



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN
(CAMPUS TUXTEPEC)

Terra ubérrima, mens aperta.
Bou Lo-tama, chí jí jú

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA
EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis y caracterización química de *N*-alquildicetopiperazinas

PRESENTA:

L.C.Q. Shardey Mextlisol Cruz Valencia

Dr. Lemuel Pérez Picaso

Director de Tesis

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca

2023



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

OFICIO	DEP-MCQ/2023/108
ASUNTO	Jurado para examen de grado

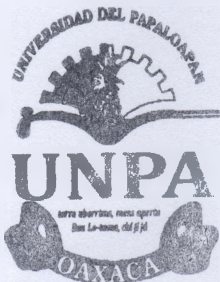
San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, a 26 de septiembre de 2023

DRA. TANIA ZÚNIGA MARROQUÍN
ENCARGADA DEL DESPACHO DE VICERRECTORÍA ACADÉMICA
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

De acuerdo con el Artículo 4 fracción VII del Reglamento General de Posgrado, me permito sugerir a los siguientes investigadores para formar parte del jurado de examen de grado de la **Maestría en Ciencias Químicas** que presentará la **L.C.Q. Shardey Mextlisol Cruz Valencia**, con numero de **Matricula 20130006**, con la tesis titulada " **Síntesis y caracterización química de N- alquildicetopiperazinas** ".

Dr. Omar Viñas Bravo	Presidente	Universidad del Papaloapan
Dra. Sharon Rosete Luna	Vocal	Universidad Veracruzana
Dr. Lemuel Pérez Picaso	Secretario	Universidad del Papaloapan
Dra. Roxana Martínez Pascual	Primer Suplente	Universidad del Papaloapan
Dr. Adolfo López Torres	Segundo Suplente	Universidad del Papaloapan

Esperando contar con su visto bueno, le envío saludos cordiales.



VICE-RECTORÍA
ACADÉMICA

Dra. Tania Zúñiga.

Atentamente
terra uberrima, mens aperta
Bou Lo-tama, chí jí jú

Dr. José Abad Zavaleta
Jefe de la División de Estudios de Posgrado



DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE
POSGRADO

C.c.p. Archivo.

CAMPUS TUXTEPEC

C. Circuito central No. 200, Col. Parque Industrial.
C.P. 38301, Tuxtepec, Oax.
Tel. 01(287)8759240

www.unpa.edu.mx

CAMPUS LOMA BONITA

Av. Ferrocarril S/N, Ciudad universitaria.
C.P. 68400, Loma Bonita, Oax.
Tel. 01(281)8729230



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

OFICIO	DEP-MCQ/2023/109
ASUNTO	Jurado para examen de grado

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, a 26 de septiembre de 2023

C. SHARDEY MEXTLISOL CRUZ VALENCIA
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Por este medio le informo que el jurado que revisará y evaluará su examen para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas estará integrado por los siguientes investigadores.

Dr. Omar Viñas Bravo	Presidente	Universidad del Papaloapan
Dra. Sharon Rosete Luna	Vocal	Universidad Veracruzana
Dr. Lemuel Pérez Picaso	Secretario	Universidad del Papaloapan
Dra. Roxana Martínez Pascual	Primer Suplente	Universidad del Papaloapan
Dr. Adolfo López Torres	Segundo Suplente	Universidad del Papaloapan

Sin más por el momento, le envío saludos cordiales.

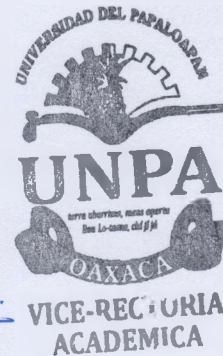
Atentamente

terra uberrima, mens aperta
Bou Lo-tama, chí jí jú

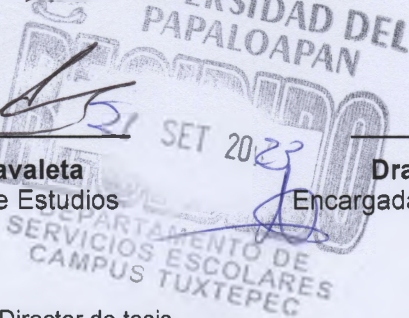
Shardey Mextlisol Cruz Valencia
Recibi original
27-09-23



Dr. José Abad Zavaleta
Jefe de la División de Estudios



Dra. Tania Zúñiga Marroquín
Encargada del despacho de la Vicerrectoría
Académica
Vo. Bo.



recibi
Lemuel Pérez Picaso

27/09/23

C.c.p. Dr. Lemuel Pérez Picaso – Director de tesis.
C.c.p. Dra. Karla Viridiana Castro Cerritos – Coordinadora de la Maestría en Ciencias Químicas
C.c.p. M. E. Yesenia Barrientos Arenal – Jefa del Departamento de Servicios Escolares.
C.c.p. Archivo

Recibi
Karla Castro
Yesenia Castro
27-09-23

CAMPUS TUXTEPEC

C. Circuito central No. 200, Col. Parque Industrial.
C.P. 38301, Tuxtepec, Oax.
Tel. 01(287)8759240

www.unpa.edu.mx

CAMPUS LOMA BONITA

Av. Ferrocarril S/N, Ciudad universitaria.
C.P. 68400, Loma Bonita, Oax.
Tel. 01(281)8729230

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Centro de Investigaciones Científicas (CIC) de la Universidad del Papaloapan Campus Tuxtepec, bajo la dirección del Dr. Lemuel Pérez Picaso y con el apoyo otorgado por la beca CONAHCYT con número del SNP **002517** y clave CVU: **1093186**. Además, se agradece al CONAHCYT por el financiamiento del proyecto INFRA-2015-01-252013, 317105 y INFRA-2019-301144.

DEDICATORIA

Esta tesis es dedicada a mis tres grandes amores y a un ángel que me cuida desde el cielo: En especial a mi Hija ***Hannie Rossnelle***; eres el amor más grande que tengo mi querida princesa, has sido mi mayor motivación para no rendirme y el amor que te tengo es incondicional.

A mi esposo ***Octavio Galindo Sánchez***, por permitirme a continuar con mi estudio y tener confianza en mí, siempre serás mi príncipe azul mi querido esposo mío, te amo mucho.

A mi madre ***Anita Valencia Regules*** por enseñarme a valorar todo lo que tengo y luchar por lo que quiero.

A mi padre que desde el cielo me ilumina para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco en especial a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de este camino, además por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo de felicidad.

A mi director de Tesis él Dr. **Lemuel Pérez Picaso** por aceptarme en su Laboratorio de Química de Productos Naturales para continuar con mis estudios de Maestría, además por brindarme su valioso tiempo y compromisos con mi aprendizaje, gracias por todo lo que hizo por mí.

Al Dr. **Omar Viñas Bravo** por echarme porras y confiar en mí, además por las asesorías brindadas sobre el conocimiento hacia el equipo de RMN. Así mismo, le agradezco por los comentarios para el mejoramiento de mi tesis.

Al Dr. **Adolfo López Torres** por su apoyo brindado en la obtención de los espectros de Espectrometrías de Masas.

A la Dra. **Roxana Martínez Pascual** por su valioso tiempo invertido en la revisión y comentarios realizados para el mejoramiento de este trabajo de tesis.

A la Dra. **Sharon Rosete Luna** de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Veracruzana). Por sus valiosas observaciones y comentarios fueron muy importante para mejorar este trabajo.

A las Químicas: QFB. **Leticia Saldaña Medina** y MCQ. **Beatriz Castro Hilario** por la facilidad brindada en el uso de los equipos del laboratorio para culminar el desarrollo experimental de esta tesis.

De una manera muy especial a la mujer que me dio la vida **Anita Valencia Regules** (mi madre) por motivarme día a día para seguir adelante, gracias a ella logré terminar esta etapa, por no dejar que me rindiera.

A mi papá que en paz descansa (**Perfecto Cruz Hernández**), papá “si se pudo” el trofeo es vuestro.

A mis hermanos (**Eliseo, Elsa, Taurino, Perfecto** y **Ana Rosa**), quienes también pusieron su granito de arena para culminar esta etapa.

A mi más grande tesoro que son mis sobrinos (**Dafne Pamela, Litza Alondra, Ingrid Dayana, Aranza Yamileth, Caleb Yoel** y a **Anyelyn**) por llenar mi vida de felicidad, y mucho amor.

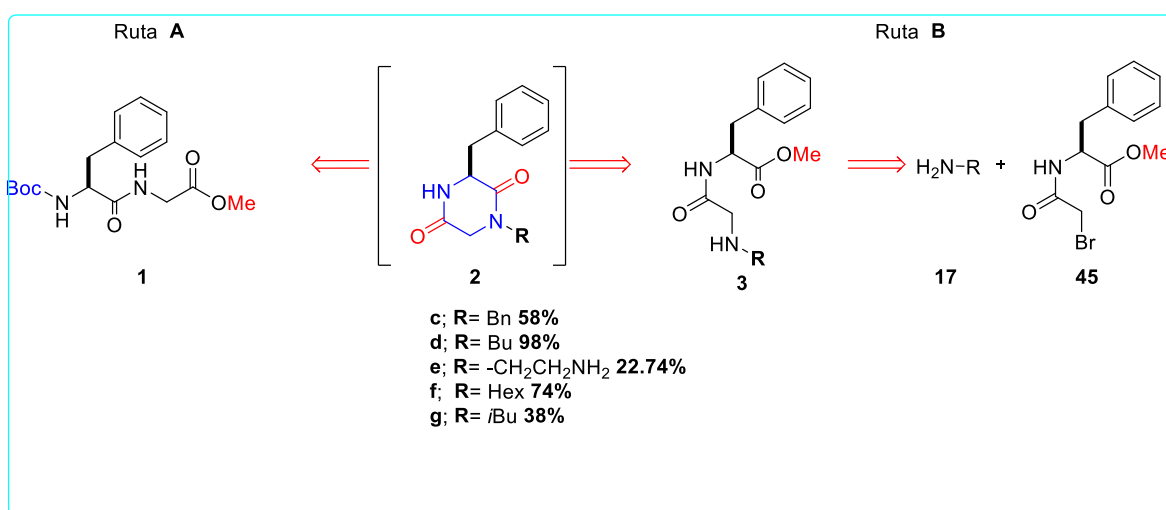
A mi queridísimo Esposo **Octavio Galindo** por motivarme día a día, fuiste el ingrediente perfecto para poder lograr alcanzar esta dichosa y muy merecida victoria en la vida.

De la manera especial a **Haggeo Vicente Azamar** quien siempre me presionó para terminar la tesis, siempre serás mi mejor amigo (Amigos por siempre).

RESUMEN

Las dicetopiperazinas (por sus siglas en inglés DKPs) son los péptidos cíclicos más simples encontrados en la naturaleza y tienen una gran importancia en el descubrimiento de fármacos. Además, presentan una amplia gama de actividades biológicas como antibacteriana, antiinflamatoria y anticancerígena. Una DKP está conformada por un anillo heterocíclico de piperazina y contiene dos grupos carbonilo en su estructura, presentando dos sitios aceptores (C=O) y dos sitios donadores de puentes de hidrógeno (NH).

En el presente trabajo se exploró el uso de dos metodologías para la obtención de las DKPs. El primer protocolo de síntesis consistió en la ciclación del dipéptido lineal catalizado por ácidos de Lewis en diferentes condiciones de reacción, sin embargo, la reacción no procedió para dar el dipéptido cíclico esperado (**Ruta A**). En otra aproximación hacia la obtención de DKPs (**Ruta B**) se sintetizaron cinco *N*-alquildicetopiperazinas empleando dos diferentes metodologías; la primera metodología fue la ciclación del precursor lineal **3c-f** en medio ácido para la obtención de las DKPs, **2c-f**, y la segunda metodología fue mediante la ciclación directa a partir del producto dipeptídico **3g** formado *in situ* durante la *N*-alquilación de la α -bromoamida y posterior cierre del anillo para producir la DKP **2g** en un solo paso de reacción. Tres de estos compuestos (**2c-d, f**) fueron obtenidos con buenos rendimientos de reacción (**58-98%**) mientras que **2g** se obtuvo en medio básico con un rendimiento de **38%** en un solo paso de reacción.



ÍNDICE

RESUMEN	I
LISTA DE ESQUEMAS	IV
LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE TABLA	VIII
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Importancia de los péptidos	3
2.2. Clasificación de los aminoácidos.....	3
2.3. Estructura de una dicetopiperazina	5
2.4. Actividades biológicas de las dicetopiperazinas.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	9
3.1. El enlace amida.....	9
3.2. Síntesis de dipéptidos.....	10
3.3. Grupos protectores.....	10
3.3.1. Grupos protectores de las aminas	10
3.3.2. Grupo protector Boc	11
3.3.3. Grupo protector Fmoc	11
3.3.4. Grupos protectores de ácidos carboxílicos	12
3.4. Formación y ciclación del dipéptido.....	13
3.4.1. Ciclación del éster dipeptídico	13
3.4.2. Síntesis de dicetopiperazinas	14
4. JUSTIFICACIÓN	16
5. HIPÓTESIS.....	17
6. OBJETIVO GENERAL	18
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
8.1. Caracterización por RMN de dipéptidos lineales y cíclicos	24
8.1.1. Análisis de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 3g.....	24
8.1.2. Caracterización de las DKPs mediante la técnica de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuesto 2c-g.	26

8.1.3.	Caracterización de las DKPs de los compuestos 2c-g mediante espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....	29
9.	CONCLUSIONES	30
10.	PARTE EXPERIMENTAL.....	31
10.1.	Procedimiento general para la síntesis de los clorhidratos 47a-c.....	31
10.2.	Procedimiento general para la síntesis del aminoéster (46b-c).....	32
10.3.	Síntesis del dipéptido Boc-L-Phe (46).....	33
10.4.	Síntesis del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe (1).....	33
10.5.	Síntesis para la obtención de α -bromoacetilfenilalanina (45).....	34
10.6.	Procedimiento general para la síntesis de los dipéptidos <i>N</i> -alquilados (3b-h)...	35
10.6.1.	Procedimiento general para la síntesis de las DKPs (2b-f, h).....	38
11.	ANEXO	41
12.	REFERENCIAS	57

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rutas de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos.....	1
Esquema 2. Rutas de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos.....	2
Esquema 3. Formación de un enlace peptídico por condensación.....	3
Esquema 4. Estructura química de la 2,5-dicetopiperazina y algunos de sus derivados.....	9
Esquema 5. Formación del enlace amida.....	10
Esquema 6. Grupos protectores del grupo amino. A) En azul condiciones de síntesis, en rojo condiciones de desprotección.....	10
Esquema 7. Protección del grupo amino.....	11
Esquema 8. Desprotección de <i>N</i> -Boc.....	11
Esquema 9. Protección de aminoácidos con Fmoc.....	12
Esquema 10. Desprotección del <i>N</i> -Fmoc.....	12
Esquema 11. Grupos protectores del ácido carboxílico. En color azul condiciones de síntesis, en rojo condiciones de desprotección.....	12
Esquema 12. Método de Fisher.....	14
Esquema 13. Método de Nitecki.....	14
Esquema 14. Método de Suzuki.....	14
Esquema 15. Síntesis de DKPs en una etapa mediante el uso de NCAs.....	15
Esquema 16. Reacción en una etapa de desprotección-ciclación.....	15
Esquema 17. Retrosíntesis de DKPs no sustituida (ruta A) y las sustituidas (ruta B).	19
Esquema 18. Estrategia de síntesis para la obtención de la DKP no sustituida 2a	20
Esquema 19. Síntesis de la DKP 2a por una reacción de desprotección ciclación.....	21
Esquema 20. Síntesis general para la obtención de las DKPs 2b-h	23
Esquema 21. Síntesis de <i>N</i> -alquilación del dipéptido lineal 3b y 3b'	23
Esquema 22. Síntesis de <i>N</i> -alquilación del dipéptido lineal 3g y la DKP 2g	23
Esquema 23. Síntesis para la obtención de las DKPs 2b, h	24
Esquema 24. Síntesis para la obtención de los clorhidratos 47a-c	32
Esquema 25. Síntesis de aminoéster para el compuesto 46a y 46b	32
Esquema 26. Síntesis de Boc-L-Phe.....	33
Esquema 27. Síntesis de dipéptido lineal protegido 1	33

Esquema 28. Síntesis para la obtención de α -bromoamida 43	34
Esquema 29. Esquema general para la síntesis de dipéptidos <i>N</i> -alquilados.	35
Esquema 30. Esquema general de síntesis para la obtención de las DKPs.....	38
Esquema 31. Esquema general de síntesis para la obtención de las DKPs 2c-2g	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Abreviatura de los aminoácidos.....	4
Figura 2. Regioisómeros de las DKPs; 4) 2,3- DKP, 5) 2,5-DKP y 6) 2,6-DKP.....	5
Figura 3. Sitios activos de las DKPs.	5
Figura 4. Redes cristalinas representativas formadas por DKPs.....	6
Figura 5. Compuestos bioactivos de los derivados de las DKPs.....	6
Figura 6. Agentes acoplantes representativos para la síntesis de péptidos.	13
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del compuesto <i>N</i> - <i>i</i> Bu-Gly-Phe-OMe 3g	25
Figura 8. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto <i>N</i> - <i>i</i> Bu-Gly-Phe-OMe 3g	26
Figura 9. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de las DKPs 2c-g	27
Figura 10. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 2c-g	28
Figura 11. Espectros de IR del compuesto 2c-2g	29
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe 1	41
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C del Boc-Phe-Gly-OMe 1	41
Figura 14. Espectro IR del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe 1	42
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H del Ph-Gly-Phe-OMe 3b	44
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C del Ph-Gly-Phe-OMe 3b	44
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H del isómero 3b'	45
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C del isómero 3b'	45
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto <i>N</i> - <i>i</i> Bu-Gly-Phe-OMe 3g	46
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto <i>N</i> - <i>i</i> Bu-Gly-Phe-OMe 3g	46
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> - <i>i</i> Bu)-Phe] 2g	47
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> - <i>i</i> Bu)-Phe] 2g	47
Figura 23. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> - <i>i</i> Bu)-Phe] 2g	48
Figura 24. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> - <i>i</i> Bu)-Phe] 2g , [M+H] $^+$ =261.1599 fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, masa exacta teórica 261.1603.....	48
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bn)-Phe] 2c	49
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bn)-Phe] 2c	49
Figura 27. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bn)-Phe] 2c	50

Figura 28. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bn)-Phe] 2c , [M+H] ⁺ =295.1447 fórmula molecular C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₂ , masa exacta teórica 295.1447.....	50
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bu)-Phe] 2d	51
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bu)-Phe] 2d	51
Figura 31. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bu)-Phe] 2d	52
Figura 32. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Bu)-Phe] 2d , [M+H] ⁺ =261.1599 fórmula molecular C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₂ , masa exacta teórica 261.1603.....	52
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -EtNH ₂)-Phe] 2e	53
Figura 34. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -EtNH ₂)-Phe] 2e	53
Figura 35. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -EtNH ₂)-Phe] 2e	54
Figura 36. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Hex)-Phe] 2f	55
Figura 37. Espectro de RMN de ¹³ C del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Hex)-Phe] 2f	55
Figura 38. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Hex)-Phe] 2f	56
Figura 39. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(<i>N</i> -Hex)-Phe] 2f , [M+H] ⁺ =289.1919 fórmula molecular C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₂ , masa exacta teórica 289.1916.....	56

LISTA DE TABLA

Tabla 1. Condiciones de reacción ensayadas para la síntesis de ciclo (Phe-Gly) 2a	22
Tabla 2. Condiciones de reacción hidrotermal ensayadas para la síntesis de ciclo (Phe-Gly) 2a	22
Tabla 3. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN ¹ H de las DKPs 2c-g	27
Tabla 4. Desplazamiento químico de RMN de ¹³ C de las DKPs 2c-g	28

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Ac	Ácido
Ar	Aromático
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc₂O	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP	Benzotriazol-1-il-oxy-tris-(dimetilamino)
BrAcBr	Bromuro de bromoacetilo
Cbz	Benciloxycarbonil
CD₃OD	Metanol deuterado
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
Δ	Calor
δ	Desplazamiento químico
d	Doble
D₂O	Agua deuterada
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
dd	Doble de doble
DKPs	Dicetopiperazinas
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EDAC	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida)
ESI	Electronebulización
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
Gly	Glicina
Gly-OMe	Clorhidrato del éster glicilmetílico
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HRMS	Espectrometría de masas de Alta Resolución
H_{α}	Hidrógeno alfa
H_{β}	Hidrógeno beta
<i>i</i>Bu	<i>Isobut</i> ilo
<i>i</i>BuOH	<i>Isobut</i> anol
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L-Phe	L-Fenilalanina
L-Val	L-Valina
mL	Mililitros
mM	Milimolar

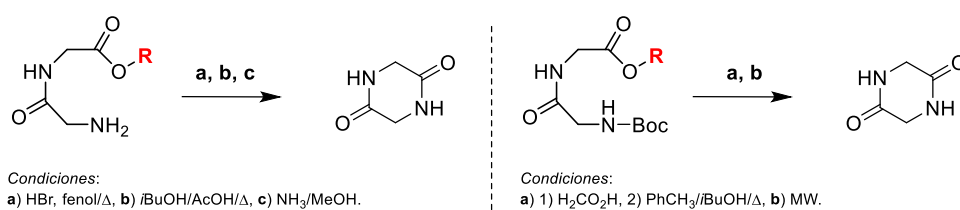
μM	Micromolar
mmol	Milimol
MS	Espectrometría de masas
MW	Microonda
Phe-OMe	Clorhidrato del éster fenilalanilmetílico
PivCl	Cloruro de pivaloilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
<i>t</i>-BuOH	<i>Tert</i> -butanol
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Trimetilclorosilano
Val-OMe	Clorhidrato del éster valilmetílico

1. INTRODUCCIÓN

Los péptidos se encuentran presentes en la naturaleza desempeñando papeles vitales en el funcionamiento de casi todos los sistemas biológicos. Además, tienen una gran influencia sobre funciones como el metabolismo, la defensa inmunológica, la respiración y la reproducción.

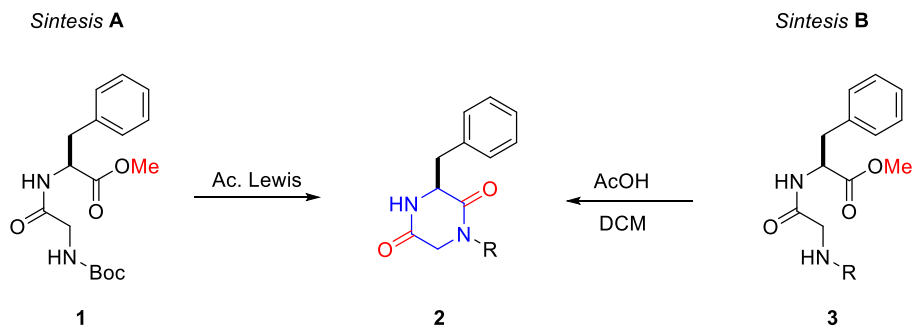
Los péptidos cíclicos son moléculas que presentan una gran variedad de actividades biológicas como, antimalárica,¹ antitumoral² y antimicrobiana.³ Dentro de este tipo de compuestos se encuentran las dicetopiperazinas (por sus siglas en inglés DKPs), que son los péptidos más simples aislados en la naturaleza.⁴ Estructuralmente están conformados por un anillo heterocíclico de piperazina y dos grupos carbonilos, presentando dos sitios aceptores (C=O) y dos sitios donadores de puentes de hidrógeno (NH).⁵ Las DKPs presentan una amplia gama de actividades biológicas como antibacteriana⁶, antifúngica,⁷ antitumoral,⁸ antiviral,⁹ entre otras.

Existen varias metodologías que favorecen la formación de las DKPs a partir de un precursor lineal y pueden efectuarse en condiciones ácidas y/o básicas (Esquema 1).^{10,11} De igual forma, se han obtenido DKPs a partir de ésteres dipeptidilalquílicos Boc protegidos en condiciones ácidas, y/o mediante el empleo de reacciones asistidas por microondas.⁴ La ciclación de un dipéptido lineal para generar una DKP implica una *trans-cis* isomerización del enlace amida, seguido por el ataque nucleofílico del grupo amino sobre el grupo carbonilo del dipéptido.



Esquema 1. Rutas de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos.

En este trabajo se plantea el desarrollo de un protocolo de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos **2** mediante el empleo de catalizadores de Lewis, además de la implementación de un método de síntesis para la formación de dicetopiperazinas derivadas del ciclo (Phe-Gly) a partir de un precursor lineal **3** obtenido por *N*-alquilación de una bromoamida (Esquema 2).



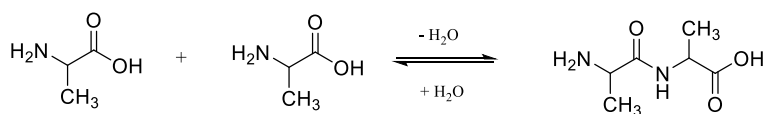
Esquema 2. Rutas de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Importancia de los péptidos

Los péptidos juegan un papel muy importante para las funciones en los organismos vivos, desempeñando papeles vitales en el funcionamiento de casi todos los sistemas biológicos, actuando como mensajeros extracelulares en animales y plantas, o como hormonas, neurotransmisores, neuromoduladores y presentan una amplia gama terapéutica: como agentes antibióticos, antifúngicos y antivirales.¹²

Los péptidos están formados por la unión de un enlace amida entre el grupo de α -carboxilo de un aminoácido y del grupo α -amino del otro a través del enlace peptídico. Las cadenas peptídicas se diferencian según el número de residuos de aminoácidos que contienen. Los dipéptidos están conformados de la unión de dos aminoácidos de forma covalente a través de un enlace amida sustituido, denominado enlace peptídico. La formación del enlace peptídico es un ejemplo de una reacción de condensación (Esquema 3).¹³



Esquema 3. Formación de un enlace peptídico por condensación.¹³

Los aminoácidos están constituidos por un átomo de carbono al que se encuentra unido un grupo carboxilo, un grupo amino, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral. El aminoácido más simple que se conoce es la glicina, el cual no presenta sustitución en el carbono α por lo que este compuesto no se considera una molécula quiral. Sin embargo, para todos los demás aminoácidos son posibles dos configuraciones o disposiciones de sustituyentes alrededor del átomo de carbono α , por lo que cada uno existe en dos formas estereoquímicas, conocidas como isómeros L ó D.¹⁴

2.2. Clasificación de los aminoácidos

Existen 20 aminoácidos esenciales, de los cuales se clasifican de acuerdo a su naturaleza química: polar, apolar, ácidos y bases. De ellos solo diecinueve contienen aminas primarias y únicamente la prolina es una amina secundaria, en la que los átomos de N y C α forman parte de un anillo heterocíclico.

Los símbolos de los aminoácidos involucrados en un péptido se derivan de su nombre trivial y de forma usual son las primeras tres letras de su nombre. El símbolo del aminoácido se escribe iniciando con la primera letra en mayúscula y las dos restantes letras en minúsculas, por ejemplo, la fenilalanina se abrevia (Phe por sus siglas en ingles del Phenylalanine). El símbolo denota la configuración L del aminoácido a menos que se indique lo contrario por la presencia del descriptor D ó DL antes del símbolo y separado de él por un guion, por ejemplo, D-Phe. El descriptor L se puede indicar para dar énfasis a la configuración del centro estereogénico.¹⁵

Existen dos maneras de abreviar los aminoácidos utilizando un código de tres letras o de una letra (Figura 1).

