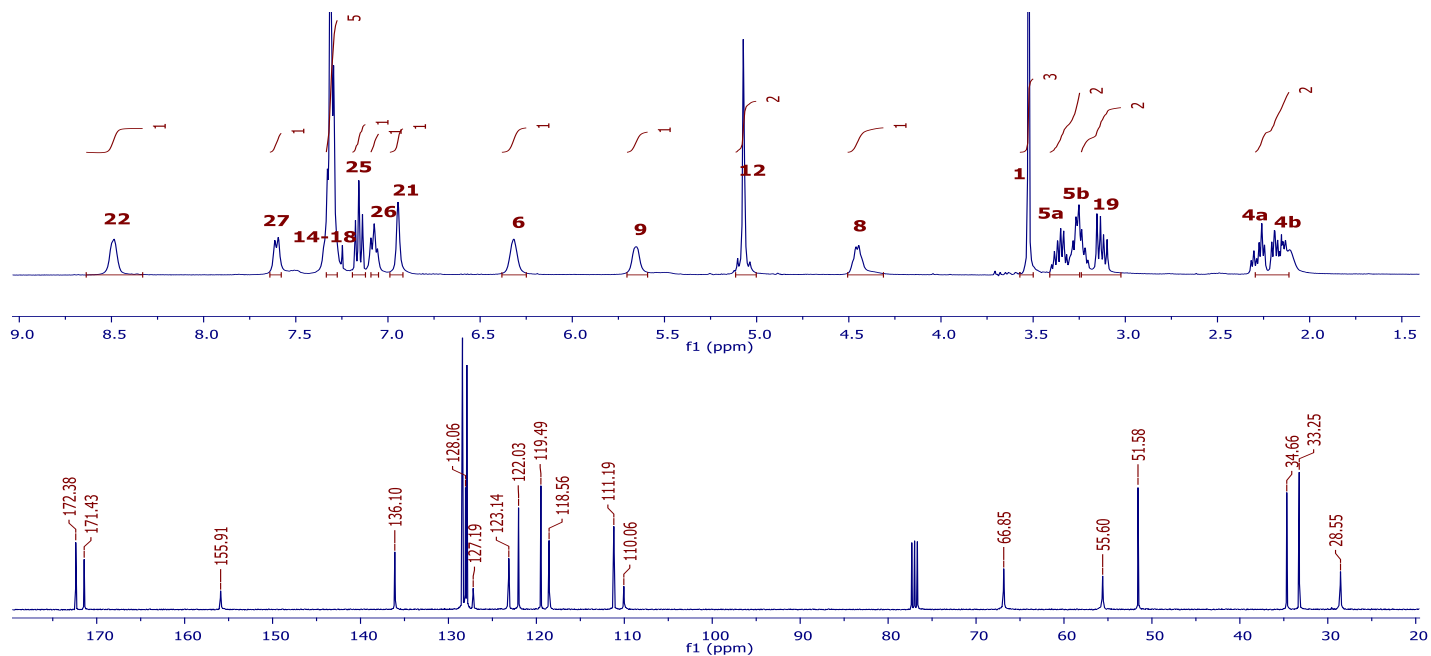


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -profil- β -alanina-OMe (25), en CDCl_3

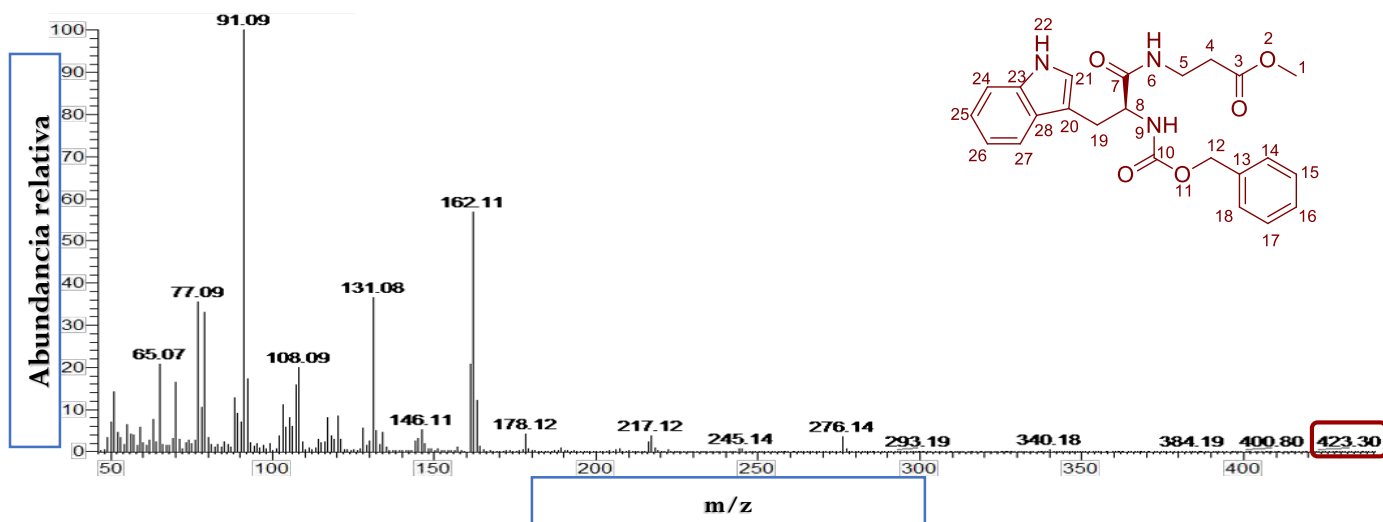


Experimento HETCOR de Cbz- α -profil- β -alanina-OMe (25), en CDCl_3

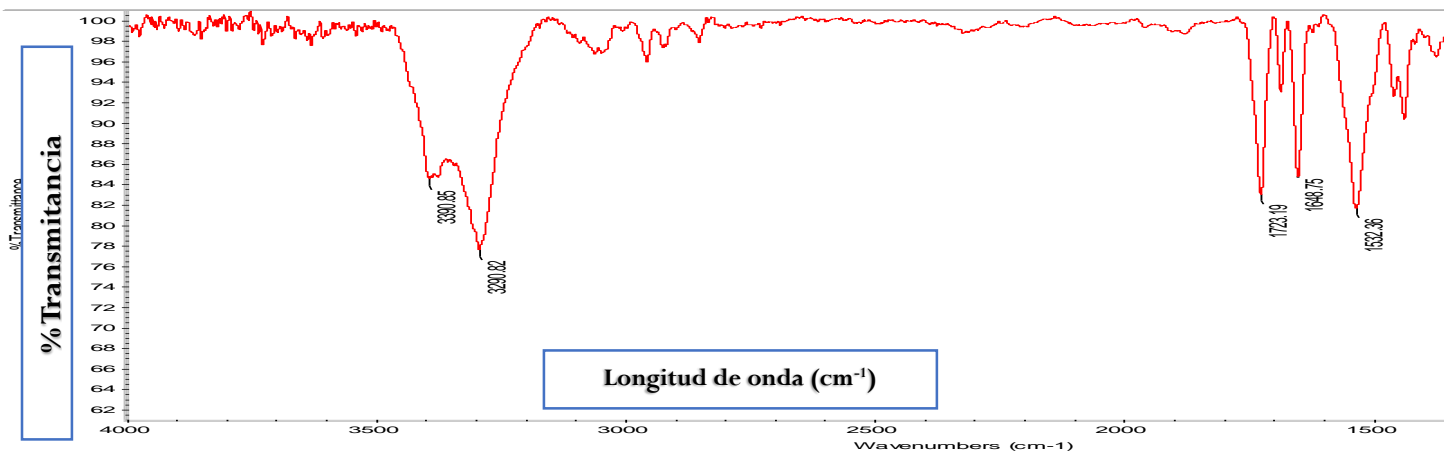




Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OMe (26), en CDCl_3

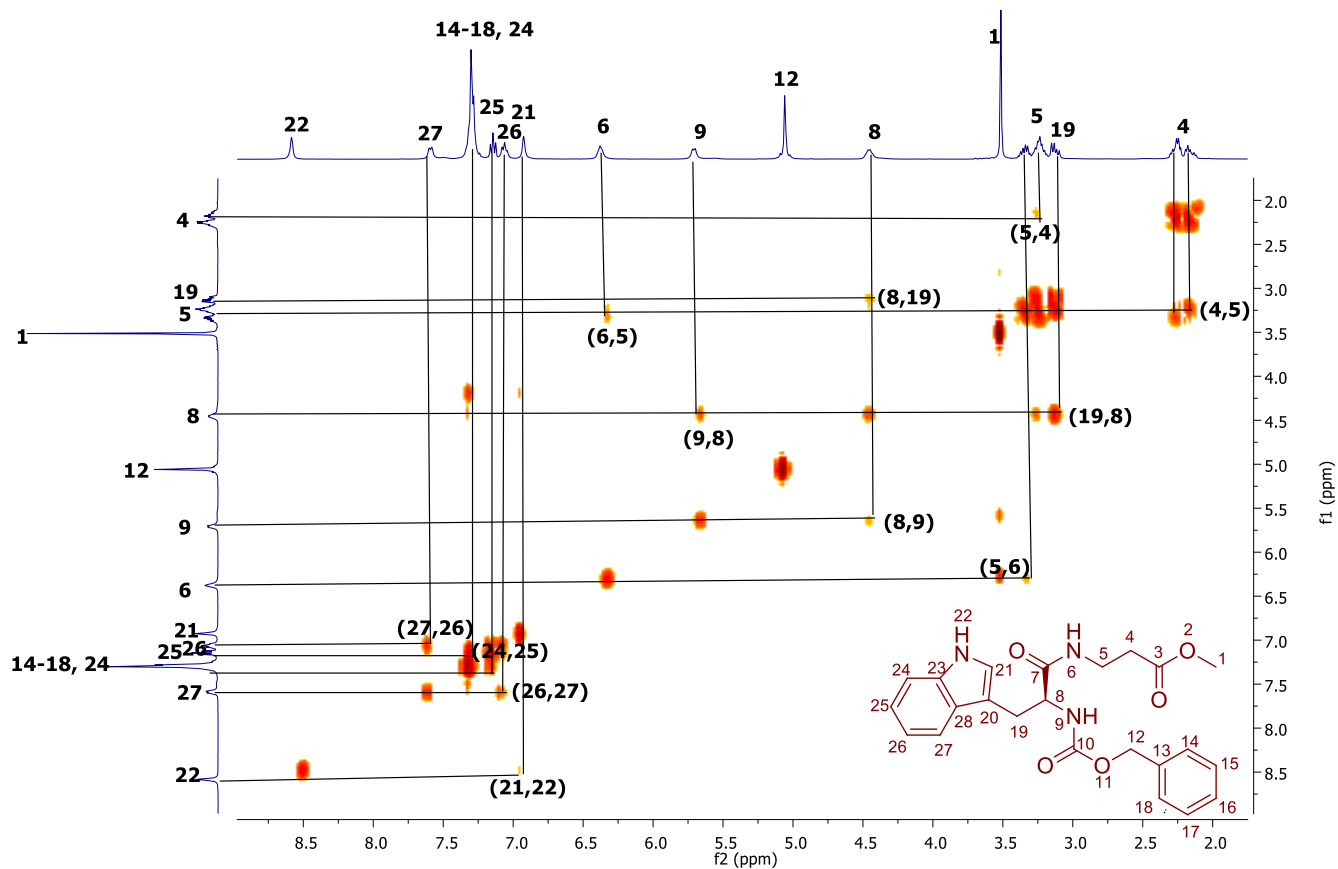


Espectrometría de masas de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OMe (26)

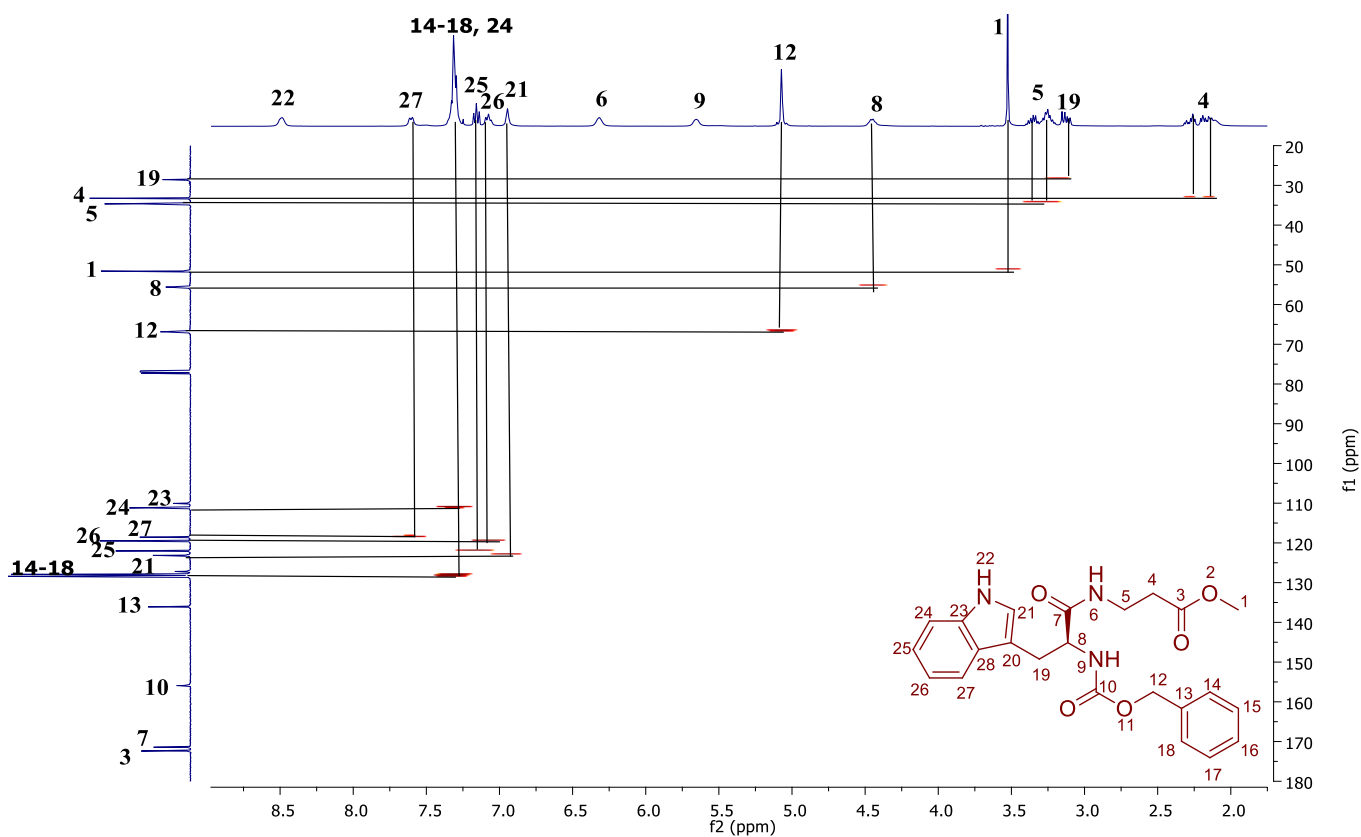


Espectro de Infrarrojo de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OMe (26)



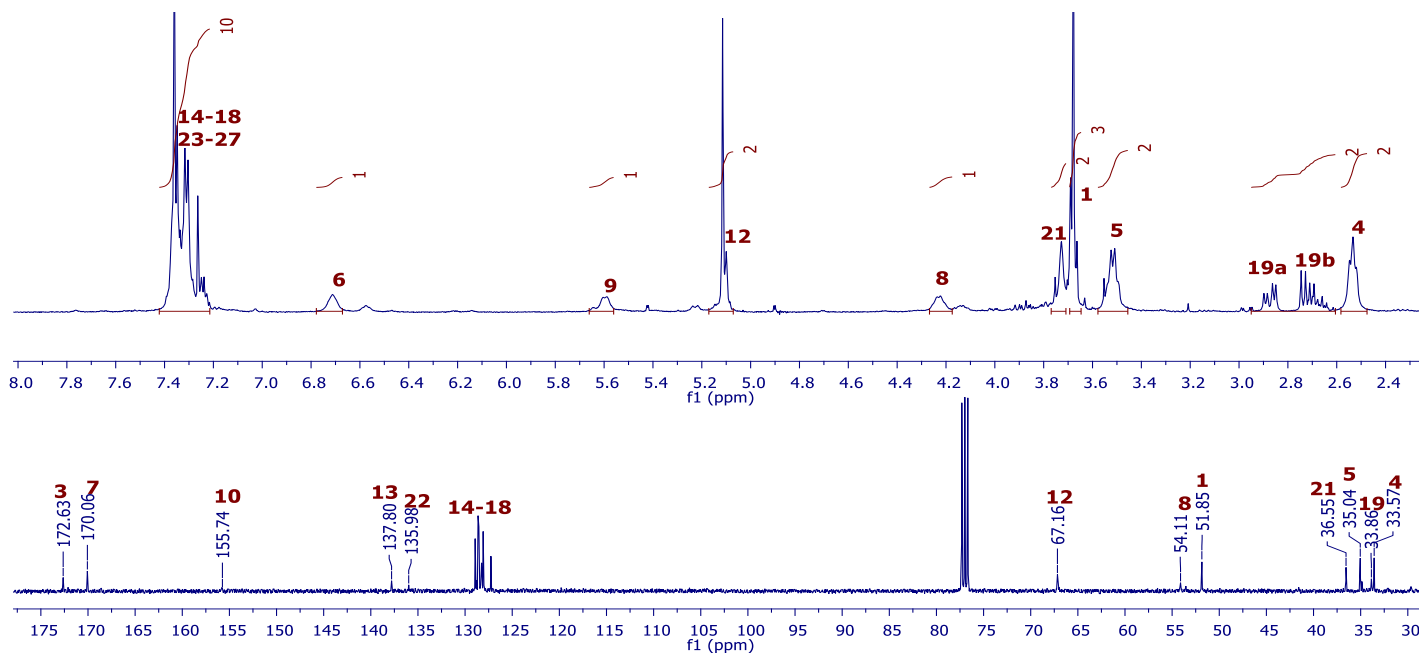


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OMe (26), en CDCl_3

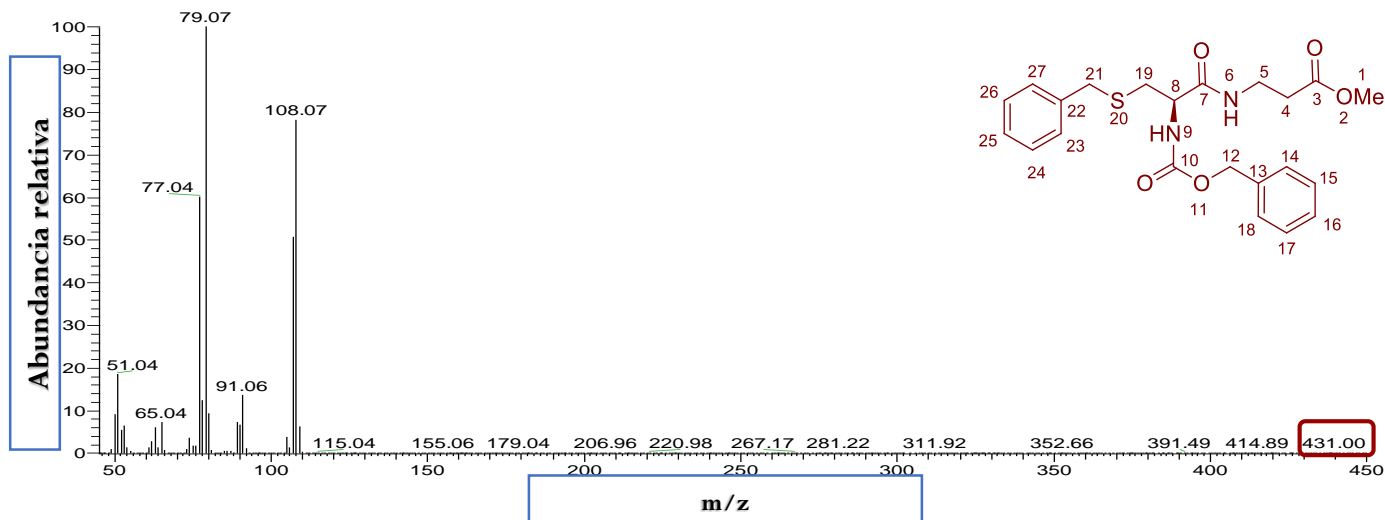


Experimento HETCOR de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OMe (26), en CDCl_3

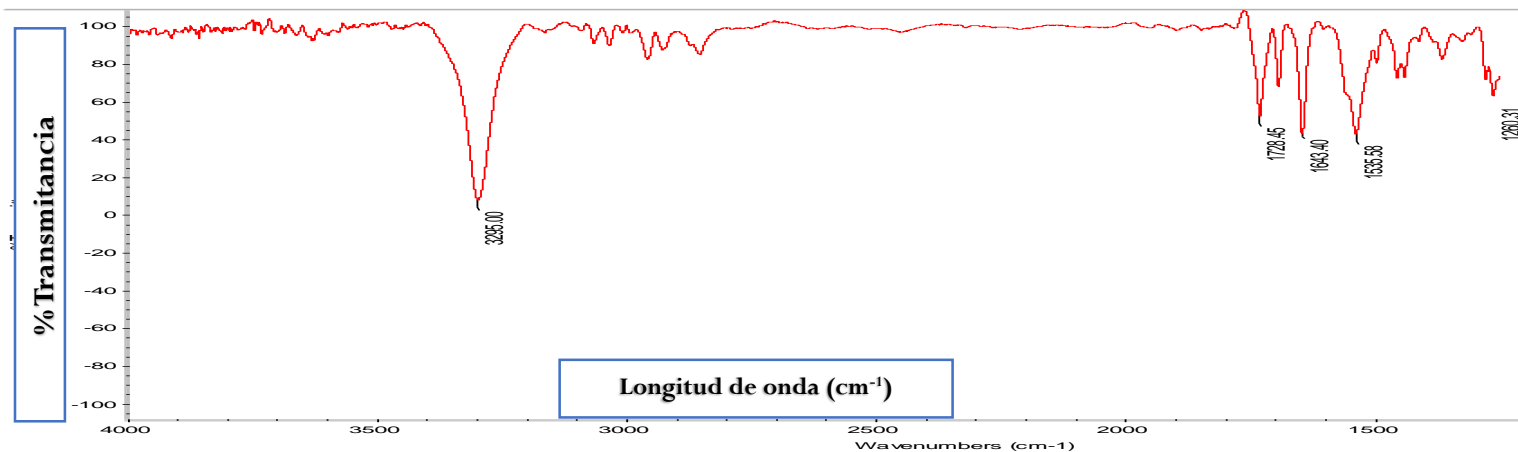




Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) de Cbz- α -cistein- β -alanina-OMe (27), en CDCl_3

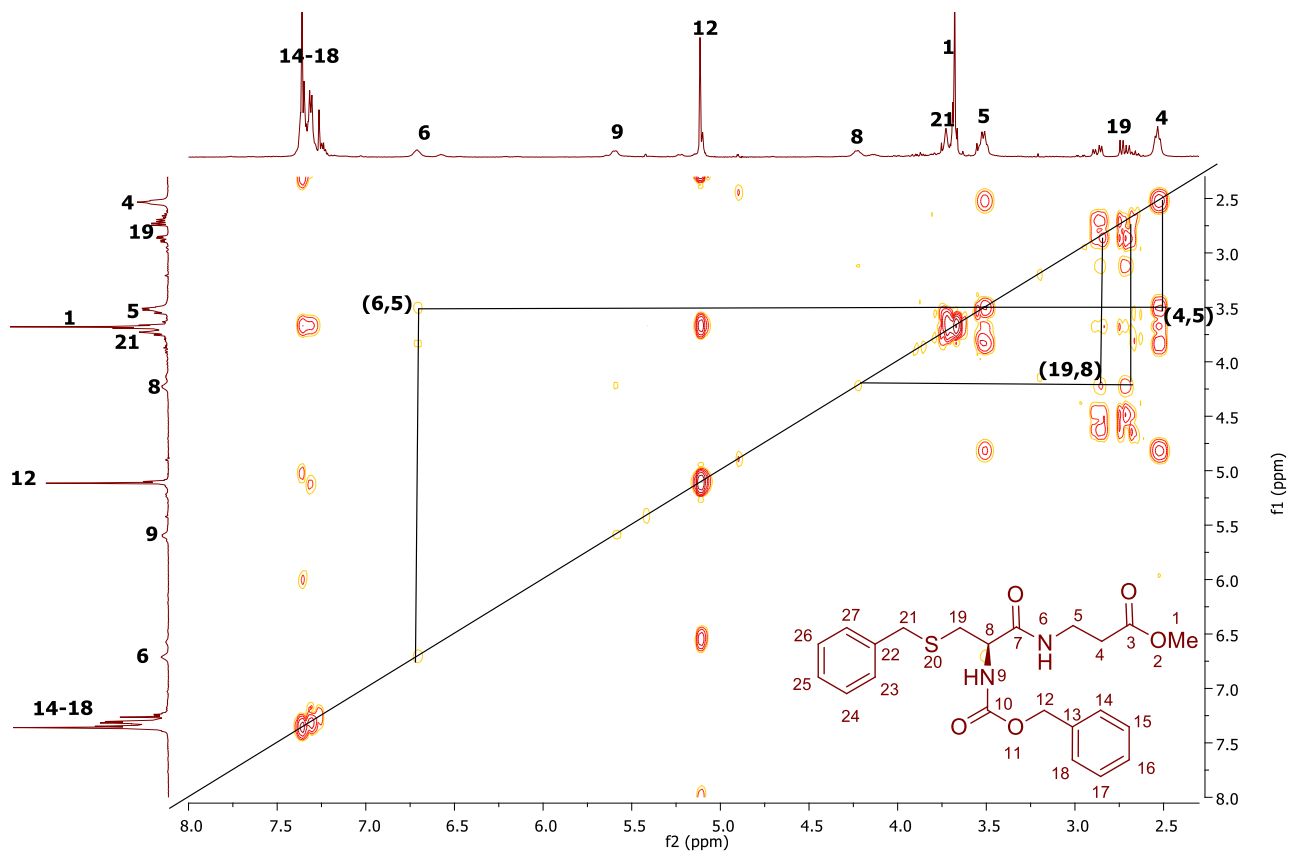


Espectrometría de masas de Cbz- α -cistein- β -alanina-OMe (27)

