



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN  
Campus Tuxtepec

Síntesis de *N*-acilaminoésteres, *N*-  
acilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos con  
potencial actividad antifúngica

---

**T E S I S**

Para obtener el título de:  
**Licenciada en Ciencias Químicas**

PRESENTA:  
**Yureli Chiguils Pérez**

Dr. Lemuel Pérez Picaso  
Director de Tesis

Dr. Omar Viñas Bravo  
Co-Director de Tesis

**Abril 2017**



## UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

CAMPUS TUXTEPEC

San Juan Bautista Tuxtepec, Oax. a 21 de Febrero de 2017

Asunto: Autorización de impresión de tesis

**L.P. YESENIA BARRIENTOS ARENAL**  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES  
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN  
**P R E S E N T E**

Sirva la presente para infórmale que los abajo firmantes, miembros de la comisión revisora de la tesis de la **Srita. Yureli Chiguils Pérez** (pasante de la Licenciatura en Ciencias Químicas de la UNPA, número de matrícula 11060004), manifestamos que después de examinar su trabajo de tesis autorizamos la impresión del manuscrito que lleva por título "**Síntesis de N-acilaminoésteres, N-acilaminoácidos y N-ftaloilaminoácidos con potencial actividad antifúngica**" para su posterior presentación y defensa por parte de la sustentante. El trabajo se realizó bajo la dirección del Dr. Lemuel Pérez Picaso y la Co-dirección del Dr. Omar Viñas Bravo.

Sin otro asunto en particular le agradecemos la atención a la presente.

**Atentamente**


*terra uberrima, mens aperta*


*BZu Lotama, chí jí jú*

  
Dra. Roxana Martínez Pascual  
Profesora Investigadora  
Universidad del Papaloapan

  
Dra. Nelida X. Martínez Galero  
Profesora Investigadora  
Universidad del Papaloapan

  
Dra. Hermenegilda Moreno Díaz  
Profesora Investigadora  
Universidad del Papaloapan

  
Dr. Francisco Daniel Díaz Coutiño  
Profesor Investigador  
Universidad del Papaloapan

  
Dr. Oscar Abelardo Ramírez Marroquín  
Profesor Investigador  
Universidad del Papaloapan

C.c.p. M. en C. Héctor López Anjona, Vice-Rector Académico de la UNPA, para su conocimiento.  
C.c.p. Dr. Lemuel Pérez Picaso, Jefe de Carrera de la Licenciatura en Ciencias Químicas.

[www.unpa.edu.mx](http://www.unpa.edu.mx)

Campus Tuxtepec  
Calle Circuito Central, No.200, col. Parque Industrial  
C.P. 68301, Tuxtepec, Oax. Tel: 01 (287) 87 5 92 40

Campus Loma Bonita  
Av. Ferrocarril s/n, Cd. Universitaria  
C.P. 68400, Loma Bonita, Oax. Tel: 01 (281) 87 2 22 39

El presente trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Universidad del Papaloapan, *campus* Tuxtepec bajo la dirección del Dr. Lemuel Pérez Picaso y la co-dirección de Omar Viñas Bravo. Se agradece a Conacyt por la beca 22966 a través del proyecto 169593; "Síntesis de epiditiodicetopiperazinas y su evaluación biológica". A LINAN-UNPA por los espectros de masas de los compuestos sintetizados.

## AGRADECIMIENTOS

No hay plazo que no se concluya, y este no podría ser la excepción, primero que nada quiero agradecerle a Dios, por permitirme concluir esta etapa.

A mis padres Julio C. y Martha L. primero por darme la vida y siempre apoyarme en este camino, por no abandonarme y motivarme, a siempre elegir de mejor manera el camino correcto.

A mi abuelita yoyita, por siempre motivarme y apoyarme durante toda mi vida.

A Don Santiago y Maria del Carmen que durante mucho tiempo fueron mis segundos padres, por abrirme las puertas de su casa y tratarme como una hija más, sin duda sin su apoyo no hubiera podido ser posible.

A mis amigas Yuno y Mayra por siempre estar conmigo, que si bien no iniciamos con una amistad desde el comienzo, estos últimos años valen por todos esos. Gracias por estar en mi vida #teampicaso!!

A mi compañero y mejor amigo Héctor por aguantar a esta personita durante tanto tiempo.