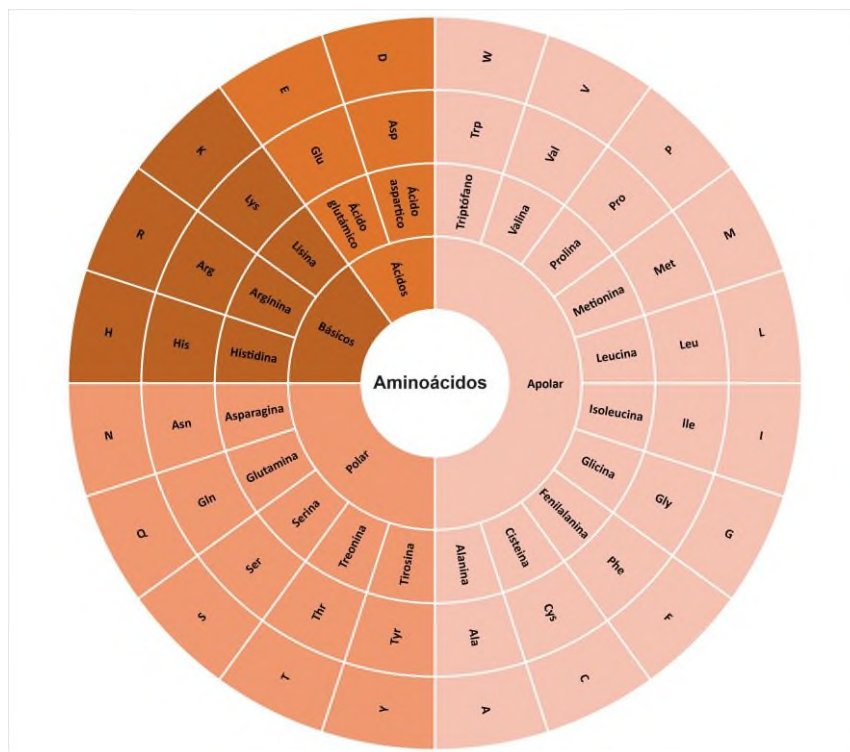


Figura 1. Abreviatura de los aminoácidos.

Las abreviaturas de los aminoácidos están diseñadas para nombrar las secuencias de las estructuras peptídicas. El enlace peptídico proviene a partir de la unión del grupo amino del aminoácido con el grupo carboxilo del otro. A los aminoácidos unidos por un enlace peptídico se les conoce como residuos de aminoácidos, cuando dos aminoácidos se unen, el producto que se obtiene se le conoce como dipéptido. Por ejemplo, cuando la fenilalanina y

la glicina forman el dipéptido NH₂-Phe-Gly-COOH, el nombre se empieza a escribir a partir del residuo que presenta el grupo carboxilo modificado (*N*-terminal) seguido del residuo *N*-acilado (*C*-terminal).

Para las DKPs, se formula la secuencia de la forma descrita anteriormente y se colocan entre paréntesis los símbolos de los aminoácidos involucrados en el anillo, precedidos por la palabra “ciclo”, ejemplo: ciclo (Val-Gly).¹⁶

La numeración del anillo en una DKP (**4**) inicia a partir del nitrógeno seguido del grupo carbonilo, como se muestra en la Figura 2. Además, estos compuestos presentan tres regioisómeros (**4-6**), que difieren en la ubicación de los grupos carbonilo (Figura 2).¹⁷

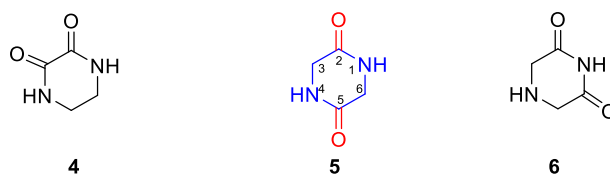


Figura 2. Regioisómeros de las DKPs; **4**) 2,3- DKP, **5**) 2,5-DKP y **6**) 2,6-DKP.

2.3. Estructura de una dicetopiperazina

Una dicetopiperazina es el péptido cíclico más simple y se encuentra conformado por la unión de dos aminoácidos. Las dicetopiperazinas DKPs o también denominadas dipéptidos cíclicos han sido muy estudiados debido a sus interesantes actividades biológicas. La estructura de las DKPs presenta dos grupos *cis*-amidas enlazados y poseen dos sitios aceptores y dos sitios donadores, los cuales son importantes para enlazar a enzimas y receptores. Aunado a esto la estructura de una 2,5-dicetopiperazina presenta seis posiciones en las cuales los sustituyentes pueden agregarse y hasta cuatro posiciones en las cuales su estereoquímica puede controlarse (Figura 3).^{11,18}

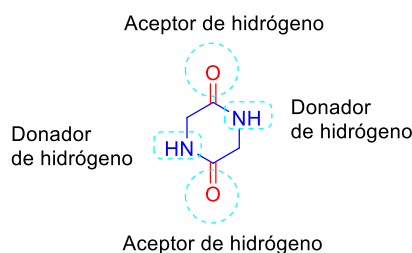


Figura 3. Sitios activos de las DKPs; imagen tomada de Cornacchia, *et. al.*¹⁸

Las DKPs han sido muy conocidas desde hace muchos años atrás, los primeros investigadores en sintetizar los dipéptidos cíclicos fueron Curtis y Goebel quienes sintetizaron el ciclo (Gly-Gly) en el año de 1888.¹⁹ La estructura cristalina del ciclo(Gly-Gly) se investigó por primera vez por Corey en 1938, y se observó que es una molécula plana en estado sólido (Figura 4).¹¹ Estos esqueletos moleculares tridimensionales llevan diferentes sustituyentes, que superan las limitaciones planas de la mayoría de los fármacos convencionales y desempeñan un papel importante en el descubrimiento de fármacos.²⁰

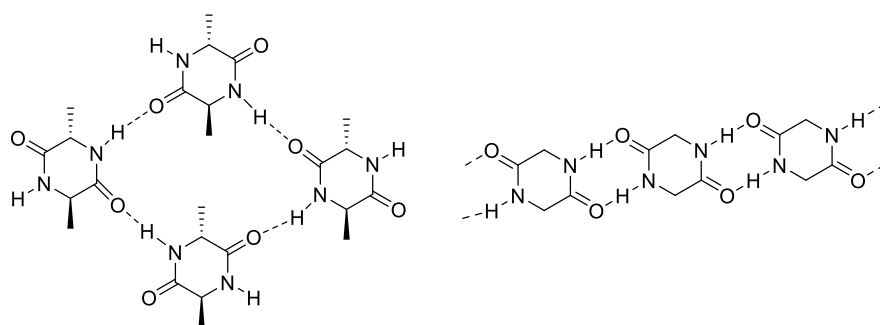


Figura 4. Redes cristalinas representativas formadas por DKPs; imagen tomado de Borthwick.¹¹

2.4. Actividades biológicas de las dicetopiperazinas

Las DKPs presentan una gran variedad de actividades biológicas, como agentes anticancerígenos, antibacterianos, antivirales, neuroprotectores y antihiper glucémicos (Figura 5).²¹⁻²⁴

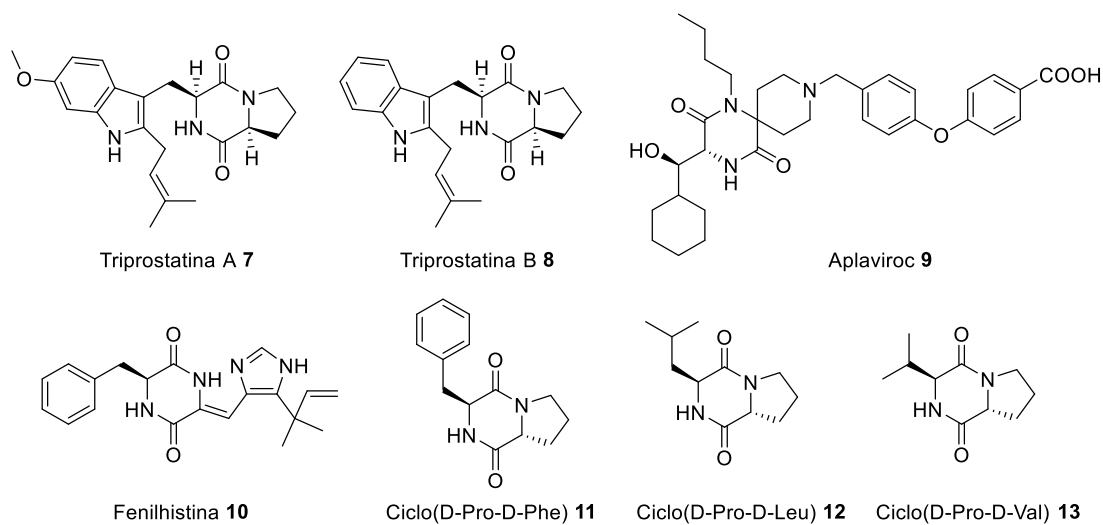


Figura 5. Compuestos bioactivos de los derivados de las DKPs.⁶

Algunas dicetopiperazinas simples presentan citotoxicidad en varias líneas de cáncer y tienen efectos inhibitorios sobre ciertas células tumorales. Por ejemplo, ciclo(L-Phe- L-Pro) inhibió el crecimiento de células cancerígenas en células HT-29, MCF-7, y Hela e indujo la apoptosis en células HT-29, a una concentración de 5 mM.²⁵ no obstante, sus valores de CI₅₀ fueron muchos más altos que los reportados para fármacos antitumorales que son efectivos a una concentración submicromolar a micromolar (μM).⁶

Dos DKPs (**7,8**) que presentan prolina en sus estructuras (la Triprostatina A y Triprostatina B) fueron aisladas de *Aspergillus fumigates*, estos compuestos inhiben la actividad en la progresión del ciclo celular en células de rata tsFT210, a una concentración mínima inhibitoria de 16.4 y 4.4 μM , respectivamente.²⁶ De igual forma se aisló de *Aspergillus ustus* la fenilhistina (**10**), que es una DKP que presenta excelente actividad antitumoral contra una serie de líneas celulares tumorales por vía de la inhibición del ciclo celular. El compuesto **10** ha sido considerado como compuesto líder para la búsqueda de compuestos más efectivos para la terapia clínica antitumoral.²⁷

Además de la actividad antitumoral de las DKPs, también se ha efectuado la evaluación de la capacidad para inhibir el virus de la septicemia hemorrágica viral. Asimismo, se han utilizados las DKPs como estructuras privilegiadas para desarrollar antagonistas selectivos del receptor de quimiocina C-C TIPO 5 (CCR5) para evaluar su potencial actividad antiviral. Algunos compuestos basados en esta metodología exhibieron una potente actividad antiviral *in vitro* contra cepas de VIH resistentes a múltiples fármacos. Entre ellos, el compuesto Aplaviroc (**9**), el cual exhibió una alta afinidad con CCR5 y detuvo la unión de VIH-1-gp120/CCR5 como un potente antagonista y mostró una alta actividad contra una serie de aislados de R5-VIH-1.²⁸

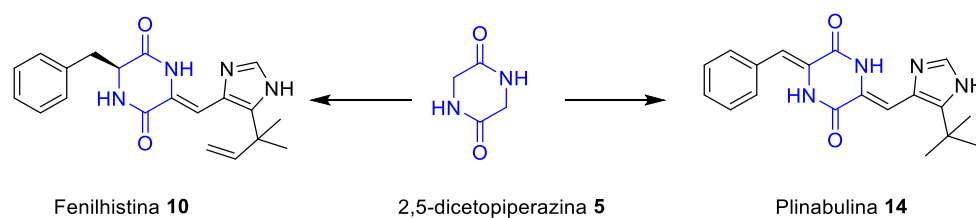
También, se han descrito muchas DKPs como metabolitos secundarios bioactivos naturales que muestran un efecto inhibitorio contra bacterias y hongos. Las DKPs que contienen Arg en su estructura han mostrado la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos. Por ejemplo las DKPs, ciclo(D-Leu-D-Arg), ciclo(L-Trp-L-Arg) y ciclo(D-Trp-D-Arg), las cuales exhibieron actividad antibacteriana contra las bacterias: *B. subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, etc.²⁹ También se han investigado DKPs que contienen dos residuos de aminoácidos aromáticos que exhiben propiedades antibacterianas como es el

caso de ciclo(L-Trp-L-Phe), el cual presentó una mejor actividad antibacteriana contra *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhi* que los antibióticos estándar.³⁰ Por otro lado, una serie de DKPs que contienen prolina como: ciclo(D-Pro-D-Phe) **11**, ciclo(D-Pro-D-Leu) **12**, ciclo(D-Pro-D-Val) **13**, muestran excelente actividad antibacteriana contra *Vibrio anguillarum* en un rango de CMI de 0.03 a 0.07 $\mu\text{g/mL}$.

3. MARCO TEÓRICO

Los productos naturales tienen un gran impacto para la salud humana y sirven como moléculas innovadoras para el desarrollo de nuevos fármacos con una nueva utilidad terapéutica.³¹ El uso potencial de los péptidos como agentes terapéuticos ha ganado atención en las últimas décadas, y la investigación sobre los factores críticos que favorecen la actividad biológica de los péptidos naturales ha sido crucial para facilitar el diseño de nuevos análogos sintéticos.³²

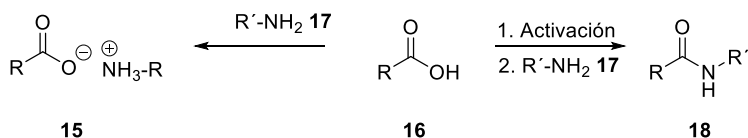
Actualmente, se están llevando a cabo muchas investigaciones sobre las DKPs, debido a sus propiedades biológicas, para el desarrollo de nuevos fármacos y antibióticos.³² Estos estudios han demostrado tener un gran potencial para su desarrollo como fármacos, por ejemplo: las DKPs fenilhistina (**10**) y plinabulina (**14**), que se encuentran en etapas preclínicas fase 1 y fase 3 como agentes anticancerígenos (Esquema 4).³³ Por lo que la búsqueda de nuevas metodologías sintéticas hacia la obtención de estas biomoléculas se encuentra en continuo desarrollo.



Esquema 4. Estructura química de la 2,5-diketopiperazina y algunos de sus derivados. Tomada de Liao *et al.*, 2014.

3.1. El enlace amida

El grupo amida **18** se forma por la reacción entre un grupo carboxilo **16** y una amina **17**. Para que esto ocurra se emplea un agente acoplante que reacciona con el grupo hidroxilo del carboxilo **16** y lo transforma en un buen grupo saliente (Esquema 5), en caso de no realizar este paso, la reacción conduciría a la obtención de una sal de amonio **15**. Para el paso de activación, se han empleado diversas metodologías que implican el uso de reactivos en cantidades estequiométricas o en exceso.³⁴



Esquema 5. Formación del enlace amida.

3.2. Síntesis de dipéptidos

La estrategia que se sigue para la síntesis de DKPs inicia con la obtención de los dipéptidos lineales mediante el uso de agentes acoplantes. Los derivados de aminoácidos participantes en la reacción requieren del uso de grupo protectores apropiados, de esta manera se evita la formación de productos no deseados y reacciones secundarias.

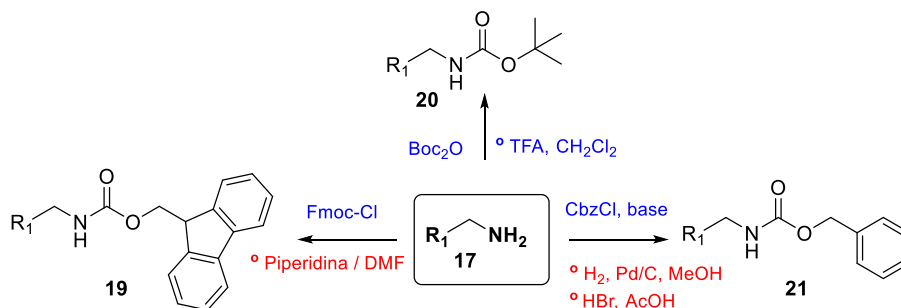
3.3. Grupos protectores

El uso de un grupo protector es una de las estrategias muy utilizadas en química orgánica, estos métodos se emplean cuando se desea efectuar una reacción de un grupo funcional en presencia de otros grupos funcionales que se desean conservar sin modificación. Para llevar a cabo una síntesis existen tres pasos a seguir:

1. Proteger el grupo funcional que no se desea que reaccione.
2. Llevar a cabo la reacción sobre el grupo funcional libre.
3. Por último, se desprotege el grupo funcional protegido.

3.3.1. Grupos protectores de las aminas

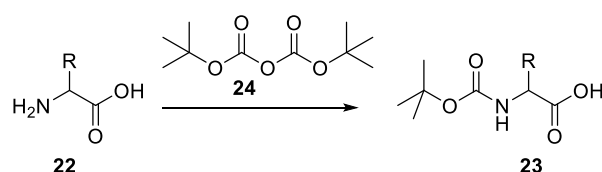
La protección de un grupo amino de los aminoácidos es muy importante en la química de los péptidos. Existen grupos protectores especiales para las aminas como el *tert*-butoxicarbonilo (**Boc**), carboxibencilo (**Cbz**) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (**Fmoc**), los cuales son empleados en síntesis de péptidos cíclicos y ramificados (Esquema 6).³⁵



Esquema 6. Grupos protectores del grupo amino. A) En azul condiciones de síntesis, en rojo condiciones de desprotección.

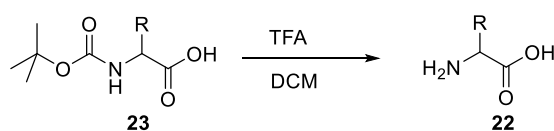
3.3.2. Grupo protector Boc

El grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) se ha usado para proteger aminas **22**. Para efectuar la protección se utiliza carbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O, **24**), bajo diferentes condiciones de reacción (Esquema 7). La protección *N*-Boc se ha descrito frecuentemente mediante reacciones catalizadas por bases utilizando DMAP, NaOH, y agua, o bien reacciones catalizadas por ácidos de Lewis, como ZrCl₄, LiClO₄ y HClO₄/SiO₂. Muchos de estos métodos presentan una serie de desventajas como la acidez, el alto costo, la toxicidad, la corrosividad y la necesidad de sustancias auxiliares en el aislamiento del producto.³⁶



Esquema 7. Protección del grupo amino.

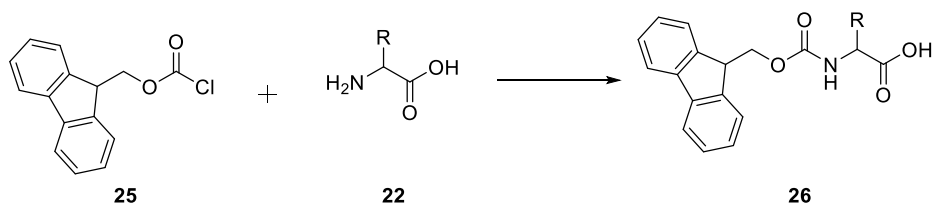
El grupo Boc es lábil en medio ácido y resiste condiciones básicas. Usualmente se emplea ácido trifluoroacético (TFA) para efectuar la desprotección de este grupo (Esquema 8). Otras condiciones mencionadas en la literatura emplean ácidos fuertes, por ejemplo, HCl,³⁷ H₂SO₄,³⁸ y HNO₃,³⁹ o condiciones neutras, por ejemplo, Zn, In,⁴⁰ y TBAF. De igual forma, recientemente se ha descrito el uso de ácidos de Lewis para este propósito, por ejemplo, Sn(OTf)₂,⁴¹ BiCl₃, y FeCl₃.⁴²



Esquema 8. Desprotección de *N*-Boc.

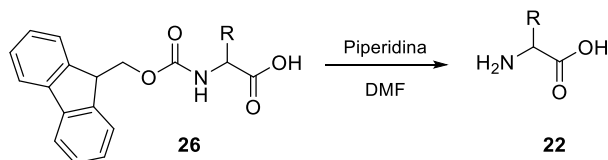
3.3.3. Grupo protector Fmoc

El 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), es muy útil para la protección de los aminoácidos **22**, es comúnmente usado para proteger las aminas primarias y secundarias en la síntesis de péptidos debido a su estabilidad hacia ácidos y su labilidad hacia bases. La preparación de Fmoc-aminoácidos **26** se ha descrito mediante el uso de Fmoc-Cl **25** (Esquema 9).



Esquema 9. Protección de aminoácidos con Fmoc.

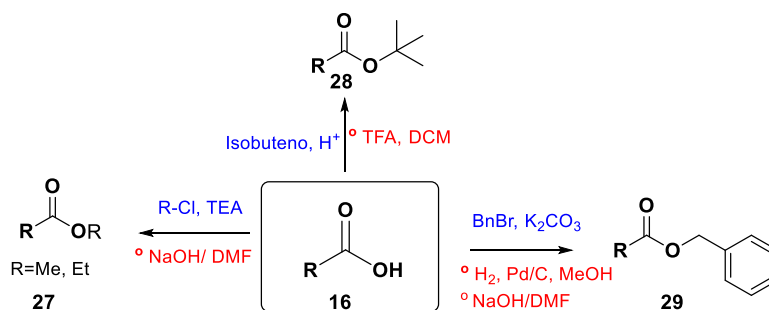
La desprotección del grupo protector Fmoc **26**, requiere una base fuerte o una hidrogenación catalítica. Además, se ha descrito que el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en presencia de tioles es un sistema adecuado para lograr la eliminación, también se ha utilizado el tricloruro de aluminio/tolueno.⁴³ En condiciones básicas el Fmoc se desprotege con facilidad utilizando piperidina al 2% v/v en DMF (Esquema **10**).⁴⁴



Esquema 10. Desprotección del *N*-Fmoc.

3.3.4. Grupos protectores de ácidos carboxílicos

Las estrategias para proteger los ácidos carboxílicos consisten en transformarlos en ésteres (**27-29**), por reacción con alcoholes en presencia de un catalizador ácido y/o una sustitución nucleofílica de un haluro de alquilo (Esquema **11**).



Esquema 11. Grupos protectores del ácido carboxílico. En color azul condiciones de síntesis, en rojo condiciones de desprotección.

3.4. Formación y ciclación del dipéptido

3.4.1. Ciclación del éster dipeptídico

Los ésteres dipeptidilmetílicos que presentan un grupo amino terminal libre pueden ciclarse para formar DKPs en condiciones neutras, básicas y/o ácidas. Sin embargo, se requiere la selección cuidadosa de las condiciones de reacción para limitar la racemización. La formación del dipéptido es un proceso fácil, partiendo de los α -aminoácidos quirales comercialmente disponibles y usando algún agente acoplante (Figura 6), como las carbodiimidas (**30-32**), cloruro de pivaloilo **33**, sales de uronio (**34, 35**) y fosfonio (**36, 37**). Por ello, la formación de DKPs vía esta ruta es el procedimiento más comúnmente usado para sintetizar estos anillos heterocíclicos.

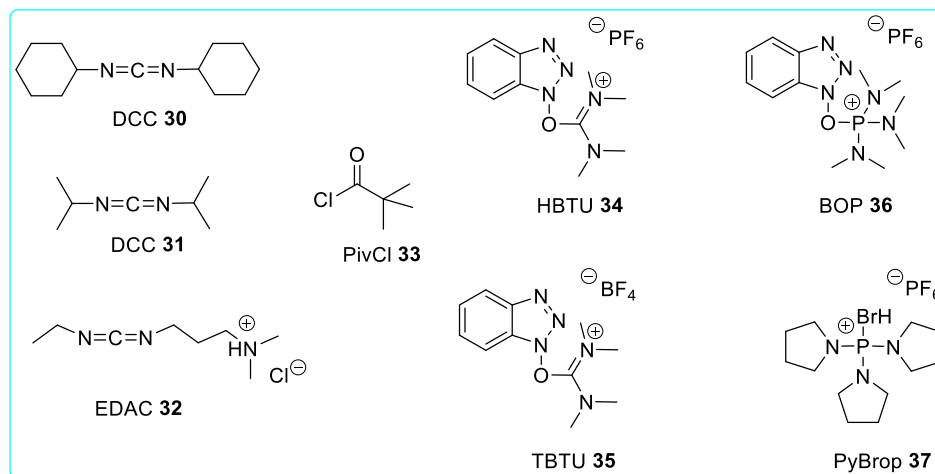
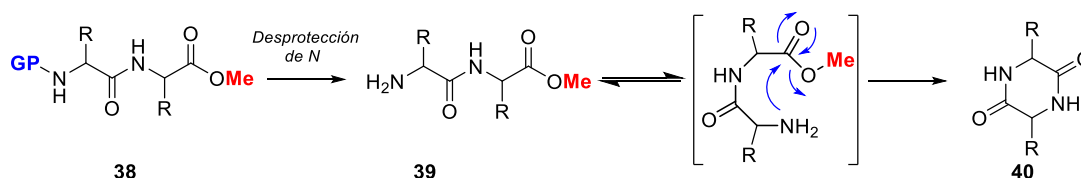


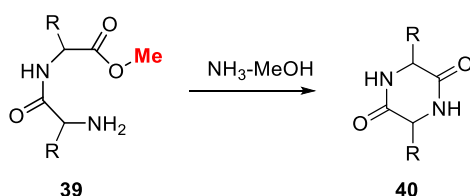
Figura 6. Agentes acoplantes representativos para la síntesis de péptidos.³⁴

La ruta típica empleada, inicia de un éster dipeptidilalquílico **38** que al ser desprotegido produce el éster amino dipeptídico **39**, el cual puede ciclarse *in situ* para formar la molécula deseada **40**. Para alcanzar esto, el enlace amida debe asumir la orientación *cis*. Bajo estas circunstancias, el calentamiento en un medio ácido es frecuentemente usado para acelerar la formación del anillo.