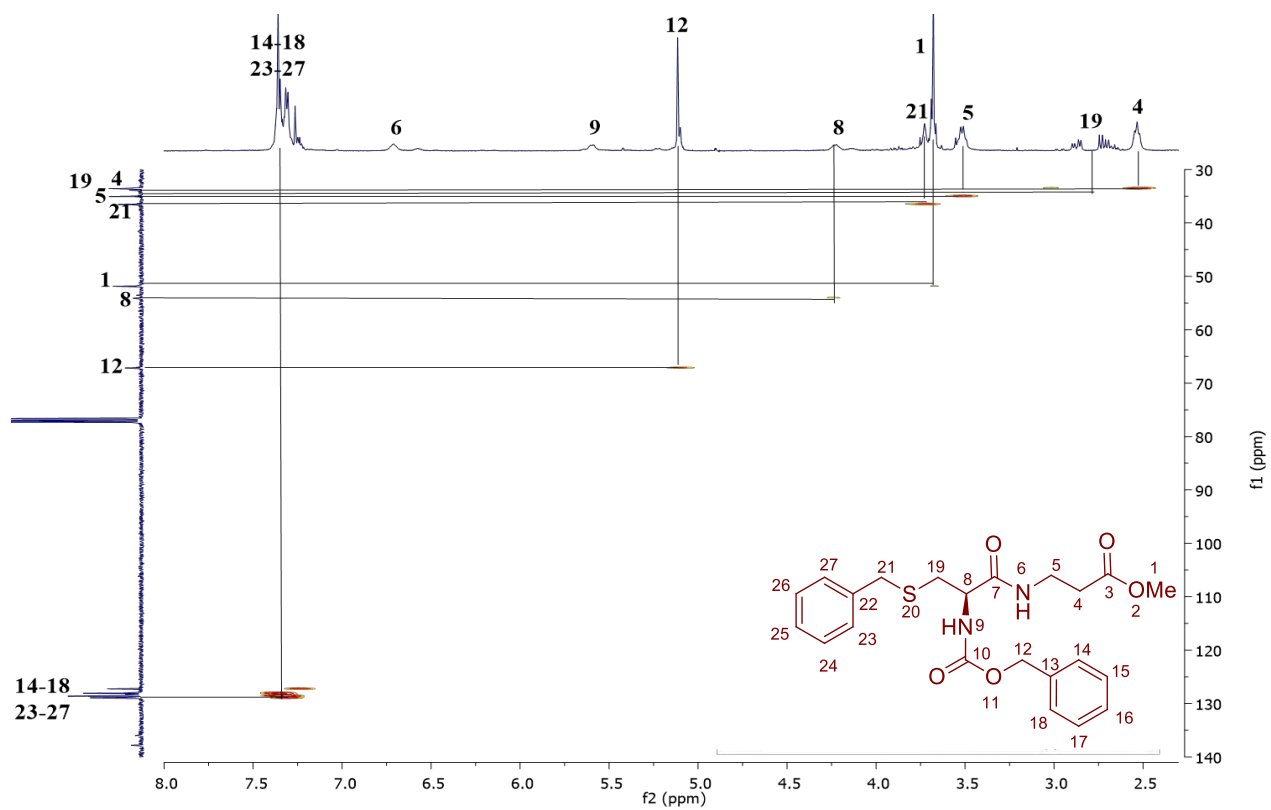


Espectro de Infrarrojo de Cbz- α -cistein- β -alanina-OMe (27)



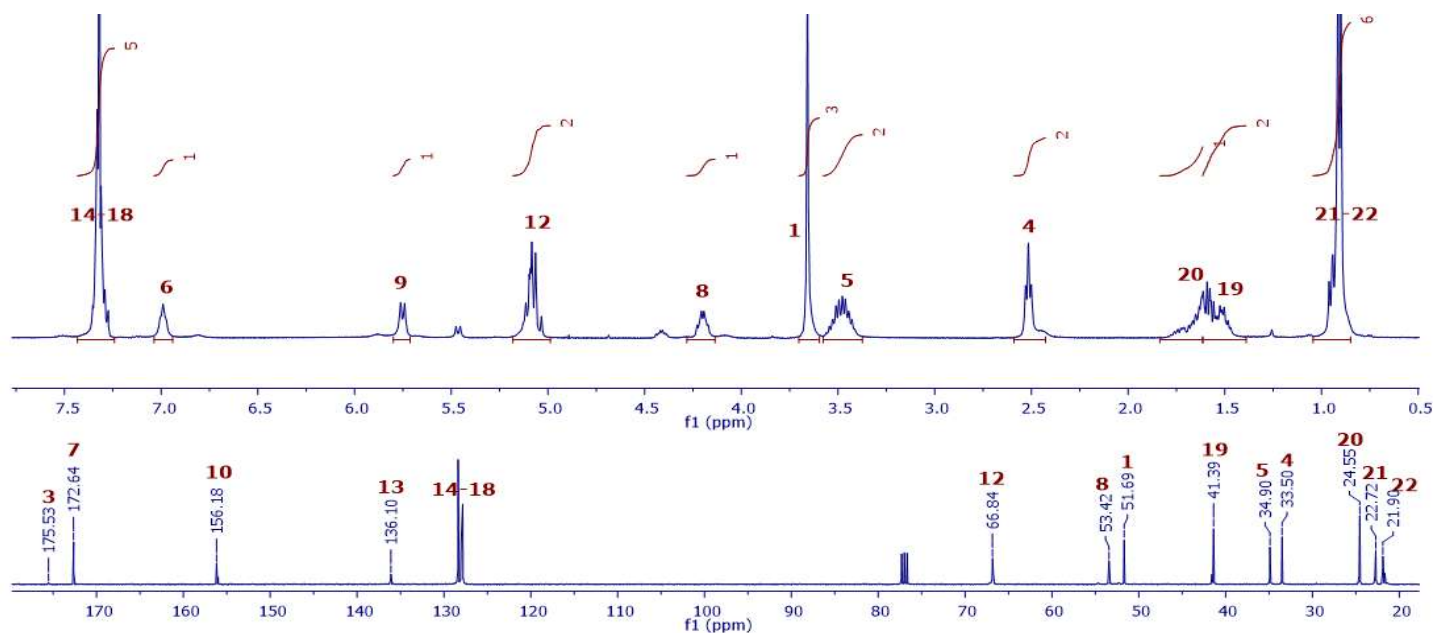


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -cistein- β -alanina-OMe (27), en CDCl_3

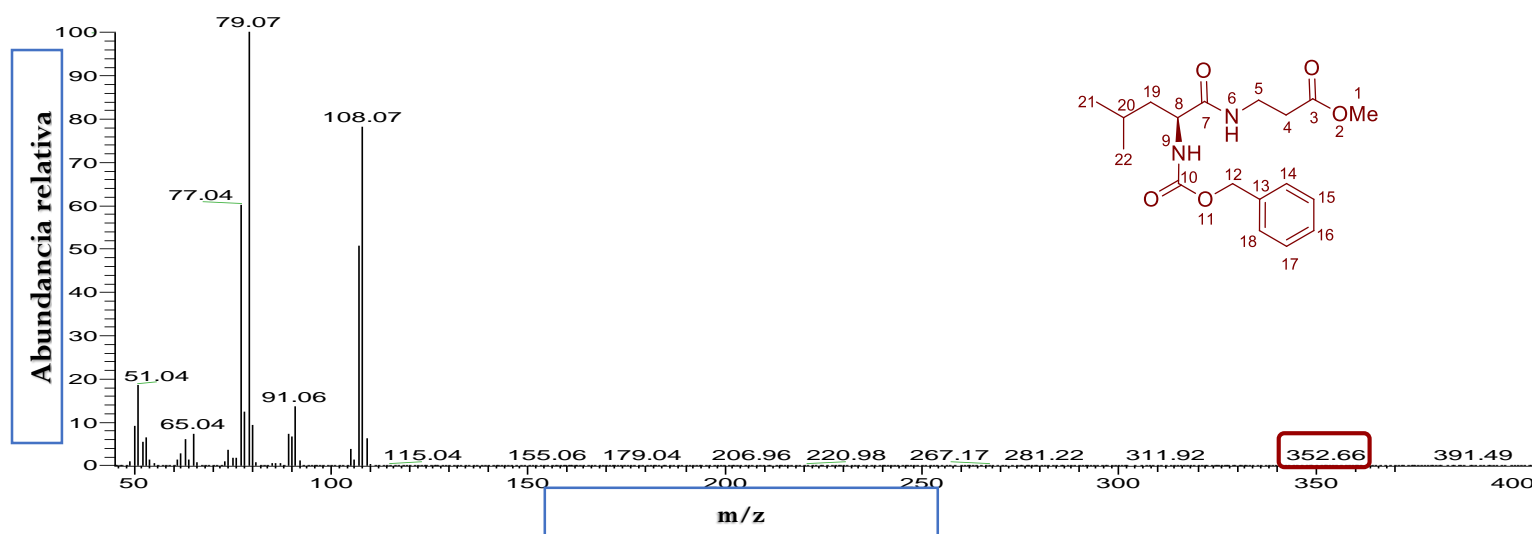


Experimento HETCOR de Cbz- α -cistein- β -alanina-OMe (27), en CDCl_3

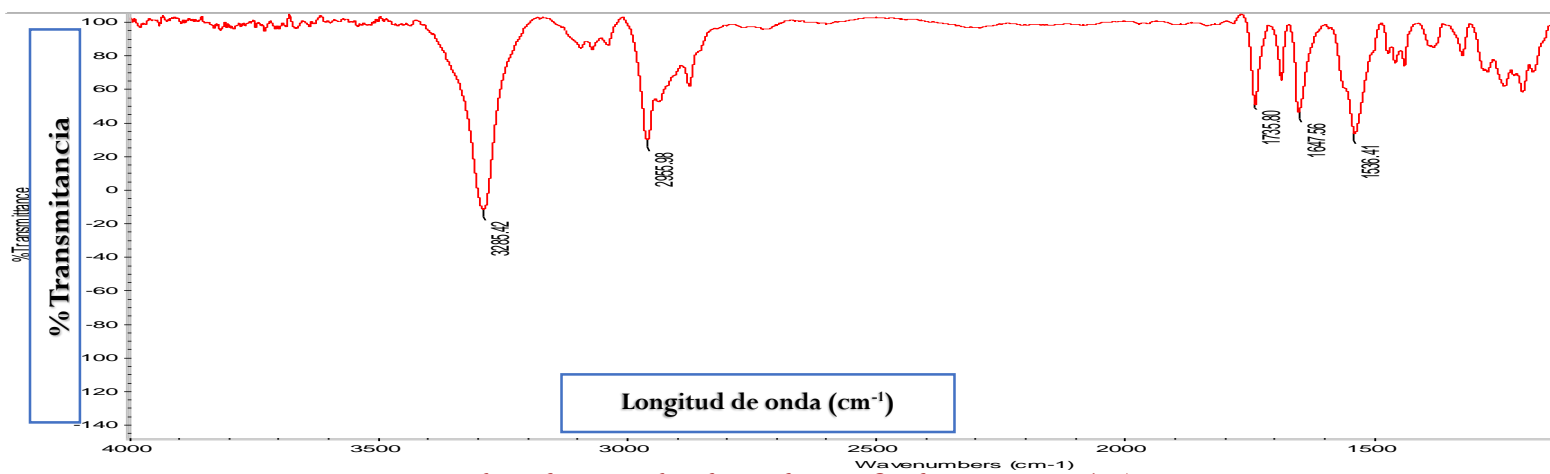




Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -leucin- β -alanina-OMe (28), en CDCl₃

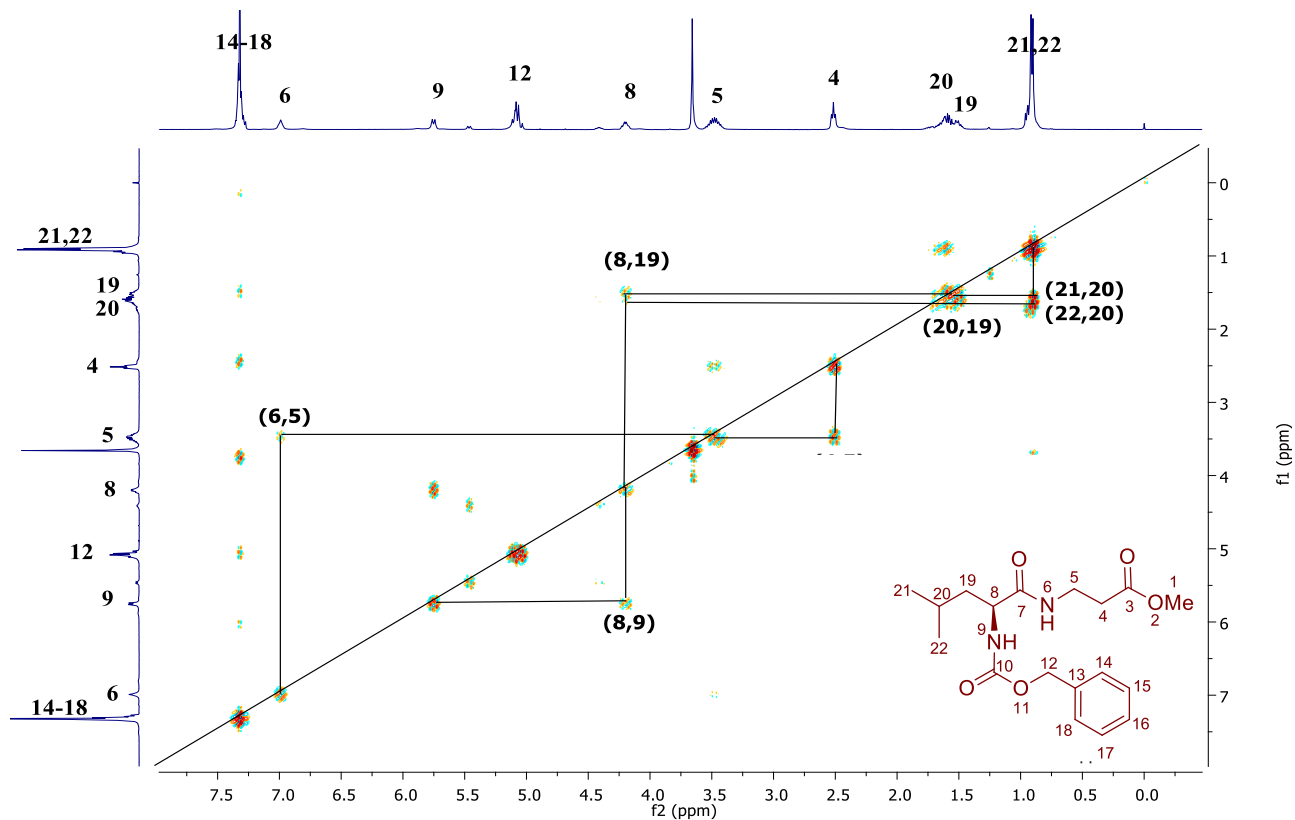


Espectrometría de masas de Cbz- α -leucin- β -alanina-OMe (28)

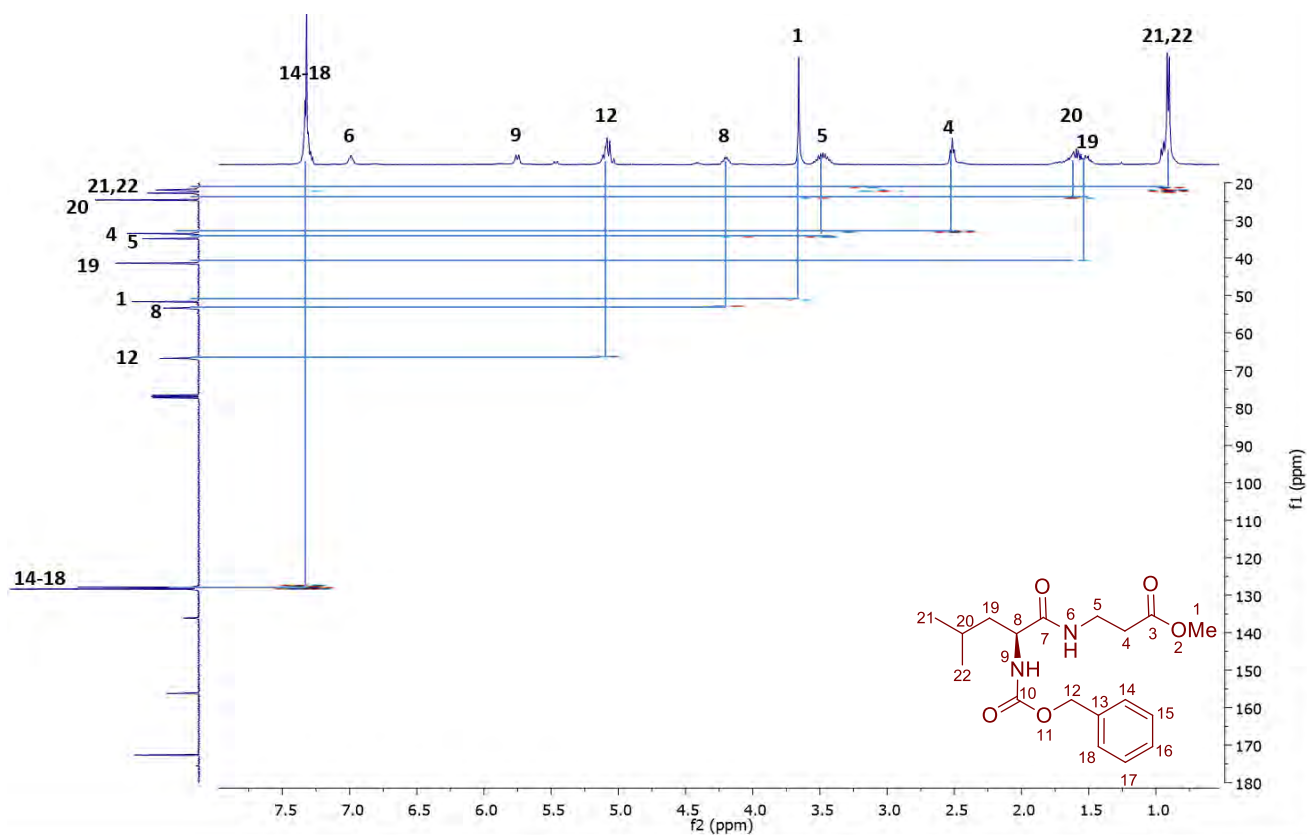


Espectro de Infrarrojo de Cbz- α -leucin- β -alanina-OMe (28)



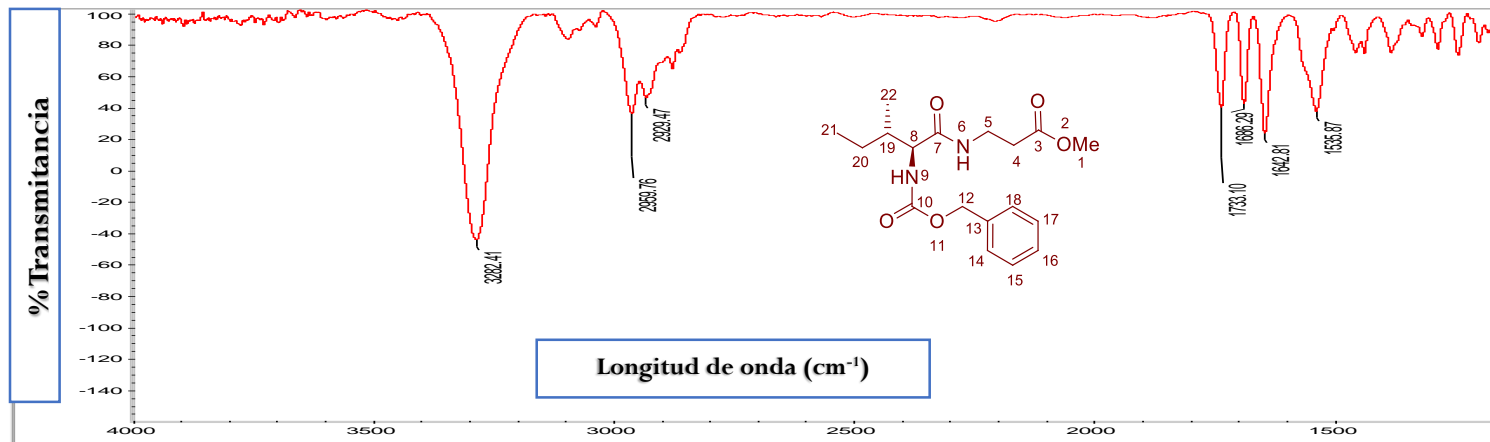


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -leucin- β -alanina-OMe (28), en CDCl_3