A mis hermanos Julissa y Cesar, por darme su apoyo y a mis sobrinos Toño y Luis por hacer mis días más felices.

Al Dr Lemuel por aceptarme como su tesista, por tantas enseñanzas y todo su tiempo dedicado para poder concluir este trabajo y principalmente por tenerme tanta paciencia, gracias!

Al Dr Omar y a mis sinodales, la Dra Nelda, M.C. Roxana, Dra. Gilda, Dr. Fco. Daniel, Dr. Oscar por sus observaciones y aportaciones para poder hacer de este un mejor trabajo. Al Dr Adolfo por la adquisición de los espectros de masas.

Y a todas las personas que han formado alguna parte de esta etapa de mi vida, Valeria, Raul, Mary, Mau y las que han creído en mí y han aportado un granito de arena para lo que ahora soy, gracias!

A la química Lety y el Ing. Juan por su apoyo en el préstamo de material en este proyecto.

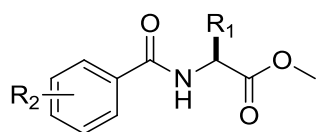
Y finalmente a la Universidad del papaloapan por ser el lugar en donde pude concluir uno de mis sueños y ser el principio de mi formación.

*A mis padres, abuela, hermanos y sobrinos...*

*Tus ojos, fíjalos en tu propósito: "tú meta". Tus alas, constrúyelas de familia y de amor. Tus ganas e impulso, compártelos con quien te pueda acompañar en el viaje, el aire es completamente de Dios y te hará llegar hasta donde puedas y el amor, el amor permanece siempre contigo...*

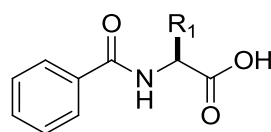
## Resumen

Una tendencia dentro de la síntesis de compuestos terapéuticos es el acoplamiento de moléculas bioactivas con aminoácidos y/o residuos de péptidos con el fin de incrementar su actividad biológica para combatir cepas multirresistentes. Utilizando esta técnica, en el presente trabajo de tesis se describe la síntesis de 17 compuestos; cinco ésteres *N*-benzoilaminometílicos, seis *N*-benzoilaminoácidos y seis *N*-ftaloilaminoácidos con potencial actividad antifúngica, empleando como moléculas bioactivas a los derivados del ácido benzoico. Los compuestos sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , de masas y de IR.



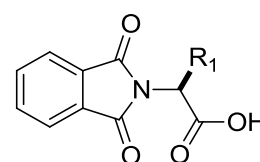
Ésteres *N*-benzoilaminometílicos

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>45</b>	<i>isopropil</i>	Fenil
<b>46</b>	<i>isopropil</i>	3-metoxifenil
<b>47</b>	<i>isopropil</i>	3,4-dimetoxifenil
<b>48</b>	<i>isopropil</i>	4-hidroxifenil
<b>49</b>	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil	fenil



*N*-benzoilaminoácidos

	R <sub>1</sub>
<b>50</b>	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil
<b>51</b>	<i>isobutil</i>
<b>52</b>	metil
<b>53</b>	fenil
<b>54</b>	CH <sub>2</sub> -(3-indolil)
<b>55</b>	<i>isopropil</i>



*N*-ftaloilaminoácidos

	R <sub>1</sub>
<b>56</b>	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil
<b>57</b>	<i>isobutil</i>
<b>58</b>	metil
<b>59</b>	fenil
<b>60</b>	CH <sub>2</sub> -(3-indolil)
<b>61</b>	<i>isopropil</i>

## Contenido

Resumen	I
Índice de Figuras	IV
Índice de esquemas	VI
Índice de tablas	VII
Índice de espectros	VIII
Abreviaturas y Símbolos	X
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Síntesis orgánica	1
1.2 $\alpha$ -Aminoácidos	3
1.3 Formación del enlace amida	5
1.4 Características generales de los hongos	6
1.5 Infecciones fúngicas	9
1.6 Antifúngicos	9
II. ANTECEDENTES	12
2.1 Diseño de sustancias bioactivas	12
2.1.1 Derivados del grupo amino	12
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
IV. JUSTIFICACIÓN	22
V. OBJETIVOS	23
VI. METODOLOGÍA	24
6.1 Materiales y reactivos	24
6.2 Síntesis	24
6.3 Equipos y técnicas utilizadas	26