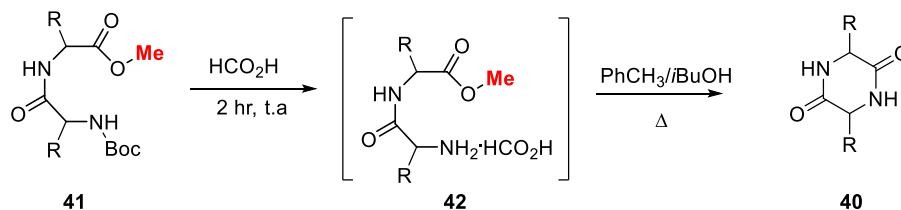
3.4.2. Síntesis de dicetopiperazinas

Existen diversas metodologías que describen la formación de una DKP **40**, dentro de las cuales se encuentra el método de Fischer. Esta técnica consiste en tratar al éster dipeptidilmetílico **39** con un exceso de amoníaco en metanol, las condiciones básicas de este procedimiento conducen a la formación del heterociclo (Esquema **12**).⁴⁵



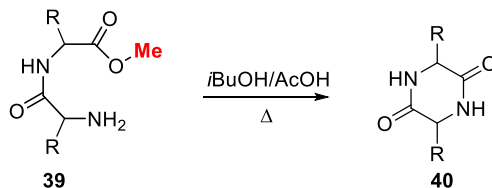
Esquema **12**. Método de Fisher

Otra estrategia es el método de Nitecki (Esquema **13**), que consiste en la desprotección del éster *N*-Boc-dipeptidilmetílico **41** con ácido fórmico formando como intermediario una sal de formiato del éster dipeptidilmetílico **42**, éste se cicla normalmente por reflujo con solventes con punto de ebullición altos, tales como tolueno o xileno por 24 horas para favorecer la formación del heterociclo de la DKP **40**.⁴⁶



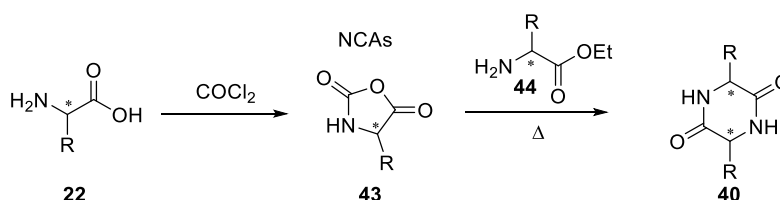
Esquema **13**. Método de Nitecki.

De igual manera, al emplear el método de Susuky (Esquema **14**), que consiste en tratar ésteres de dipeptidilalquilo **39** en 2-butanol utilizando ácido acético, en presencia de calor conduce a la formación de la DKP **40**.⁴⁷



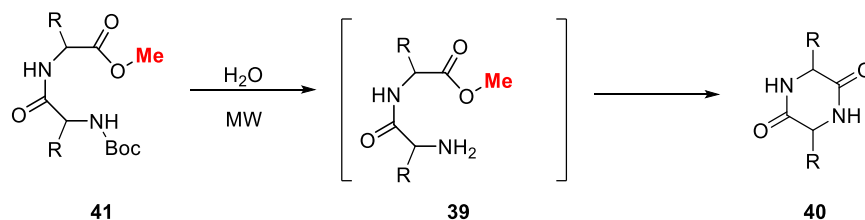
Esquema **14**. Método de Suzuky.

Otras metodologías han sido descritas como el uso del anhídrido de Leuch **43** o también conocidos como NCAs (Esquema **15**). Esta reacción se lleva a cabo mediante una reacción de un aminoácido **22** con el cloruro de carbonilo (fosgeno) obteniendo como intermediario el NCAs **43**, posteriormente este intermediario reacciona con ésteres α -aminoetílicos **44** que al ser calentados conducen a la obtención del ciclo de la DKP **40**.⁴⁸



Esquema 15. Síntesis de DKPs en una etapa mediante el uso de NCAs.

Por otra parte, se tiene la síntesis de DKPs en agua mediante el uso de microondas (MW) (Esquema **16**). Esta reacción consiste en la desprotección ciclación del éster de *N*-Boc dipeptidimetílico **41** usando una irradiación por MW sin uso de disolventes obteniendo como intermediario el dipéptido desprotegido **39** con el grupo amino libre, seguido del cierre de anillo heterocíclico para la obtención de la DKP **40**.⁴



Esquema 16. Reacción en una etapa de desprotección-ciclación

4. JUSTIFICACIÓN

Los dipéptidos cíclicos pertenecen al grupo de las 2,5-dicetopiperazinas y son moléculas pequeñas, se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y presentan diversas actividades biológicas, tales como: antibacteriana, anticancerígena, antiviral, antifúngica, neuroprotectora, y promotoras del crecimiento vegetal. Las DKPs son muy interesantes para la industria farmacéutica ya que, a partir de ellas, se pueden desarrollar fármacos innovadores, por lo que se requieren de nuevas rutas sintéticas para la obtención de estas biomoléculas.

5. HIPÓTESIS

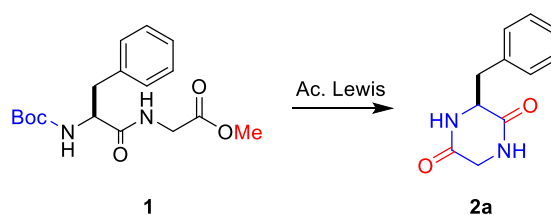
El tratamiento de un éster *N*-Boc-dipeptidilmetílico con un ácido de Lewis y/o la *N*-alquilación de una α -bromoamida conducirá a la obtención de una DKP.

6. OBJETIVO GENERAL

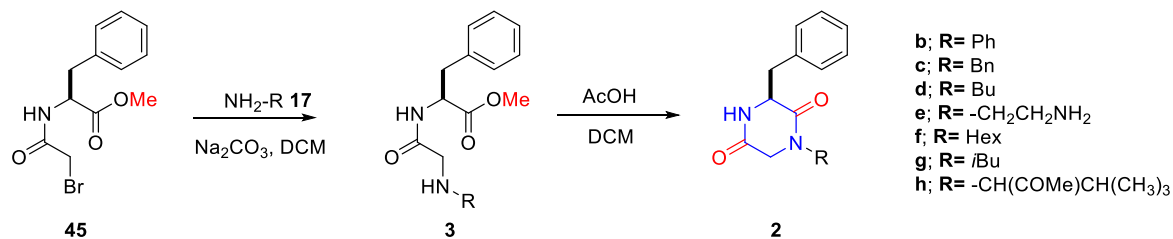
Establecer las condiciones de reacción para efectuar la síntesis de dipéptidos cíclicos a partir de ésteres *N*-Boc-dipeptidilmetílicos y *N*-alquildipeptidilmetílicos.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Generar una DKP a partir del éster *N*-Boc-dipeptidilmetílico **1**, empleando ácidos de Lewis.



- Desarrollar una ruta de síntesis de DKPs **2b-h** a partir del éster α -bromoamida metílico **45**, estableciendo las condiciones para ciclar los ésteres *N*-alquildipeptidilmetílicos (**3b-h**).

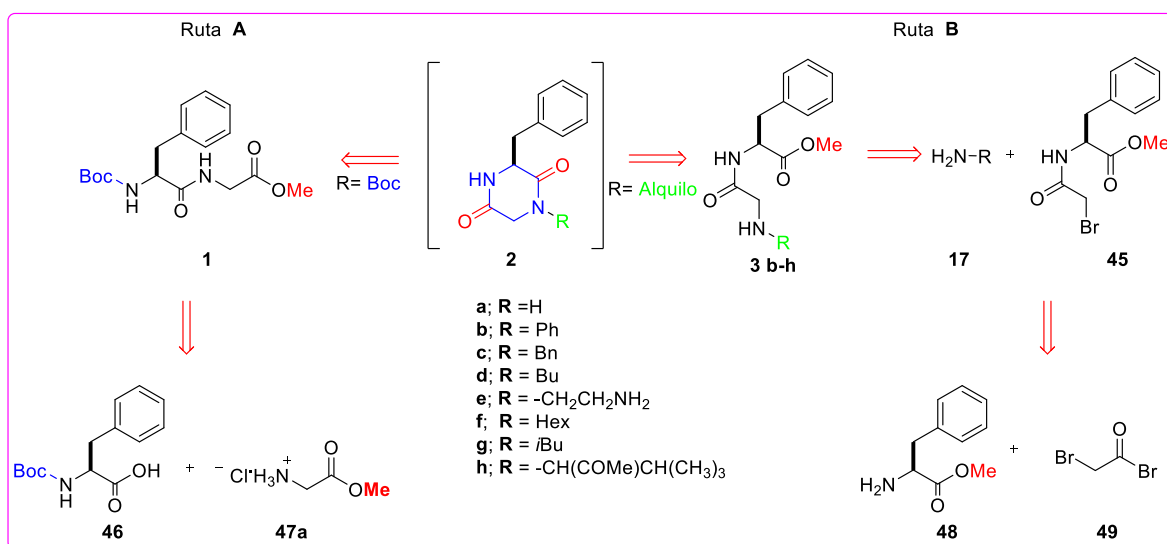


- Caracterizar los productos obtenidos por RMN, IR y MS.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se planteó la síntesis de dos tipos de DKPs, la DKP no sustituida **2a** y las DKPs sustituidas (**2b-h**) mediante la ciclación intramolecular de un precursor lineal **1** ó **3** (Esquema **17**). La retrosíntesis de la DKP no sustituida **2a** se efectuó mediante la desconexión de un enlace amida, la cual conduce a un precursor dipeptídico **1** que debe estar debidamente protegido en ambos grupos funcionales (Ruta **A**). El dipéptido lineal **1** proviene de la formación del enlace amida utilizando los aminoácidos protegidos; Boc-fenilalanina (**46**, Boc-L-Phe) y el clorhidrato del éster glicilmetílico (**47**, Gly-OMe) como materias primas de partida.

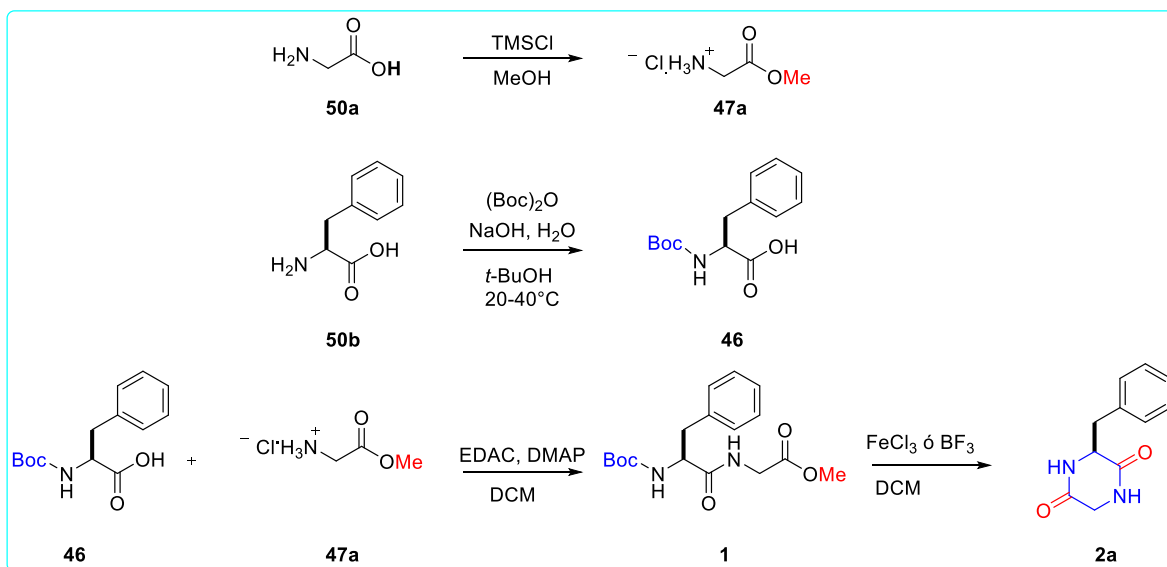
Para la obtención de las *N*-alquildicetopiperazinas (**2b-h**), la retrosíntesis muestra que pueden prepararse a partir del éster dipeptidilmetílico *N*-sustituido **3** (Ruta **B**). El dipéptido lineal **3** puede provenir de la *N*-alquilación de una amina **17** con la α -bromoamida **45**. El intermediario **45** puede prepararse por la reacción entre el bromuro de bromoacetilo (**49**) con el éster metílico de la L-Phe (**48**).



Esquema 17. Retrosíntesis de DKPs no sustituida (ruta A) y las sustituidas (ruta B).

Sección 1: Síntesis para la obtención de la dicetopiperazinas mediante el uso de ácidos de Lewis.

La síntesis mediante la ruta **A** de la DKP **2a** no sustituida (Esquema **18**) se planteó utilizando como molécula modelo **Boc-Phe-Gly-OMe (1)**, debido a que el aminoácido C-terminal no presenta impedimento estérico en el C α , lo que favorece el ataque nucleofílico del grupo amino durante la reacción de ciclación.



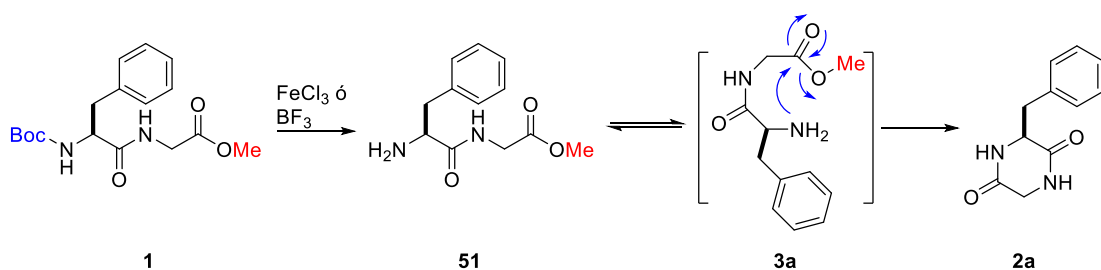
Esquema 18. Estrategia de síntesis para la obtención de la DKP no sustituida **2a** (ruta **A**),

La síntesis inició mediante una reacción de esterificación para la formación del éster de la glicina **47a**, lo cual se llevó a cabo por medio de un tratamiento de la glicina **50a** con clorotrimetilsilano (TMSCl) en metanol (MeOH). Mientras que Boc-Phe (**46**) se preparó a partir de L-Phe (**50b**) empleando el grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc) para proteger el grupo α -amino. Este compuesto se preparó al tratar el aminoácido con Boc $_2$ O en una solución básica con *t*-BuOH a temperatura ambiente, con lo cual se obtuvo con un rendimiento de 81.61 %. La señal característica de RMN para el éster de glicina **47a**, es la absorción a 3.86 ppm ($\delta_c = 53.3$ ppm) que demuestra la presencia del grupo metilo del éster sintetizado y para el aminoácido Boc protegido **46** la señal característica consiste en la absorción en 1.34 ppm ($\delta_c = 79.9$ ppm) que corresponde a los metilos y carbono cuaternario del *ter*-butilo del grupo Boc.

La formación del enlace amida entre Boc-Phe-OH (**46**) y Gly-OMe (**47a**) para generar el dipéptido diprotegido Boc-Phe-Gly-OMe (**1**), se llevó a cabo utilizando EDAC (**32**) que es un reactivo de acoplamiento y DMAP como catalizador de la reacción, usando DCM como disolvente siguiendo la metodología de Pérez-Picaso *et al.*⁴ La mezcla de la reacción se dejó en agitación por 19 h a temperatura ambiente y el éster dipeptidilmetílico **1** se obtuvo con un rendimiento del 31%.

La síntesis del compuesto **1** por el acoplamiento entre los dos residuos de aminoácidos se confirmó mediante RMN de ¹H y ¹³C donde se observaron las señales en 3.72 ppm ($\delta_c = 52.41$ ppm) y 1.38 ppm ($\delta_c = 28.32$ ppm) del grupo metilo del éster de Gly y del grupo Boc de Phe, respectivamente (ver Anexo, Figura 12-14).

El dipéptido lineal **1** se empleó para explorar las condiciones de reacción en el paso de desprotección/ciclación en un solo paso (Tabla 1), utilizando ácidos de Lewis para el paso de desprotección del residuo del aminoácido Boc-prottegido y para favorecer la etapa de ciclación del dipéptido lineal elegido como molécula modelo **Boc-Phe-Gly-OMe** (Esquema 19). Este dipéptido se intentó ciclar con dos ácidos de Lewis (Experimento 1, Tabla 1); FeCl₃ y BF₃·OEt₂, utilizando DCM o tolueno el cual es un disolvente de alto punto de ebullición por un tiempo aproximado de 6 h para obtener la DKP, pero en esta condición no fue posible obtener el compuesto objetivo (Experimentos 1 y 2). Aun cuando se extendió el tiempo de reacción (Experimentos 3-6), el resultado no fue el esperado. Debido a estos resultados se cambió el procedimiento realizando una reacción hidrotérmal (Experimento 7 y 8, Tabla 2), lo que tampoco fue favorable hacia la obtención de la DKP. Por otro lado, se sintetizó la DKP del ciclo (Phe-Gly, **2a**), siguiendo la metodología de Nitecki,⁴⁹ con la cual se obtuvo con un rendimiento de 65 %. El compuesto **2a** se sintetizó para tener una referencia del producto esperado.



Esquema 19. Síntesis de la DKP **2a** por una reacción de desprotección ciclación.

Tabla 1. Condiciones de reacción ensayadas para la síntesis de ciclo (Phe-Gly) **2a**.

Exp.	Compuesto	Ac. de Lewis	Disolventes	Reflujo (h)	Producto
1	Boc-Phe-Gly-OMe	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	6	No
2		FeCl ₃	Tolueno	6	No
3		BF ₃ ·OEt ₂	Tolueno	7	No
4		BF ₃ ·OEt ₂	Tolueno	13	No
5		BF ₃ ·OEt ₂	Tolueno/ <i>n</i> -BuOH	8	No
6		BF ₃ ·OEt ₂	Tolueno/ <i>n</i> -BuOH	20	No

Tabla 2. Condiciones de reacción hidrotermal ensayadas para la síntesis de ciclo (Phe-Gly) **2a**.

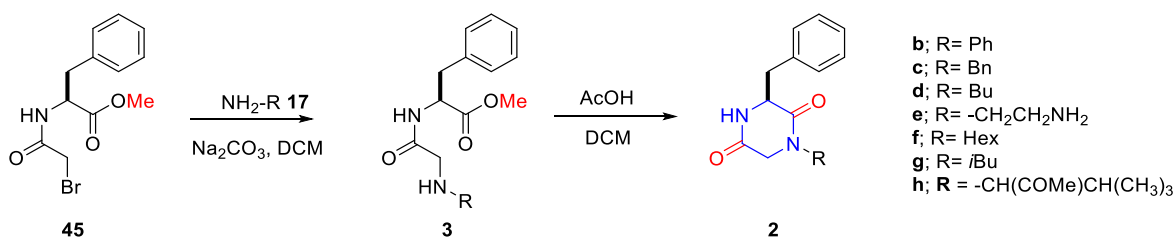
Exp.	Compuesto	catalizador	Disolvente	Horno °C	t (h)	Producto
7	Boc-Phe-Gly-OMe	CeCl ₃ ·7H ₂ O	Agua	150	3	No
8		BF ₃ ·OEt ₂	<i>n</i> -BuOH	130	3	No

Debido a que no se obtuvo el compuesto ciclo (Phe-Gly) esperado siguiendo la síntesis planteada utilizando ácidos de Lewis (FeCl₃ y BF₃·OEt₂) se decidió proceder con la obtención de compuestos relacionados como son las *N*-alquildicetopiperazinas derivadas de ciclo (Phe-Gly).

Sección 2: Síntesis de *N*-alquildicetopiperazinas

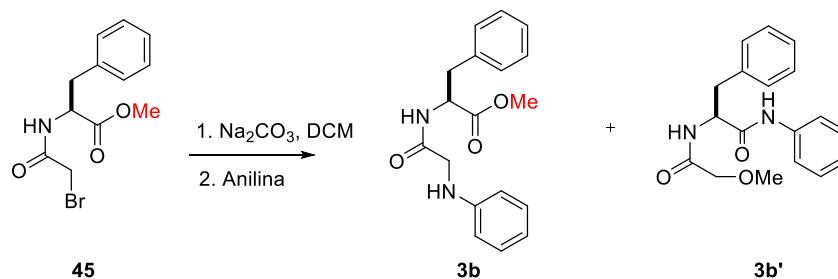
La reacción de la α -bromoamida **45**, con distintas aminas **17** (anilina, bencilamina, butilamina, etilendiamina, hexilamina, *isobutilamina* y valina), condujo a la obtención de los 7 dipéptidos *N*-alquilados **3b-h**, de los cuales 5 favorecieron a la formación de DKPs **2c-g**. (ver Anexo, Esquema **31**).

Los ésteres dipeptidilmetílicos *N*-sustituídos **3b-h**, se sintetizaron en condiciones básicas utilizando Na₂CO₃/DCM, haciendo reaccionar el compuesto **45**, con 7 aminas diferentes a temperatura ambiente, de los cuales, **3b** y **3g** se purificaron (Esquema **20**) y cinco se utilizaron para la siguiente reacción como producto crudo.



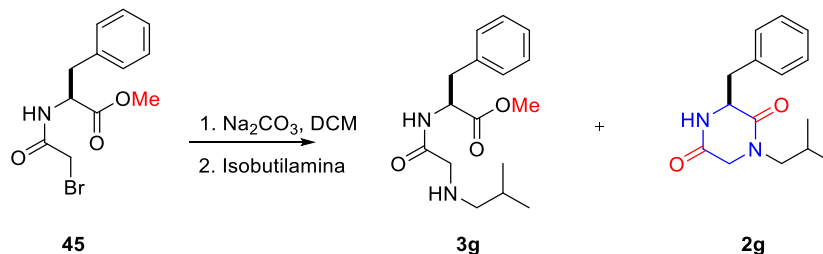
Esquema 20. Síntesis general para la obtención de las DKPs **2b-h**.

Una reacción inusual se presentó durante la *N*-alquilación de la anilina con el compuesto **45**. La reacción condujo a la obtención del producto **3b** con un rendimiento de 72%, aunado a esto, se aisló el isómero **3b'**, que corresponde a la anilina acilada (Esquema 21). Esto se corroboró por RMN de ¹H y ¹³C, en donde para el compuesto **3b'** se observaron señales a 3.90 ppm ($\delta=56.98$) que corresponden con el metilo (CH₂-OMe) y 3.68 ppm ($\delta=53.65$) perteneciente al metileno del grupo acilo (CH₂-OMe, Anexo, Figura 17-18).



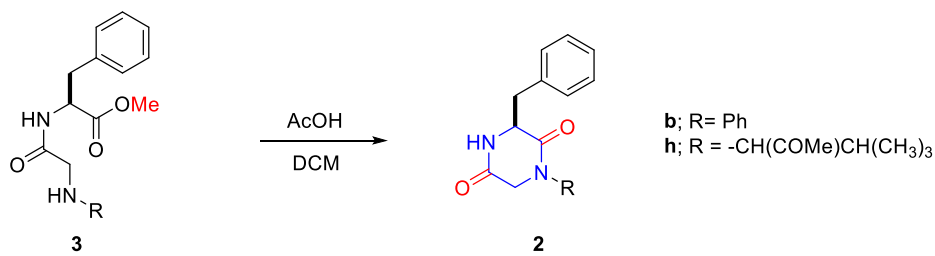
Esquema 21. Síntesis de *N*-alquilación del dipéptido lineal **3b** y **3b'**

Por otro lado, la reacción del compuesto **45** con isobutilamina generó el dipéptido *N*-alquilado **3g**. Para el dipéptido **3g**, el rendimiento fue de 28.5%, este bajo rendimiento es debido a la formación de la DKP **2g**, la cual se obtuvo bajo las mismas condiciones de reacción con un rendimiento del 38% (Esquema 22). En cambio, los dipéptidos *N*-alquilados **3c-f, h** se utilizaron de manera directa sin previa purificación para la obtención de las DKPs.



Esquema 22. Síntesis de *N*-alquilación del dipéptido lineal **3g** y la DKP **2g**.

Por último, la reacción para la obtención de la DKP **2b**, se realizó a partir del precursor lineal **3b**, sin embargo, la reacción de ciclación fue infructuosa, lo cual se debe posiblemente a la baja nucleofilicidad del nitrógeno del grupo amino debido a que el par de electrones de éste se deslocaliza hacia el anillo aromático, de igual manera ocurrió para el compuesto **3h**, donde el efecto estérico que presenta el carbono unido al nitrógeno impide la reacción (Esquema **23**).



Esquema 23. Síntesis para la obtención de las DKPs **2b, h**.

8.1. Caracterización por RMN de dipéptidos lineales y cíclicos

Para corroborar la estructura de los derivados *N*-alquilados se efectuó la caracterización mediante RMN de ¹H y ¹³C, donde se asignaron las señales características pertenecientes a cada uno de los compuestos aislados.

En la obtención de los derivados del compuesto **3b-h**, se realizó el análisis de RMN de ¹H del crudo de reacción para proceder a realizar el siguiente paso de la ruta planteada. Por lo que en esta sección de forma representativa sólo se describe la caracterización del compuesto ***N*-iBu-Gly-Phe-OMe (3g)**.

8.1.1. Análisis de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **3g**

En el espectro de RMN de ¹H correspondiente a ***N*-iBu-Gly-Phe-OMe** (Figura 7) se observan las siguientes señales. Para el residuo de fenilalanina se observa una señal ancha a 7.39-6.98 ppm que corresponde a los protones del anillo aromático, con una integración para 5 hidrógenos. Además, se observa una señal múltiple a 5.04-4.72 ppm perteneciente al H_α-Phe y con un desplazamiento de 3.32-2.99 ppm se aprecia una señal ancha para 4 hidrógenos, dos de ellos se deben a la resonancia de los protones H_β-Phe y dos corresponden a los H_α de la glicina. Por otro lado, a 3.72 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos

que corresponde a los protones del metilo del éster (OMe). En cambio, para el *isobutilo* aparece una señal doble con un desplazamiento de 2.3 ppm que corresponde a 2 hidrógenos pertenecientes al CH₂ (*i*Bu), además una señal múltiple en 1.34 ppm para el metino (CH-*i*Bu), y por último se observan dos señales dobles a un rango de 1.06–0.73 ppm pertenecientes a los metilos del *i*Bu.

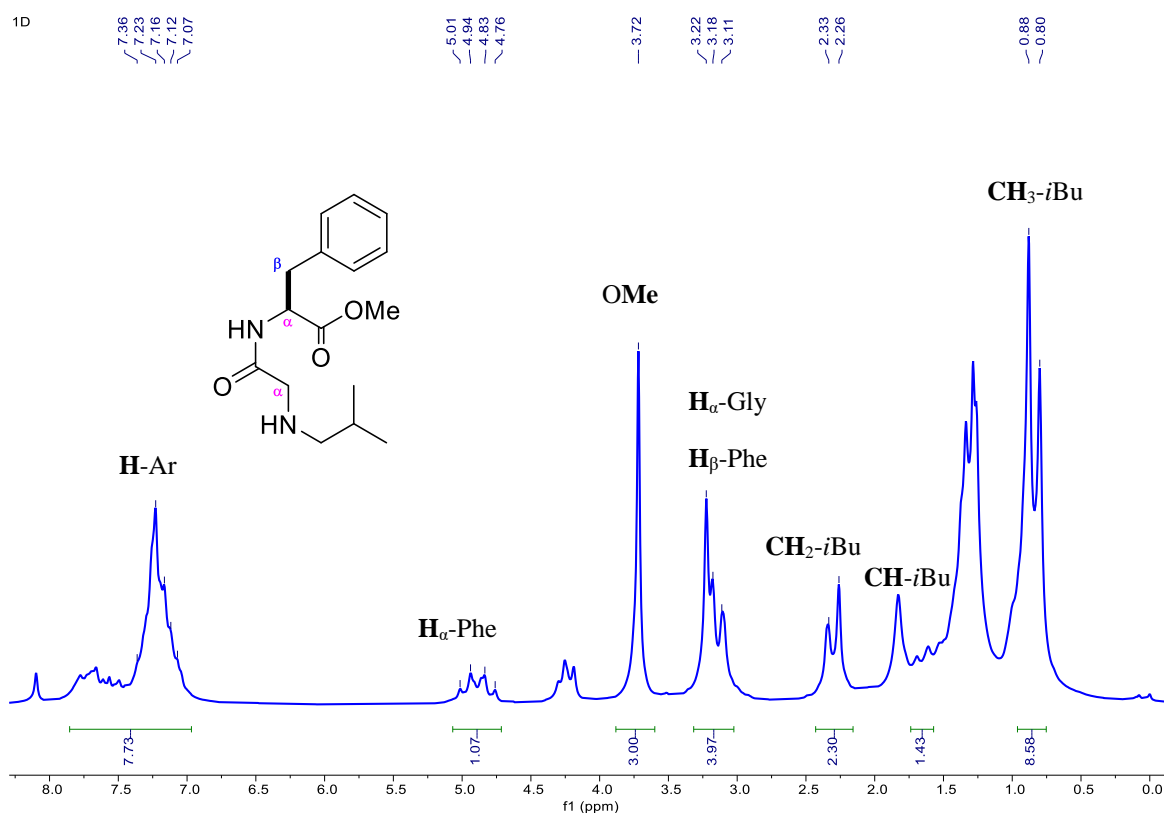


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H del compuesto *N*-*i*Bu-Gly-Phe-OMe **3g**.