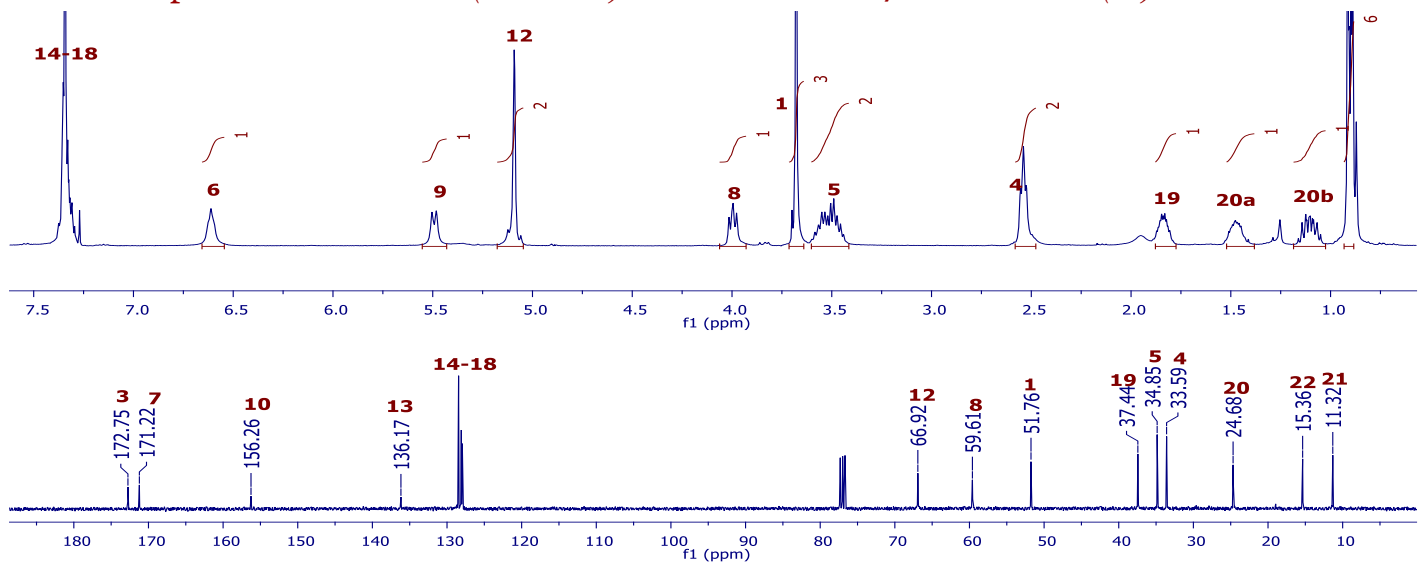


Experimento HETCOR de Cbz- α -leucin- β -alanina-OMe (28), en CDCl_3

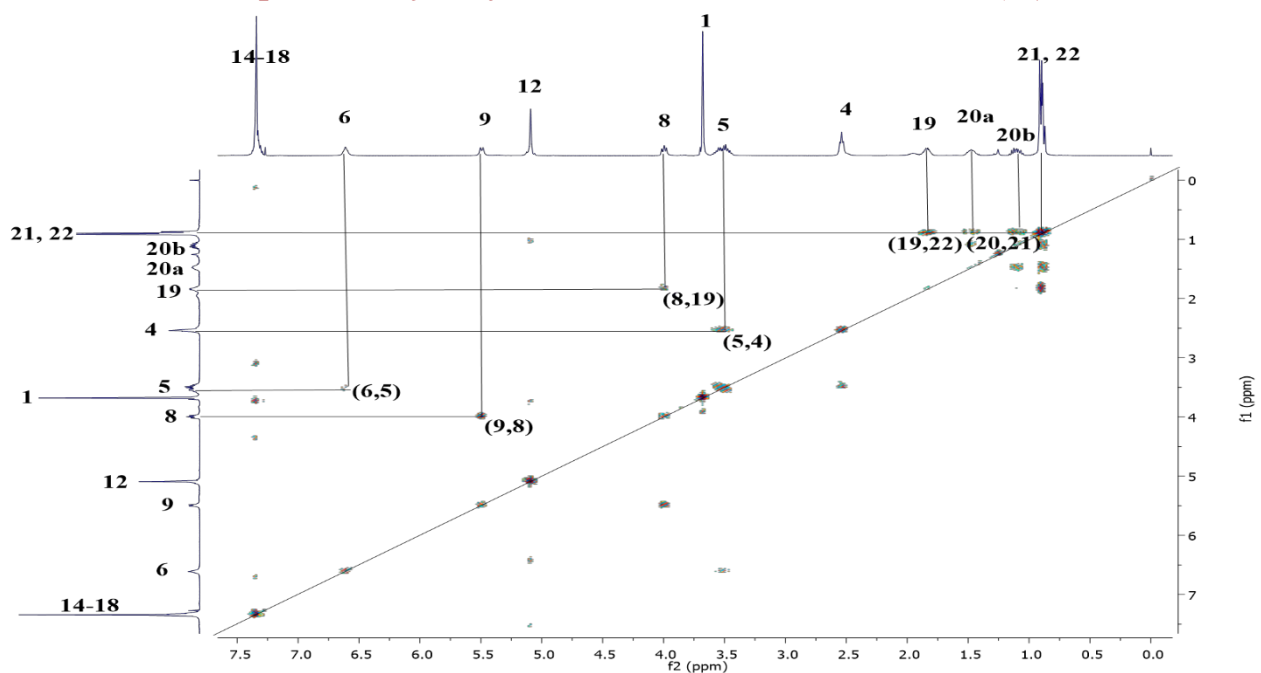




Espectro de RMN de ¹³C (400 MHz) de Cbz-α-isoleucin-β-alanina-OMe (29), en CDCl₃

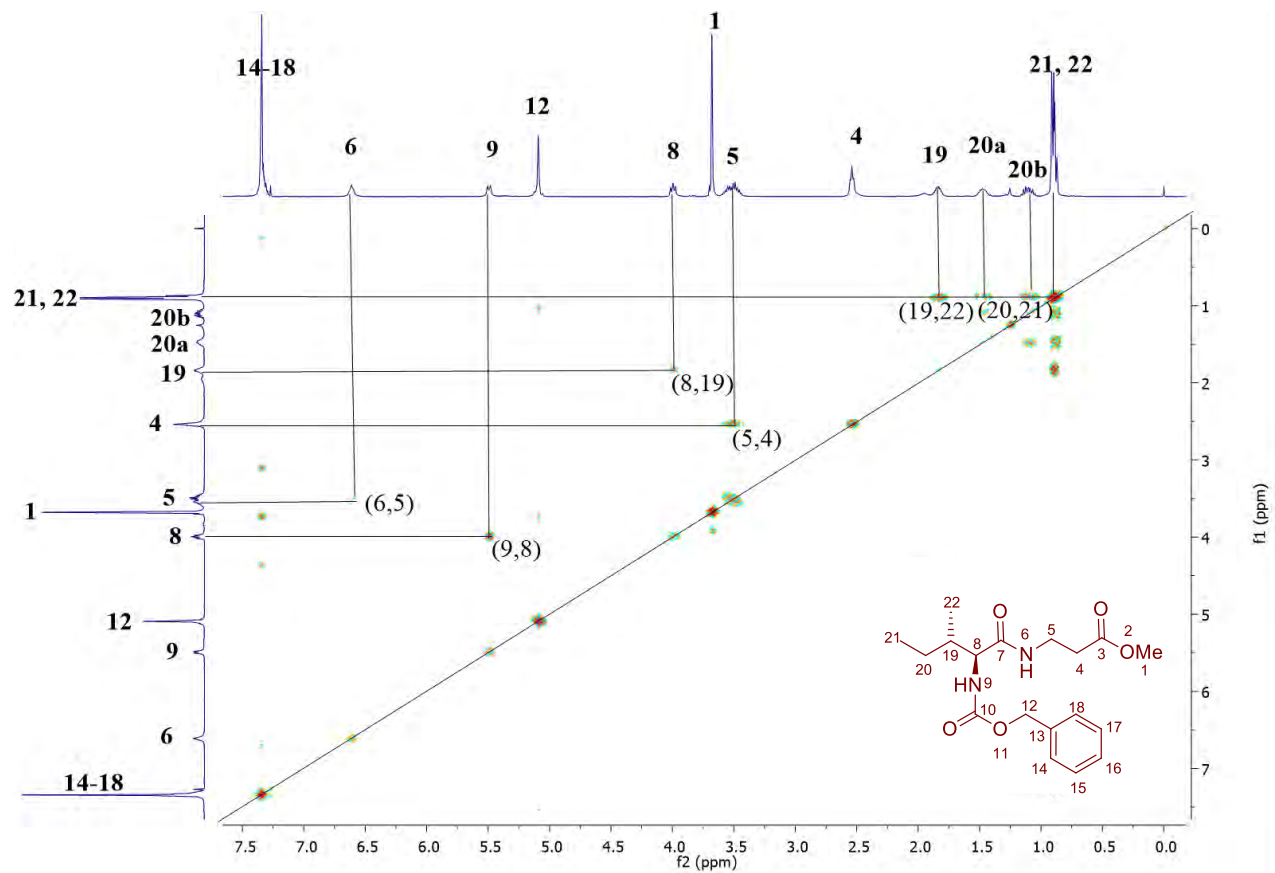


Espectro de Infrarrojo de Cbz-α-isoleucin-β-alanina-OMe (29)

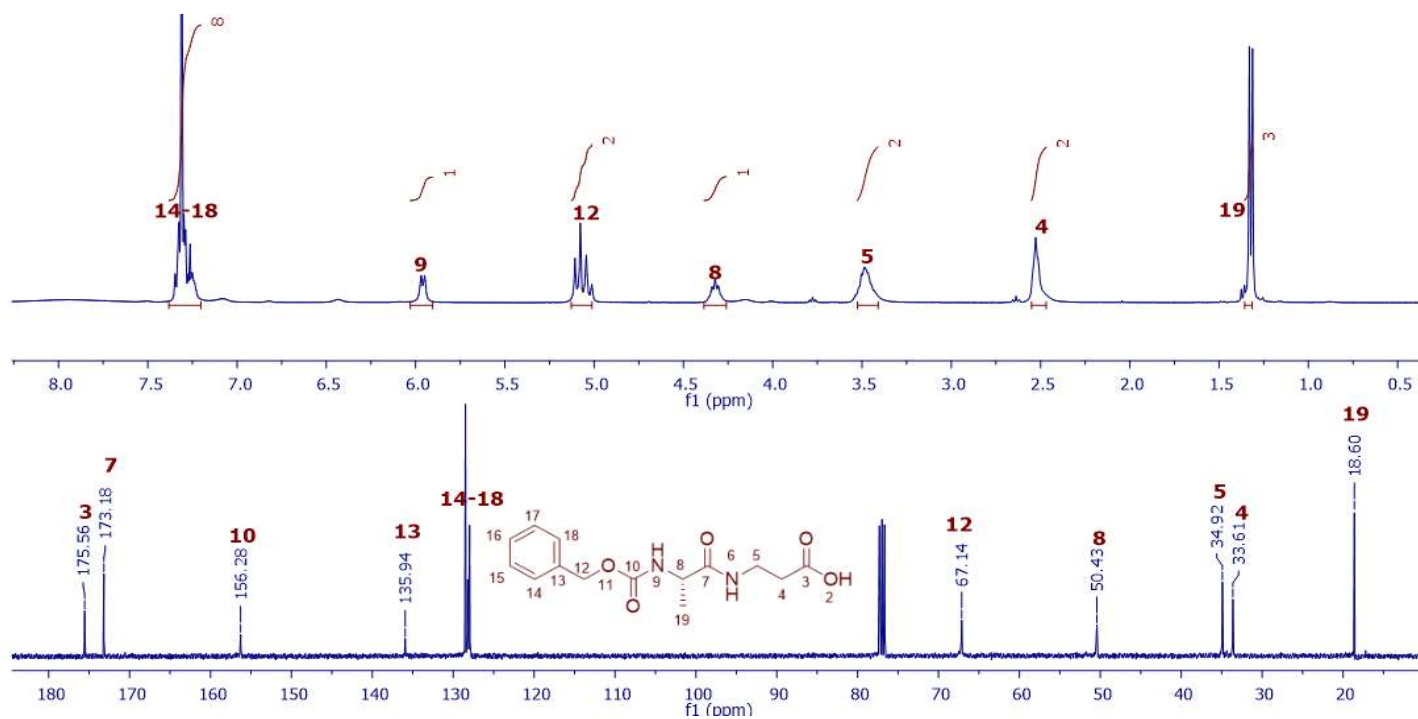


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz-α-isoleucin-β-alanina-OMe (29), en CDCl₃



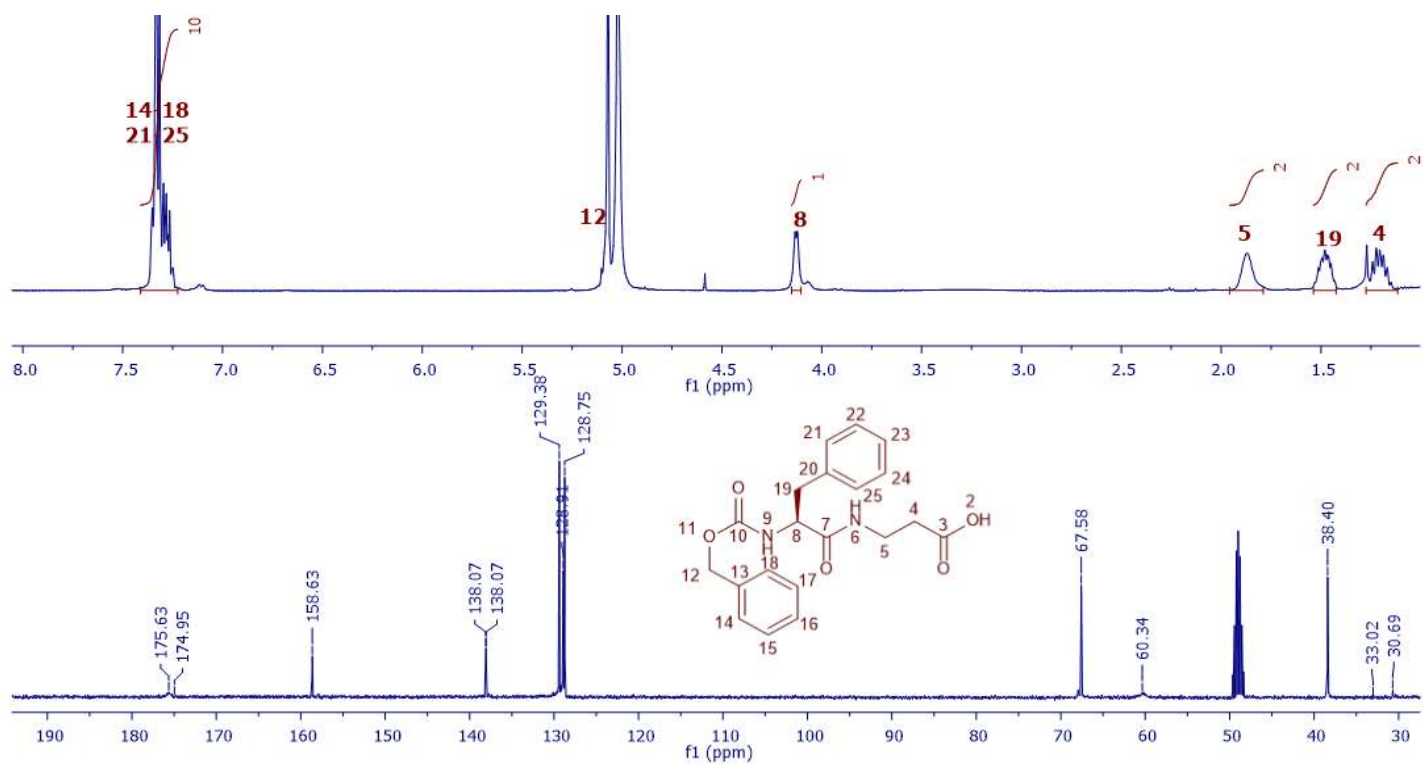


*Experimento HETCOR de Cbz- α -isoleucin- β -alanina-OMe (**29**), en CDCl_3*

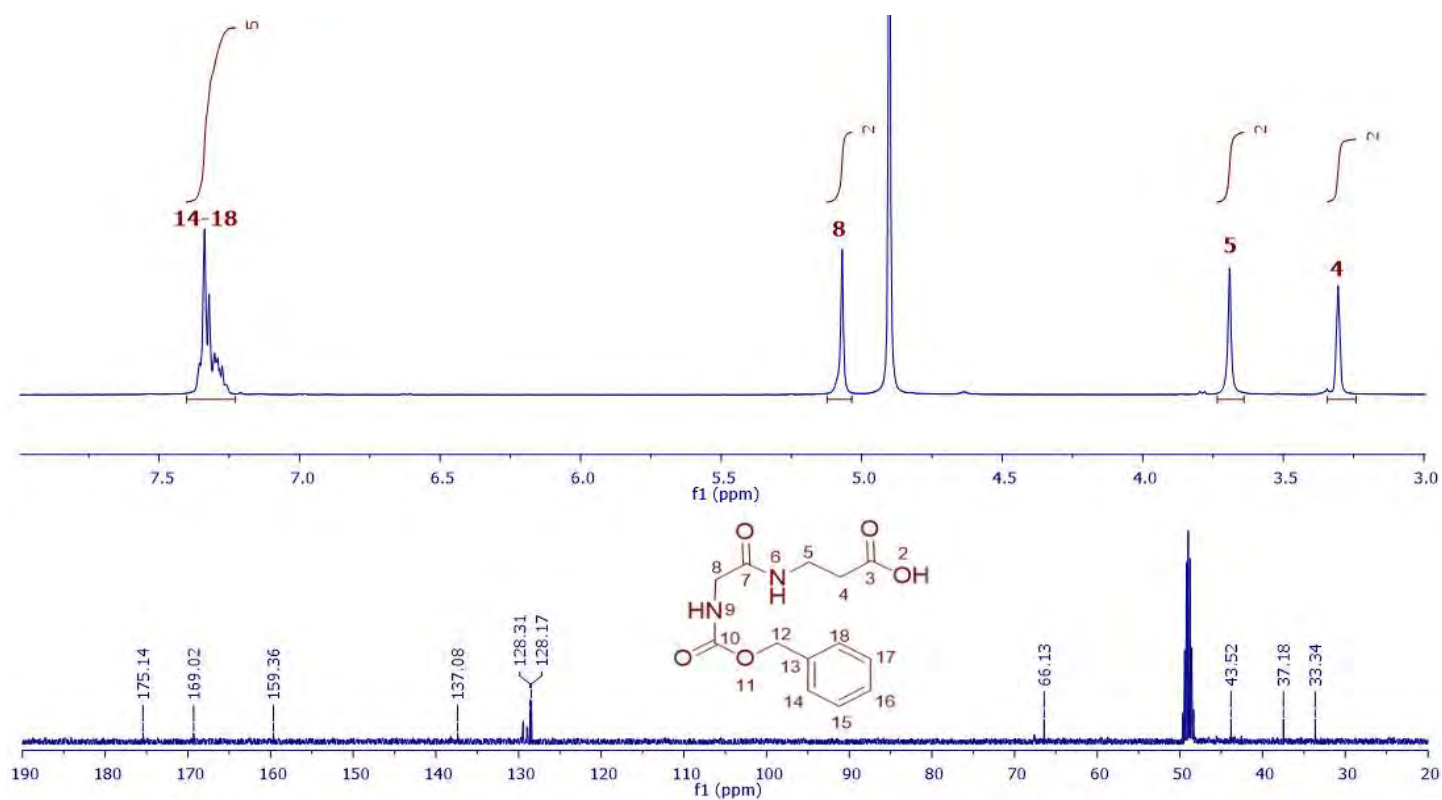


*Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -alanil- β -alanina-OH (**30**), en CDCl_3*



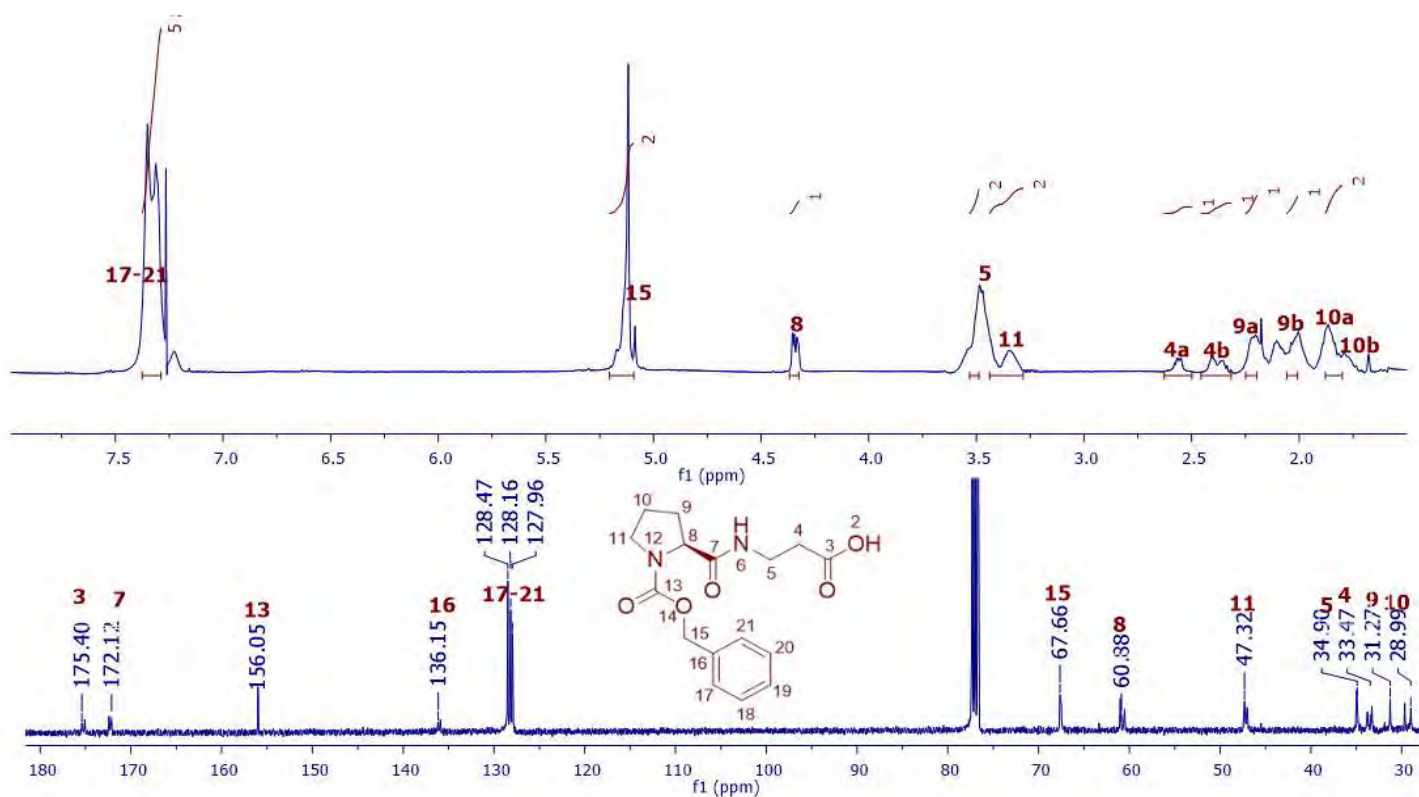


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -fenilalanil- β -alanina-OH (31), en CD₃OD

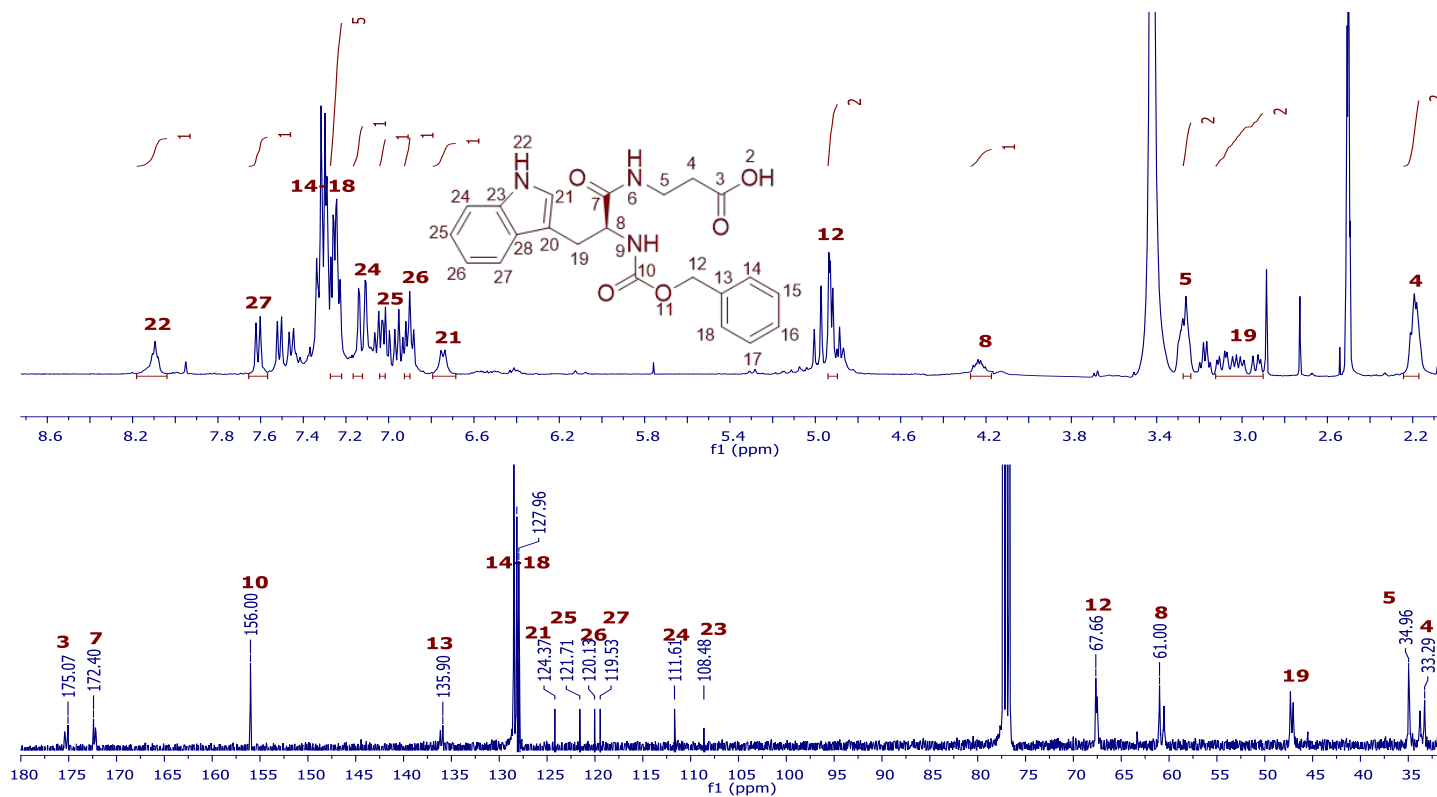


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -glicil- β -alanina-OH (33), en CD₃OD