6.4 Técnicas cromatográficas de purificación	27
6.4.1 Cromatografía columna	27
6.4.2 Cromatografía en capa fina	29
6.5 Técnicas de identificación	29
6.5.1 Espectrometría infrarroja (IR)	29
6.5.2 Resonancia magnética nuclear (RMN)	32
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
7.1 Análisis de RMN de ésteres benzoilaminométicos	40
7.2 Análisis de RMN de los derivados benzoilaminoácidos	54
7.3 Análisis de resonancia magnética nuclear de <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	72
7.4 Análisis de espectrometría de masas	86
VIII. CONCLUSIONES	94
IX. PARTE EXPERIMENTAL	95
X. ANEXOS	110
XI. BIBLIOGRAFÍA	144

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título de figura	Página
1.	Ejemplos de moléculas sintéticas de interés comercial	1
2.	Factores a considerar para efectuar una síntesis óptima	2
3.	Estructura general de un $\alpha$ -aminoácido	3
4.	Aminoácidos no polares	4
5.	Aminoácidos polares no ionizables	4
6.	Aminoácidos básicos	5
7.	Aminoácidos ácidos	5
8.	a) Enlace amida, b) isomería <i>cis</i> y <i>trans</i>	6
9.	Modo de acción de fármacos antimicóticos más comúnmente usados.	8
10.	Desarrollo de los antifúngicos	10
11.	<i>N</i> -acilcumarinas	12
12.	Derivados <i>N</i> -acilados con ácidos grasos	13
13.	<i>N</i> -acilaminoésteres acoplados a indazol	13
14.	<i>N</i> -Boc-aminoácidos acoplados a una alquilpiperazina	14
15.	Triptófano acoplado a alcanodiaminas	14
16.	Ésteres <i>N</i> -Cbz aminosalicílicos	14
17.	Compuestos conjugados de aminoácidos con un constituyente tiazol	15
18.	Ésteres de <i>N</i> -aciltriptofanilbencílicos	15
19.	Fmoc-Trp(Boc)-OH	16
20.	Derivados <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	16
21.	<i>N</i> -ftaloilglicina	17
22.	<i>N</i> -ftaloil-L-Trp	17
23.	Derivados <i>N</i> -ftaloilaminoácidos hidroxamatos	17
24.	Aminoácidos <i>N</i> -ftaloilcoordinados	18
25.	Compuestos evaluados con actividad antifúngica frente a hongos filamentosos	19
26.	Compuestos propuestos para su síntesis	20
27.	Ésteres <i>N</i> -benzoilaminometílicos	20

28. <i>N</i> -benzoilacilaminoácidos y <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	21
29. Síntesis de <i>N</i> -benzoil y <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	25
30. Separación cromatográfica	27
31. Cromatografía por adsorción	28
32. Síntesis de ésteres $\alpha$ -aminometílicos	34
33. Condiciones de reacción de <i>N</i> -acilaminoésteres	35
34. Carbodiimidas comerciales y sus subproductos	35
35. Rendimientos de los compuestos $\beta$ -ramificados <b>45</b> y <b>49</b>	36
36. Comparación estructural de los compuestos <b>45</b> , <b>46</b> y <b>47</b>	37
37. Síntesis de la acetamida	37
38. Formación de la amina libre	38
39. Síntesis de <i>N</i> -acilaminoácidos	52
40. Síntesis de los <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	69
41. Rendimientos de los compuestos $\beta$ -ramificados <b>56</b> y <b>61</b>	70
42. Fragmentación del compuesto <b>45</b>	88
43. Fragmentación del compuesto <b>52</b>	90
44. Fragmentaciones del compuesto <b>57</b>	91
45. Condiciones de reacción	100

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema	Título de esquema	Página
1.	Formación del enlace amida	38
2.	Formación de la <i>O</i> -acilisourea	38
3.	Mecanismo para formar el enlace amida por el método de la carbodiimida	39
4.	Formación del enlace amida mediante el uso de anhídrido benzoico.	53
5.	Mecanismo de reacción de los <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	70