En el espectro de RMN de ¹³C del dipéptido **3g**, se aprecian 13 señales de carbonos: las señales con desplazamientos químicos de 173.6 y 171.9 ppm corresponden a los carbonilos del éster y de la amida. También se observan cuatro señales diferentes a 136.1, 129.3, 128.6 y 127.1 ppm características del anillo aromático. Por otro lado, la señal que aparece a 58.1 ppm corresponde al C_α de la glicina, así mismo se aprecia una señal a 52.7 ppm que pertenece al metilo del éster (OMe). Mientras que, con un desplazamiento químico de 52.5 y 38.0 ppm se observan el C_α y C_β del residuo de fenilalanina y por último se observan las señales correspondientes al grupo *isobutilo* en 28.5 y 20.4 ppm, respectivamente.

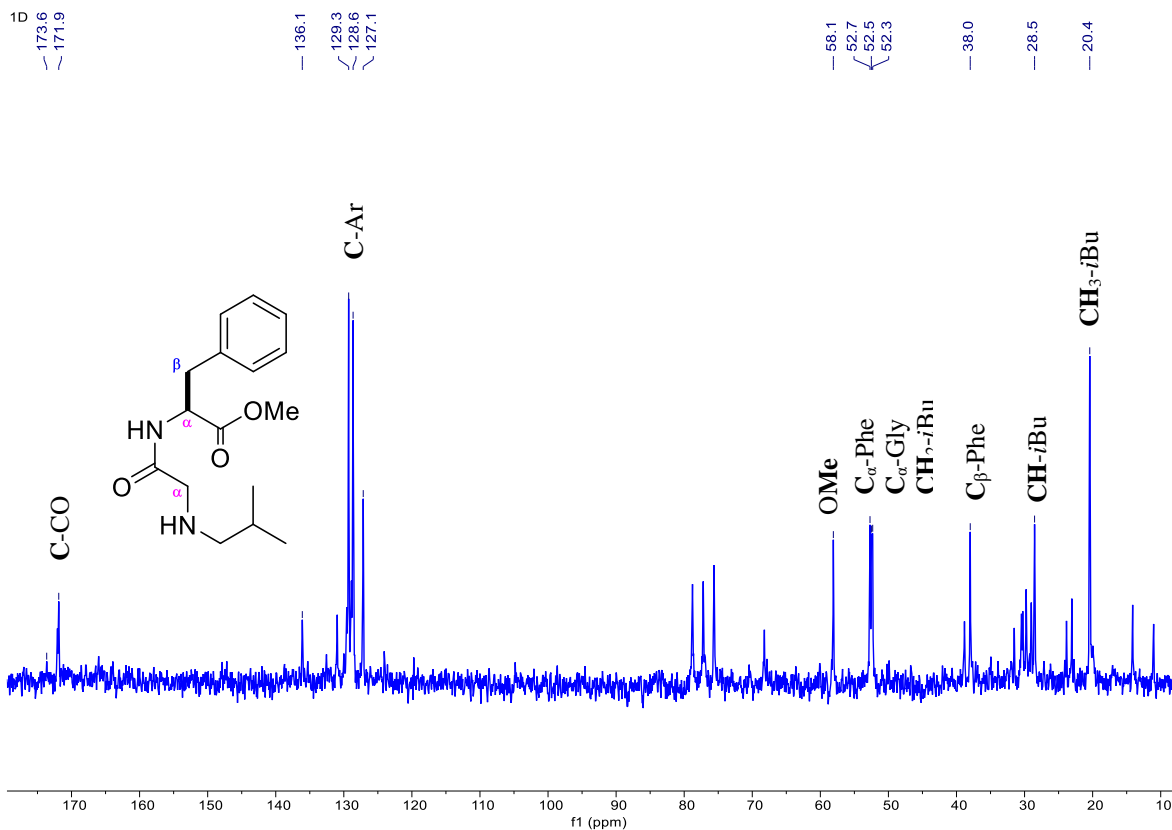


Figura 8. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto *N*-*i*Bu-Gly-Phe-OMe **3g**.

8.1.2. Caracterización de las DKPs mediante la técnica de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuesto **2c-g**

Al comparar los desplazamientos químicos de RMN de ^1H de las cinco DKPs obtenidas (Figura 9) se observan ligeras variaciones de los grupos comunes presentes en cada una de las moléculas (Tabla 3). En estos compuestos los protones de la glicina y los H_{β} de fenilalanina presentan un desplazamiento químico distinto debido al centro estereogénico del C_{α} de la fenilalanina. Los protones diastereotópicos de la glicina se presentan como señales dobles para cada protón, sus desplazamientos químicos varían, para el caso del H_{α} 3.75-3.45 ppm, mientras que los desplazamientos de $\text{H}_{\alpha'}$ se observan en 3.05-2.78 ppm. En cambio, para el residuo de Phe, los H_{α} aparecen en 4.47-4.15 ppm, a diferencia de los H_{β} que son diastereotópicos debido a que son vecinos de un centro asimétrico por lo que sus desplazamientos se observan como un multiplete entre un rango de 3.79-2.57 ppm. Por último, los protones aromáticos se observan a un desplazamiento químico de 7.66-7.02 ppm.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN ^1H de las DKPs **2c-g**.

Compuestos	Ar	Phe		Gly	
		H $_{\alpha}$	H $_{\beta}$	H $_{\alpha}$	H $_{\alpha'}$
2c	7.41-7.06	4.47-4.23	3.17	3.52	2.94
2d	7.43-7.11	4.44-4.22	3.31-3.01	3.48	2.83
2e	7.43-7.04	4.21	3.79-2.91	3.75	2.95
2f	7.42-7.02	4.46-4.15	3.75- 2.57	3.45	2.78
2g	7.66- 7.16	4.3	3.23	3.61	3.05

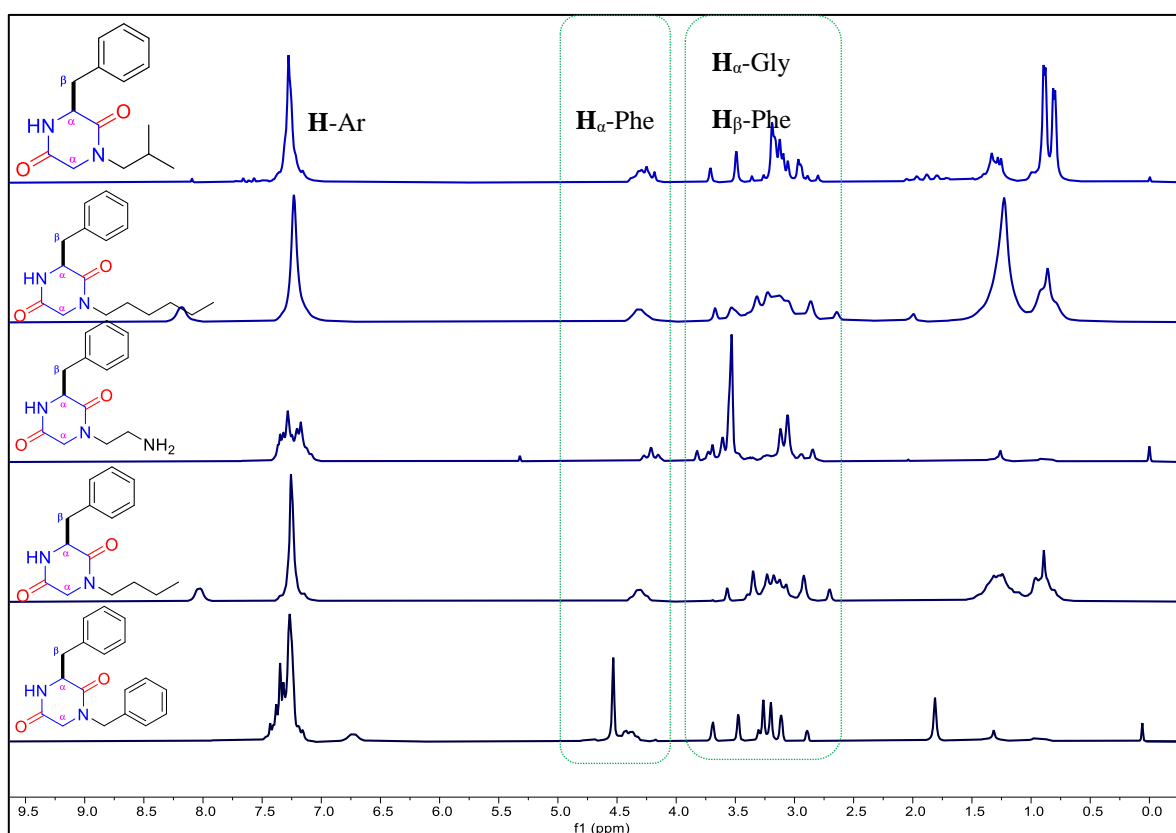


Figura 9. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de las DKPs **2c-g**.

Por otra parte, se pueden observar los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C correspondientes a las cinco DKPs obtenidas. En la tabla 4 se describen las señales pertenecientes al anillo aromático, las cuales absorben en el rango de 136.1-134.8 ppm para el carbono *ipso*, mientras que entre 130.3-129.1 ppm, se observan las señales que corresponden al C-*o*. Por otro lado, se aprecian las señales características del C-*m* a un

desplazamiento de 128.7-128.5 ppm, y a 127.7-127.0 ppm se asignó para el C-*p*. En cambio, las absorciones de los C_α y C_β de fenilalanina se observan a 58.6-56.4 y a 40.6-37.7 ppm, respectivamente. Las señales características pertenecientes a los carbonilos de amida mostraron un desplazamiento químico de 170.2-165.4 y de 172.0-166.5 ppm, para Phe y Gly, respectivamente. Por otra parte, las señales correspondientes al C_α de la glicina se desplazaron en un rango de 49.71-49.03 ppm.

Tabla 4. Desplazamiento químico de RMN de ¹³C de las DKPs **2c-g**.

Compuestos	Ar				Phe			Gly	
	<i>ipso</i>	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	C _α	C _β	CO	C _α	CO
2c	134.9	130.2	128.7	127.4	56.6	40.5	165.5	49.7	166.5
2d	135.2	130.3	128.6	127.5	56.5	40.6	165.4	49.0	166.7
2e	134.8	130.0	128.7	127.7	56.4	40.3	166.2	49.1	166.6
2f	136.1	129.1	128.5	127.0	58.6	37.7	170.2	48.7	172.0
2g	135.2	130.0	128.7	127.4	56.6	40.5	165.6	49.7	166.6

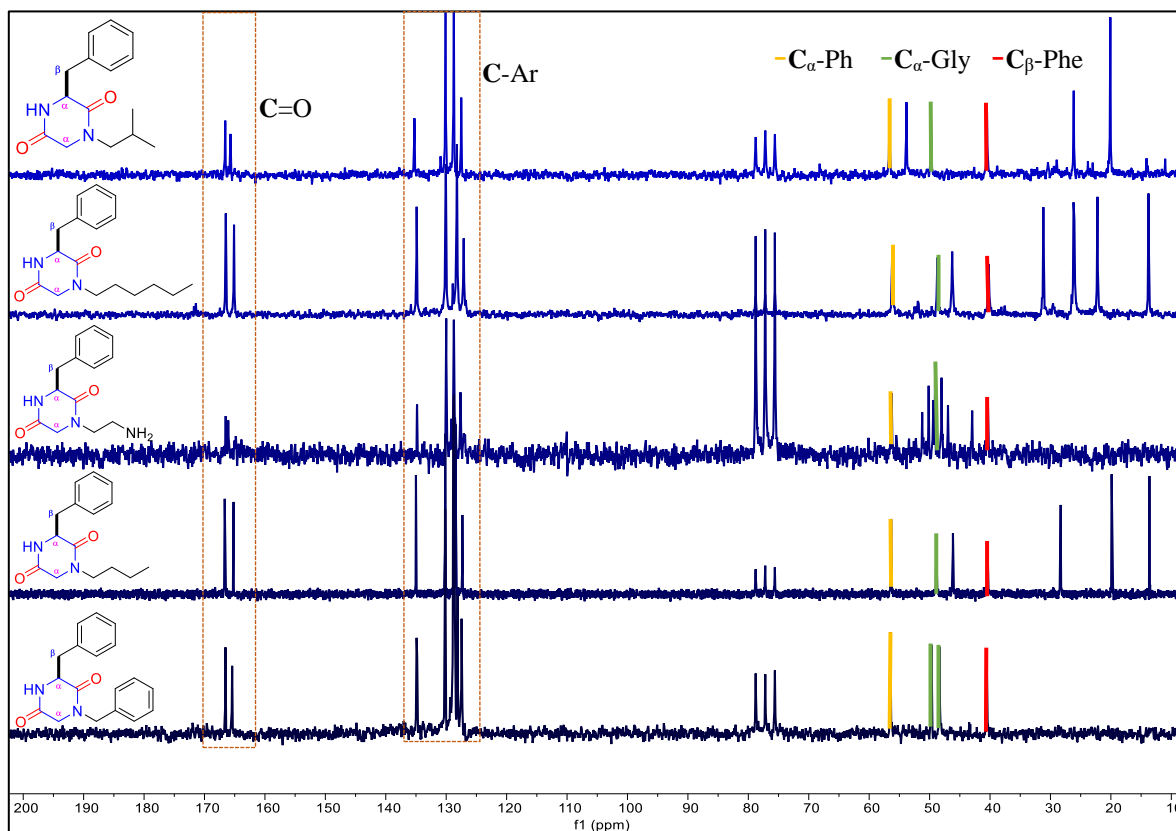


Figura 10. Espectros de RMN de ¹³C del compuesto **2c-g**.

8.1.3. Caracterización de las DKPs de los compuestos 2c-g mediante espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Se caracterizaron los compuestos cíclicos obtenidos mediante la técnica de FT-IR donde se observan las bandas de absorción características pertenecientes a las DKPs. En la región espectral de 3213 cm^{-1} se observa la señal de vibración de tensión que corresponde al enlace amida del residuo de fenilalanina. Posteriormente se observa otra señal en 1724 cm^{-1} que corresponde a la absorción del grupo C=O del mismo. Mientras que para el residuo de la glicina se aprecia la señal de vibración de tensión a 1648 cm^{-1} que pertenece al C=O, también se puede observar la señal de vibración de flexión a 1497 cm^{-1} que pertenece al N-H y a 1469 cm^{-1} aparece la señal de vibración de flexión correspondiente al CH₂ unido al grupo fenilo. Por último, observamos una señal a 700 cm^{-1} que corresponden al enlace C-H del anillo aromático.

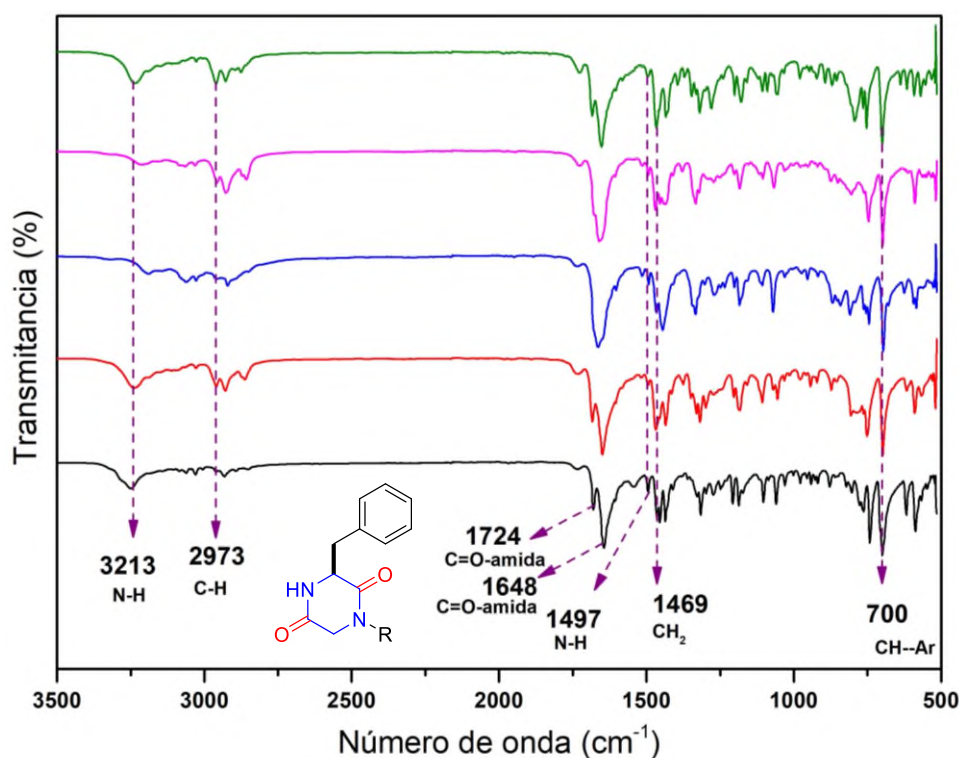


Figura 11. Espectros de IR del compuesto 2c-2g.

9. CONCLUSIONES

Se exploró el desarrollo de una metodología novedosa para la obtención de las dicetopiperazinas (DKPs), a partir de un compuesto Boc-*N*-dipeptidilmetílico (**1**) mediante el empleo de ácidos de Lewis. No obstante, las condiciones de reacción evaluadas para efectuar el paso de desprotección/ciclación del dipéptido lineal no condujeron a la obtención del producto deseado.

Por otro lado, se estableció una ruta para la síntesis de *N*-alquildicetopiperazinas (**2c-g**) mediante la *N*-alquilación de una α -bromoamida **45** con posterior cierre del anillo para producir una DKP. Con este protocolo se sintetizaron cinco compuestos de *N*-alquildicetopiperazinas empleando dos diferentes metodologías; la primera metodología fue la ciclación de los precursores lineales **3c-f** en medio ácido para la obtención de las DKPs **2c** (**58%**), **2d** (**98%**), **2e** (**23%**), **2f** (**74%**), y la segunda metodología fue mediante la ciclación directa a partir del producto dipeptídico **2g** formado *in situ* durante la *N*-alquilación de la α -bromoamida **45** y posterior cierre del anillo para producir una DKP **2g** (**38%**), en un solo paso de reacción. Todas las DKPs obtenidas fueron caracterizados por RMN, IR y MS. Las DKPs sintetizadas **2d**, **2e** y **2g** son moléculas que aún no han sido descritas en la literatura (SciFinder). La síntesis de las *N*-alquildicetopiperazinas **2c-g** se efectuó a partir de materias primas baratas y de fácil acceso, aunado a que estas se obtuvieron con moderados a excelentes rendimientos de reacción.

10. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

Los reactivos utilizados en el presente proyecto se usaron sin purificación adicional. Los disolventes de grado técnico empleados fueron acetona, acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (DCM), hexano, metanol (MeOH).

Para efectuar las purificaciones cromatográficas se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 silanizada 0.063 – 0.200 mm (Merck) y para el monitoreo de reacciones y fracciones de CC se emplearon placas de TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se adquirieron en un equipo Magritek Spinsolve 80 ultra con una frecuencia de 80 MHz para ¹H y 20 MHz para ¹³C. Los disolventes utilizados fueron cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol-*d*₄ (CD₃OD) y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales de los diferentes espectros de ¹H está referida como; “s” para una señal simple, “sa” para una señal simple ancha, “d” para una señal doble, “dd” para una señal doble de dobles, “m” para una señal múltiple.

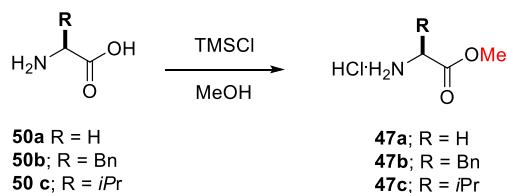
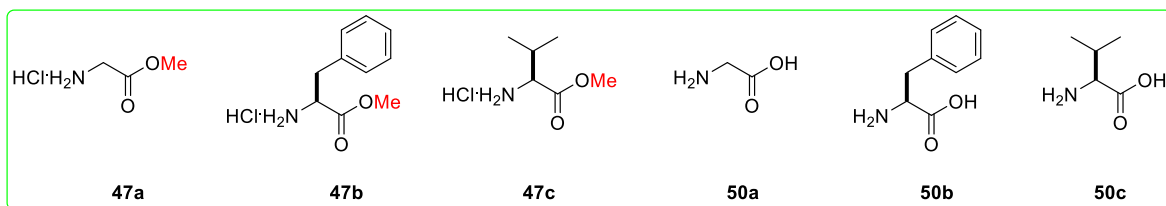
Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro de infrarrojo modelo Perkin Elmer Spectrum 100 (rango: 4000-515 cm⁻¹), acoplado con un interferómetro de reflectancia total atenuada (ATR por sus siglas en inglés).

Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos por infusión directa en un Synapt G2-Si Q-TOF (Waters), equipado con una cámara de electro-spray, un filtro de masa de cuadrupolo sencillo y un analizador de masa de tiempo de vuelo.

Los puntos de fusión se determinaron por la técnica de capilar abierto en un equipo automatizado Stanford Research Systems Ez-Melt MPA 10.

10.1. Procedimiento general para la síntesis de los clorhidratos 47a-c

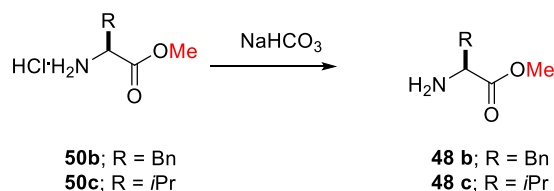
La síntesis para la obtención de los ésteres metílicos de los aminoácidos se realizó mediante la reacción de un ácido carboxílico con cloruro de trimetilsilano (TMSCl) en presencia de metanol (MeOH) (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis para la obtención de los clorhidratos **47a-c**.

En un matraz de bola de 125 mL, provisto de un agitador magnético, se colocó el aminoácido **50a** (1.17 g, 10 mmol), **50b** (0.751 g, 10 mmol) ó **50c** (1.6 g, 10 mmol) y se le agregó TMSCl (1.83 mL, 20 mmol) en una sola porción, se dejó en agitación por 15 min. Posteriormente, se agregó MeOH (20 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente (**50a**, 25 h; **50b**, 14 h; **53**, 20 h). Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente fue eliminado bajo vacío. El producto crudo obtenido fue usado sin posterior purificación.

10.2. Procedimiento general para la síntesis de los aminoéster (**46b-c**)

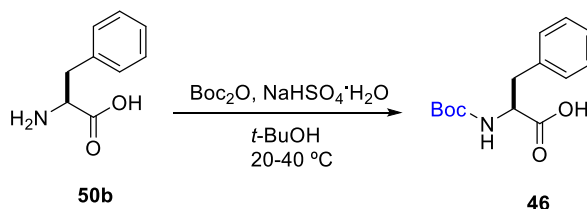


Esquema 25. Síntesis de aminoéster para el compuesto **46a** y **46b**

En un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se disolvió el clorhidrato de aminoéster **50b** (11.24 mmol), ó **50c** (5.97 mmol) en DCM (30 mL). La disolución se transfirió a un embudo de separación de 250 mL y se le agregó una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó bajo vacío en un rotaevaporador. El producto crudo fue usado sin posterior purificación (Esquema **25**).

10.3. Síntesis del dipéptido Boc-L-Phe (46)

Para la síntesis de Boc-L-fenilalanina (Boc-L-Phe, Esquema 26). La primera etapa de la síntesis consistió en la protección del grupo α -amino empleando un grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc) en una solución de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y *t*-BuOH.

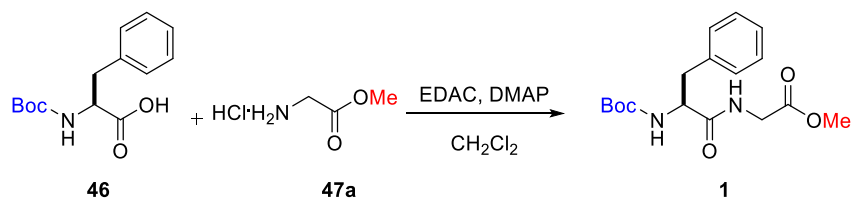


Esquema 26. Síntesis de Boc-L-Phe.

En un matraz de bola de 125 mL provisto de un agitador, se colocó L-Phe (2 g, 12.10 mmol) en NaOH (13.3 mmol, 6.6 mL, 2M) a temperatura ambiente. Posteriormente se le agregó *t*-BuOH (2.5 mL), el pH se mantuvo en 12. A la mezcla se le añadió Boc₂O (12.1 mmol, 2.5 mL) gota a gota. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó a baño maría a una temperatura de 35 °C por 2 h, posteriormente se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, se hicieron lavados con hexano (2 x 5 mL), la fase acuosa se acidificó hasta llegar a un pH de 1.5 agregando lentamente una solución de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2M) a una temperatura de 5 °C. La disolución turbia fue extraída con AcOEt (3 x 40 mL), las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se colocó en un matraz de bola el cual se concentró en un rotavapor.

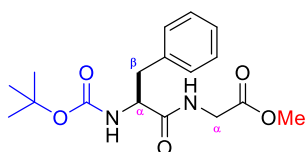
10.4. Síntesis del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe (1)

Para la formación del dipéptido lineal se utilizó EDAC como reactivo de acoplamiento utilizando la metodología reportada por Pérez-Picaso *et. al* (Esquema 27).⁴



Esquema 27. Síntesis de dipéptido lineal protegido 1.

En un matraz de bola de 125 mL provisto de un agitador, se colocaron los aminoácidos protegidos **46** y **47a**: 1.0 eq de Boc-Phe-OH (4.8 mmol), 1.2 eq del aminoéster Gly-OMe (5.8 mmol), 0.1 eq de DMAP (0.4 mmol), 1.2 eq de EDAC (5.8 mmol) y se disolvieron en CH₂Cl₂ (20 mL). Posteriormente, a la disolución se le adicionó TEA (9.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche (19 h). Transcurrido el tiempo la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL). Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.