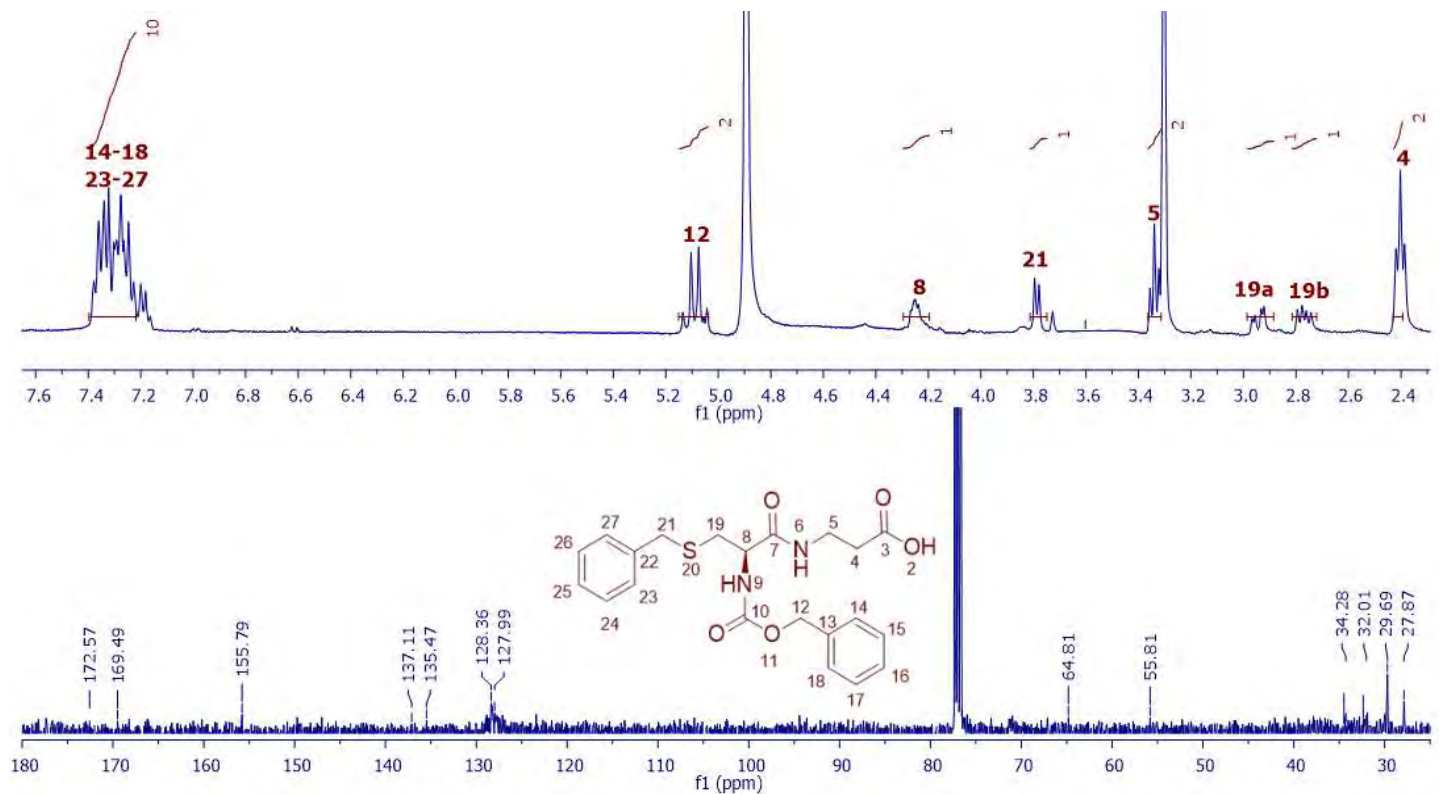


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -profil- β -alanina-OH (34), en CDCl₃

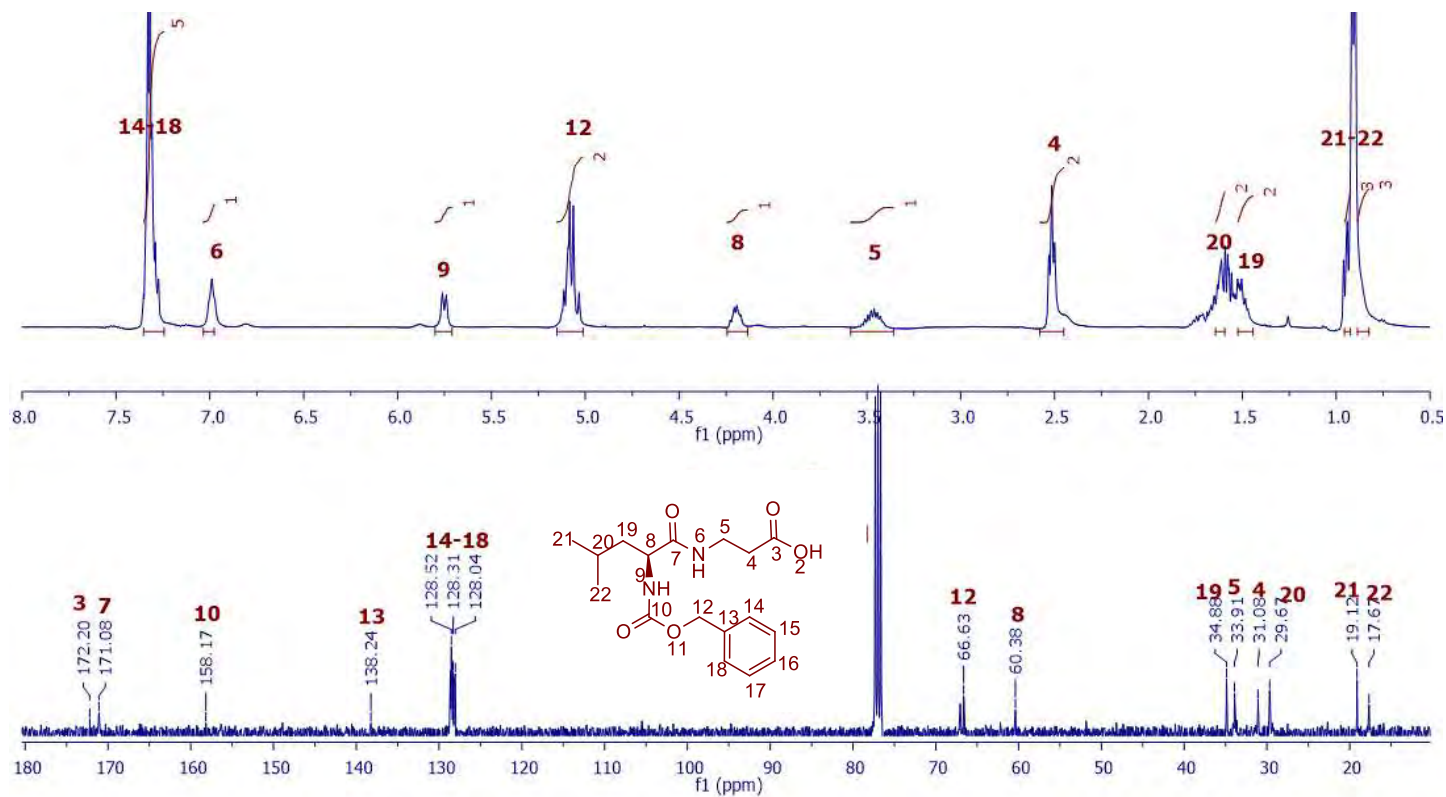


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -triptofanil- β -alanina-OH (35), en DMSO-D₆



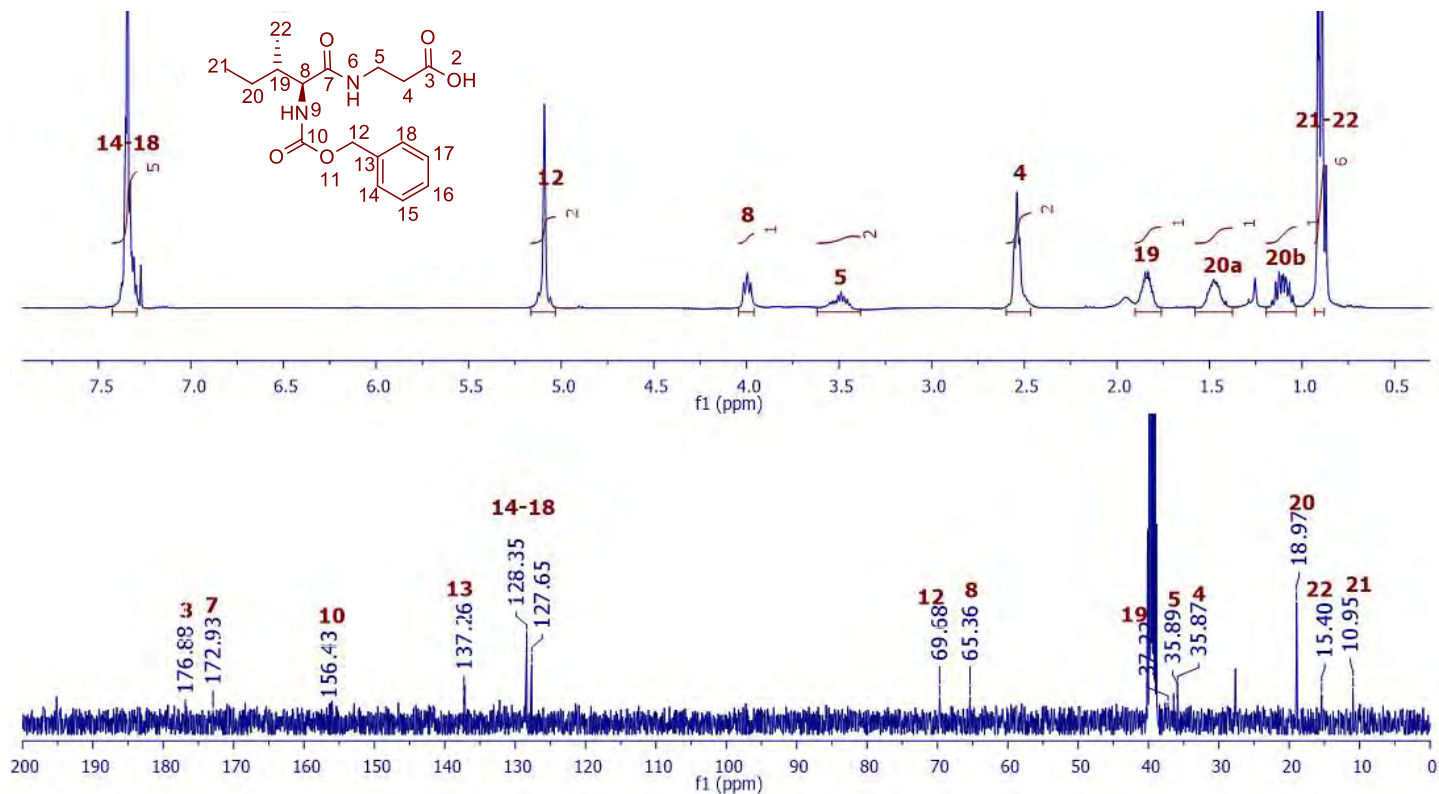


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -cistein- β -alanina-OH (36), en CD₃OD

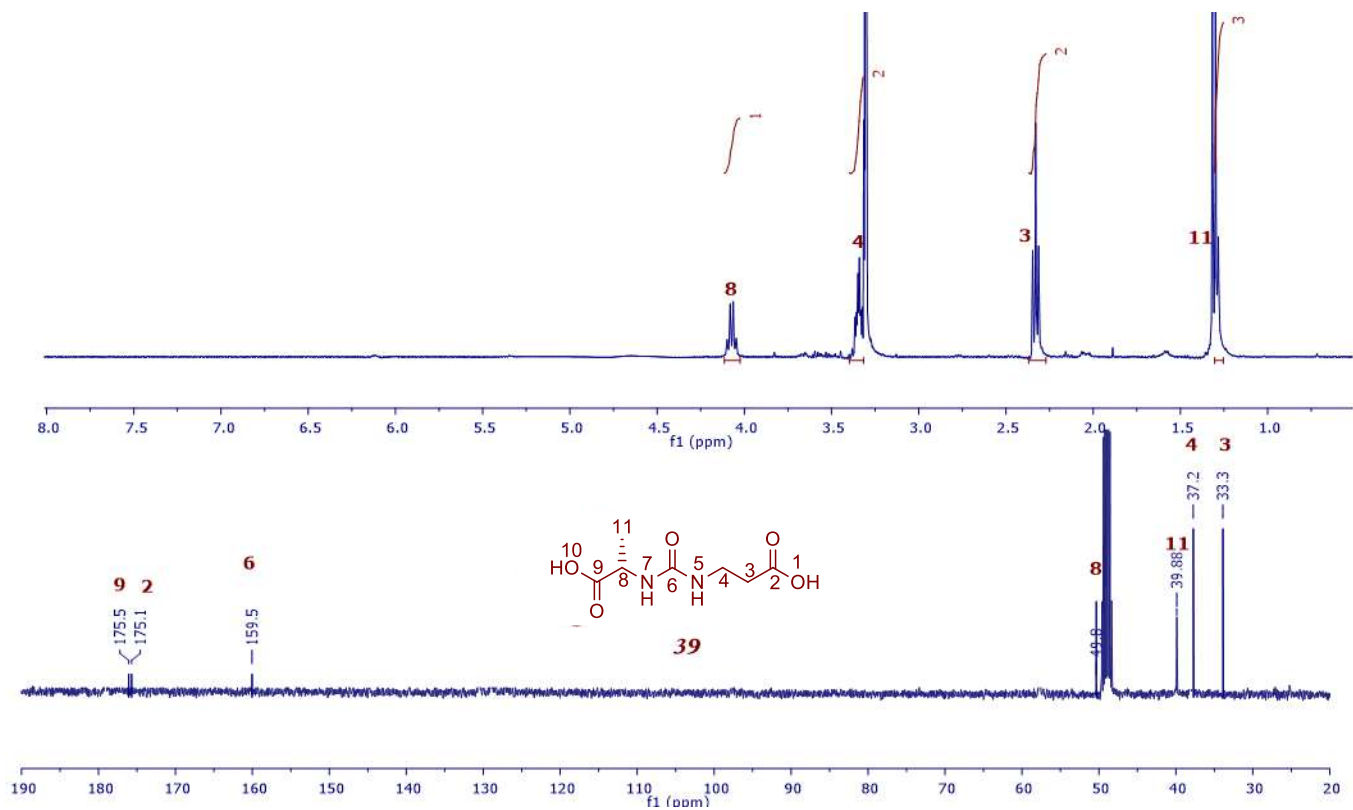


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz- α -leucin- β -alanina-OH (37), en CDCl₃



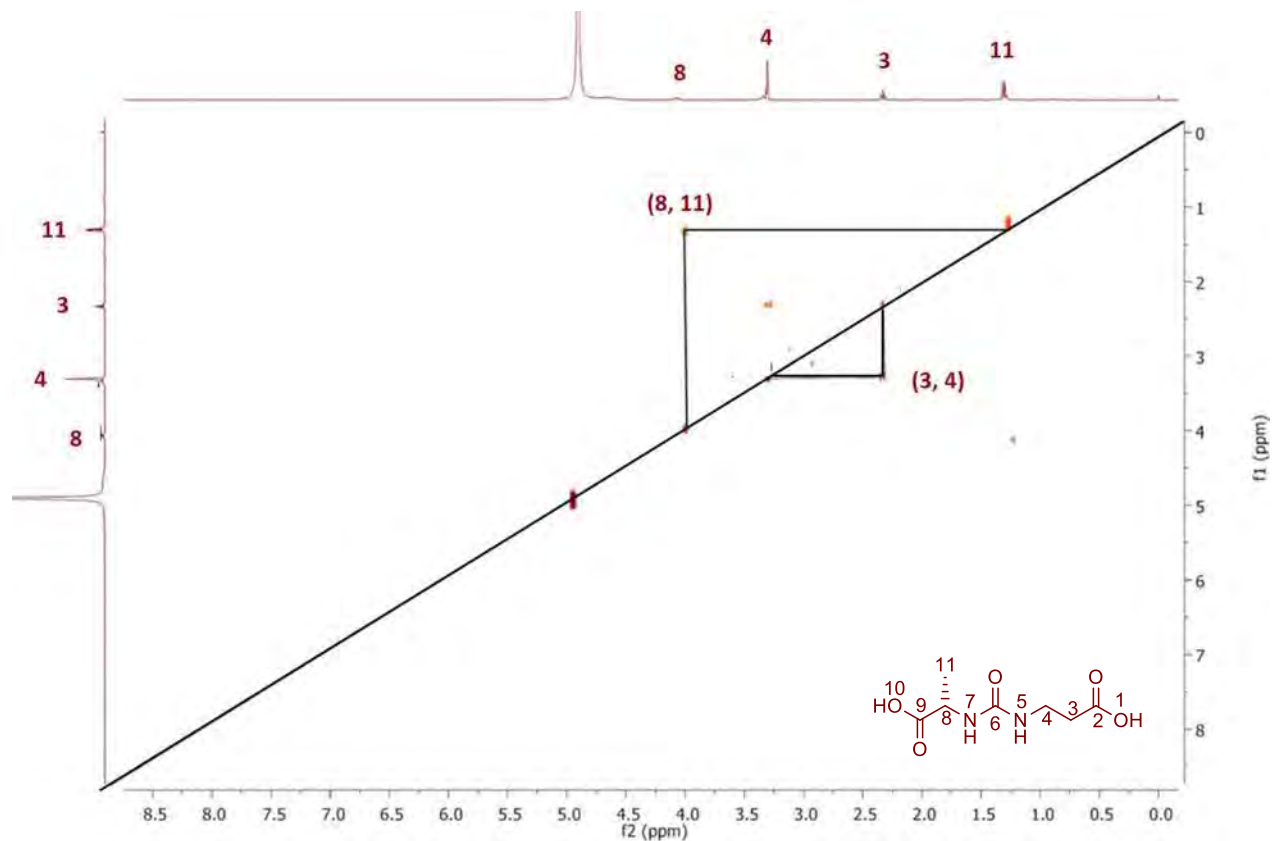


Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz-α-isoleucin-β-alanina-OH (38), en CDCl₃

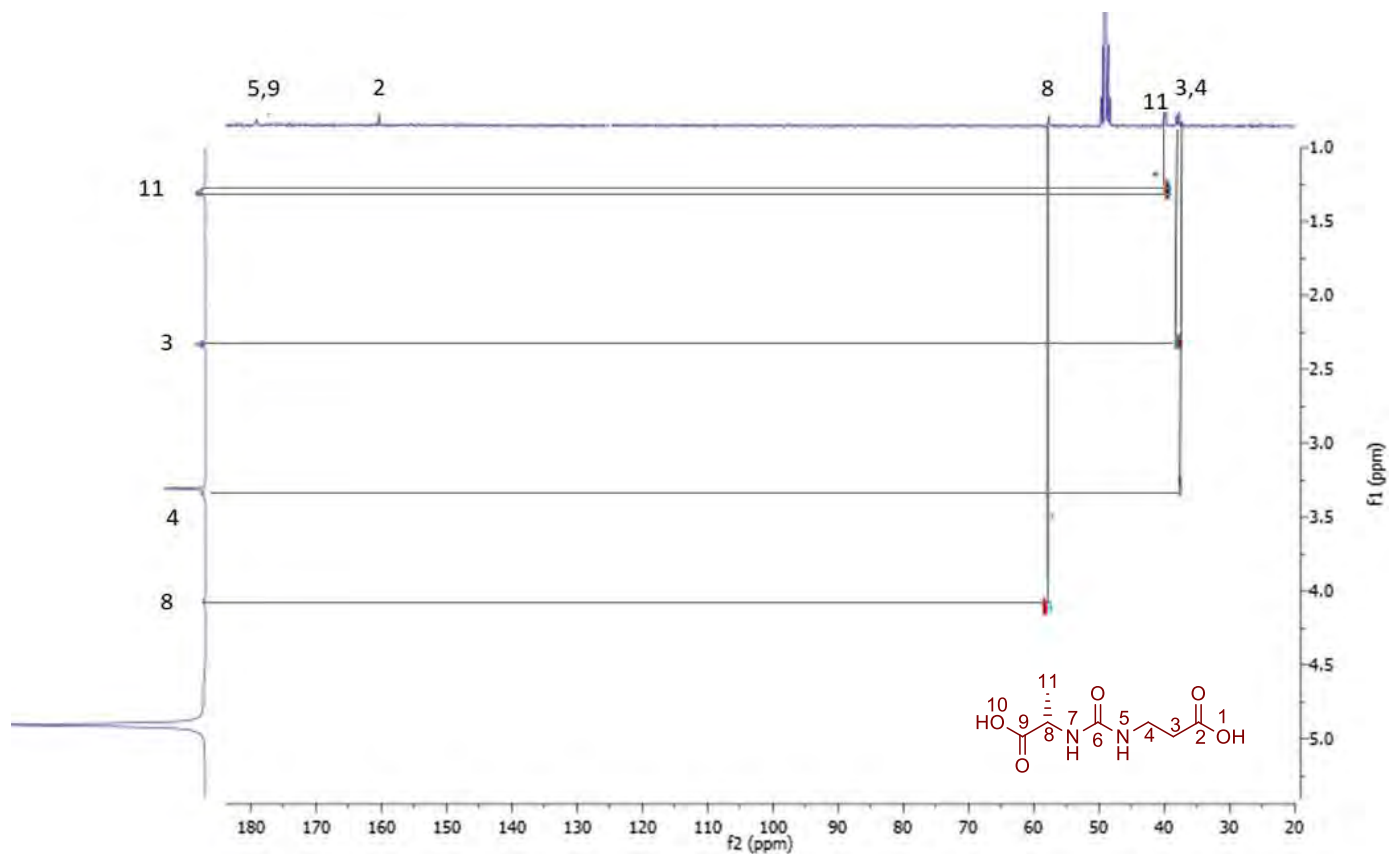


Espectros de RMN (400 MHz) del ácido (S)-3-(3-(1-carboxi-eti)ureido)-propanoico (39), en CD₃OD



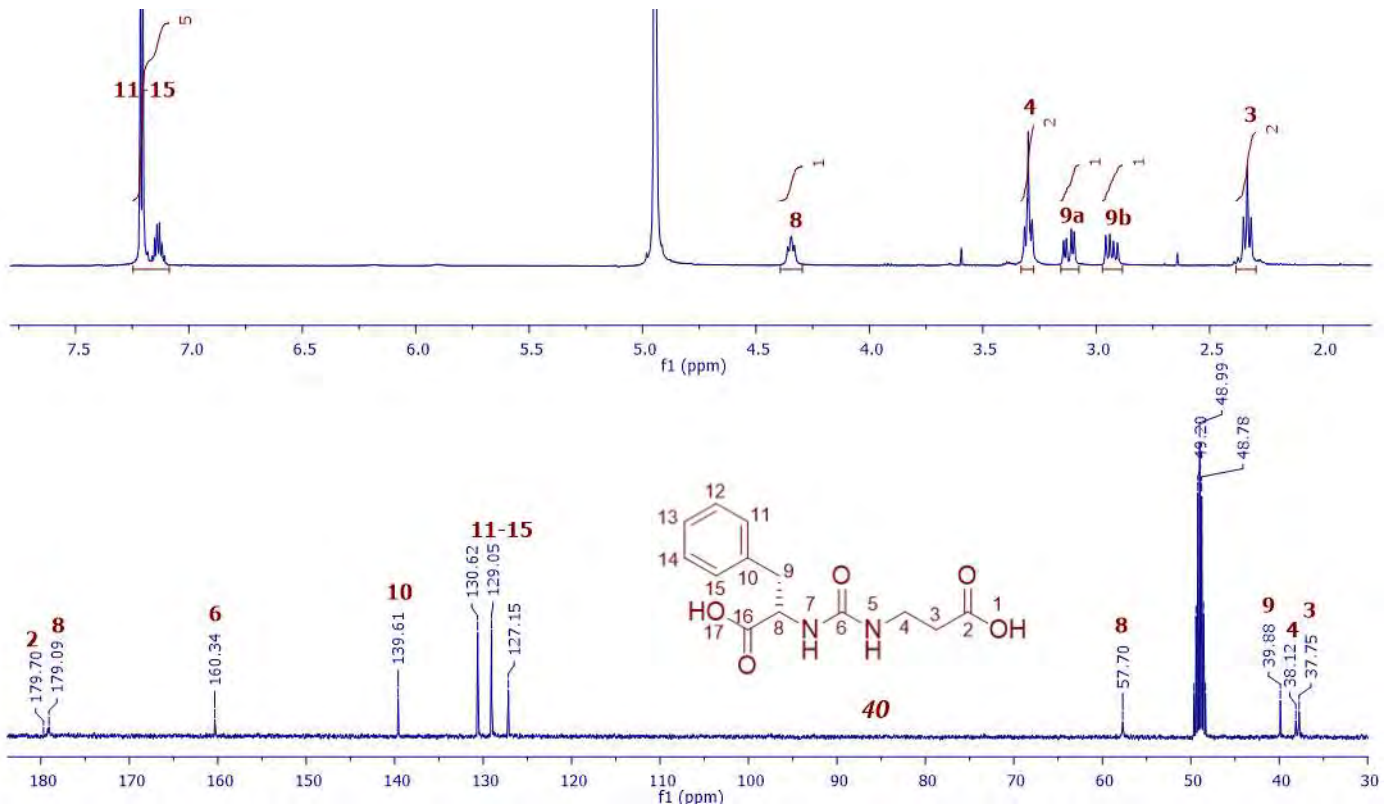


Espectro de RMN en 2D COSY del ácido (S)-3-(3-(1-carboxi-eti)ureido)propanoico (39), en CD_3OD