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Título de tabla	Página
1.	Clasificación de los antifúngicos con base en su estructura química	11
2.	Clasificación de los antifúngicos con base en su sitio de acción	11
3.	Frecuencias de vibración de algunos grupos funcionales	30
4.	Frecuencias de tensión de enlace.	31
5.	Desplazamientos característicos de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .	33
6.	Rendimientos de <i>N</i> -acilaminoésteres sintetizados	36
7.	Rendimientos <i>N</i> -acilaminoácidos sintetizados	52
8.	Rendimientos <i>N</i> -ftaloilaminoácidos sintetizados	71
9.	Fragmentaciones representativas de <i>N</i> -acilaminoésteres	89
10.	Fragmentaciones representativas de <i>N</i> -acilaminoácidos	91
11.	Fragmentaciones representativas de <i>N</i> -ftaloilaminoácidos	93

## ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro	Título de espectro	Página
1.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>45</b>	40
2.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>45</b>	42
3.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>46</b>	43
4.	RMN $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>46</b>	44
5.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>47</b>	45
6.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>47</b>	46
7.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>48</b>	47
8.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>48</b>	48
9.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>49</b>	49
10.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>49</b>	50
11.	DEPT-135 del compuesto <b>49</b>	51
12.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>50</b>	54
13.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>50</b>	55
14.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>51</b>	56
15.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>51</b>	57
16.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>52</b>	58
17.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>52</b>	59
18.	DEPT-135 del compuesto <b>52</b>	60
19.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>53</b>	61
20.	Región aromática del compuesto <b>53</b>	62
21.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>53</b>	62
22.	Experimento gHMBC del compuesto <b>53</b>	63
23.	Espectro DEPT-135 del compuesto <b>53</b>	64
24.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>54</b>	65
25.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>54</b>	66
26.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>55</b>	67
27.	RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>55</b>	68
28.	RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>56</b>	72

29. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>56</b>	73
30. Experimento gHMBC del compuesto <b>56</b>	74
31. RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>57</b>	75
32. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>57</b>	76
33. RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>58</b>	77
34. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>58</b>	78
35. RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>59</b>	79
36. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>59</b>	80
37. DEPT-135 del compuesto <b>59</b>	81
38. RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>60</b>	82
39. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>60</b>	83
40. RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>61</b>	84
41. RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>61</b>	85
42. ESI-MS del compuesto <b>45</b>	86
43. ESI-MS/MS del aducto $[\text{M}+\text{Na}]^+$ del compuesto <b>45</b>	87
44. ESI-MS/MS del ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ del compuesto <b>45</b>	88
45. ESI-MS/MS del compuesto <b>52</b>	90
46. ESI/MS del compuesto <b>57</b>	92

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

$\Delta$	Calor
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
$\nu$	Frecuencia
%	Porcentaje
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ala	Alanina
Ar	Aromático
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
$\beta$	beta
Boc	<i>ter</i> -butiloxicarbonil
Cbz	benziloxicarbonil
CC	Cromatografía en columna
CC <sub>50</sub>	Concentración citotóxica media
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CI <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria media
CMI	Concentración mínima inhibitoria
cm	centímetro
cm <sup>-1</sup>	Número de onda
$\delta$	Desplazamiento químico en RMN
<i>d</i>	doble
<i>dd</i>	Doble de doble
<i>ddd</i>	Doble de doble de doble
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<i>dt</i>	Doble de triples
<i>dh</i>	Doble de heptuples

$\delta$	Delta
DMSO-D <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMT	C5-DNA-metiltransferasa
DOPA	Levodopa
EC <sub>50</sub>	Concentración efectiva media
ED <sub>50</sub>	Dosis efectiva media
Esq	Esquema
Espct	Espectro
Equiv	Equivalente
Fig	Figura
Fmoc	9-Fluoreniloxycarbonil
$\gamma$	gama
Gln	Glutamina
Glu	Ácido glutámico
Gly	Glicina
His	Histidina
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Spectrum Quantum Correlation
Hz	Hertz (Hercio)
Ile	Isoleucina
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en RMN
Kcal	Kilocaloría
Leu	Leucina
Lys	Lisina
MES	Máxima convulsión de electrochoque
Met	Metionina
$\mu\text{g}$	Microgramo
mL	Mililitro
$\mu\text{mol}$	Micromol
$\mu\text{m}$	Micrometro