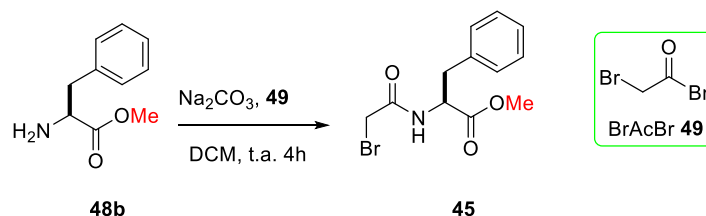
El compuesto se purificó por cromatografía en columna (CC) usando un sistema hexano/AcOEt en proporciones 7:3. Aceite de color amarillo (534 mg, 30.7 % rendimiento).

IR: 3309 (N-H), 3055 (C-H_{Ar}), 1748 (C=O éster), 1660 (C=O amida), 1207 y 697 (C=C-H_{Ar}).

RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 6.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH-Gly), 5.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH-Phe), 4.67-4.15 (m, 1H, H_α-Phe), 3.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H_α-Gly), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (dd, *J* = 6.4, 13.6 Hz, 1H, H_β-Phe), 3.00 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 1H, H_β-Phe), 1.38 (s, 9H, *t*-Boc).

RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (CO-éster), 170.1 (CO-NH), 155.7 (CO-Boc) 136.8 (C_{ipso}), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 80.4 (C_{terciario}-Boc), 55.9 (C_α-Phe), 52.4 (OMe), 41.3 (C_α-Phe), 38.5 (C_β-Gly), 28.3 (CH₃-Boc).

10.5. Síntesis para la obtención de α-bromoacetilfenilalanina (**45**)



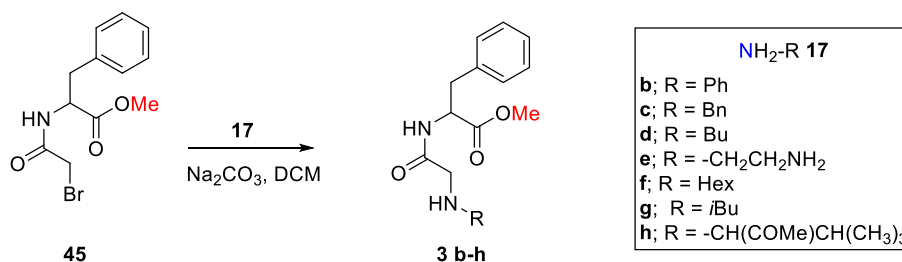
Esquema 28. Síntesis para la obtención de α-bromoamida **43**.

En un matraz de bola de 250 mL, provisto de un agitador magnético, se colocó el aminoéster libre (8.50 mmol) en DCM (60 mL) y se adicionó carbonato de sodio (12.76 mmol) a

temperatura ambiente. A la suspensión fría se le adicionó bromuro de bromoacetilo (10.21 mmol) gota a gota y se dejó en agitación por 4 h. Posteriormente, el producto crudo obtenido se comprobó por TLC en un sistema de disolvente Hexano/AcOEt (7:3). Finalmente, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 30 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto crudo fue usado sin posterior purificación (Esquema 28).

10.6. Procedimiento general para la síntesis de los dipéptidos *N*-alquilados (3b-h)

La síntesis para la preparación del dipéptido lineal **3** consistió en la reacción de α -bromoamida **45**, con diferentes aminas (anilina, bencilamina, butilamina, etilendiamina, hexilamina, isobutilamina y la ValOMe **47c**).



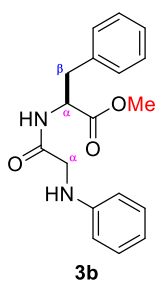
Esquema 29. Esquema general para la síntesis de dipéptidos *N*-alquilados.

En un matraz de bola de 250 mL, provisto de un agitador magnético, se colocó el compuesto **45** (1.67 mmol) y Na₂CO₃ (2.51 mmol) en DCM (20 mL), posteriormente se le agregó la anilina (2.00 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 26 h a temperatura ambiente. Al terminar la reacción se diluyó con DCM (30 mL) y la disolución fue extraída con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó mediante un rotaevaporador para obtener los productos crudos (Esquema 29).

Ph-Gly-Phe-OMe **3b** y el isomero **3b'**

Los compuesto **3b** y **3b'** se purificaron por CC usando un sistema Hexano/AcOEt (7:3) → AcOEt 100% → acetona 100% → MeOH 100%. Se obtuvieron dos productos; el primer producto que se aisló fue el dipéptido lineal **3b**, como un sólido color café fibroso (383.7 mg, 71.8 %). De igual forma se aisló el isómero **3b'**, como un sólido verde en fracciones más polares con un rendimiento de 38% (203 mg).

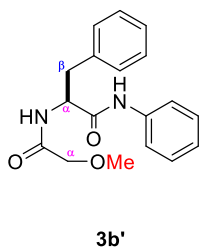
A) Compuesto **3b**



RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3): δ 7.47 – 6.32 (m, 10H, H_{Ar}), 5.15 – 4.67 (m, 1H, H_{α} -Phe), 3.68 (s, 2H, H_{α} -Gly), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{β} -Phe).

RMN ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): δ 171.73 (CO-éster), 170.61 (CO-NH), 147.08 (C_{Ar}), 135.58 (C_{Ar}), 129.33 (C_{Ar}), 128.53 (C_{Ar}), 127.02 (C_{Ar}), 118.88 (C_{Ar}), 113.20 (C_{Ar}), 52.62 (C_{α} -Phe), 52.26 (OMe), 48.45 (C_{α} -Gly), 37.81 (C_{β} -Phe).

B) Compuesto **3b'**



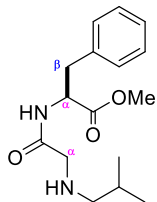
RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 6.04 (m, 10H, H_{Ar}), 5.05 – 4.63 (m, 1H, H_{α} -Phe), 3.90 (sa, 2H, H_{α} -OMe), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.33 – 2.71 (m, 2H, H_{β} -Phe).

RMN ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): δ 172.03 (CO-éster), 170.74 (CO-amida), 146.30 (C_{ipso}), 136.20 (C_{ipso}), 129.44 (C_{Ar}), 129.23 (C_{Ar}), 128.58 (C_{Ar}), 127.01 (C_{Ar}), 118.61 (C_{Ar}), 112.12 (C_{Ar}), 56.98 (CH_2 -OMe), 53.65 (OMe), 52.44 (C_{α} -Phe), 37.70 (C_{β} -Phe).

N-iBu-Gly-Phe-OMe (**3g**) y ciclo [Gly(*N*-iBu)-Phe] (**2g**)

El compuesto **3g** se purificó por CC usando un sistema hexano/AcOEt 5:5 → AcOEt 100%, lo cual condujo a la formación de dos productos; el primer producto que se obtuvo es el dipéptido lineal **3g**, como un aceite de color amarillo (138.6 mg, 28.5% rendimiento). Mientras que en fracciones más polares se aisló de forma pura la DKP **2g** lo cual dio como producto un sólido cristalino color beige (164.2 mg, 38% rendimiento), con un punto de fusión de 125.5-127.1 °C.

A) compuesto 3g.

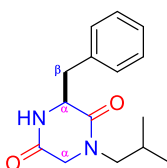


3g

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) δ 7.43-6.95 (m, 5H, H_{Ar}), 4.89 (dt, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\alpha}\text{-Phe}$), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 2H, $\text{H}_{\alpha}\text{-Gly}$), 3.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\beta}\text{-Phe}$), 2.51-2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-iBu}$), 1.83-1.32 (m, 1H, CH-*iBu*), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-iBu}$), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-iBu}$).

RMN ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): δ 172.06 (CO), 171.87 (CO), 136.09 (C_{Ar}), 129.29 (C_{Ar}), 128.64 (C_{Ar}), 127.15 (C_{Ar}), 58.09 (OMe), 52.71 ($\text{C}_{\alpha}\text{-Phe}$), 52.50 ($\text{C}_{\alpha}\text{-Gly}$), 52.31 ($\text{CH}_2\text{-iBu}$), 37.99 ($\text{C}_{\beta}\text{-Phe}$), 28.53 (CH-*iBu*), 20.43 (2 $\text{CH}_3\text{-iBu}$).

B) compuesto 2g



2g

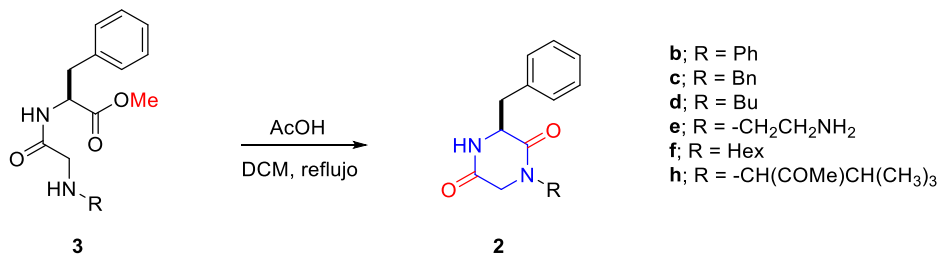
IR (cm^{-1}): 3233 (N-R), 3026 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 2956 (CH_3), 1729 y 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1465 (CH_2), 697 (C-H_{Ar}).

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3): δ 7.66- 7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.30 (dt, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\alpha}\text{-Phe}$), 3.61 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\alpha}\text{-Gly}$), 3.23 (dd, $J = 13.2, 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta}\text{-Phe}$), 3.05 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\alpha'}\text{-Gly}$), 2.93 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\beta}\text{-Phe}$), 2.17-1.56 (m, 1H, CH-*iBu*), 1.54-1.11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-iBu}$), 0.86 (d, $J = 6.4$, 3H, $\text{CH}_3\text{-iBu}$), 0.84 (d, $J = 6.4$, 3H, $\text{CH}_3\text{-iBu}$).

RMN ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): δ 166.57 (CO), 165.71 (CO), 135.25 (C_{Ar}), 130.11 (C_{Ar}), 128.73 (C_{Ar}), 127.29 (C_{Ar}), 56.63 ($\text{C}_{\alpha}\text{-Phe}$), 53.84 ($\text{C}_{\alpha}\text{-Gly}$), 49.78 ($\text{CH}_2\text{-iBu}$), 40.51 ($\text{C}_{\beta}\text{-Phe}$), 26.15 (CH-*iBu*), 20.09 ($\text{CH}_3\text{-iBu}$).

ESI(+)-HRMS: observado $[\text{M}+\text{H}]^+ = m/z$ 261.1599 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, 261.1603).

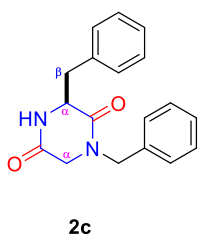
10.6.1. Procedimiento general para la síntesis de las DKPs (**2b-f, h**)



Esquema 30. Esquema general de síntesis para la obtención de las DKPs.

En un matraz de bola de 125 mL, provisto de un agitador magnético, se colocó el dipéptido lineal **3 b-f, h** (**3b**, 0.23 g, 0.74 mmol; **3c**, 0.59 g, 1.82 mmol; **3d**, 0.54 g, 1.85 mmol; **3e**, 1.60 g, 5.73 mmol; **3f**, 0.65g, 1.13 mmol, **3h**, 0.57g, 1.64 mmol). Posteriormente se adicionó DCM (20 mL), se agregaron 3 gotas de ácido acético y se dejó en reflujo por 8 h. Al terminar la reacción esto se diluyó con DCM (30 mL) y la disolución fue extraída con una solución saturada de NaHCO₃ (30 mL), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 X 30 mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante un rotaevaporador (Esquema 30). El producto crudo obtenido se caracterizó mediante RMN e IR.

Ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] **2c**



El compuesto **2c** se purificó por CC usando un sistema hexano/AcOEt 7:3 → AcOEt 100%, El producto obtenido es un sólido blanco (310 mg, 57.96% de rendimiento), con un punto de fusión de 170.1-173.5 °C. Los datos espectroscópicos de **2c** son consistentes con lo descrito en la literatura.^{50,51}

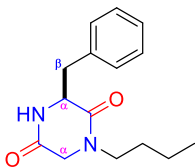
IR (cm⁻¹): 3246 N-R, 2932 CH-Ar, 1685 y 1641 C=O, 1452 C=C-Ar, 1307 C-NH.

RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.06 (m, 10H, H_{Ar}), 6.67 (sa, 1H, NH), 4.47 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.47 – 4.23 (m, 1H, H_α-Phe), 3.52 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, H_α-Gly), 3.17 (d, *J*= 4.8 Hz, 2H, H_β-Phe), 2.94 (d, *J*= 17.6 Hz, 1H, H_α-Gly).

RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δ 166.53 (CO-Gly), 165.43 (CO-Phe), 134.91 (C_{ipso}), 134.80 (C_{ipso}), 130.16 (C_{Ar}), 128.72 (C_{Ar}), 127.45 (C_{Ar}), 56.50 (C_α-Phe), 49.71 (C_α-Gly), 48.38 (CH₂-Ph), 40.56 (C_β-Phe).

ESI(+)-HRMS: observado $[M+H]^+ = m/z$ 295.1447 $[M+H]^+$, (calculado para $C_{18}H_{19}N_2O_2$, 295.1447).

Ciclo [Gly(N-Bu)-Phe] 2d



2d

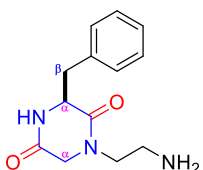
El compuesto **2d** se purificó por CC usando un sistema AcOEt/ hexano 85:15. El producto obtenido es un sólido cristalino color blanco (474 mg, 98% de rendimiento), con un punto de fusión de 131.1-133.8 °C.

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (sa, 1H, NH), 7.43-7.11(m, 5H, H_{Ar}), 4.44 – 4.22 (m, 1H, H_{α} -Phe), 3.48 (d, $J=17.6$, 2H, H_{α} -Gly), 3.31-3.01 (m, 4H, CH_2 -Bu, H_{β} -Phe), 2.83 (d, $J= 17.6$, 2H, H_{α} -Gly), 1.47-0.94 (m, 4H, CH_2 -Bu) 0.91 (t, $J=12.8$ Hz, 3H, CH_3 -Bu).

RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$): δ 166.80 (CO-Gly), 165.42 (CO-Phe), 135.01 (C_{ipso}), 130.16(C_{Ar}), 128.43 (C_{Ar}), 127.32(C_{Ar}), 56.36 (C_{α} -Phe), 48.88 (C_{α} -Gly), 46.13 (CH_2 -Bu), 40.42 (C_{β} -Phe), 28.61 (CH_2 -Bu), 19.88 (CH_2 -Bu), 13.73 (CH_3 -Bu).

ESI(+)-HRMS: observado $[M+H]^+ = m/z$ 261.1599 $[M+H]^+$, (calculado para $C_{15}H_{21}N_2O_2$, 261.1603).

Ciclo[Gly(N-EtNH₂)-Phe] 2e



2e

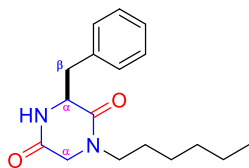
El compuesto **2e** se purificó por CC usando un sistema DCM/MeOH (95:5), el producto obtenido es un sólido amarillento (32 mg, 22.74 % de rendimiento).

IR (cm^{-1}): 3195 (N-H), 3064 CH-Ar, 1729 y 1660 C=O, 1465 CH_2 , 697 C=CH-Ar monosustituido.

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 – 7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 4.21 (t, $J= 9.6$ Hz, 1H, H_{α} -Phe), 3.75 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, H_{α} -Gly), 3.79 – 2.91 (m, 6H, H_{β} -Phe, CH_2 -N), 2.95 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, H_{α} -Gly).

RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$): δ 166.50 (CO-Gly), 166.07 (CO-Phe), 134.93 (C_{Ar}), 130.01 (C_{Ar}), 128.74 (C_{Ar}), 127.64 (C_{Ar}), 56.27 (C_{α} -Phe), 49.38(C_{α} -Gly), 48.78 (CH_2 -N), 42.95 (CH_2 -NH₂), 40.36 (C_{β} -Phe).

Ciclo [Gly(N-Hex)-Phe] **2f**



2f

El compuesto **2f** se purificó por CC usando un sistema Hex/AcOEt 6:4 el producto obtenido es un sólido blanco (650 mg, 74 % de rendimiento), con un punto de fusión de 114.2-115.8 °C. Los datos espectroscópicos de **2f** son consistentes con lo descrito en la literatura.⁵²

IR (cm⁻¹): 3213 (N-R), 3057 (C-H_{Ar}), 2956 (CH₃), 2932 (CH₂), 1723 y 1660 (C=O), 697 (C=C-H_{Ar}).

RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (sa, 1H, NH), 7.42-7.02 (m, 5H, H_{Ar}), 4.46-4.15 (m, 1H, H_α-Phe), 3.75- 2.57 (m, 4H, CH₂-N, H_β-Phe), 3.45 (d, *J*=17.6 Hz, 1H, H_α-Gly), 2.78 (d, *J*=17.6 Hz, 1H, H_α-Gly), 1.25 (sa, 8H, CH₂-Hex), 1.62-0.75 (m, 3H, CH₃-Hex).

RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ 166.48 (CO-Gly), 165.11 (CO-Phe), 134.88 (C_{Ar}), 130.07 (C_{Ar}), 128.22 (C_{Ar}), 127.10 (C_{Ar}), 56.19 (C_α-Phe), 48.70 (C_α-Gly), 46.25 (CH₂-Hex), 40.23 (C_β-Phe), 31.17 (CH₂-Hex), 26.18 (CH₂-Hex), 22.22 (CH₂-Hex), 13.77 (CH₃-Hex).

ESI(+)-HRMS: observado [M+H]⁺ = *m/z* 289.1919 [M+H]⁺, (calculado para C₁₇H₂₅N₂O₂, 289.1916).

11. ANEXO

Boc-Phe-Gly-OMe (1)

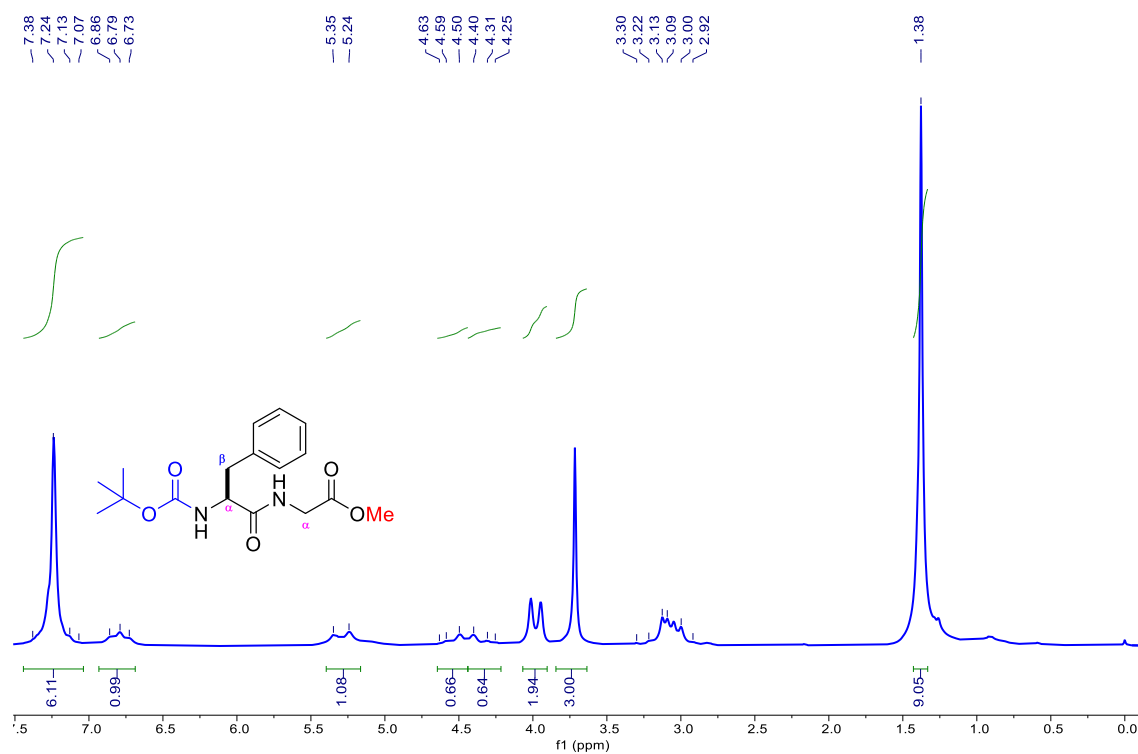


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe 1.

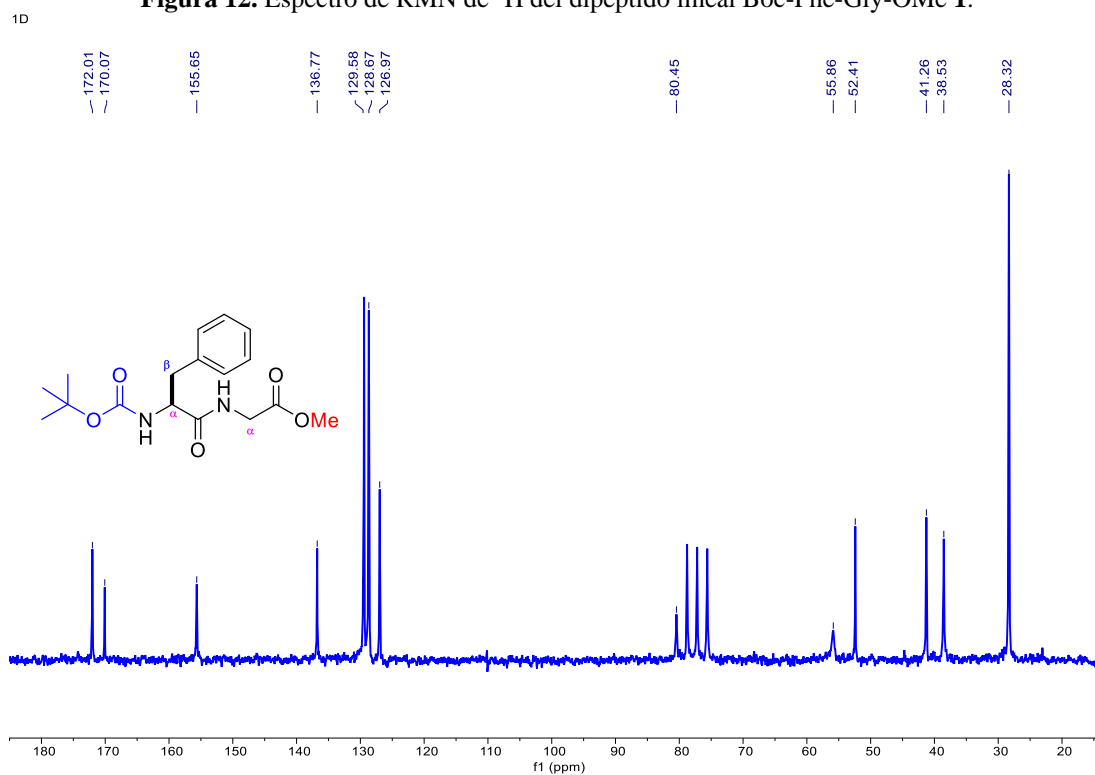


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C del Boc-Phe-Gly-OMe 1.

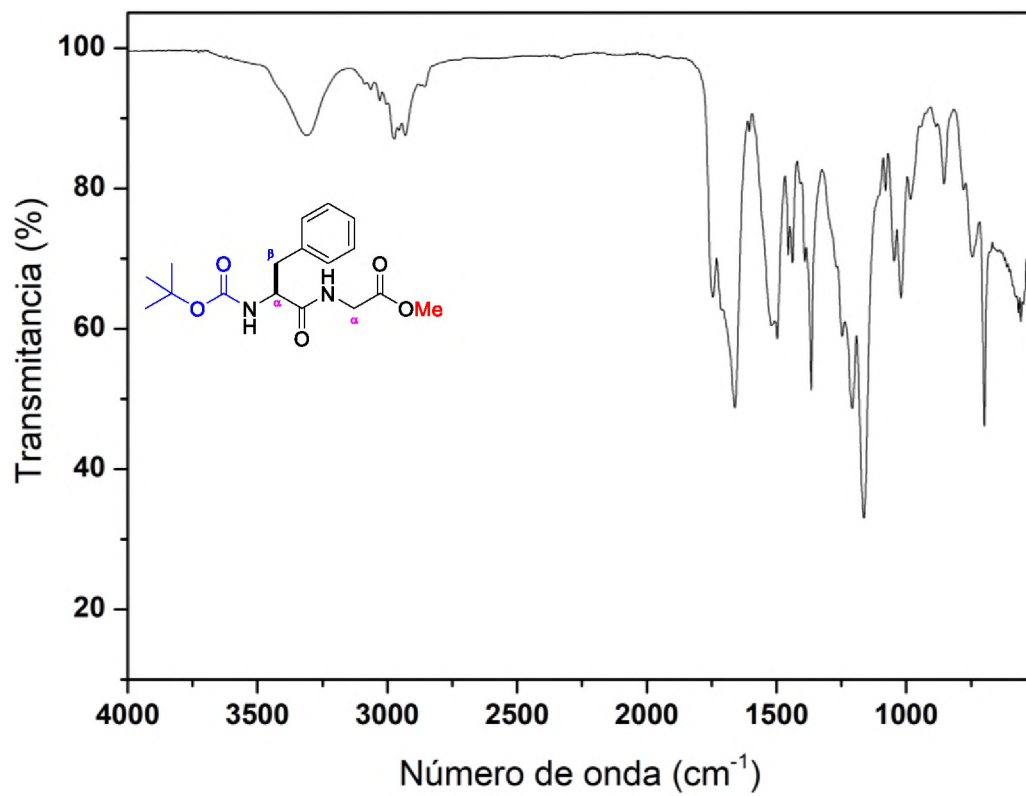
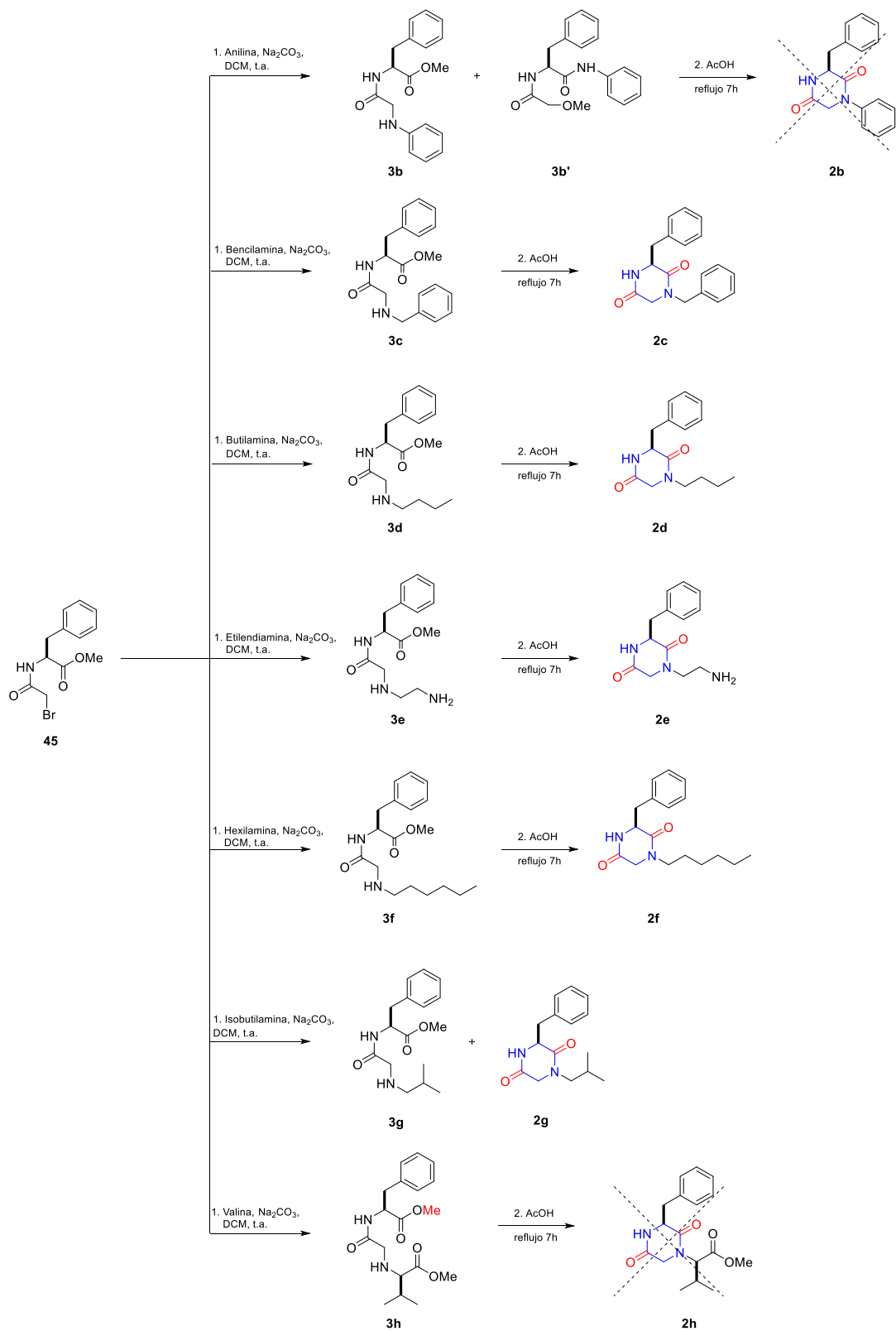


Figura 14. Espectro IR del dipéptido lineal Boc-Phe-Gly-OMe 1.