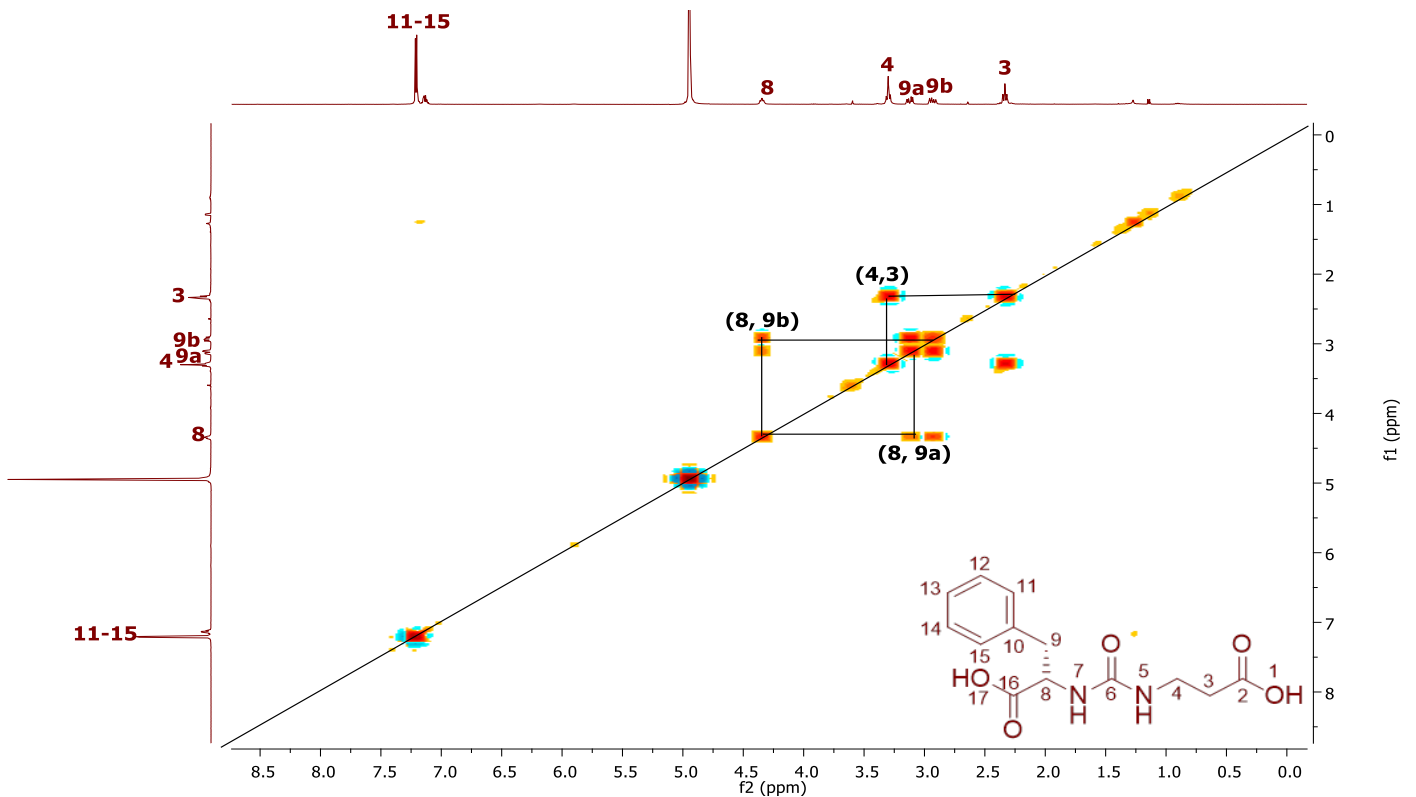


Experimento HETCOR del ácido (S)-3-(3-(1-carboxi-eti)ureido)propanoico (39), en CD_3OD



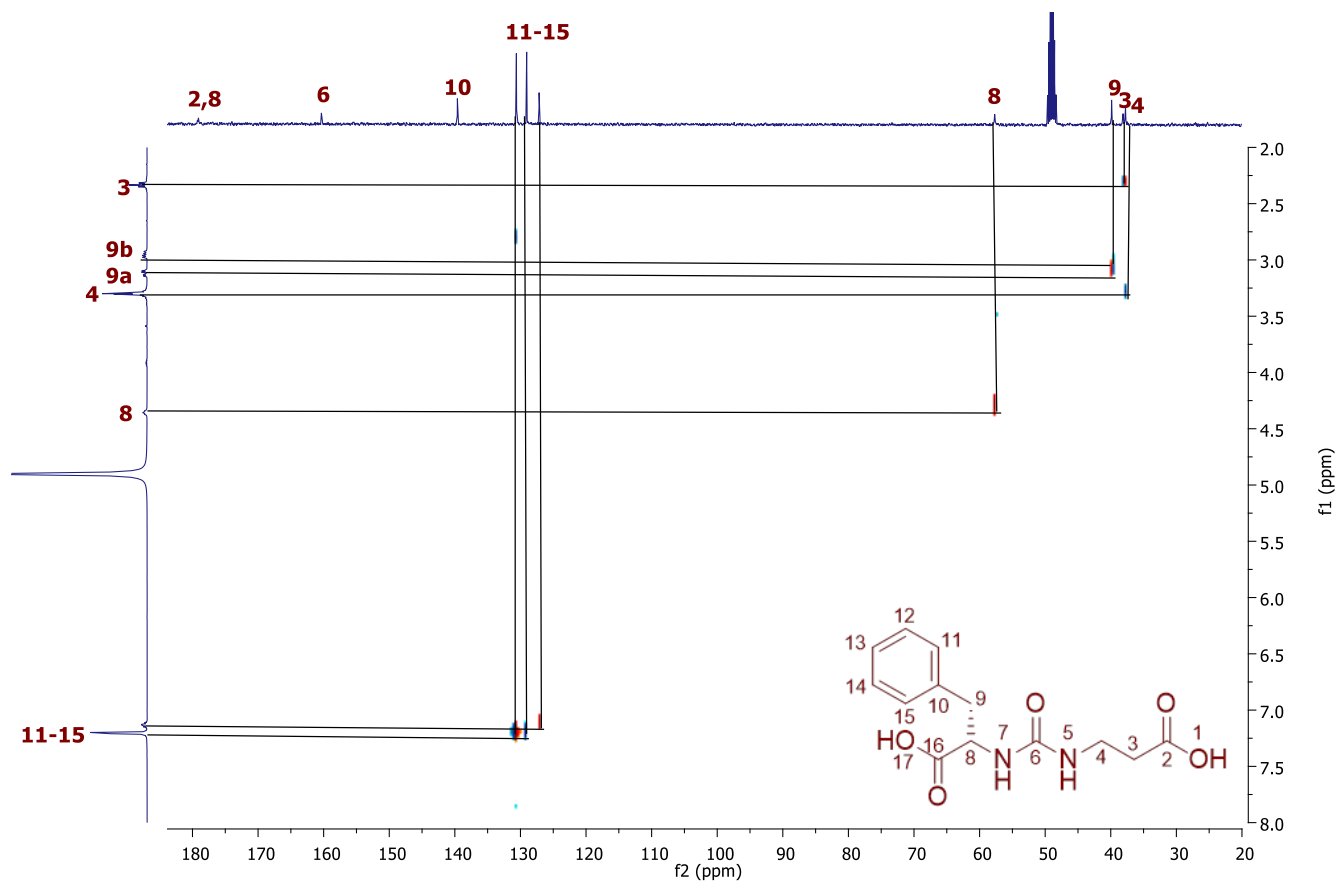


Espectros de RMN (400 MHz) del ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-fenil-propanoico (40), en CD_3OD

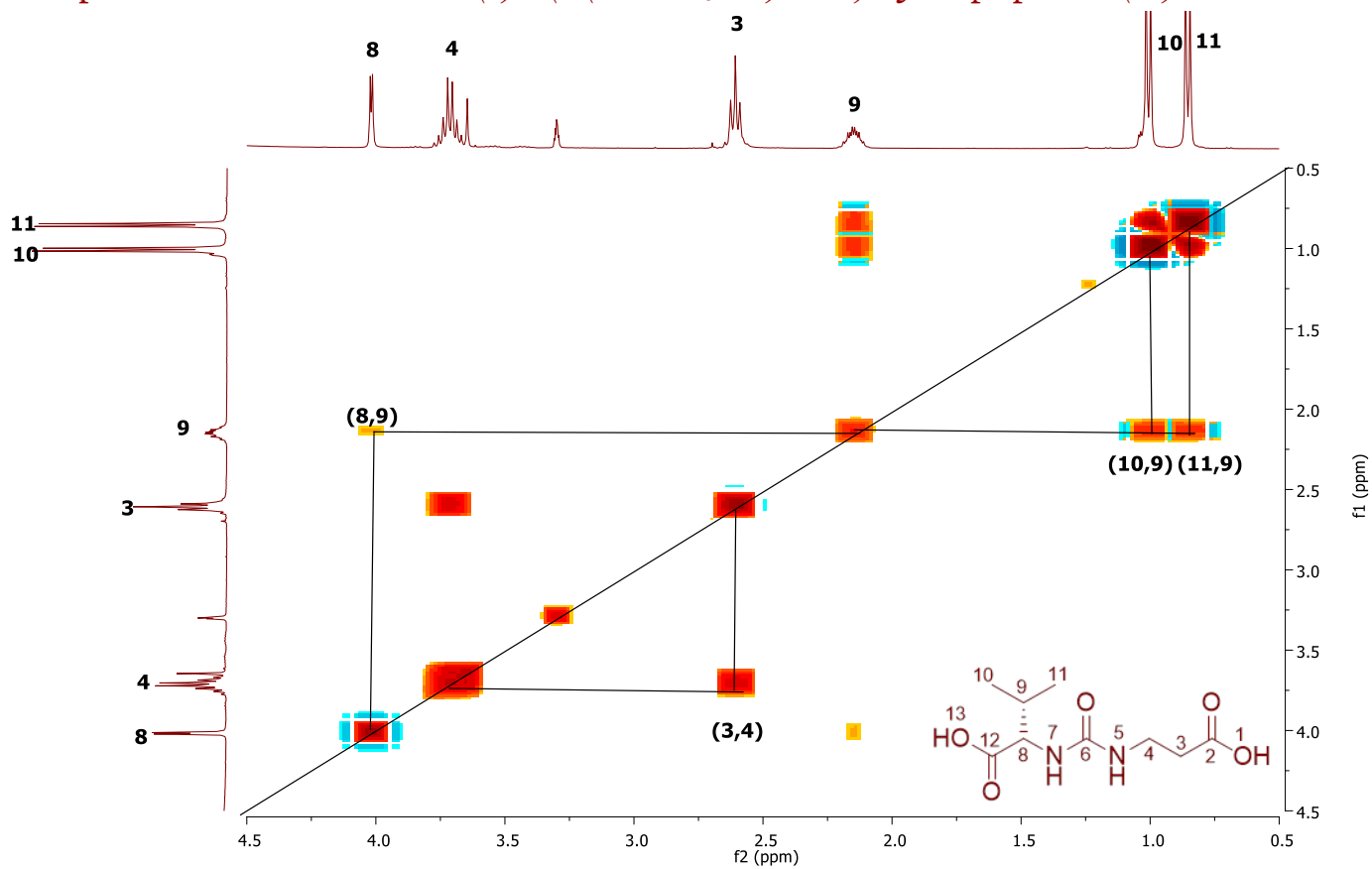


Espectro de RMN en 2D COSY de (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-fenil-propanoico (40), en CD_3OD



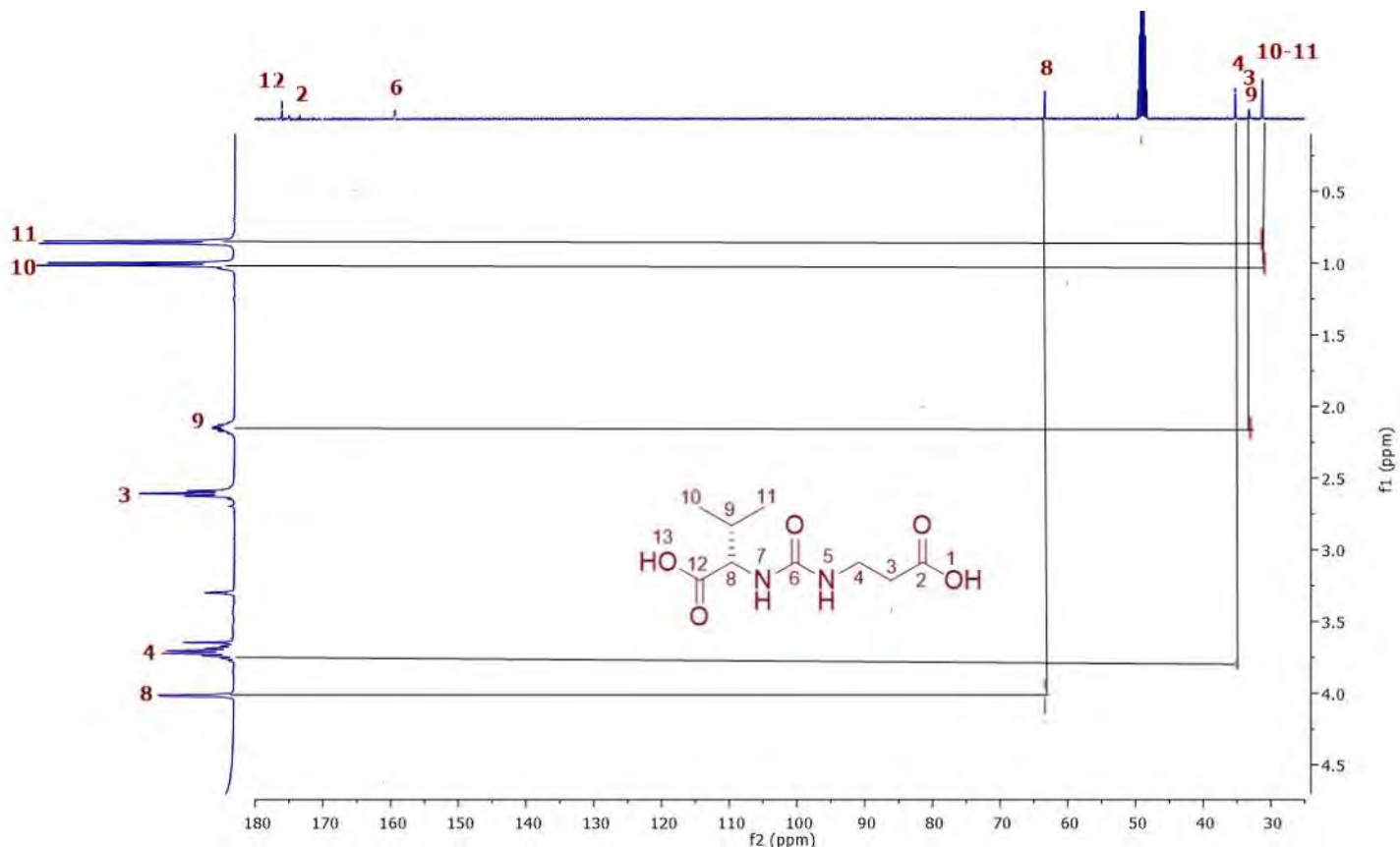


Experimento HETCOR del ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-3-fenil-propanoico (40), en CD_3OD

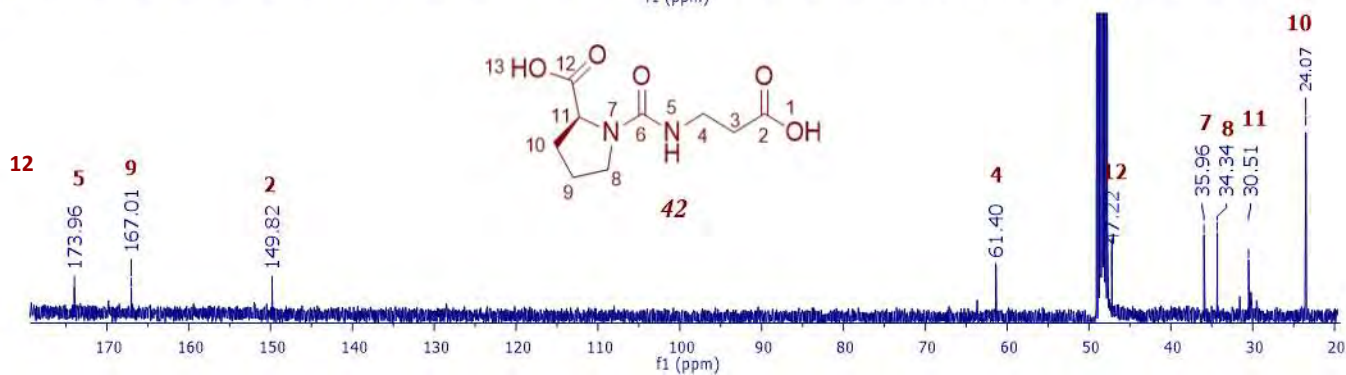
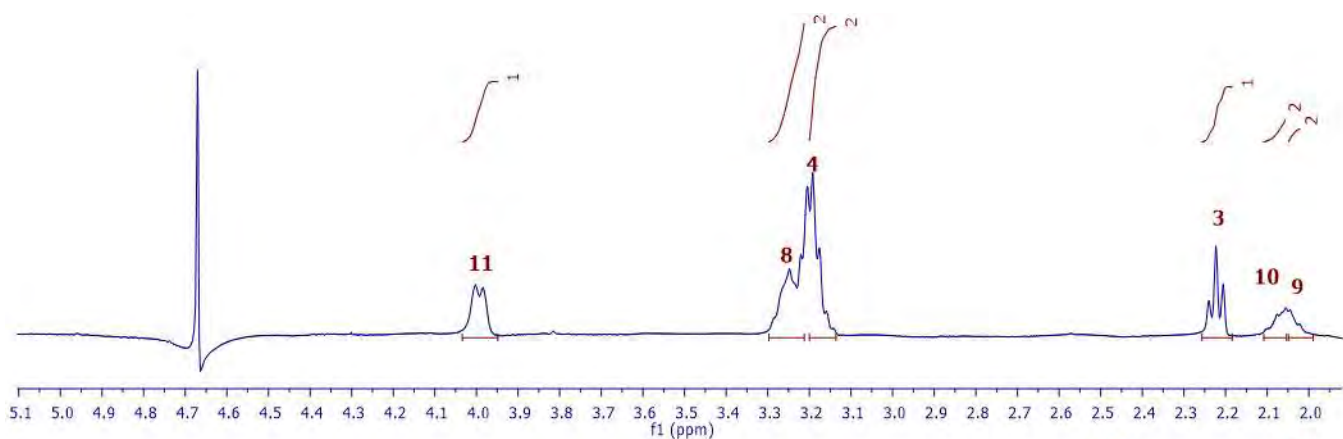


Espectro de RMN en 2D COSY del ácido (S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-metil-butanoico (41), en CD_3OD



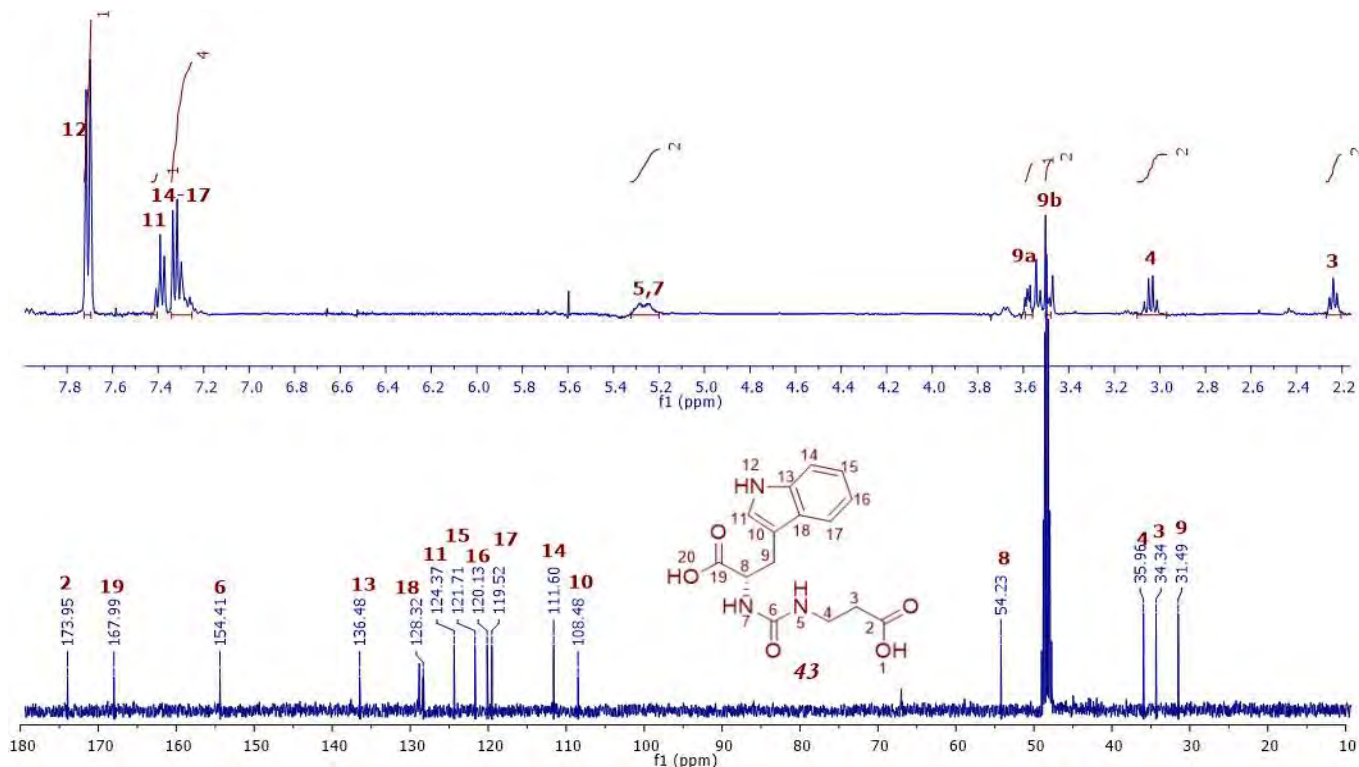
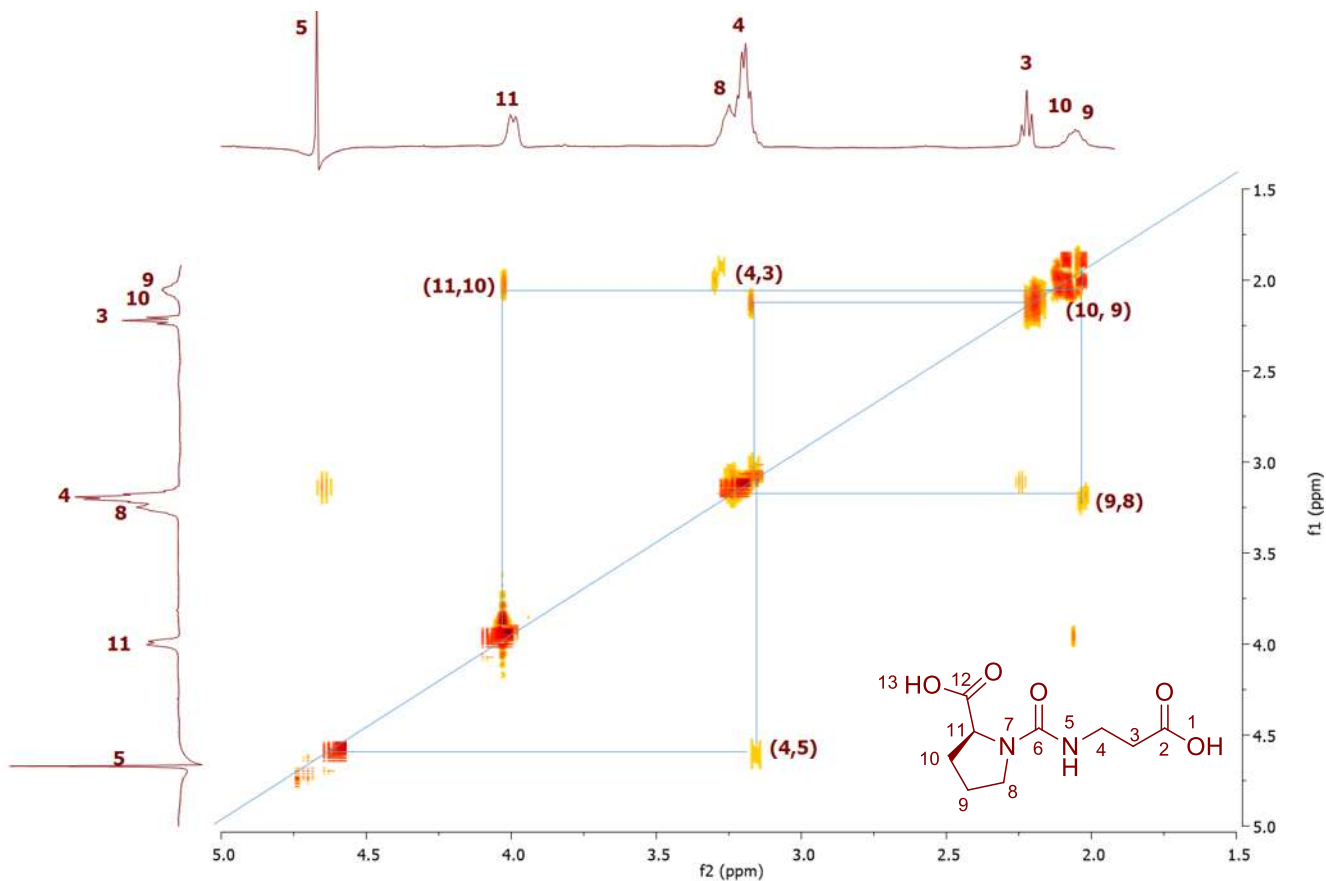