$\mu\text{M}$	Micromolar
nm	Nanometros
OMe	Metoxi
Phe	Fenilalanina
ppm	Partes por millón
Pro	Prolina
<i>q</i>	Cuádruple
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN $^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de protón
Ser	Serina
<i>s</i>	Señal simple
<i>t</i>	triple
Thr	Treonina
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCI	Cloruro de trimetilsilano
Trp	Triptófano
Val	Valina
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Síntesis orgánica

La síntesis orgánica es una disciplina dentro de la química orgánica que consiste en el diseño sistemático y metódico de una molécula, para lo cual se han conceptualizado diferentes herramientas para proponer una o más rutas sintéticas viables con el fin de desarrollar la síntesis de una molécula objetivo. Por lo cual la síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en uno de los ámbitos más importantes de la química orgánica.

Uno de los principales objetivos de la síntesis orgánica es obtener compuestos para su aprovechamiento en diferentes áreas como: farmacéutica, alimentaria, textil, agrícola, etc. (Fig. 1).<sup>1</sup>

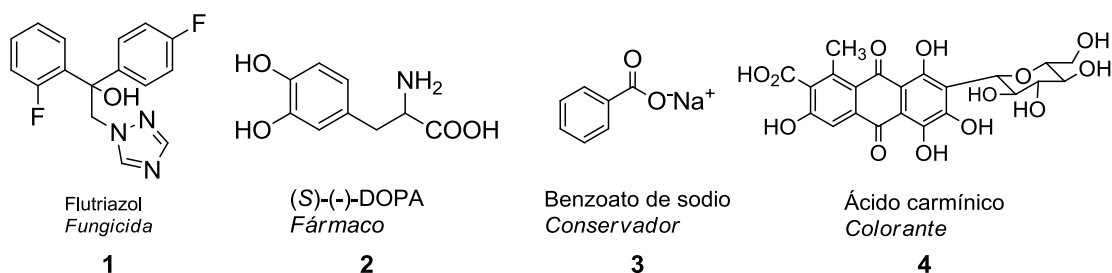
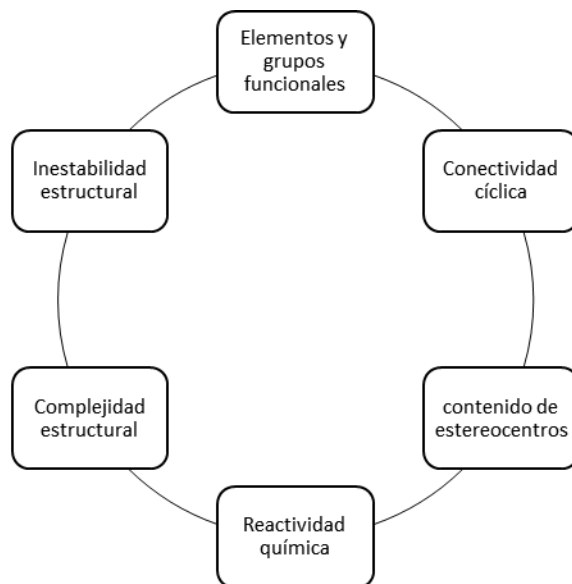


Figura 1. Ejemplos de moléculas sintéticas de interés comercial

Algunos factores a considerar en la planeación de la síntesis de una molécula objetivo son (Fig. 2):



**Figura 2.** Factores a considerar para efectuar una síntesis óptima

Para el desarrollo de una ruta de síntesis factible, es necesario considerar una serie de intermediarios sintéticos que podrían ser obtenidos por reacciones sucesivas, y de esta manera realizar los cambios químicos necesarios al precursor, para finalmente obtener la molécula objetivo.<sup>2</sup>

Las dos formas principales para obtener una molécula objetivo, se diferencian por la complejidad de sus precursores a utilizar: en la *síntesis parcial* o *semisíntesis* se parte de un producto natural que no ha sido sintetizado previamente, sino que ha sido extraído y purificado de organismos por métodos de separación de mezclas. Mientras que la *síntesis total* consiste en una estrategia que parte de moléculas simples comercialmente accesibles para la obtención de moléculas polifuncionalizadas mediante una rigurosa planificación de rutas sintéticas viables. De esta forma se sintetizan nuevos fármacos para combatir enfermedades y se obtienen polímeros que son usados para la prótesis o la sustitución de órganos dañados, por lo cual el desarrollo de la química orgánica continuará siendo una de las principales disciplinas que seguirá dando amplios beneficios a la humanidad.