Esquema 31. Esquema general de síntesis para la obtención de las DKPs 2c-2g.

Ph-Gly-Phe-OMe 3b y el isómero 3b'

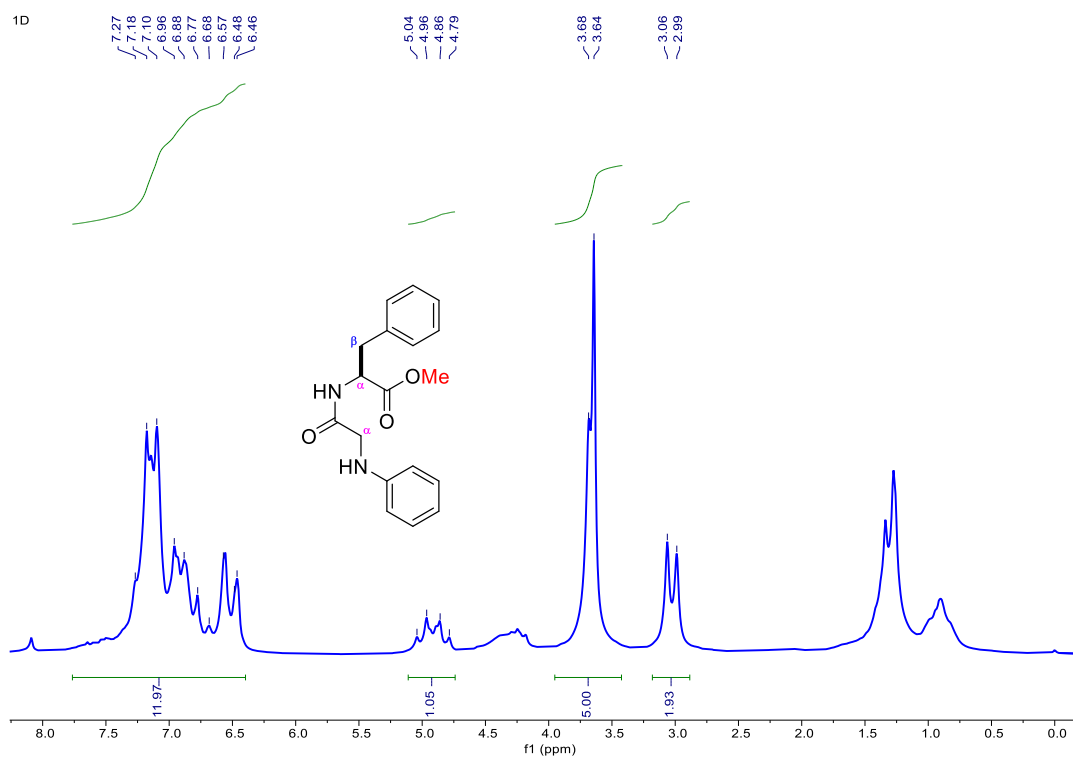


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H del Ph-Gly-Phe-OMe 3b.

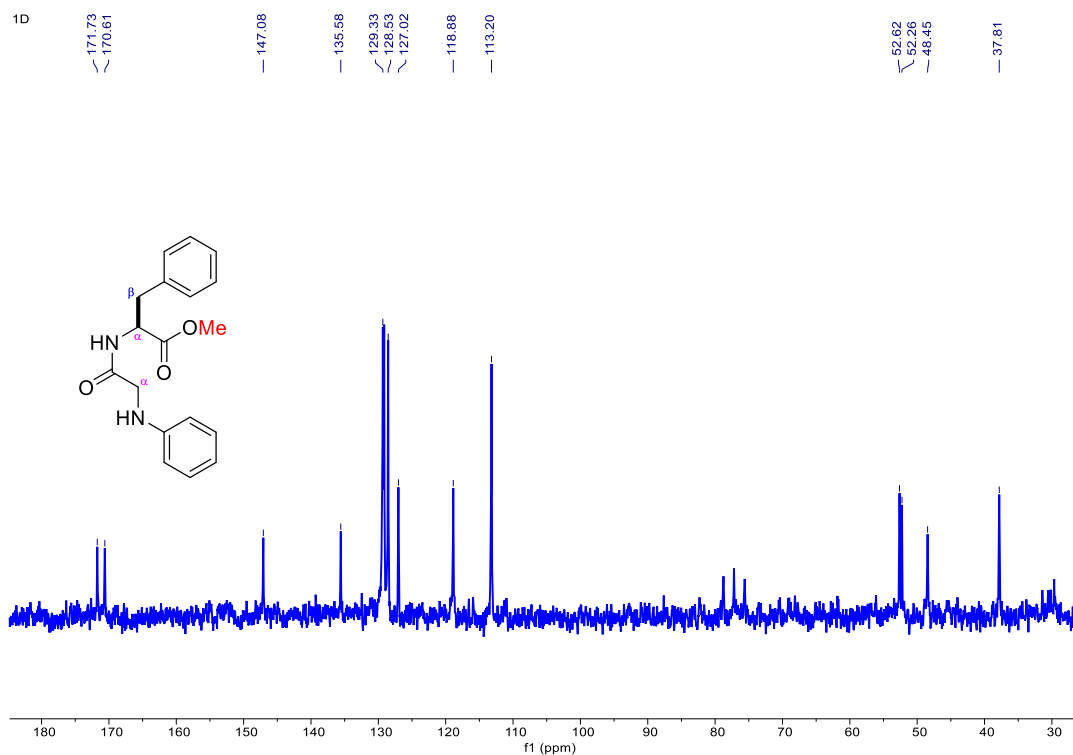


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C del Ph-Gly-Phe-OMe 3b.

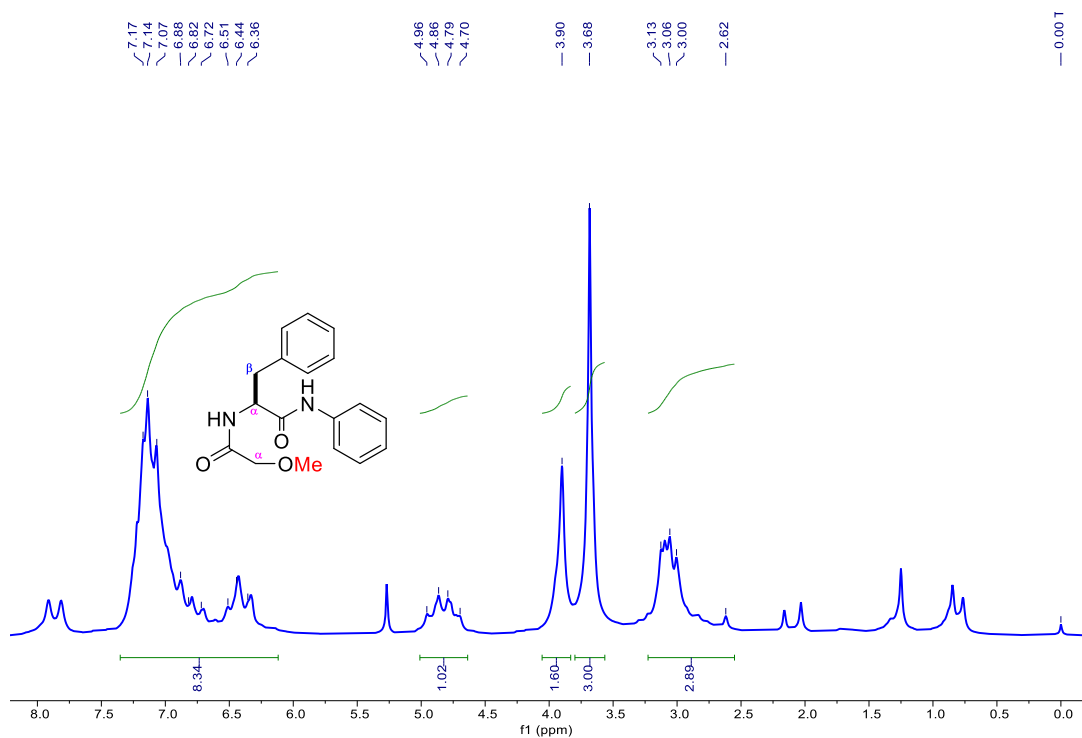


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H del isómero 3b'.

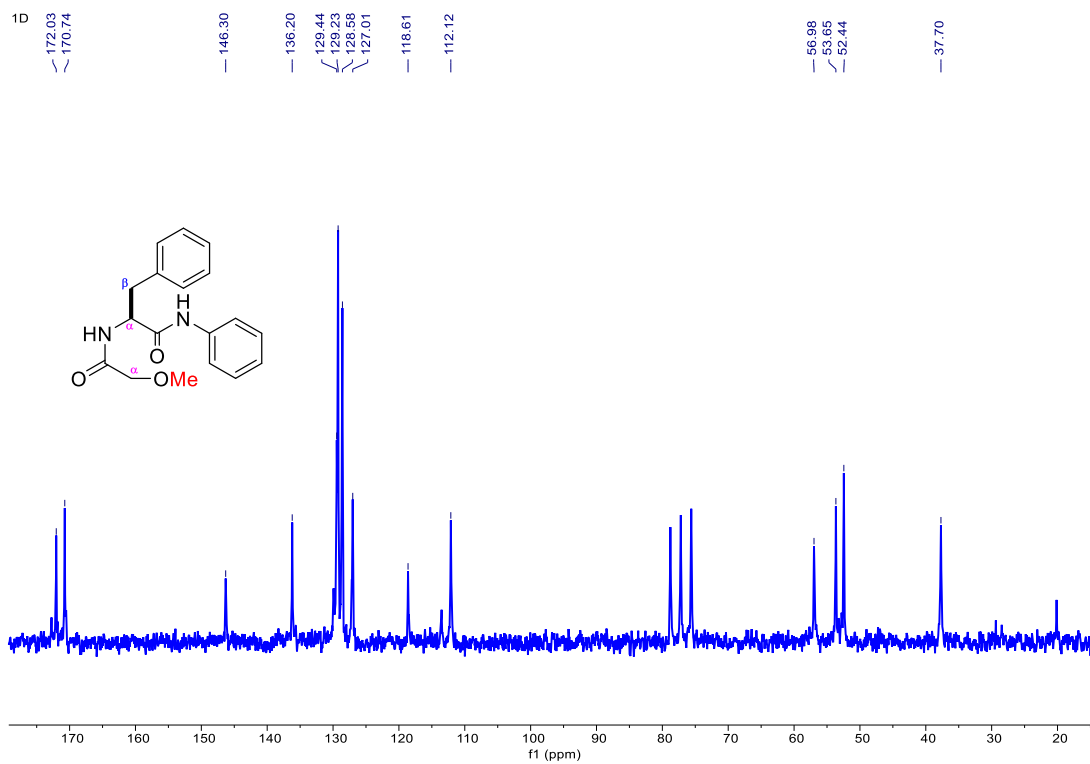


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C del isómero 3b'.

N-*i*Bu-Gly-Phe-OMe (3g)

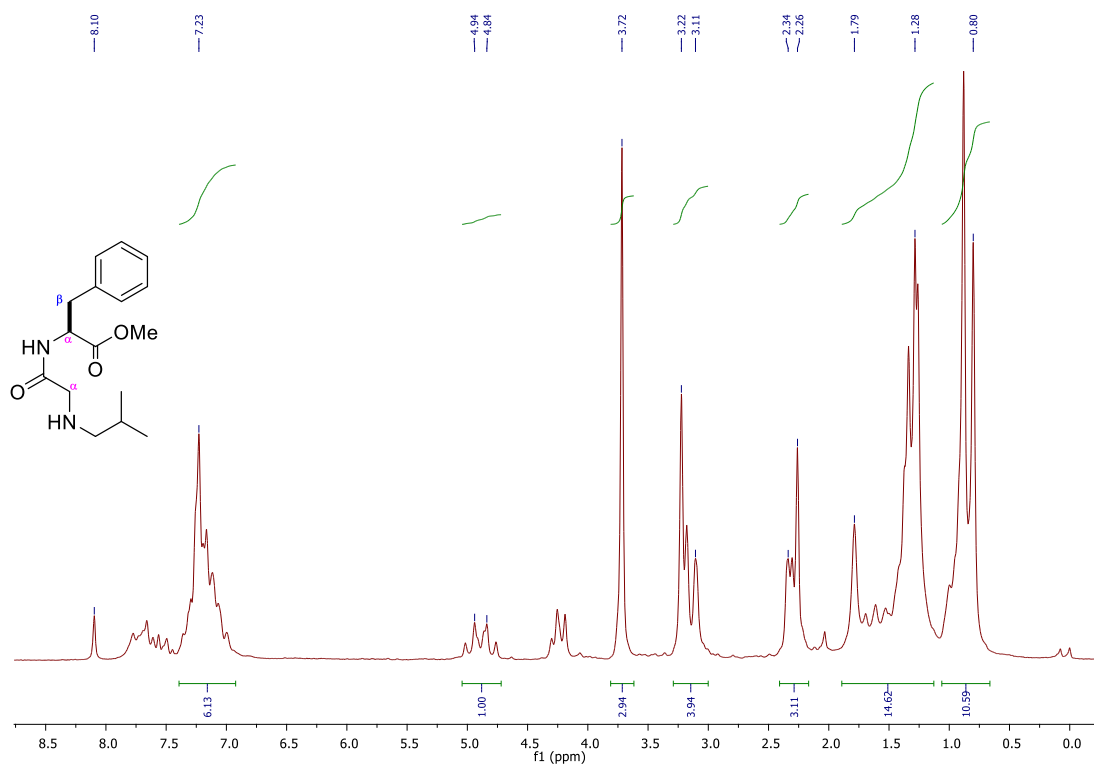


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H del compuesto *N*-*i*Bu-Gly-Phe-OMe 3g.

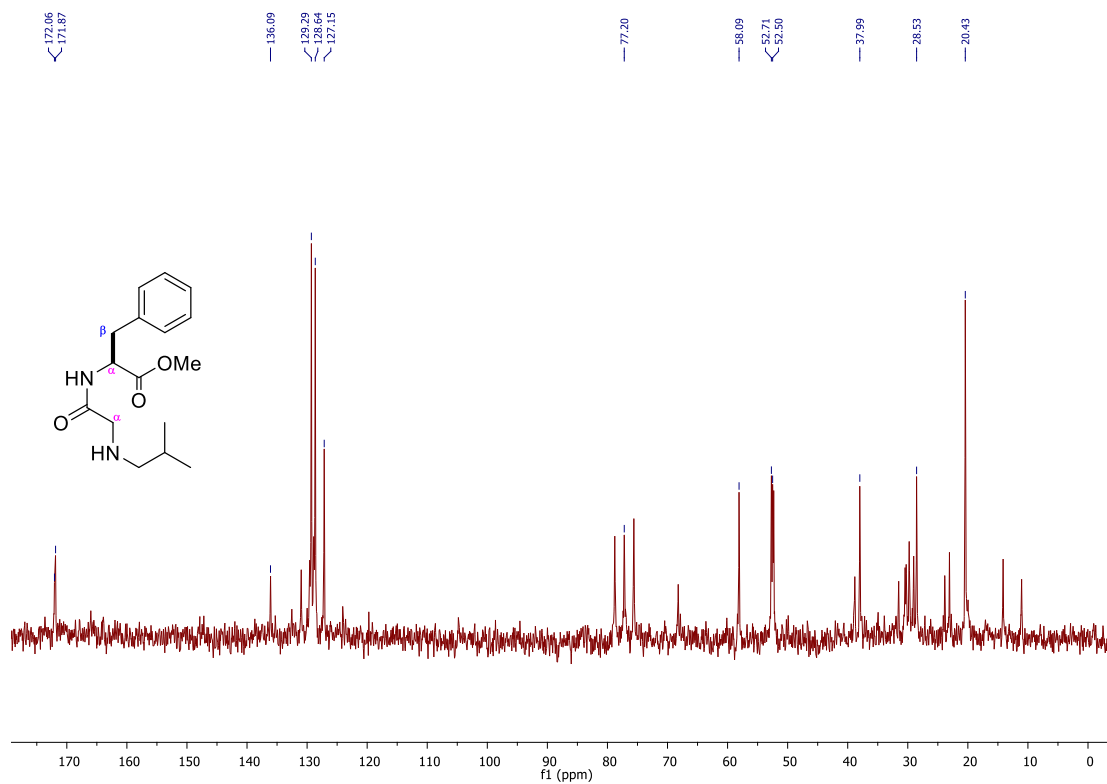


Figura 20. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto *N*-*i*Bu-Gly-Phe-OMe 3g.

Ciclo [Gly(*N*-*i*Bu)-Phe] 2g.

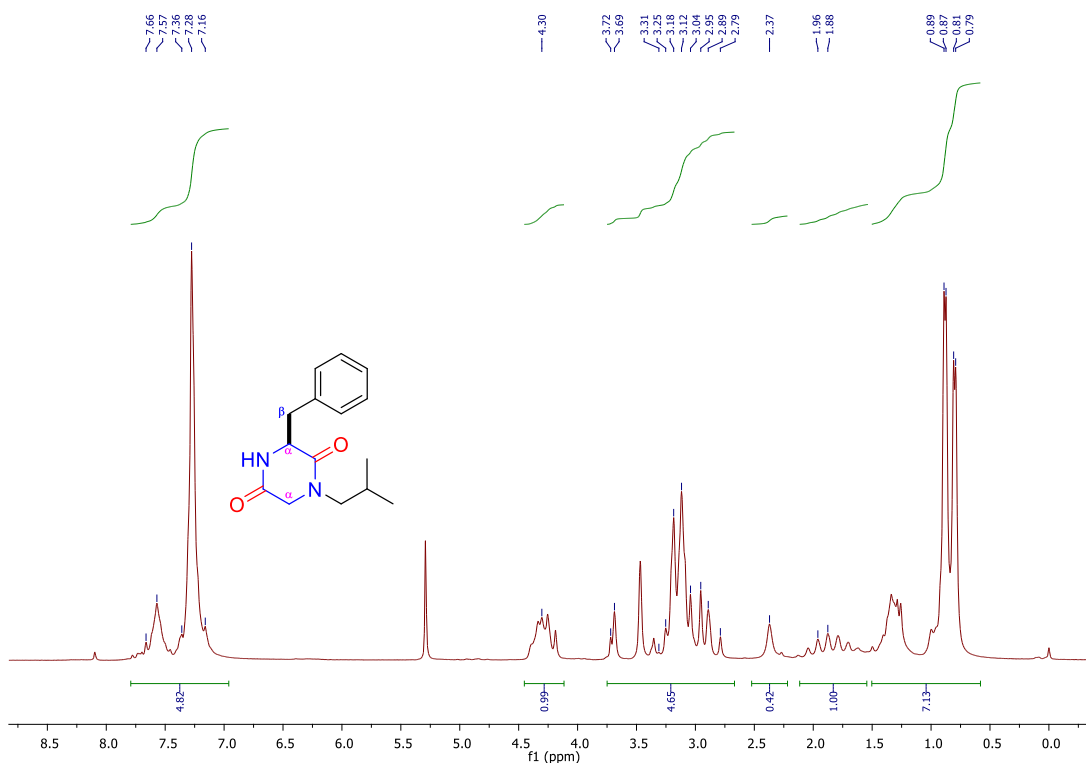


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H del compuesto ciclo [Gly(*N*-*i*Bu)-Phe] 2g.

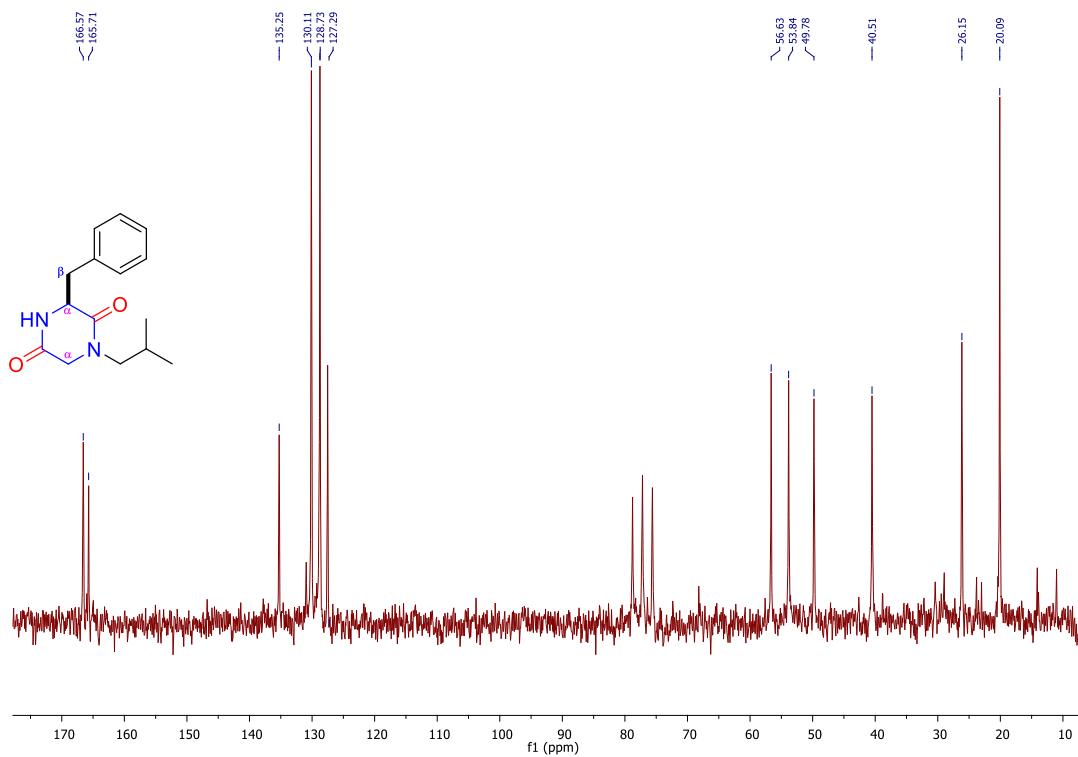


Figura 22. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto ciclo [Gly(*N*-*i*Bu)-Phe] 2g.

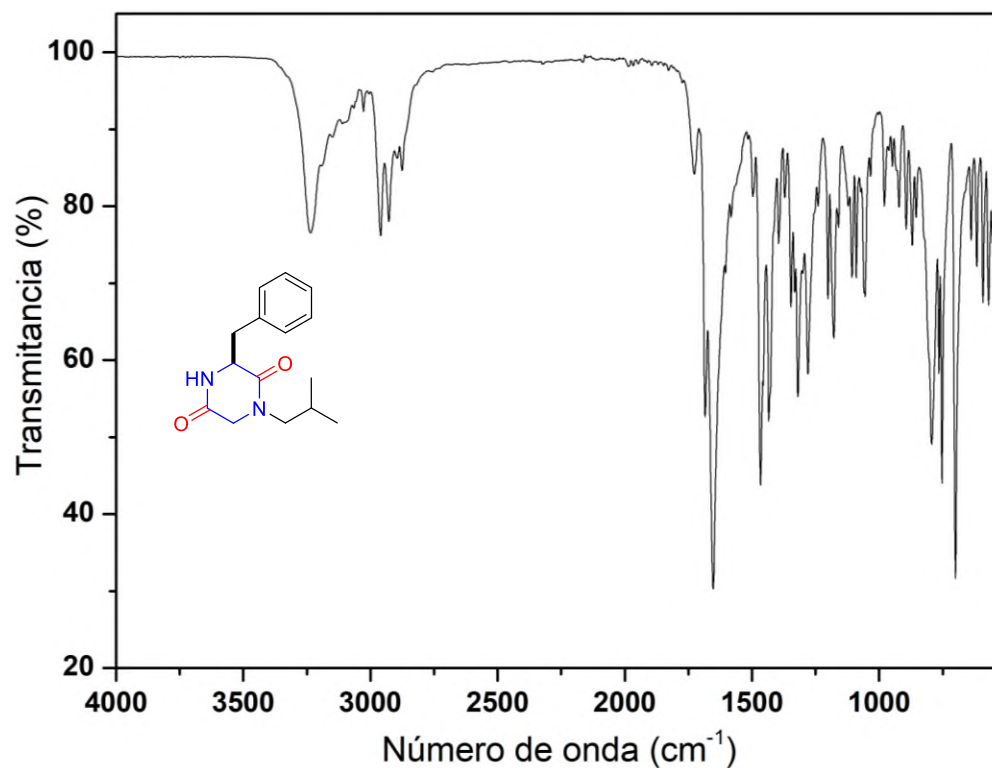


Figura 23. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(*N*-*i*Bu)-Phe] 2g.