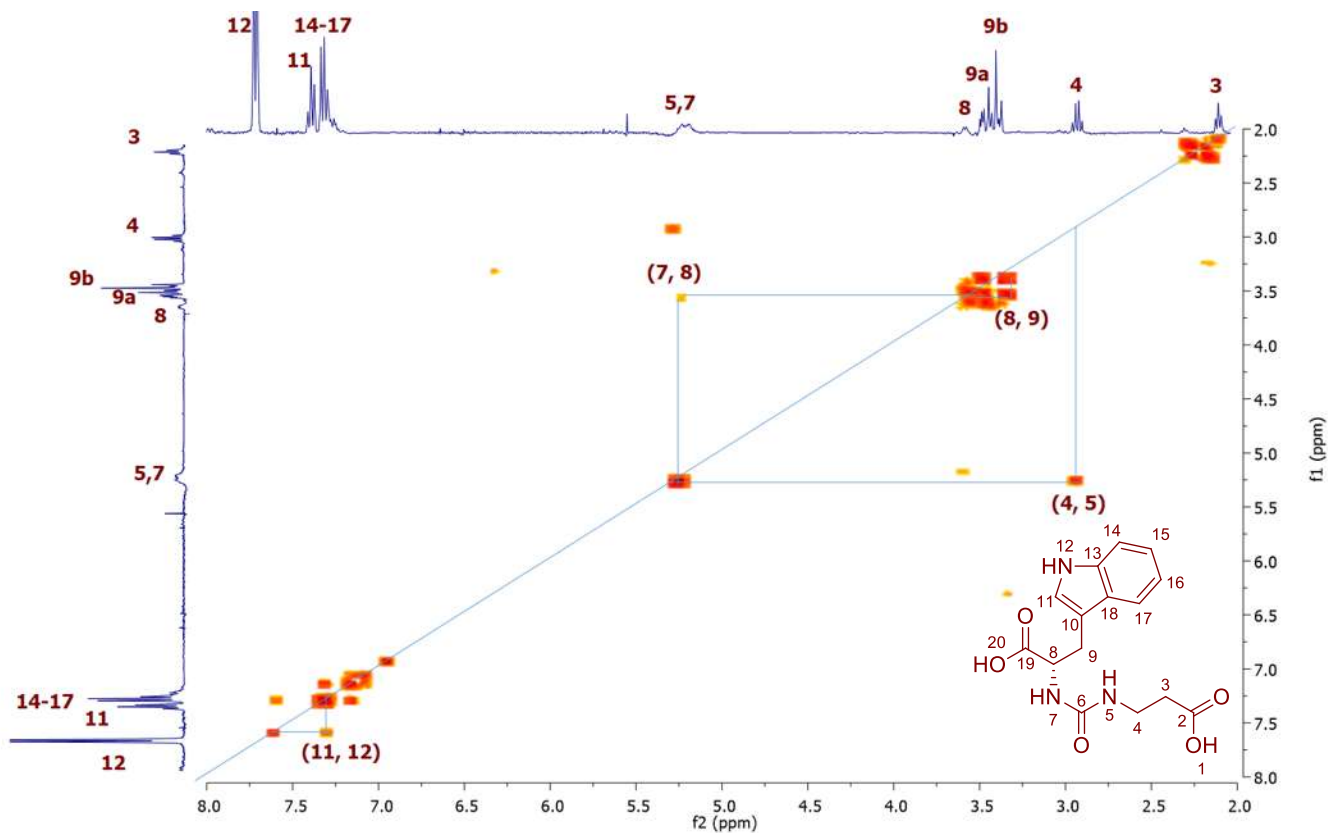
Experimento HETCOR de (S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-metil-butanoico (41), en CD₃OD



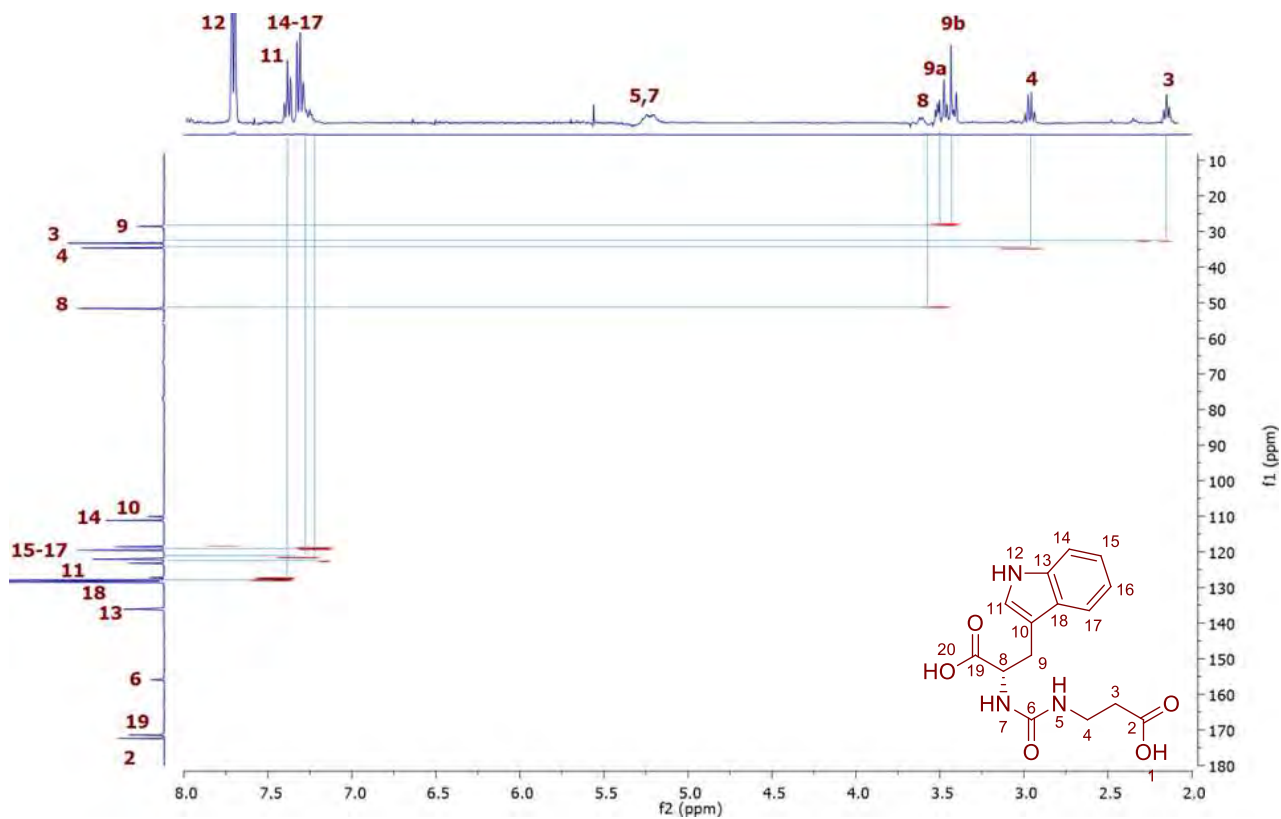
Espectros de RMN (400 MHz) de ácido (S)-1-((2-carboxietil)carbamoyl)pirrolidin-2-carboxílico (42), en D₂O





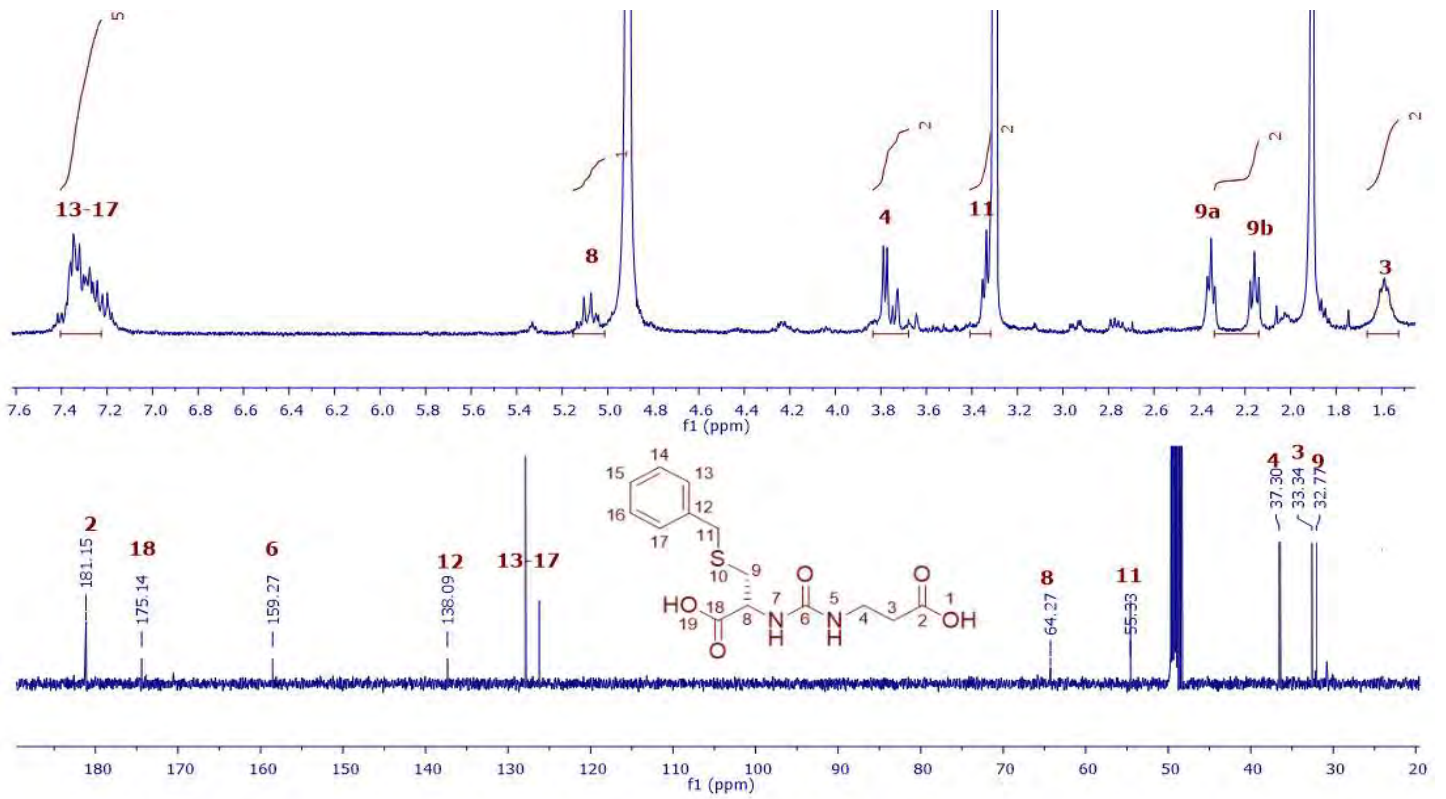


Espectro de RMN en 2D COSY de ácido (S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-(1H-indol-3-il)propanoico (43), en D_2O

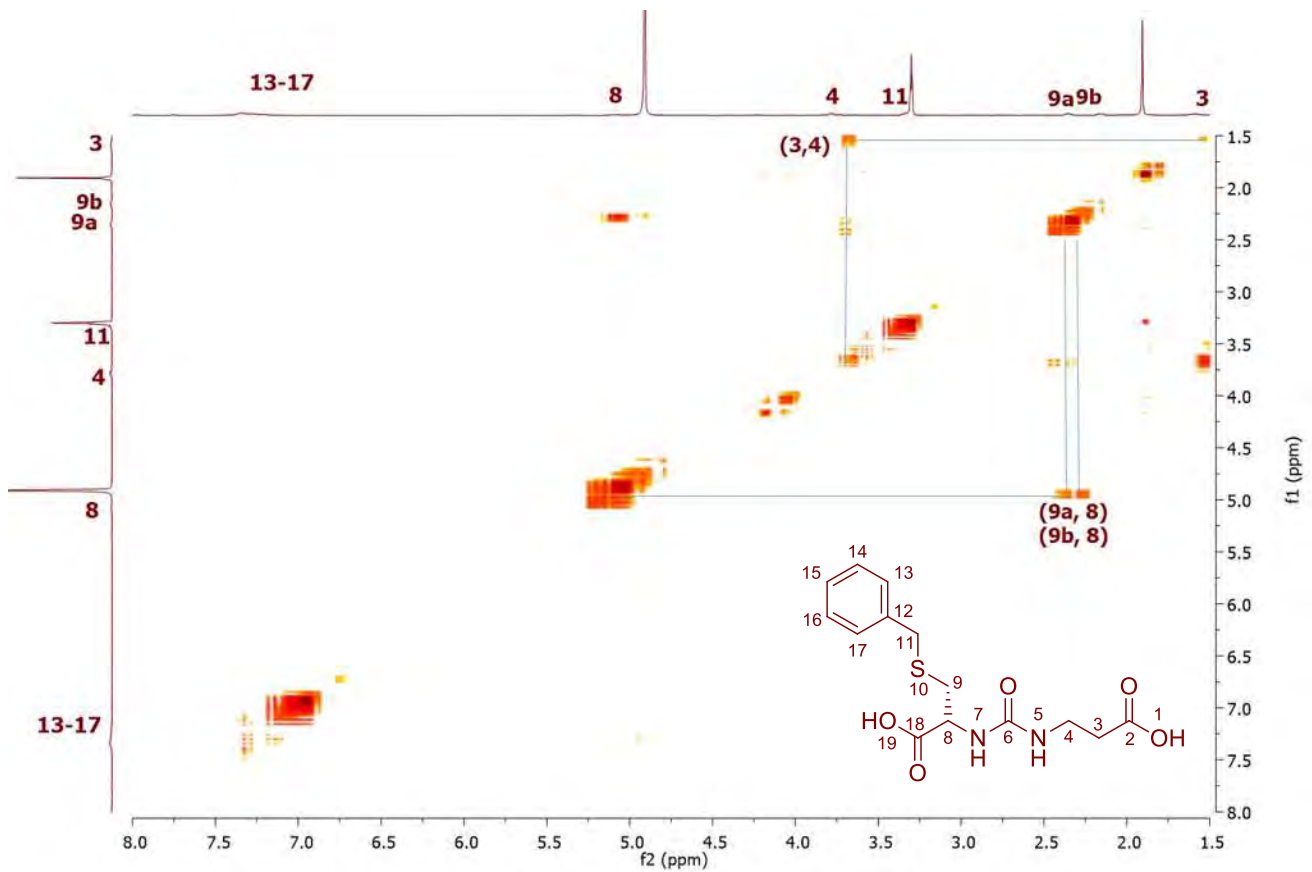


Experimento HETCOR de ácido (S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-(1H-indol-3-il)propanoico (43) en $DMSO-D_6$



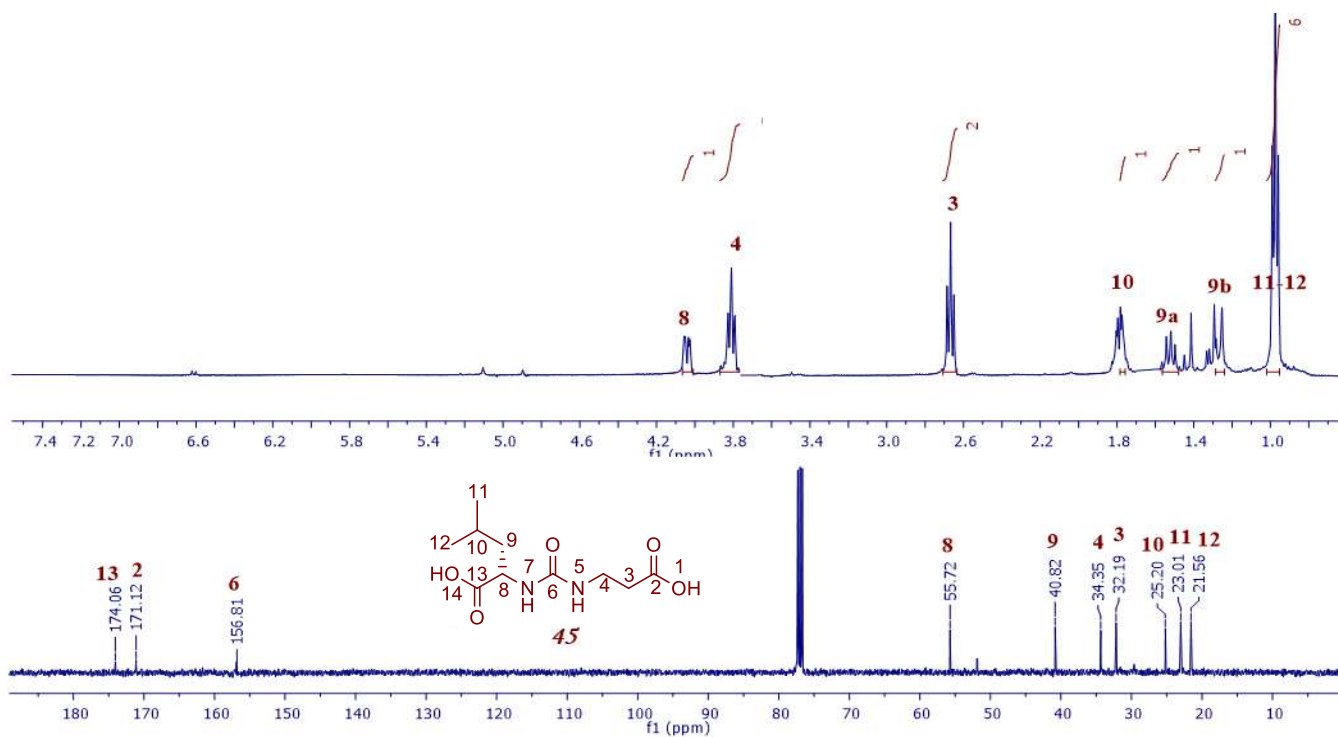


Espectros de RMN (400 MHz) del ácido (R)-3-(benciltio)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)propanoico (44), en D_2O

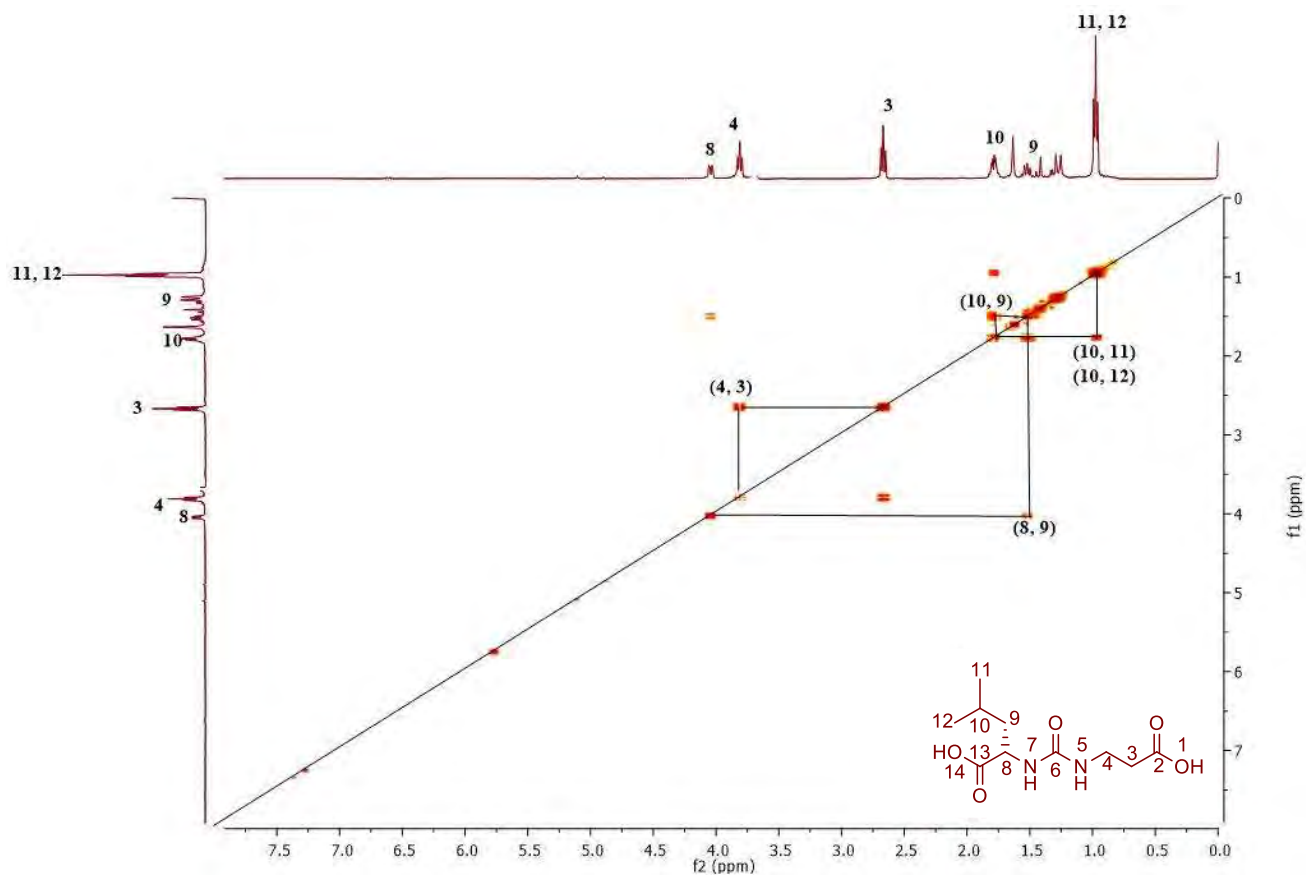


Espectro de RMN en 2D COSY del ácido (R)-3-(benciltio)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)propanoico (44), en D_2O