## 1.2 $\alpha$ -Aminoácidos

Se define como  $\alpha$ -aminoácido a un ácido carboxílico que presenta el carbono alfa sustituido con un grupo amino. El carbono alfa puede estar sustituido con un grupo R, a este sustituyente se le denomina cadena lateral (Fig. 3). Las cadenas laterales de los aminoácidos pueden presentar grupos funcionales los cuales les proporcionan sus propiedades características.<sup>1:</sup>

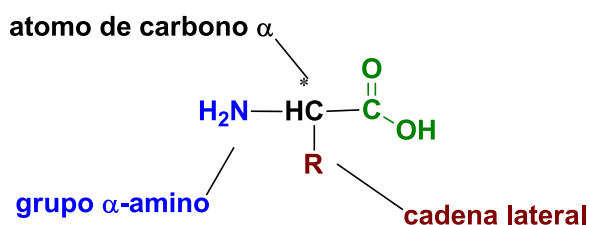


Figura 3. Estructura general de un  $\alpha$ -aminoácido

Actualmente existen más de 700 aminoácidos distintos en la naturaleza, de los cuales 20 son llamados aminoácidos esenciales ya que se utilizan para la síntesis de proteínas del ácido desoxirribonucleico (DNA) en los seres vivos.

Estudios estereoquímicos han demostrado que en todos casos los aminoácidos son quirales a excepción de la glicina. El átomo del carbono  $\alpha$  es asimétrico y es el centro estereogénico de la molécula.

Los aminoácidos pueden clasificarse de acuerdo a la cadena lateral de cada uno:

1) Cadenas laterales no polares:

Los aminoácidos de este tipo (5-13) presentan sus cadenas laterales hidrofóbicas (Fig. 4). La glicina es el aminoácido más simple ya que no tiene cadena lateral ( $\text{R}=\text{H}$ ).

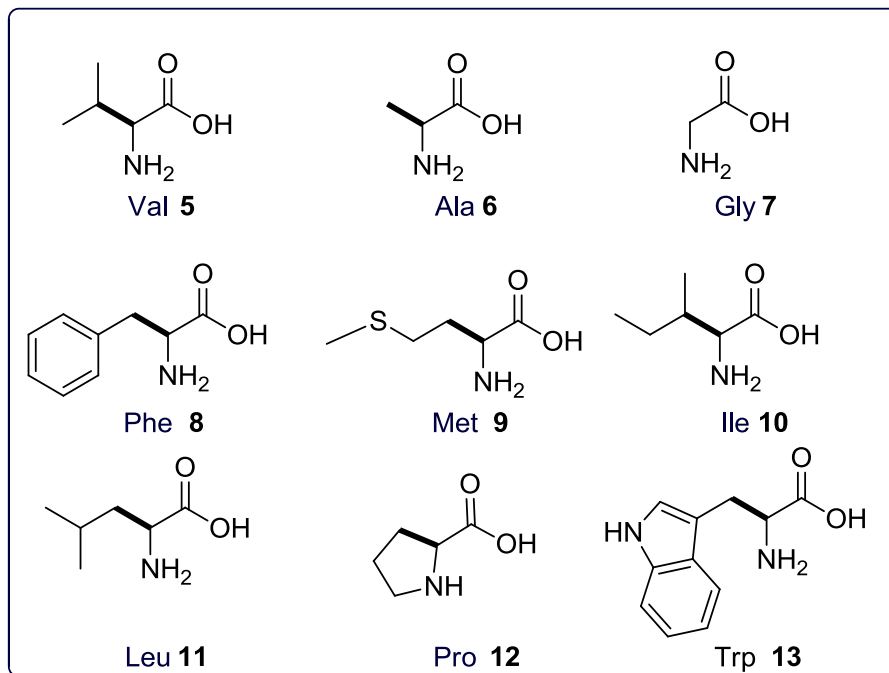


Figura 4. Aminoácidos no polares

ii) Cadena lateral polar no ionizable:

Esta clase de aminoácidos (**14-17**) se caracteriza por presentar 2 tipos de funcionalidades; un grupo amida o un grupo hidroxilo (Fig. 5).