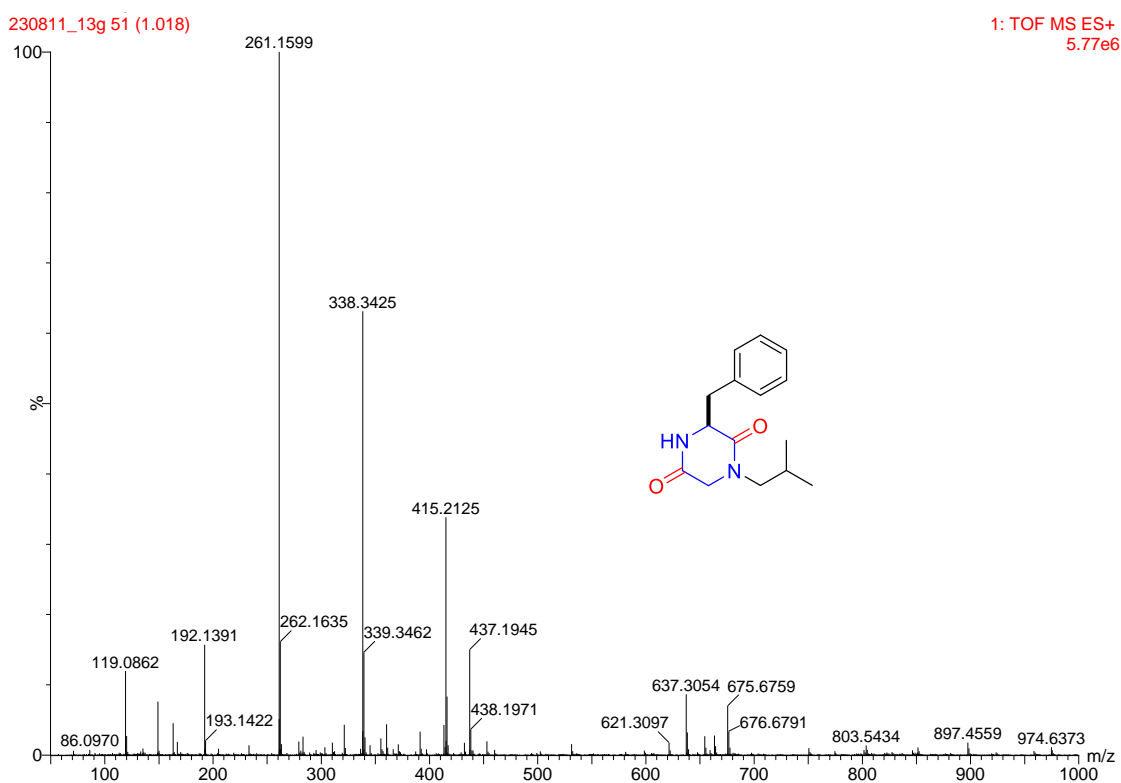


Figura 24. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(*N*-*i*Bu)-Phe] 2g, $[M+H]^+=261.1599$ fórmula molecular $C_{15}H_{21}N_2O_2$, masa exacta teórica 261.1603.

Ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] 2c

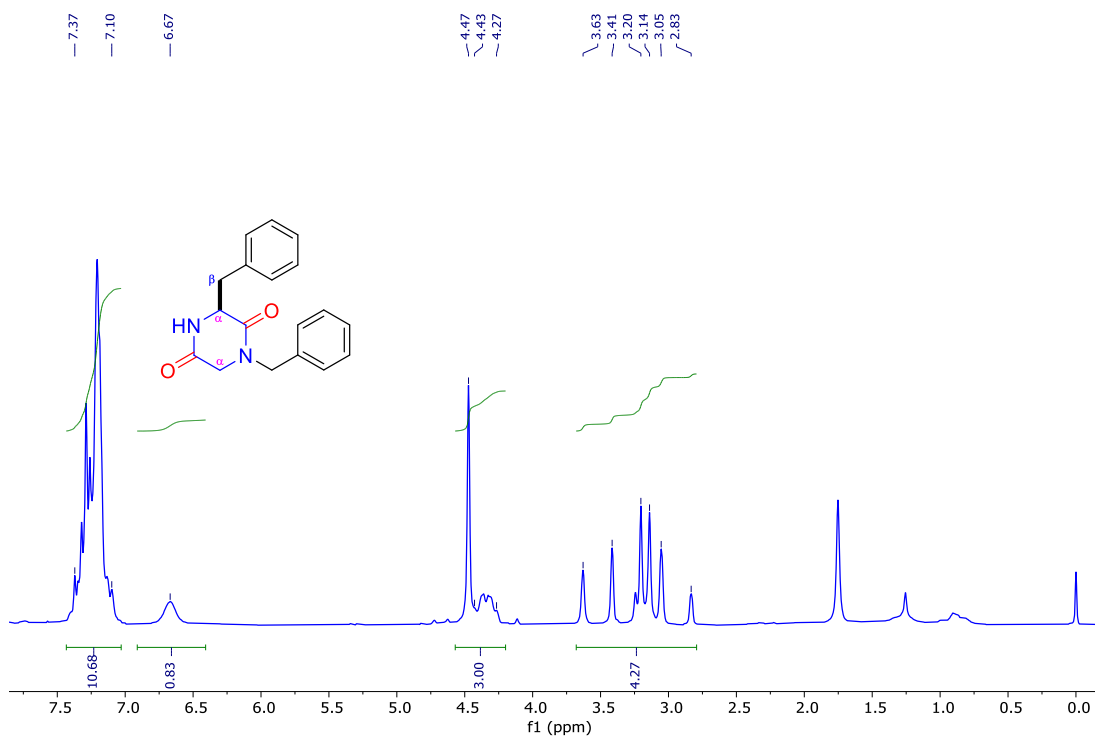


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] 2c.

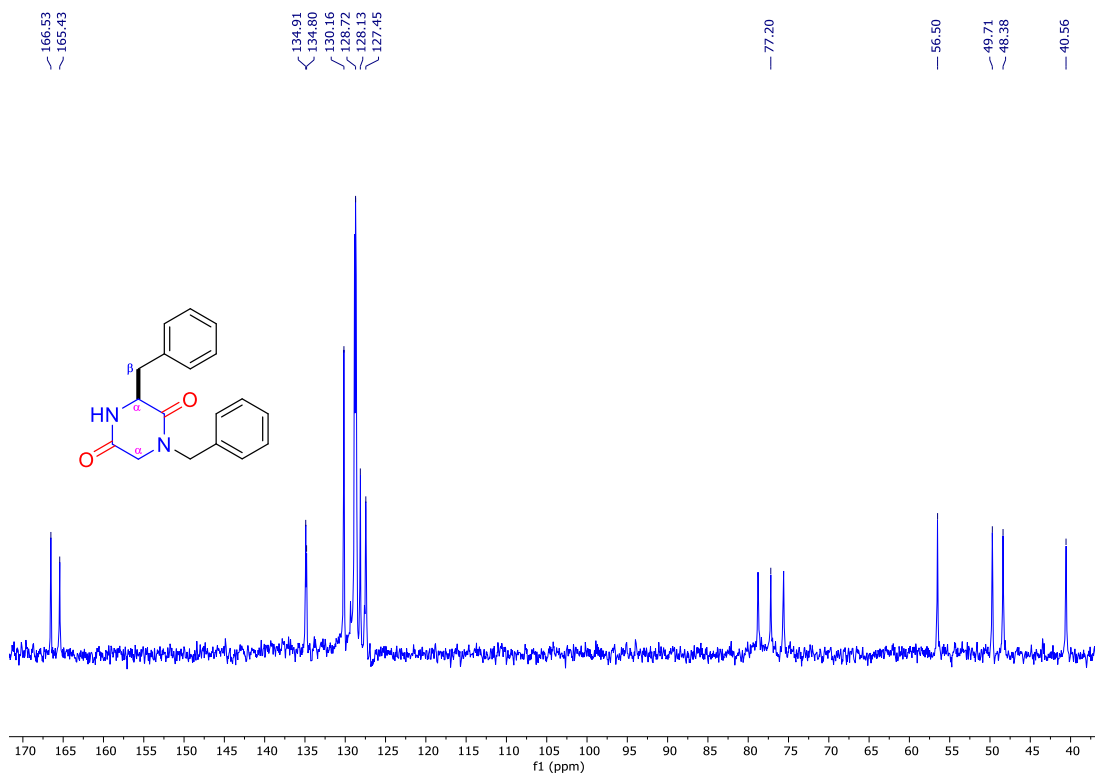


Figura 26. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] 2c.

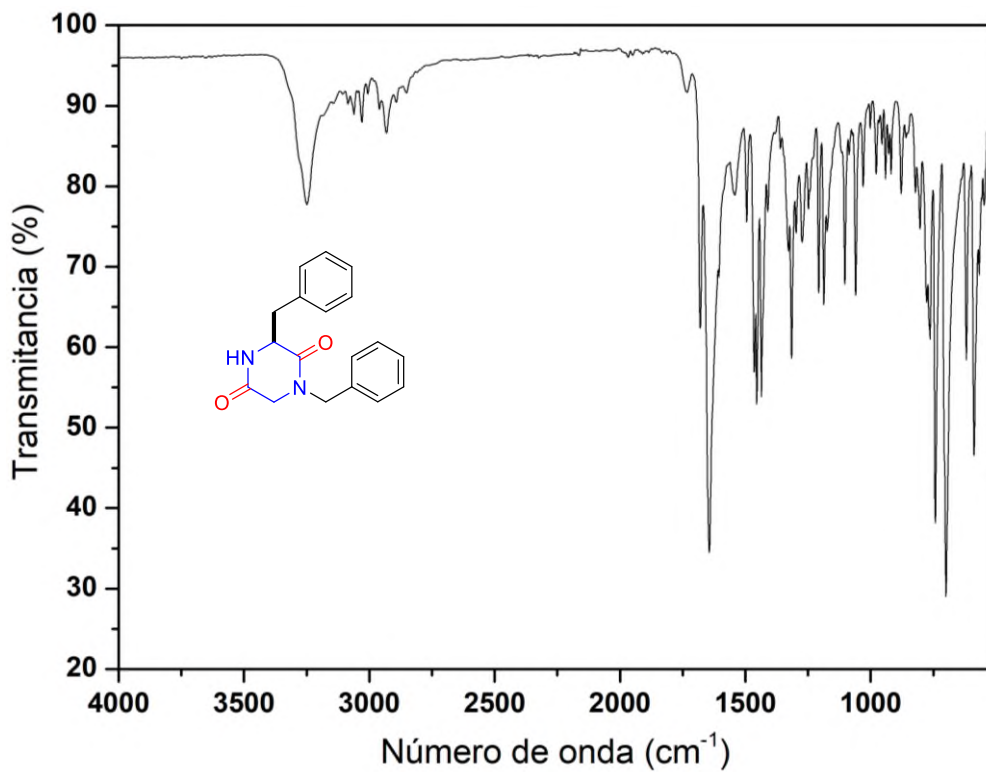


Figura 27. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] **2c**.

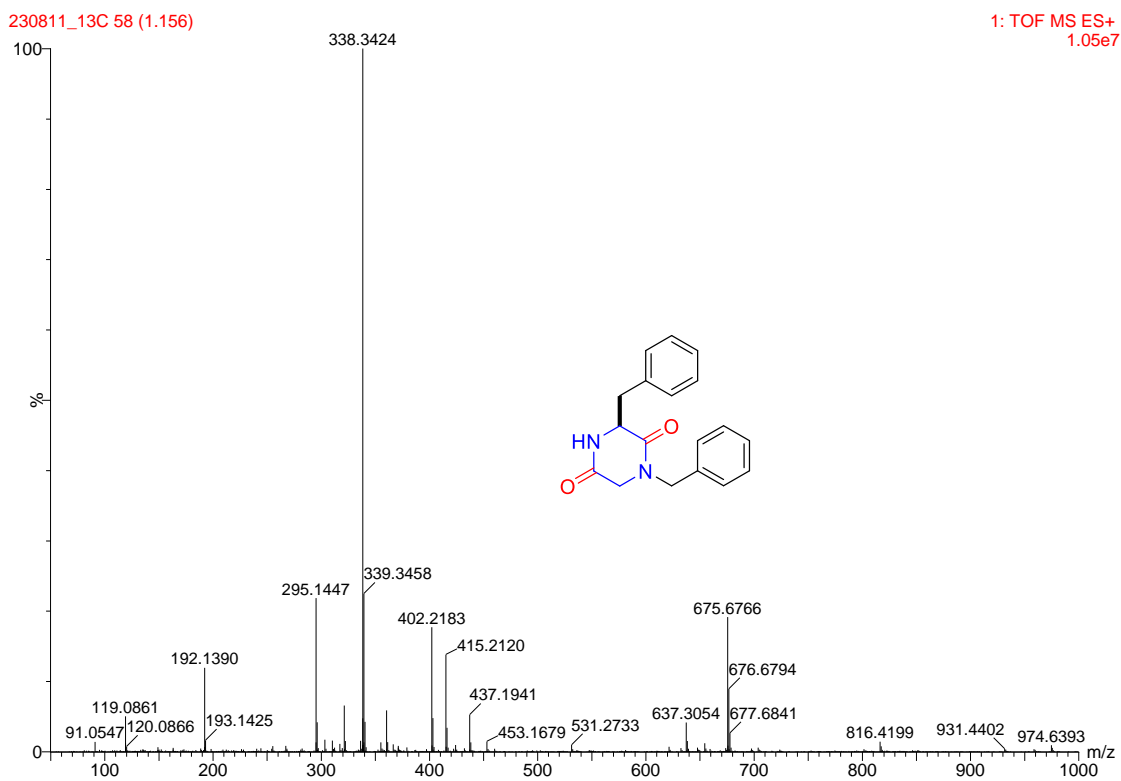


Figura 28. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bn)-Phe] **2c**, [M+H]⁺=295.1447 fórmula molecular C₁₈H₁₉N₂O₂, masa exacta teórica 295.1447.

Ciclo [Gly(*N*-Bu)-Phe] 2d

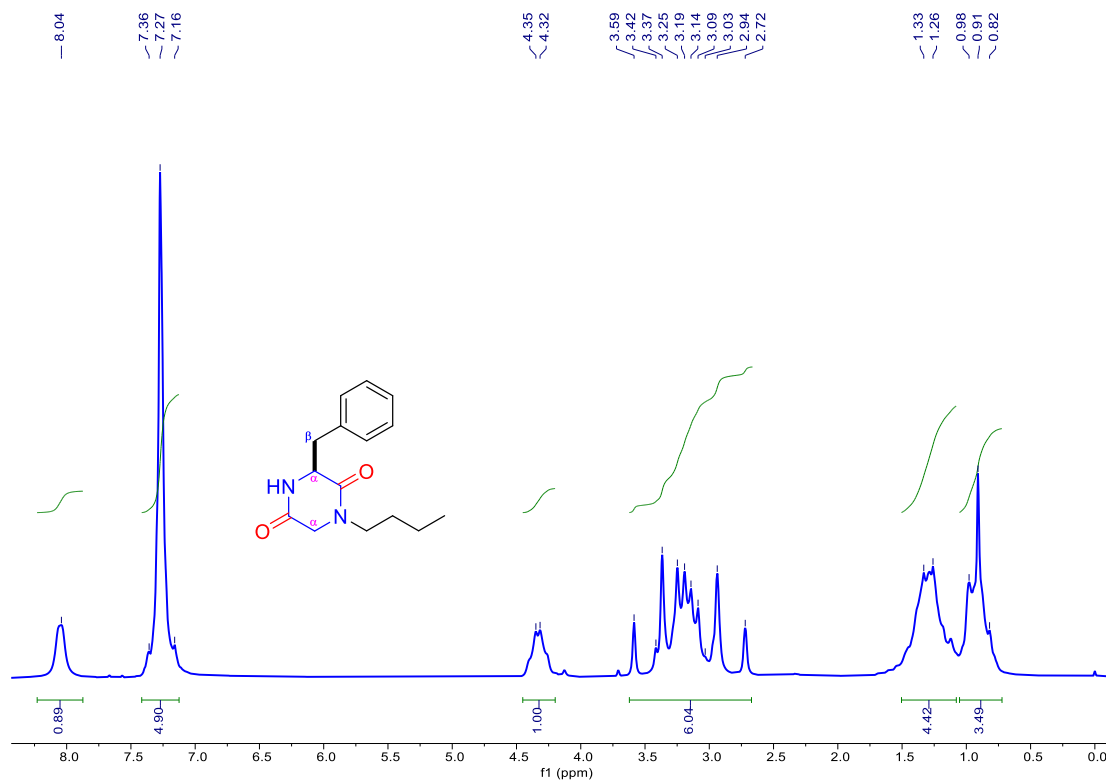


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bu)-Phe] 2d.

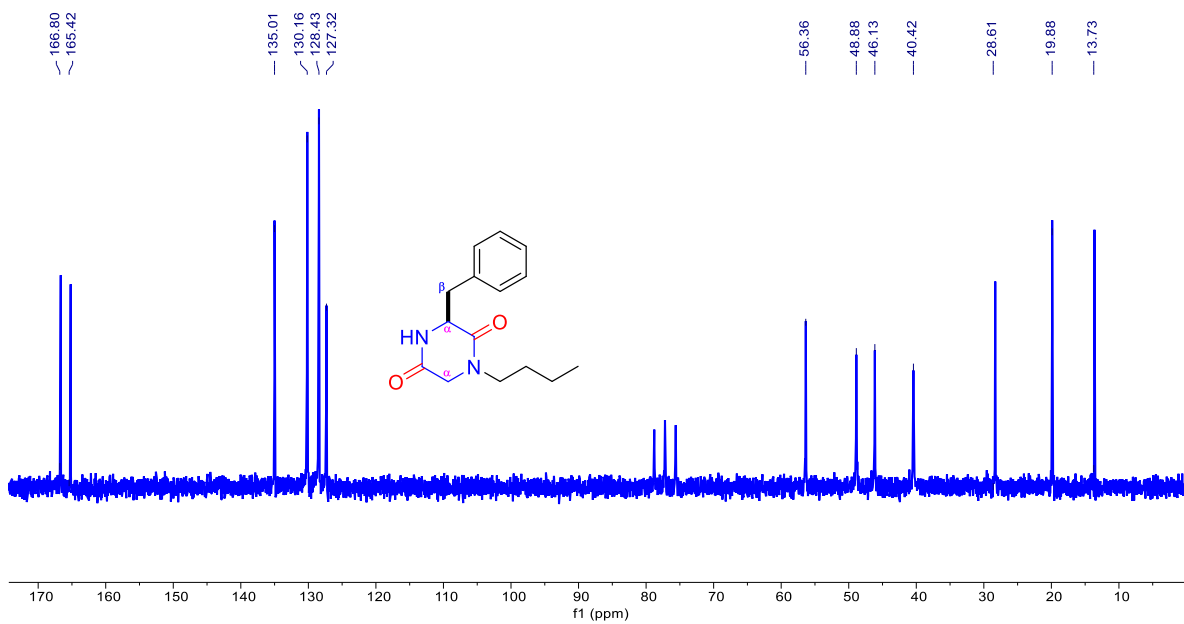


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bu)-Phe] 2d.

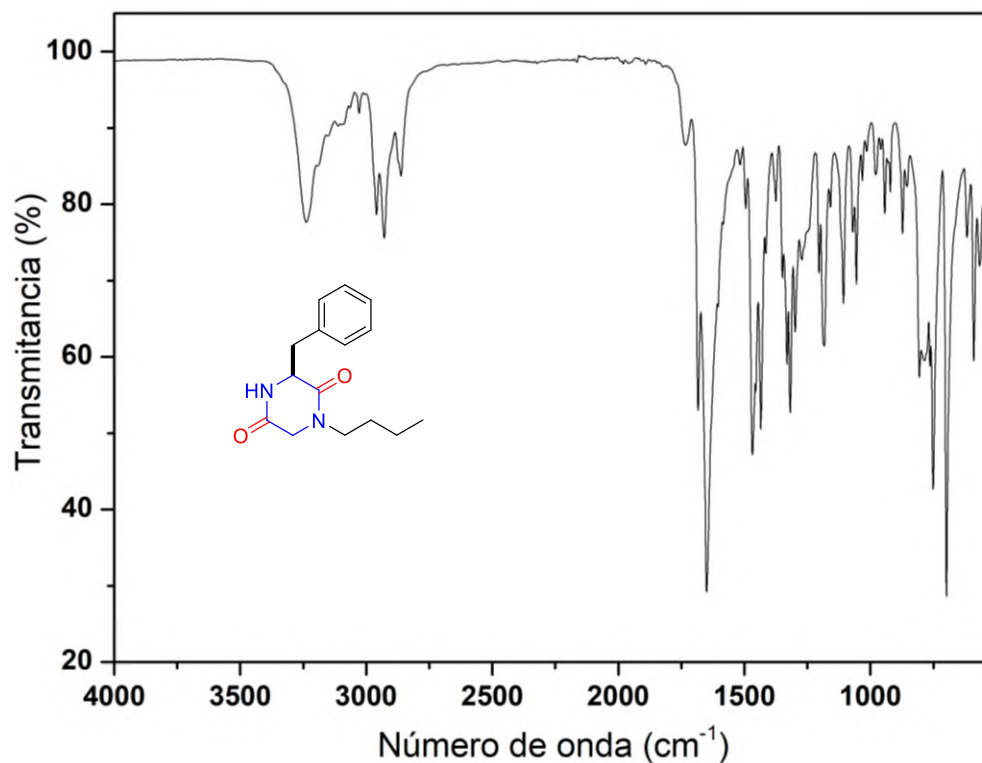


Figura 31. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bu)-Phe] **2d**.

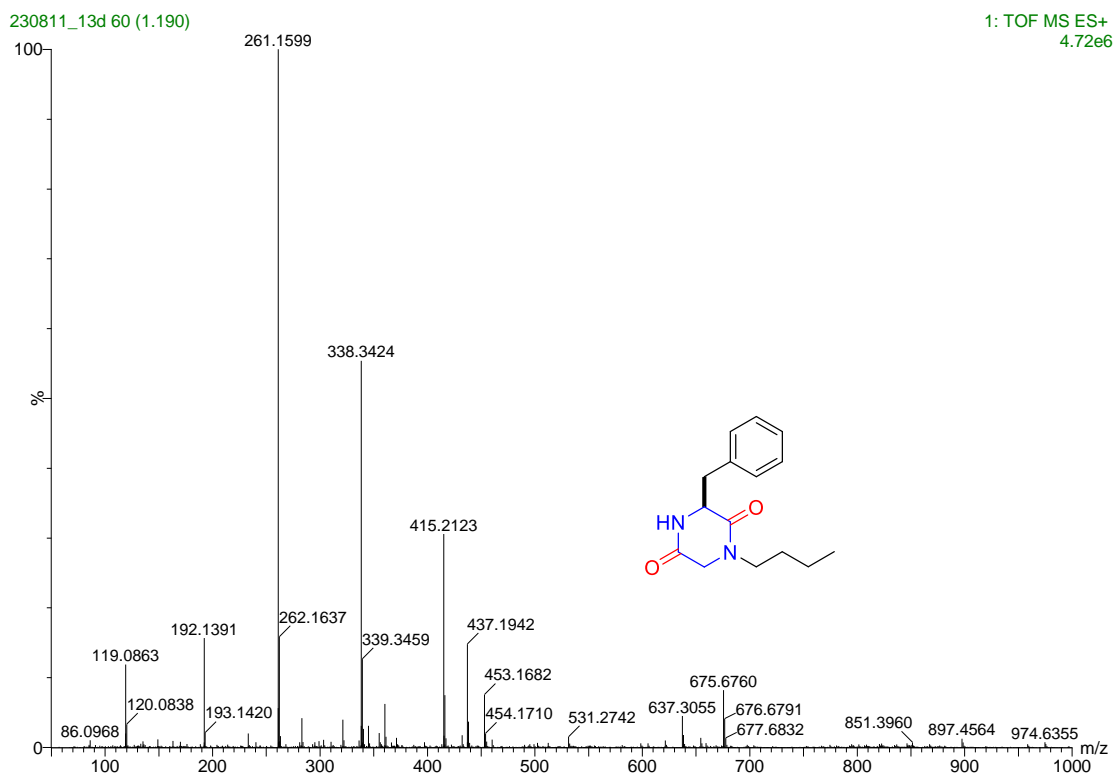


Figura 32. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(*N*-Bu)-Phe] **2d**, [M+H]⁺=261.1599 fórmula molecular C₁₅H₂₁N₂O₂, masa exacta teórica 261.1603.

Ciclo[Gly(*N*-EtNH₂)-Phe] 2e

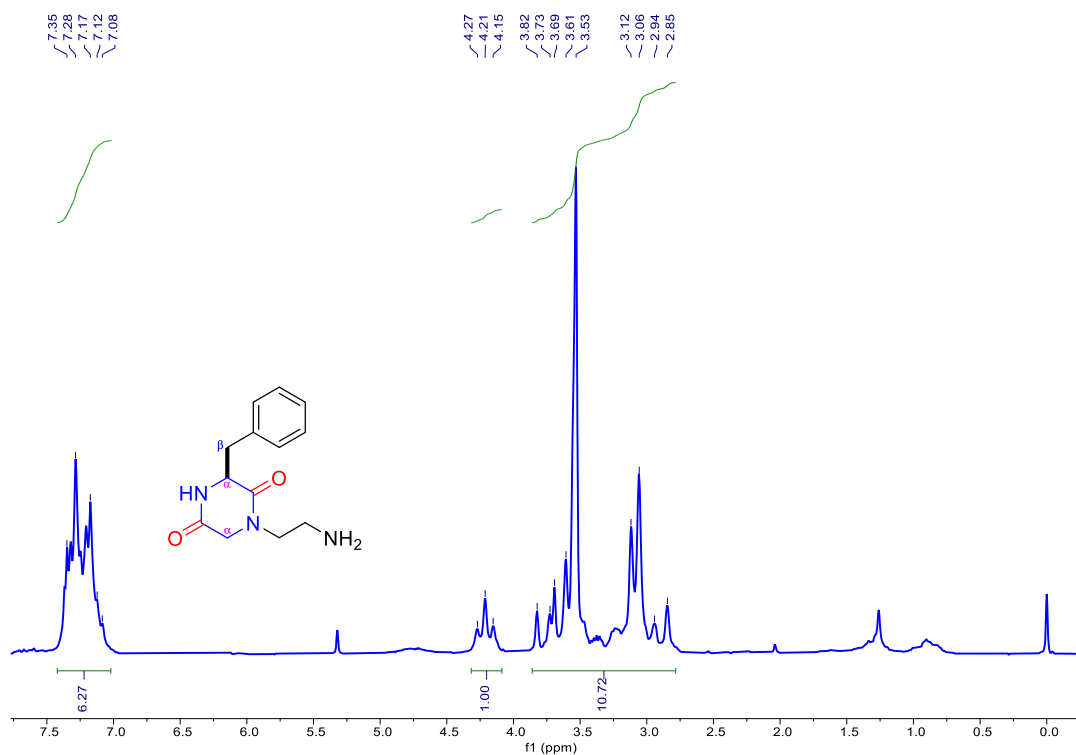


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H del compuesto ciclo [Gly(*N*-EtNH₂)-Phe] 2e.