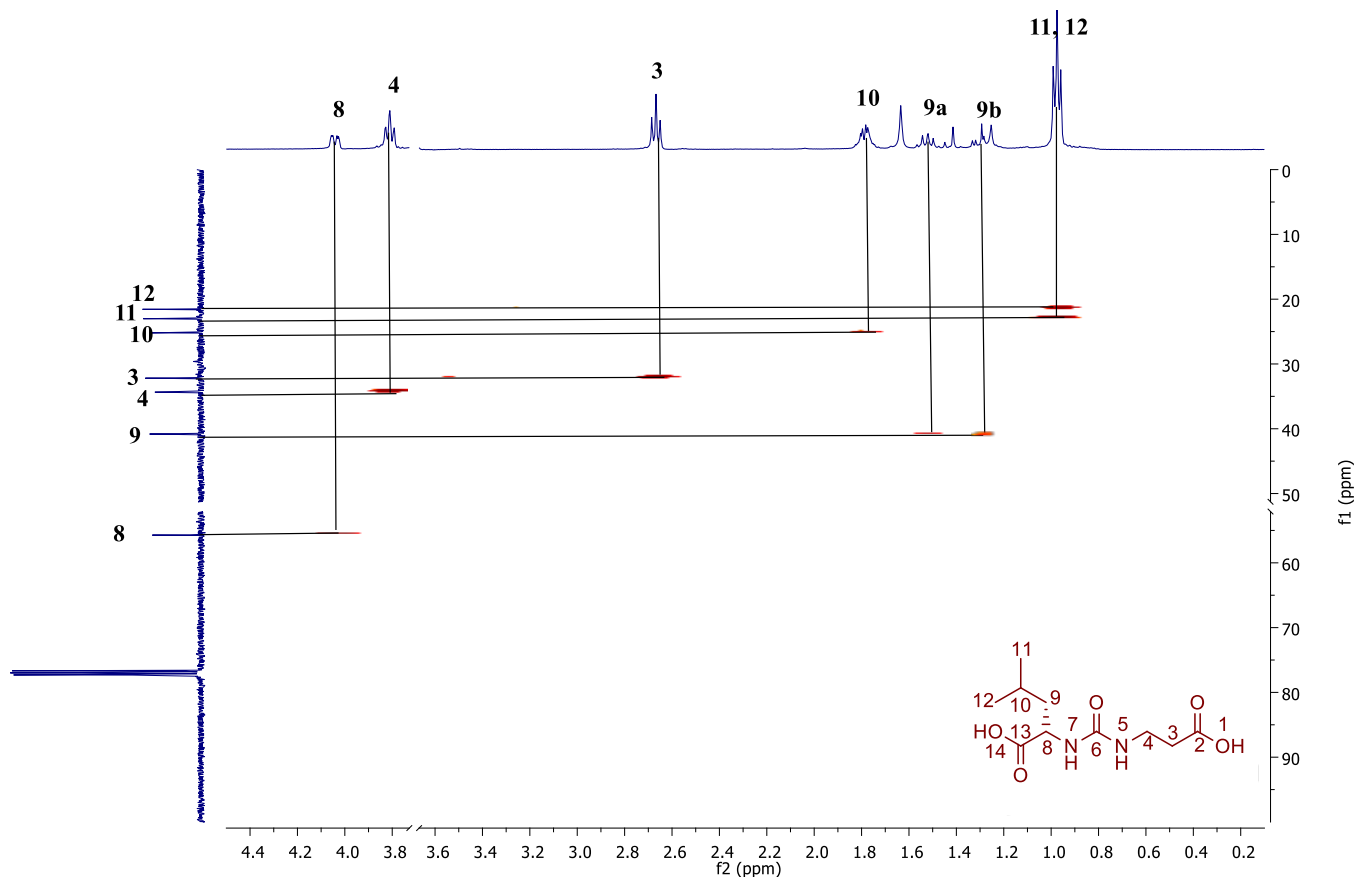


Espectros de RMN (400 MHz) del ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-4-metilpentanoico (45), en CD_3OD

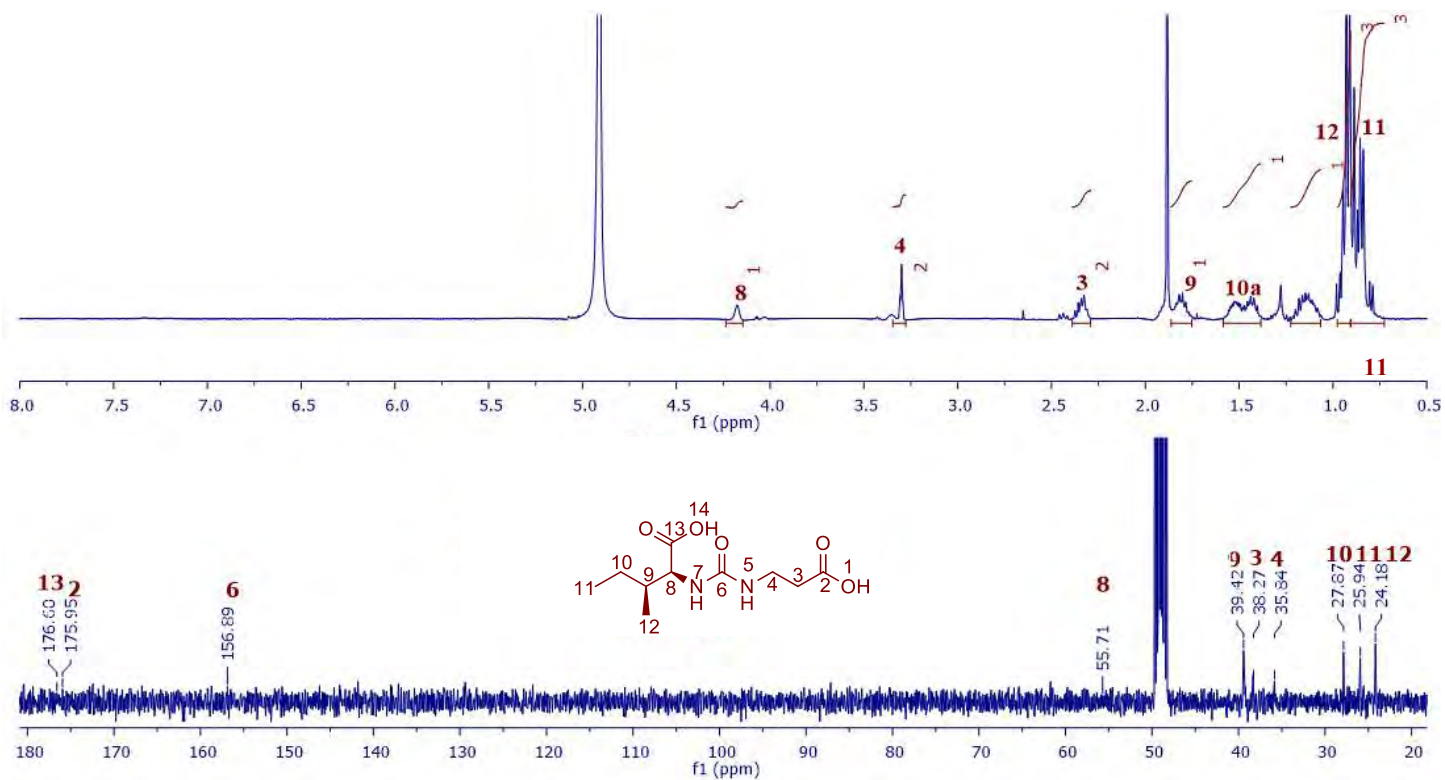


Espectro de RMN en 2D COSY del ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-4-metilpentanoico (45), en CD_3OD



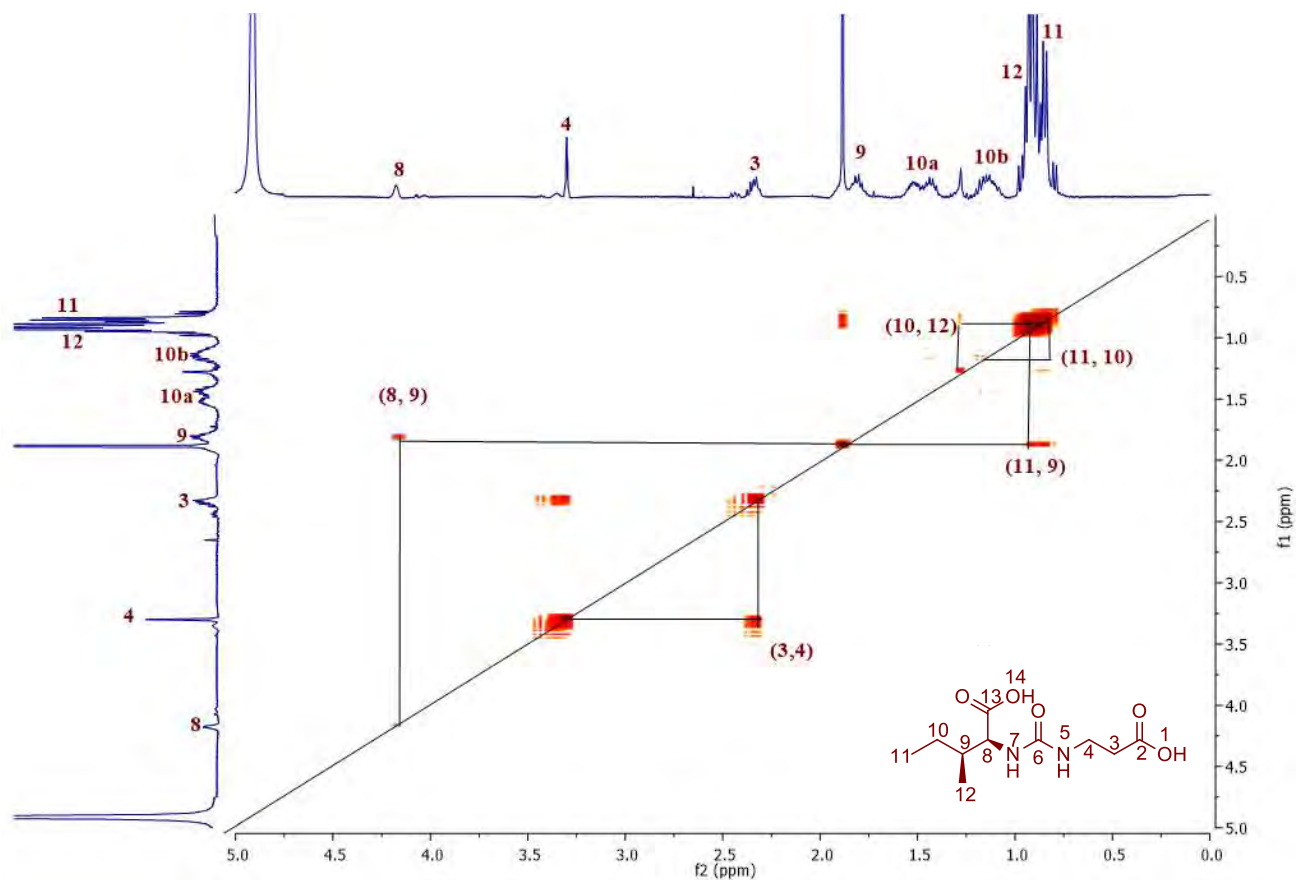


Experimento HETCOR del ácido (S)-2-(3-(2-carboxi-etil)ureido)-4-metilpentanoico (45), en CD_3OD

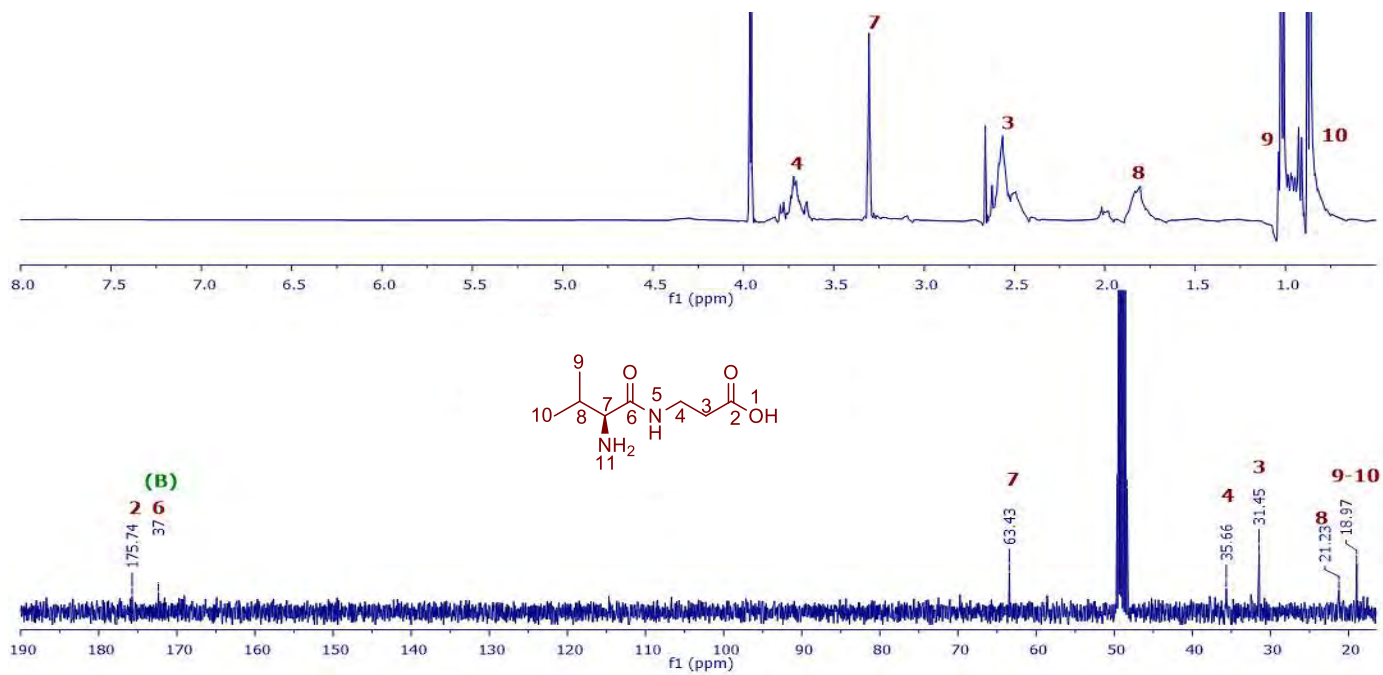


Espectros de RMN (400 MHz) de ácido (2S,3S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-metilpentanoico (46), en CD_3OD



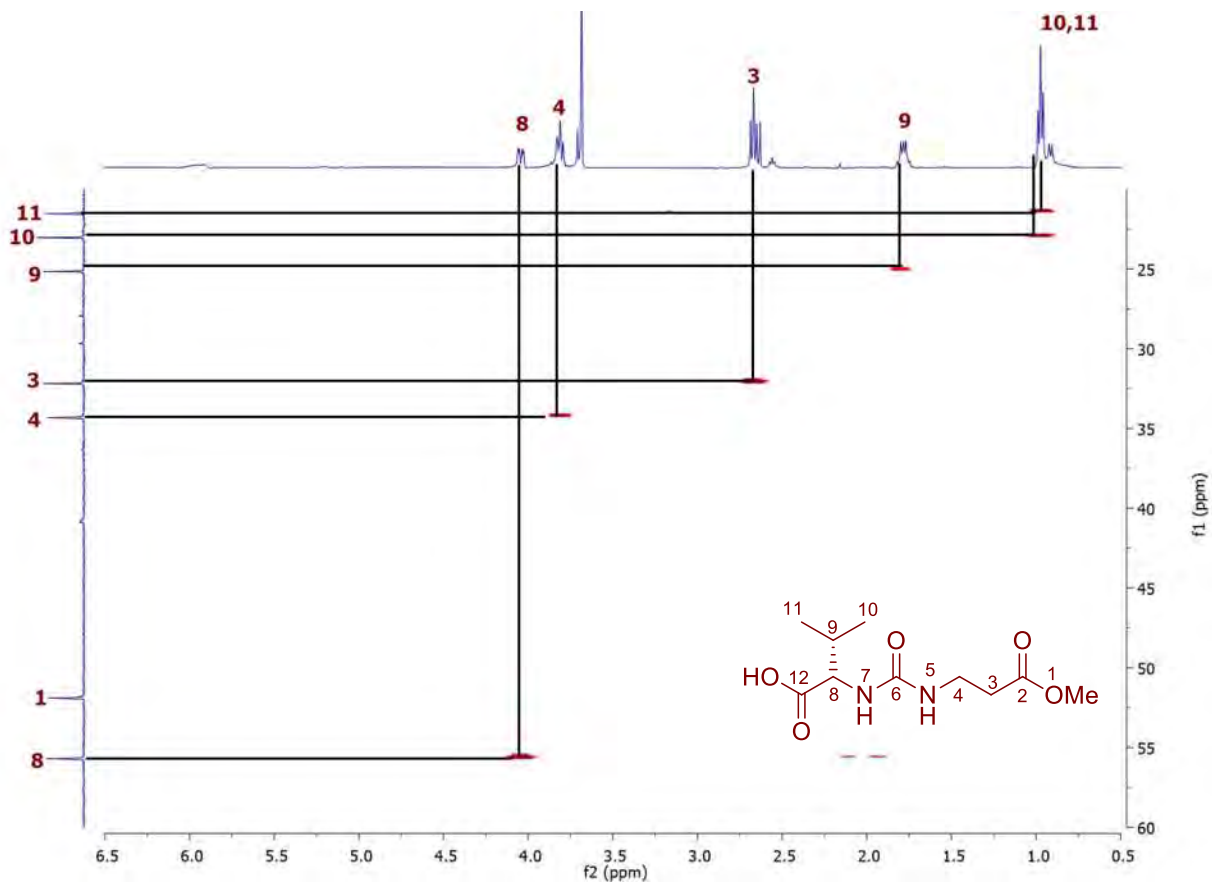


Espectro de RMN en 2D COSY del ácido (2S,3S)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-metilpentanoico (46), en CD₃OD

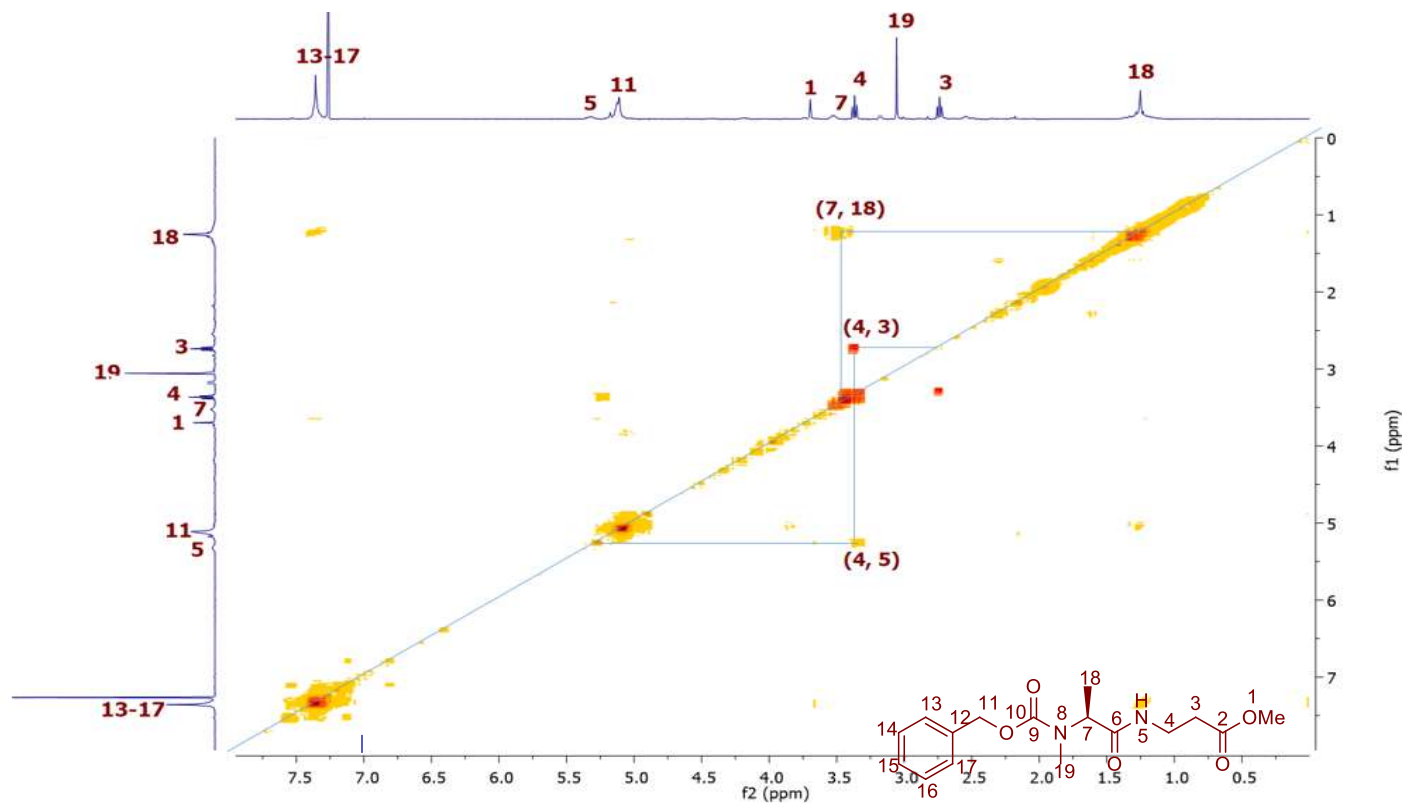


Espectros de RMN (400 MHz) de NH₂-α-alanil-β-alanina-OH (47), en CD₃OD



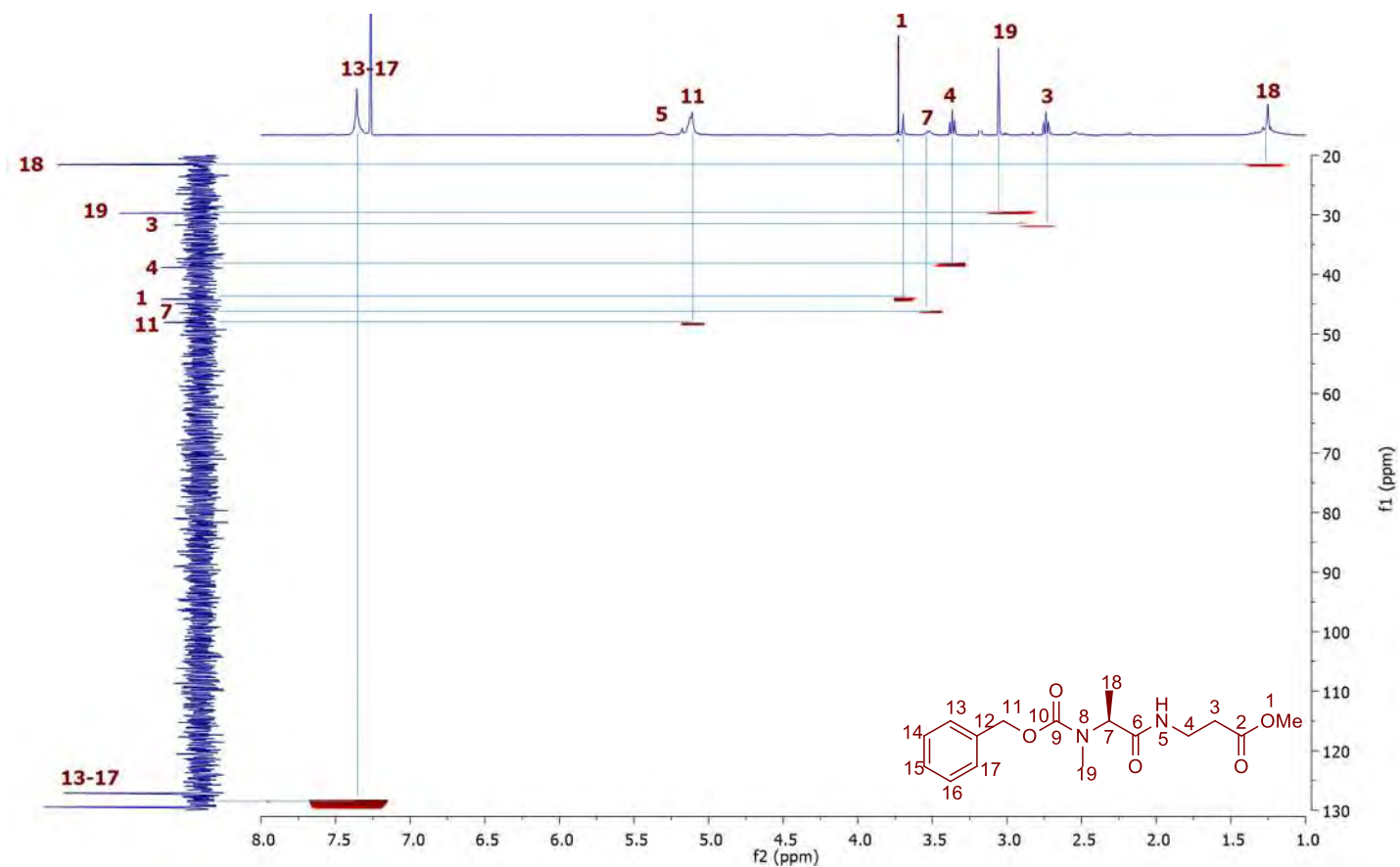


Experimento HETCOR del ácido (S)-2-(3-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)-3-metilbutanoico (48), en CDCl_3