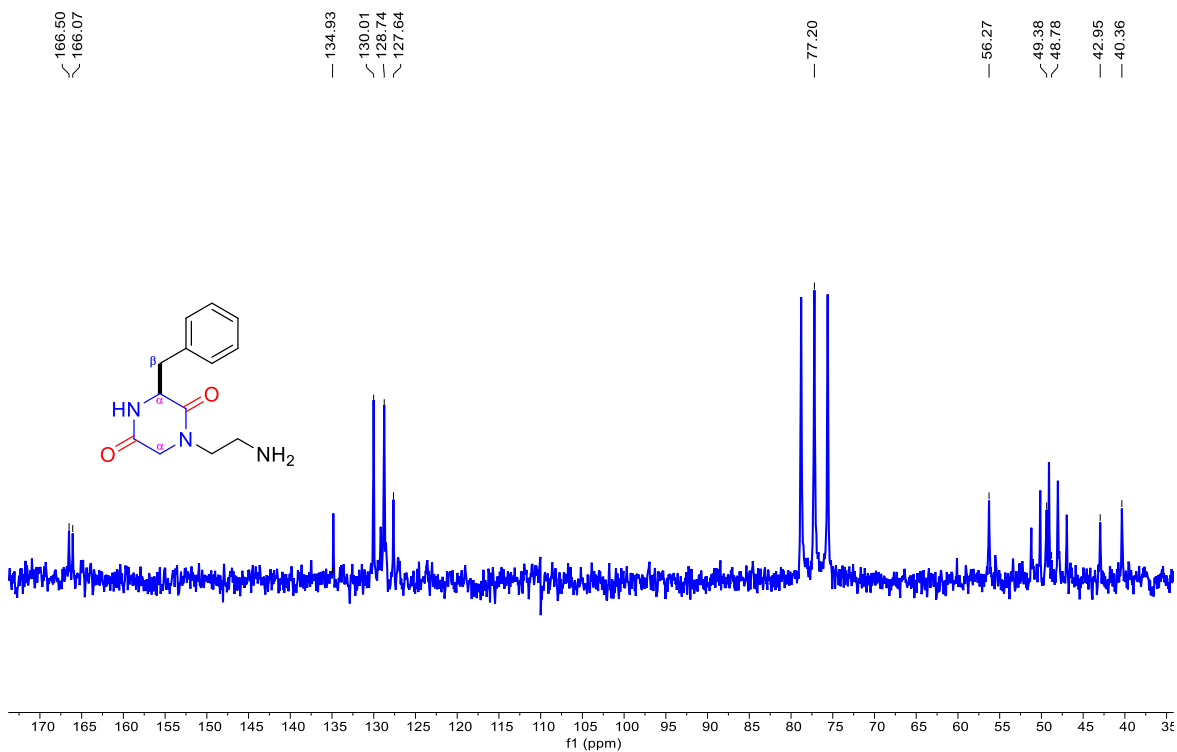


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto ciclo [Gly(*N*-EtNH₂)-Phe] 2e.

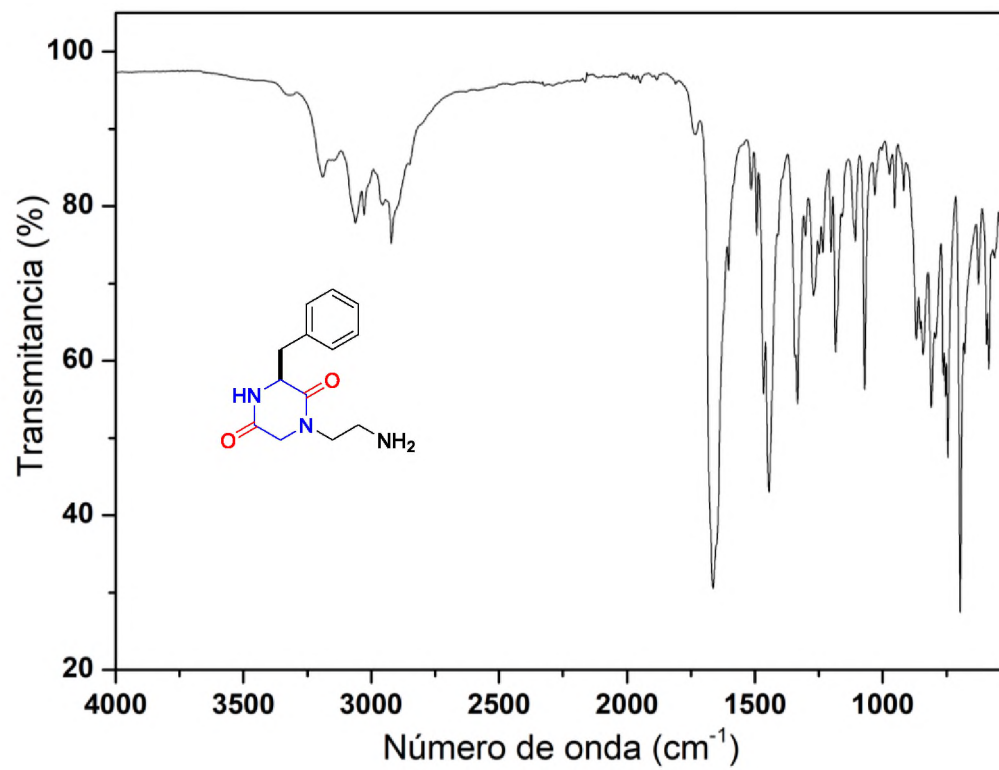


Figura 35. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(*N*-EtNH₂)-Phe] 2e.

Ciclo [Gly(*N*-Hex)-Phe] 2f

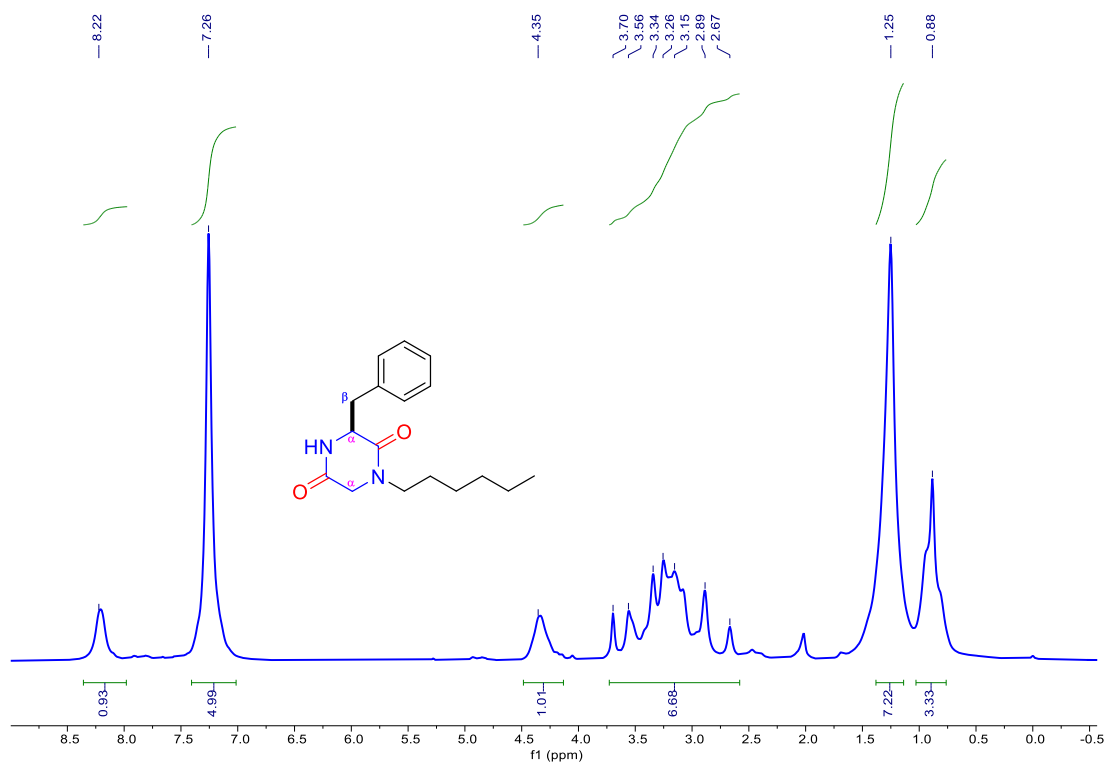


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H del compuesto ciclo [Gly(*N*-Hex)-Phe] 2f.

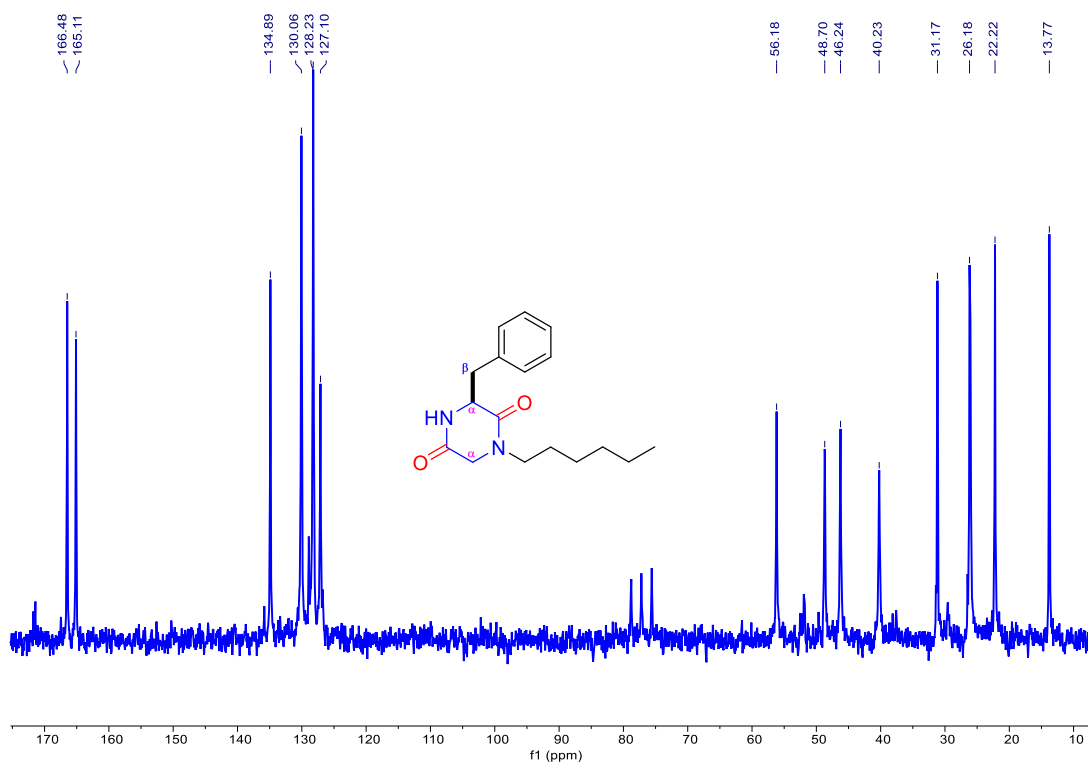


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto ciclo [Gly(*N*-Hex)-Phe] 2f.

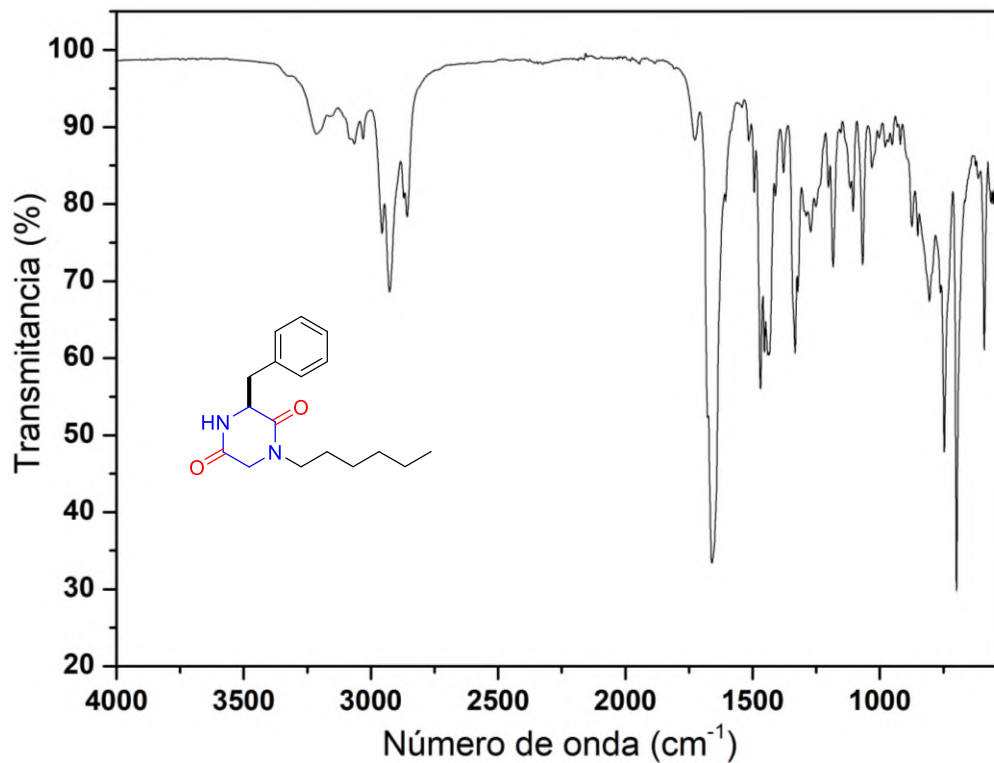


Figura 38. Espectro de IR del compuesto ciclo [Gly(*N*-Hex)-Phe] **2f**.

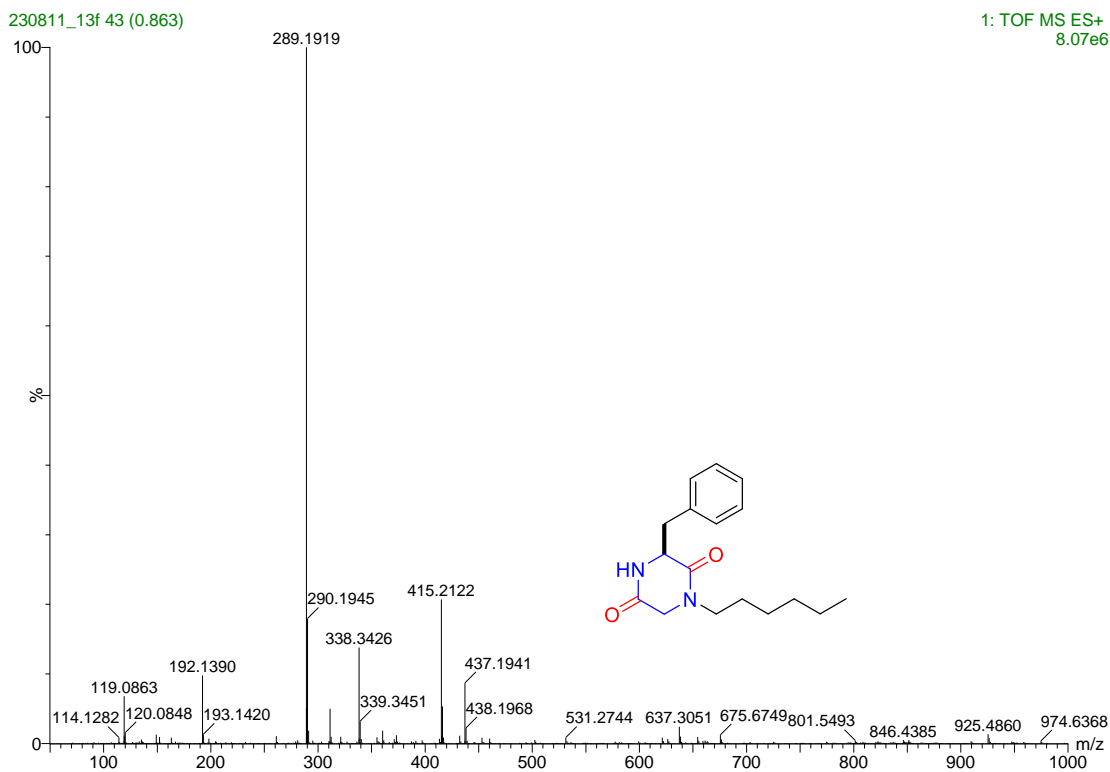


Figura 39. Espectro ESI(+)-HRMS del compuesto ciclo [Gly(*N*-Hex)-Phe] **2f**, $[M+H]^+=289.1919$ fórmula molecular $C_{17}H_{25}N_2O_2$, masa exacta teórica 289.1916.

12. REFERENCIAS

- (1) Bell, A.: Antimalarial peptides: the long and the short of it. *Current Pharmaceutical Design* **2011**, *17*, 2719-2731.
- (2) Ramadhani, D.; Maharani, R.; Gazzali, A. M.; Muchtaridi, M.: Cyclic peptides for the treatment of cancers: a review. *Molecules* **2022**, *27*, 4428.
- (3) Huan, Y.; Kong, Q.; Mou, H.; Yi, H.: Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in microbiology* **2020**, 2559.
- (4) Pérez-Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. F.; Rios, M. Y.: Efficient microwave assisted syntheses of 2, 5-diketopiperazines in aqueous media. *Molecules* **2009**, *14*, 2836-2849.
- (5) Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P.: Diketopiperazine receptors: a novel class of highly selective receptors for binding small peptides. *Chemistry–A European Journal* **2001**, *7*, 3342-3347.
- (6) Zhao, K.; Xing, R.; Yan, X.: Cyclic dipeptides: Biological activities and self-assembled materials. *Peptide Science* **2021**, *113*, e24202.
- (7) Houston, D. R.; Synstad, B.; Eijnsink, V. G.; Stark, M. J.; Eggleston, I. M.; Van Aalten, D. M.: Structure-based exploration of cyclic dipeptide chitinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 5713-5720.
- (8) Nicholson, B.; Lloyd, G. K.; Miller, B. R.; Palladino, M. A.; Kiso, Y.; Hayashi, Y.; Neuteboom, S. T.: NPI-2358 is a tubulin-depolymerizing agent: in-vitro evidence for activity as a tumor vascular-disrupting agent. *Anti-cancer Drugs* **2006**, *17*, 25-31.
- (9) Martins, M. B.; Carvalho, I.: Diketopiperazines: biological activity and synthesis. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923-9932.
- (10) Fischer, P. M.: Diketopiperazines in peptide and combinatorial chemistry. *Journal of Peptide Science* **2003**, *9*, 9-35.
- (11) Borthwick, A. D.: 2, 5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 3641-3716.
- (12) González, L. L. P.; Acosta, N. D. P.: Los péptidos y su utilidad en la práctica clínica. *Panorama Cuba y Salud* **2018**, *13*, 78-82.
- (13) Nelson, D. L.; Michael, M. C.; Cuchillo, C. M.: *Lehninger Principios de Bioquímica*; 4^{ta} Ed.; Omega Castellano, 2006.
- (14) Benoiton, N. L.: *Chemistry of Peptide Synthesis*; CRC Press: University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, 2006.
- (15) <https://iupac.qmul.ac.uk/AminoAcid/A1113.html>.
- (16) Bielka, H.; Sharon, N.; Webb, E. C.: Nomenclature and symbolism for amino acids and peptides. *Pure and Applied Chemistry* **1984**, *56*, 595-624.

- (17) Rodionov, I. L.; Rodionova, L. N.; Baidakova, L. K.; Romashko, A. M.; Balashova, T. A.; Ivanov, V. T.: Cyclic dipeptides as building blocks for combinatorial libraries. Part 2: Synthesis of bifunctional diketopiperazines. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8515-8523.
- (18) Cornacchia, C.; Cacciatore, I.; Baldassarre, L.; Mollica, A.; Feliciani, F.; Pinnen, F.: 2,5-Diketopiperazines as neuroprotective agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 2-12.
- (19) Prasad, C.: Bioactive cyclic dipeptides. *Peptides* **1995**, *16*, 151-164.
- (20) Song, Z.; Hou, Y.; Yang, Q.; Li, X.; Wu, S.: Structures and biological activities of diketopiperazines from marine organisms: A review. *Marine Drugs* **2021**, *19*, 403.
- (21) Faltracco, M.; Cotogno, S.; Vande Velde, C. M.; Ruijter, E.: Catalytic asymmetric synthesis of diketopiperazines by intramolecular Tsuji–Trost allylation. *Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 12058-12070.
- (22) Balalaie, S.; Ramezani Kejani, R.; Ghabraie, E.; Darvish, F.; Rominger, F.; Hamdan, F.; Bijanzadeh, H. R.: Diastereoselective synthesis of functionalized diketopiperazines through post-transformational reactions. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 12141-12152.
- (23) González, F. P. G.; Percino, T. M.: Synthesis, docking study and inhibitory activity of 2, 6-diketopiperazines derived from α -amino acids on HDAC8. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *102*, 104080-104080.
- (24) Buroni, S.; Scoffone, V. C.; Fumagalli, M.; Makarov, V.; Cagnone, M.; Trespidi, G.; De Rossi, E.; Forneris, F.; Riccardi, G.; Chiarelli, L. R.: Investigating the mechanism of action of diketopiperazines inhibitors of the *Burkholderia cenocepacia* quorum sensing synthase CepI: a site-directed mutagenesis study. *Frontiers in Pharmacology* **2018**, *9*, 836-836.
- (25) Van der Merwe, E.; Huang, D.; Peterson, D.; Kilian, G.; Milne, P.; Van de Venter, M.; Frost, C.: The synthesis and anticancer activity of selected diketopiperazines. *Peptides* **2008**, *29*, 1305-1311.
- (26) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H.: Novel mammalian cell cycle inhibitors, tryprostatins A, B and other diketopiperazines produced by aspergillus fumigatus I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. *Journal of Antibiotics* **1996**, *49*, 527-533.
- (27) Kanoh, K.; Kohno, S.; Katada, J.; Takahashi, J.; Uno, I.: (-)-Phenylahistin arrests cells in mitosis by inhibiting tubulin polymerization. *Journal of Antibiotics* **1999**, *52*, 134-141.
- (28) Remy, L. C.; Wanner, J.: Small molecule antagonists of the chemokine receptor CCR5. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2010**, *10*, 1299-1338.
- (29) Deepa, I.; Kumar, S. N.; Sreerag, R. S.; Nath, V. S.; Mohandas, C.: Purification and synergistic antibacterial activity of arginine derived cyclic dipeptides, from *Achromobacter* sp. associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against

- major clinically relevant biofilm forming wound bacteria. *Frontiers in Microbiology* **2015**, *6*, e876.
- (30) Kumar, S. N.; Mohandas, C.; Nambisan, B.: Purification, structural elucidation and bioactivity of tryptophan containing diketopiperazines, from *Comamonas testosteroni* associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against major human-pathogenic bacteria. *Peptides* **2014**, *53*, 48-58.
- (31) Gong, G.; Qi, J.; Lv, Y.; Dong, S.; Cao, C.; Li, D.; Zhao, R.; Li, Z.; Chen, X.: Discovery of 1,3-disubstituted 2,5-diketopiperazine derivatives as potent class I HDACs inhibitors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2020**, *68*, 466-472.
- (32) Feni, L.; Jütten, L.; Parente, S.; Piarulli, U.; Neundorf, I.; Diaz, D.: Cell-penetrating peptides containing 2, 5-diketopiperazine (DKP) scaffolds as shuttles for anti-cancer drugs: Conformational studies and biological activity. *Chemical Communications* **2020**, *56*, 5685-5688.
- (33) Liao, S.; Qin, X.; Li, D.; Tu, Z.; Li, J.; Zhou, X.; Wang, J.; Yang, B.; Lin, X.; Liu, J.: Design and synthesis of novel soluble 2,5-diketopiperazine derivatives as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *83*, 236-244.
- (34) Montalbetti, C. A.; Falque, V.: Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- (35) Chithanna, S.; Vyasamudri, S.; Yang, D.-Y.: Application of dimedone enamines as protecting groups for amines and peptides. *Organic Letters* **2020**, *22*, 2391-2395.
- (36) Amira, A.; K'tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E.: A simple, rapid, and efficient *N*-Boc protection of amines under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* **2014**, *145*, 509-515.
- (37) Han, G.; Tamaki, M.; Hruby, V.: Fast, efficient and selective deprotection of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group using HCl/dioxane (4 M). *Journal of Peptide Research* **2001**, *58*, 338-341.
- (38) Strazzolini, P.; Misuri, N.; Polese, P.: Efficient cleavage of carboxylic *tert*-butyl and 1-adamantyl esters, and *N*-Boc-amines using H₂SO₄ in CH₂Cl₂. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2075-2078.
- (39) Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G.: Selective nitrolytic deprotection of *N*-BOC-amines and *N*-BOC-amino acids derivatives. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9033-9043.
- (40) Yadav, J.; Reddy, B.; Reddy, K. S.; Reddy, K. B.: Indium-mediated facile cleavage of the *t*-butoxycarbonyl group from di-*t*-butylimidodicarbonate. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 1549-1551.
- (41) Subhas Bose, D.; Kiran Kumar, K.; Narsimha Reddy, A.: A new protocol for selective deprotection of *N*-*tert*-butoxycarbonyl protective group (*t*-Boc) with Sn(OTf)₂. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 445-450.
- (42) Giri, R. S.; Roy, S.; Dolai, G.; Manne, S. R.; Mandal, B.: FeCl₃-Mediated Boc deprotection: mild facile Boc-chemistry in solution and on resin. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 2050-2056.

- (43) Leggio, A.; Liguori, A.; Napoli, A.; Siciliano, C.; Sindona, G.: New strategies for an efficient removal of the 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) protecting group in the peptide synthesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 2000, 573-575.
- (44) Díaz-Mochón, J. J.; Bialy, L.; Bradley, M.: Full orthogonality between Dde and Fmoc: the direct synthesis of PNA– peptide conjugates. *Organic Letters* **2004**, 6, 1127-1129.
- (45) Fischer, P. M.: Diketopiperazines in peptide and combinatorial chemistry. *Journal of Peptide Science* **2003**, 9, 9-35.
- (46) Nitecki, D. E.; Halpern, B.; Westley, J. W.: Simple route to sterically pure diketopiperazines. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33, 864-866.
- (47) Suzuki, K.; Nitta, K.; Endo, N.: Suppression of diketopiperazine formation in solid phase peptide synthesis. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1975**, 23, 222-224.
- (48) Oya, M.; Katakai, R.; Nakai, H.; Iwakura, Y.: A novel synthesis of *N*-carboxy- α -amino acid anhydride. *Chemistry Letters* **1973**, 2, 1143-1144.
- (49) Nitecki, D. E.; Halpern, B.; Westley, J. W.: Simple route to sterically pure diketopiperazines. *The Journal of organic chemistry* **1968**, 33, 864-866.
- (50) Jida, M.; Ballet, S.: An efficient one-pot synthesis of chiral *N*-protected 3-substituted (Diketo) piperazines via Ugi-4CR/De-Boc/cyclization process. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 1027-1031.
- (51) Alfaro-Lopez, J.; Okayama, T.; Hosohata, K.; Davis, P.; Porreca, F.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. J.: Exploring the structure–activity relationships of [1-(4-tert-Butyl-3'-hydroxy) benzhydryl-4-benzylpiperazine](SL-3111), a high-affinity and selective δ -opioid receptor nonpeptide agonist ligand. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 5359-5368.
- (52) Han, S. Y.; Gong, Y.-D.: Highly efficient enantioselective synthesis of 1,3-disubstituted 2,5-diketopiperazine derivatives via microwave irradiation. *Synthetic Communications* **2019**, 49, 3426-3434.