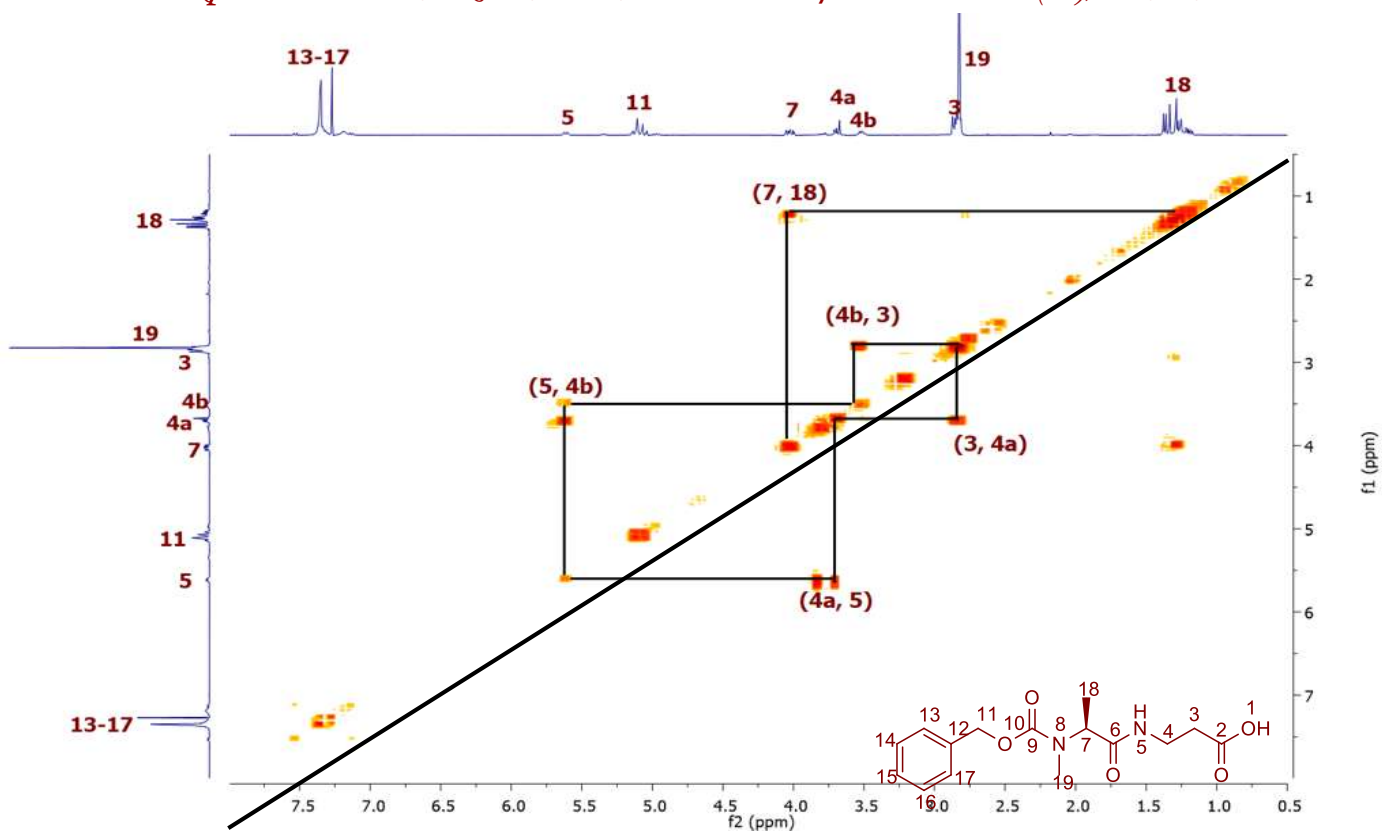


Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz-N-metil- α -alanina- β -alanina-OMe (50), en CDCl_3



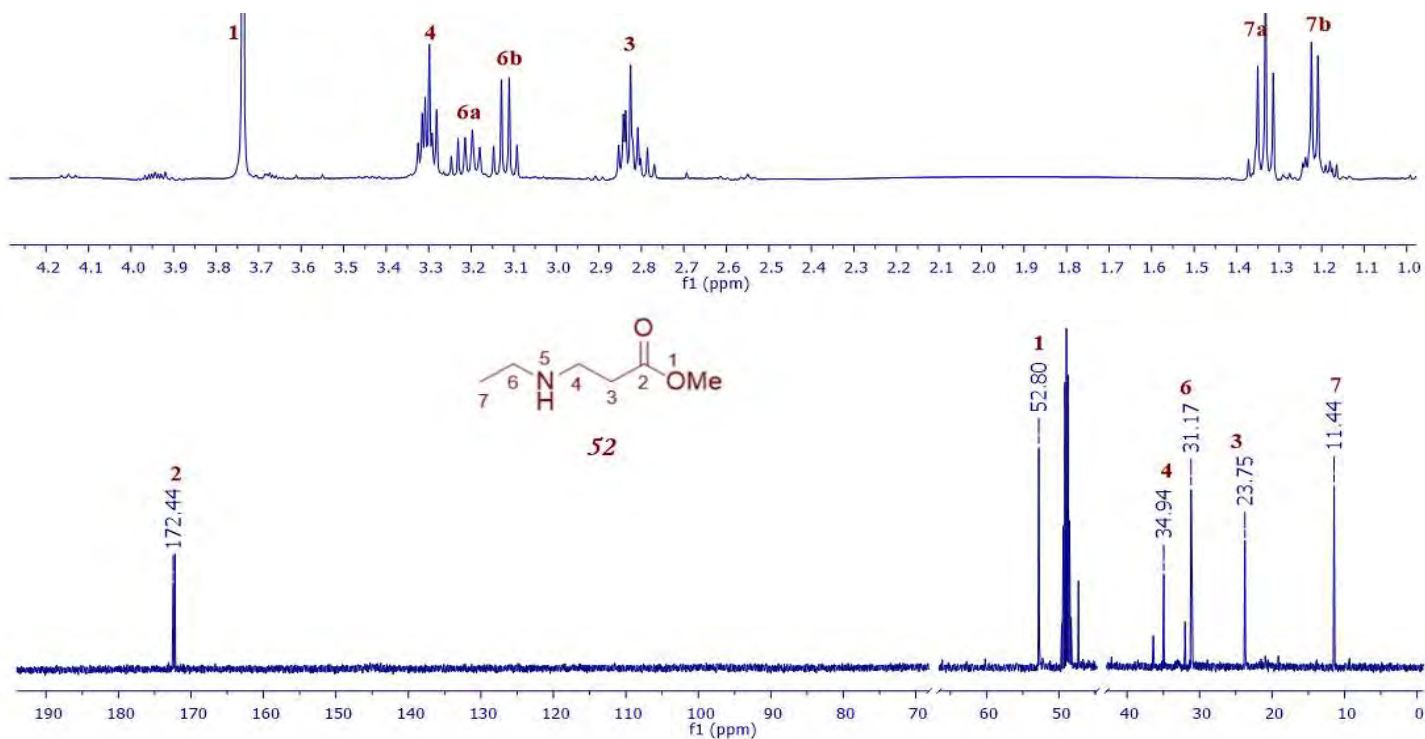


Experimento HETCOR de *Cbz-NH_3-\alpha*-alanina- β -alanina-OMe (50), en CDCl_3

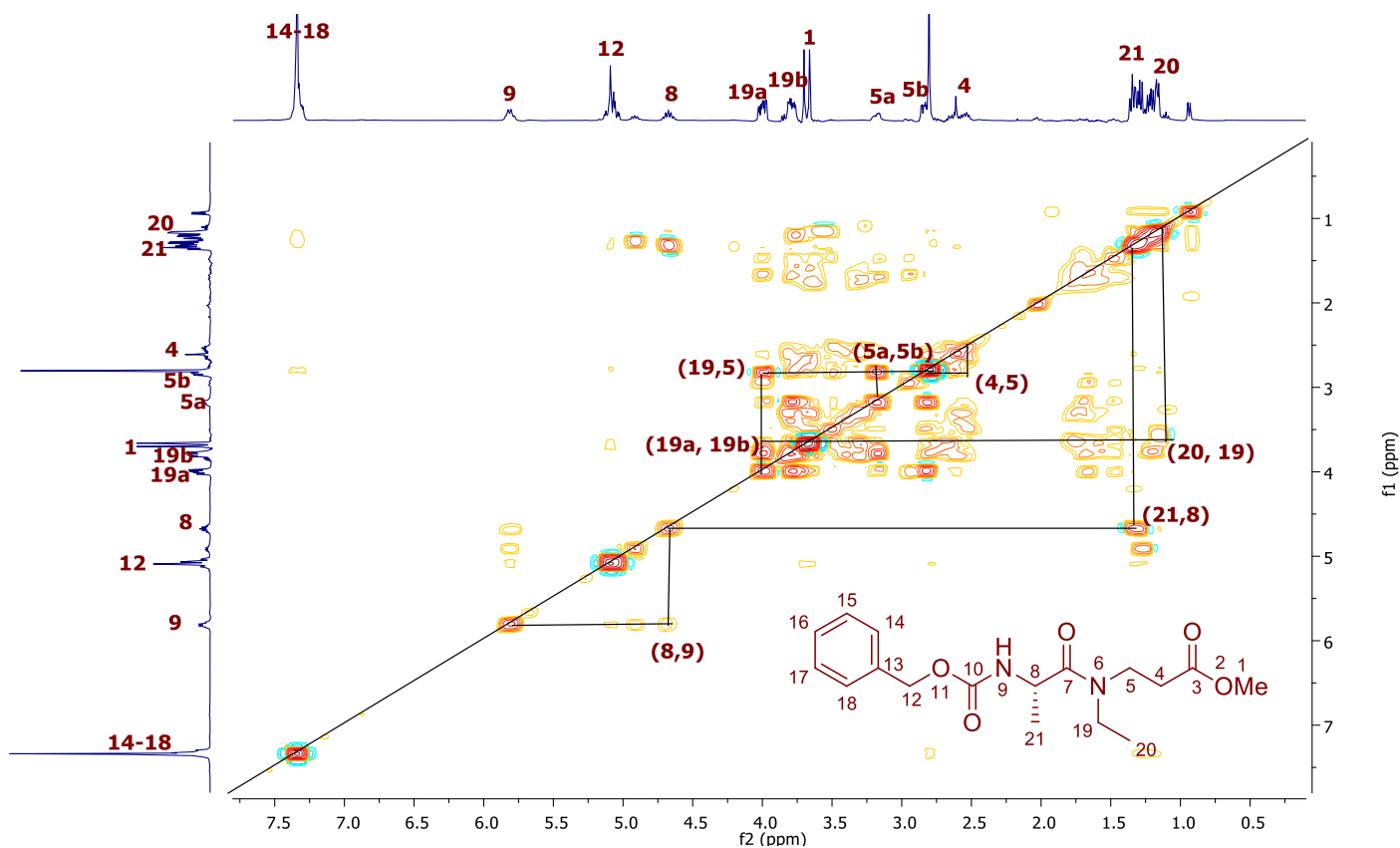


Espectro de RMN en 2D COSY de *Cbz-N*-metil- α -alanil-NH- β -alanina-OH (51), en CDCl_3



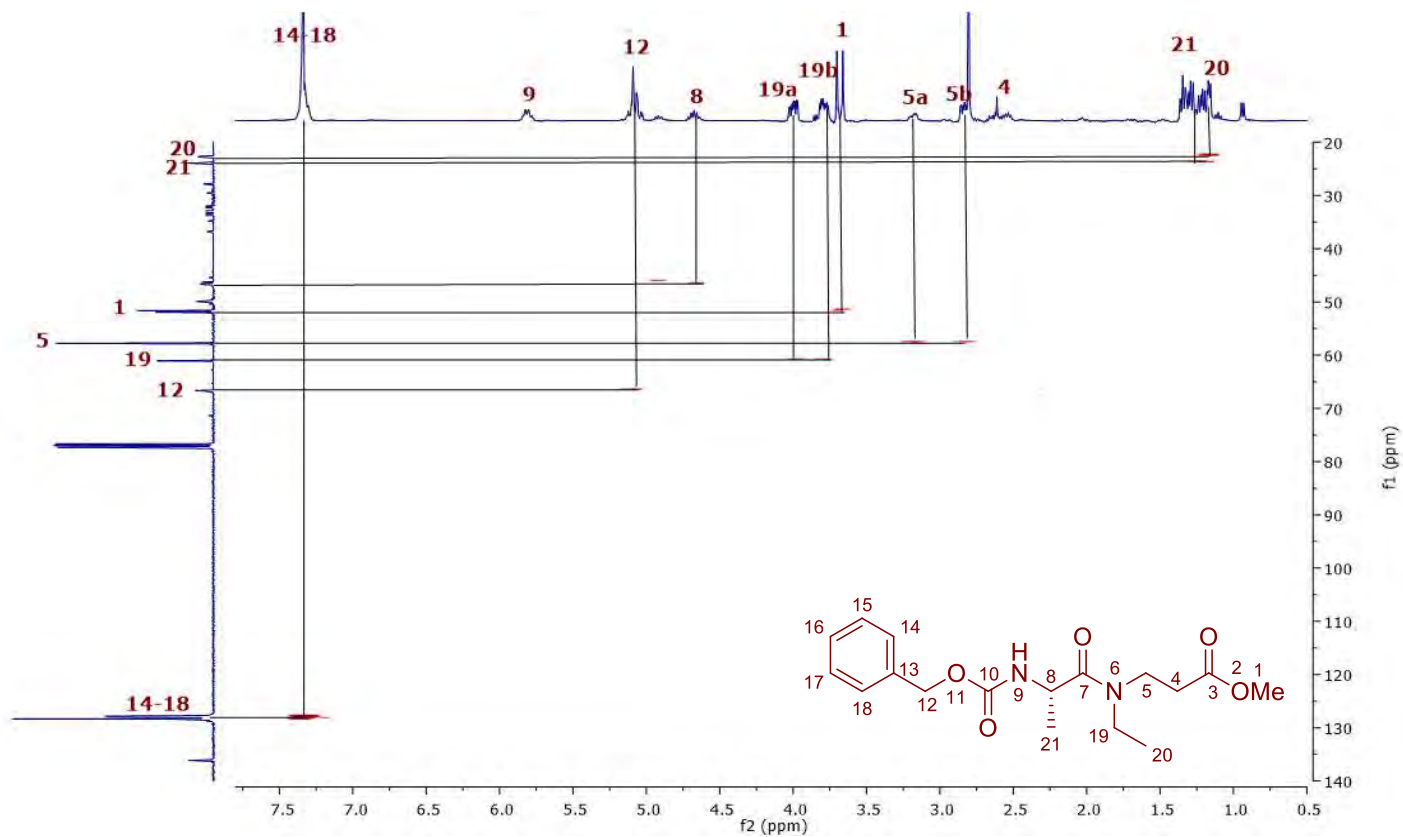


*Espectros de RMN (400 MHz) de Et-NH- β -alanina-OMe (**52**), en CDCl_3*

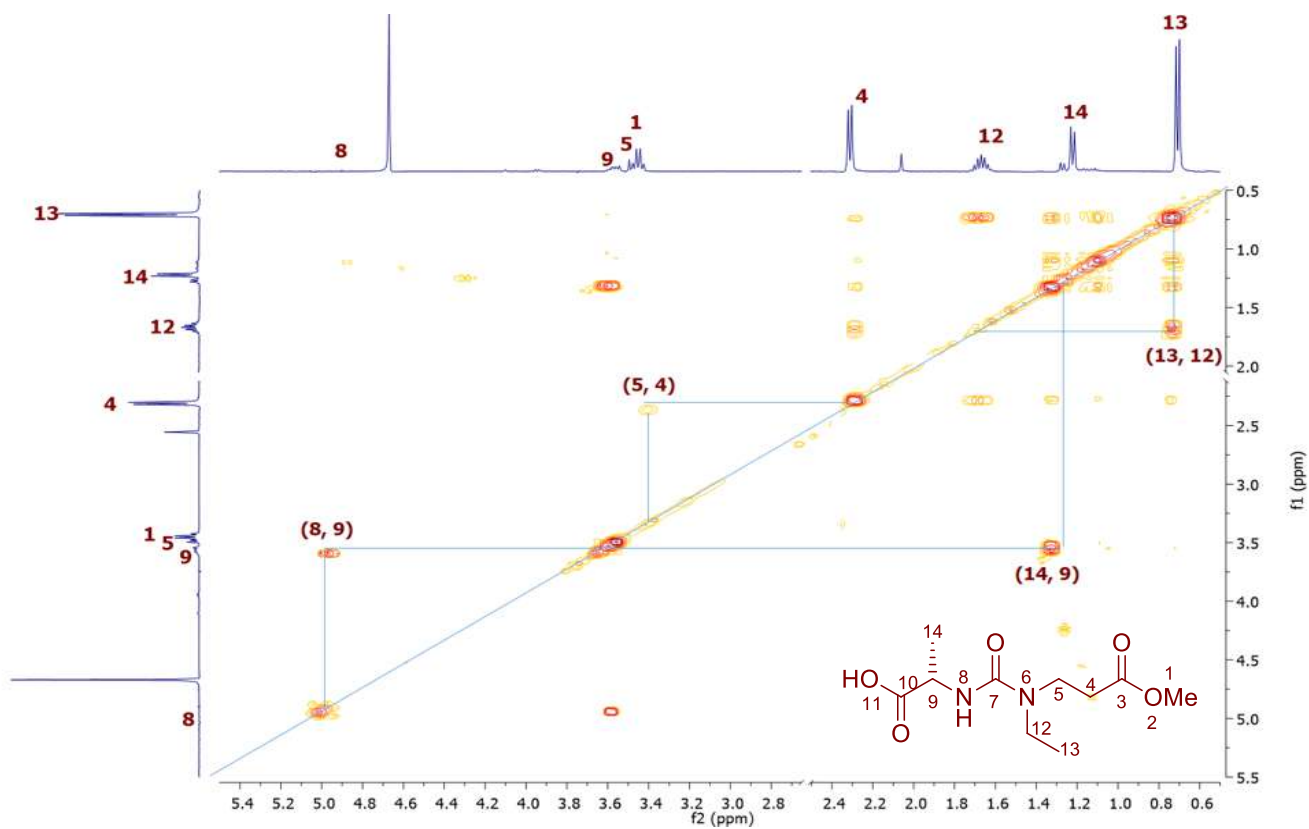


*Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe (**53**), en CDCl_3*



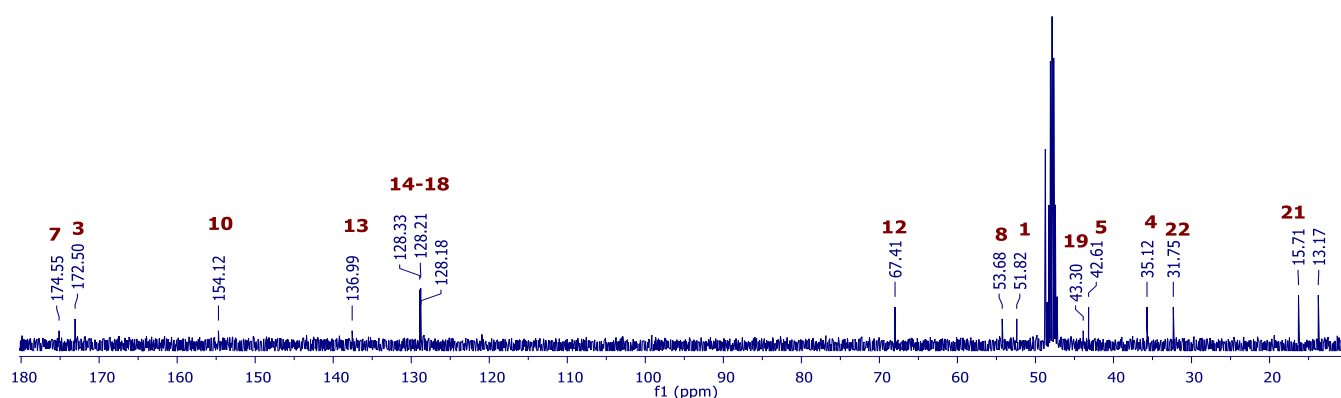
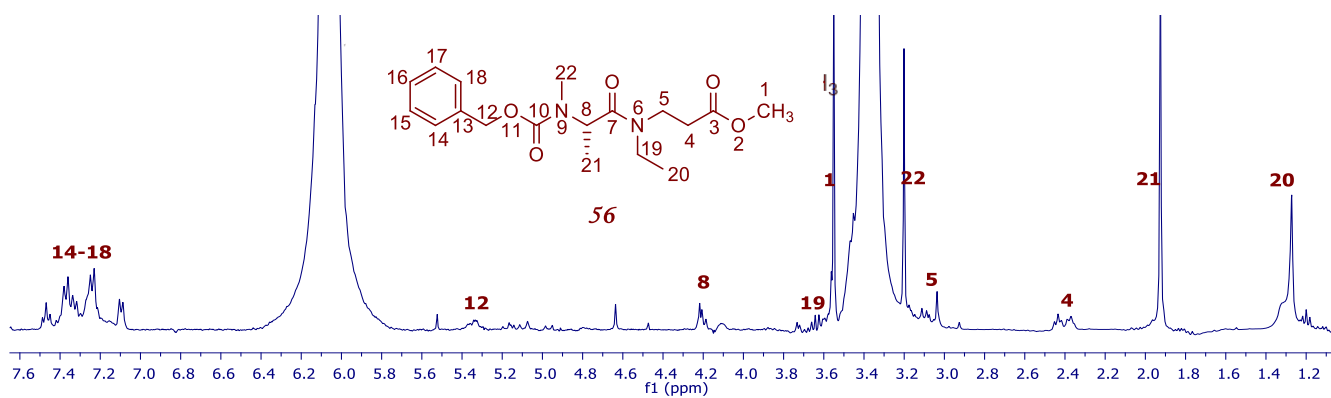


Experimento HETCOR de *Cbz-α-alanyl-N-Et-β-alanine-OMe* (53), en CDCl_3

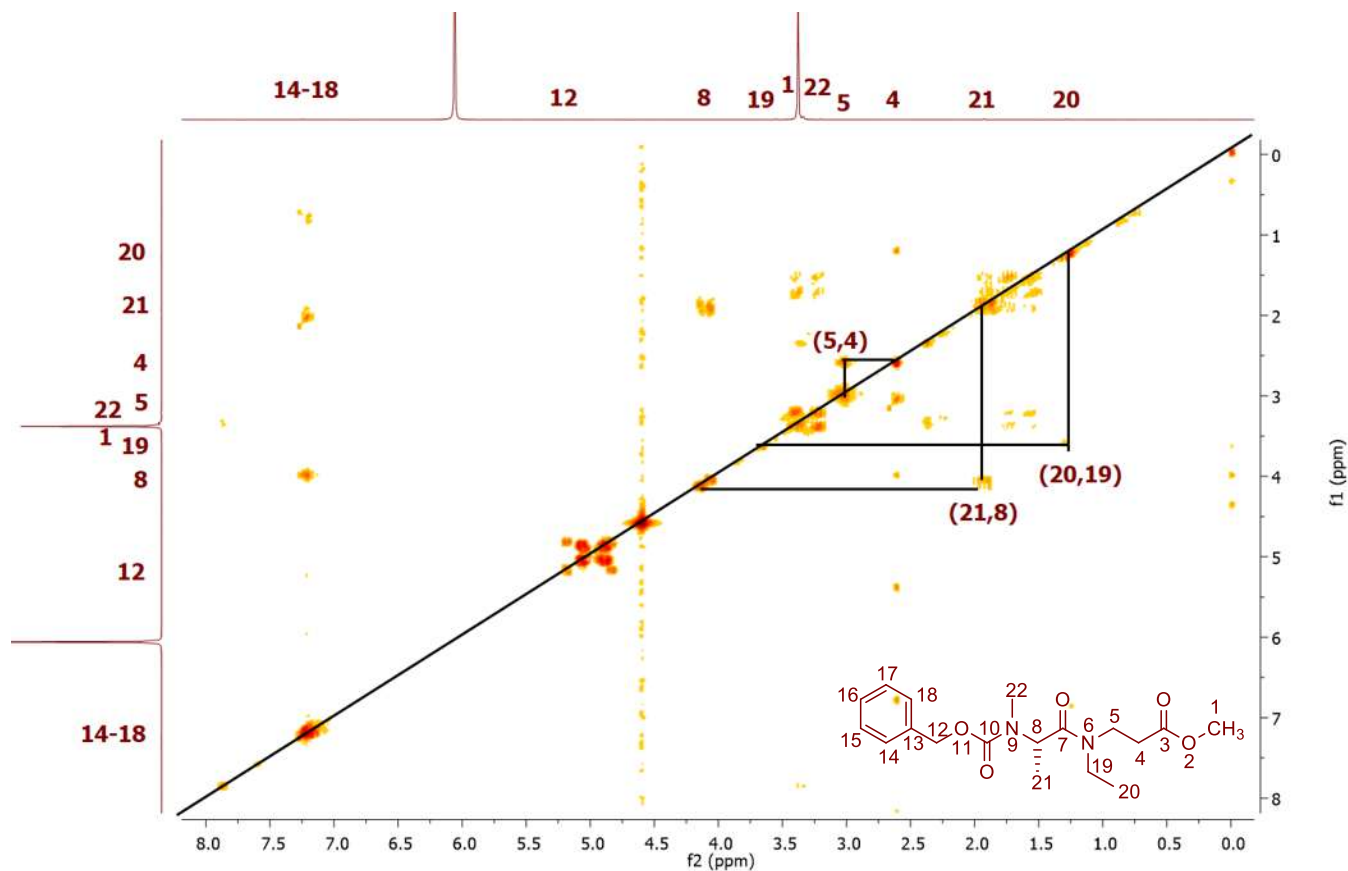


Espectro de RMN en 2D COSY de *(S)-2-(3-etil-3-(3-metoxi-3-oxopropil)ureido)propanoico* (55), en CDCl_3





Espectros de RMN (400 MHz) de Cbz-N-metil- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe (56), en CD₃OD



Espectro de RMN en 2D COSY de Cbz-N-metil- α -alanil-Et-N- β -alanina-OMe (56), en CDCl₃