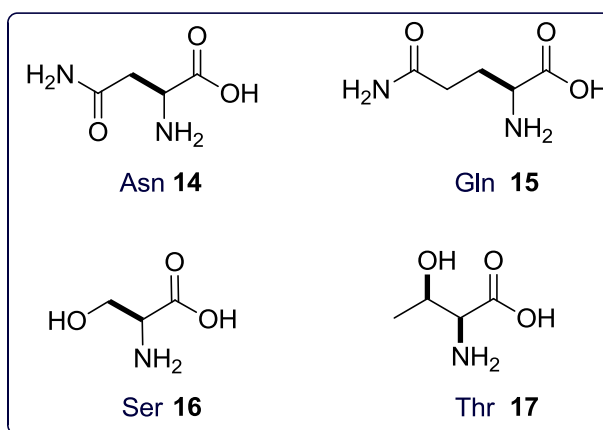
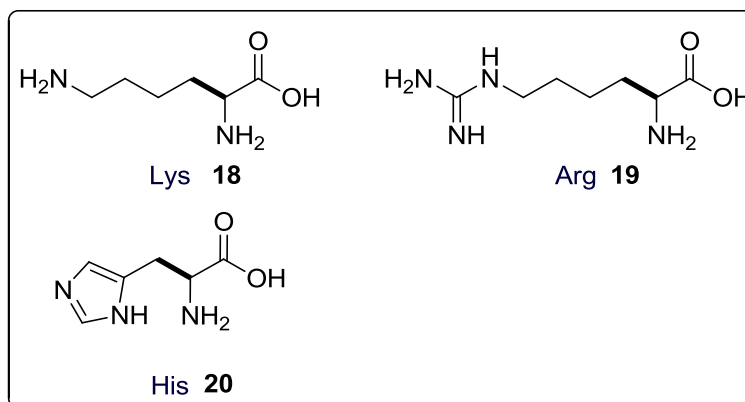


Figura 5. Aminoácidos polares no ionizables

iii) Cadenas laterales básicas:

Los aminoácidos (**18-20**) presentan grupos funcionales con características básicas presentes en las cadenas laterales. La lisina (**18**) presenta un grupo  $\epsilon$ -amino y la

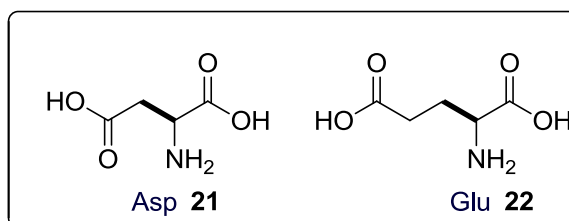
arginina (**19**) tiene un grupo guanidinio, mientras que la histidina (**20**) presenta un anillo heterocíclico nitrogenado, el imidazol (Fig. 6) .



**Figura 6.** Aminoácidos básicos

iv) Cadenas laterales ácidas:

Entre todos los compuestos de este tipo, estos aminoácidos (**21 y 22**) son las unidades más ricas en electrones y presentan un grupo carboxílico en sus cadenas laterales. Su función más importante es formar enlaces iónicos con especies con carga positiva (Fig. 7).

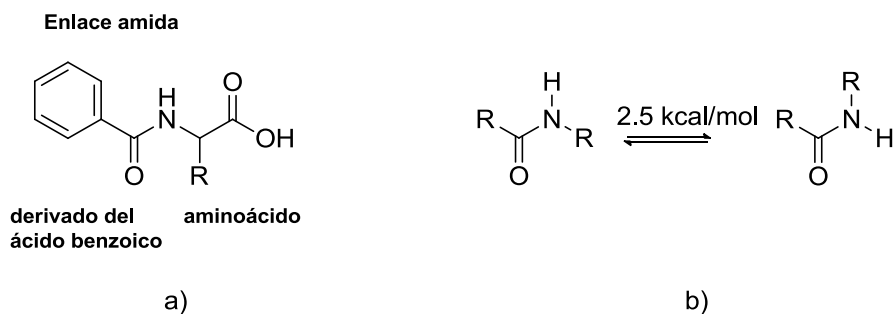


**Figura 7.** Aminoácidos ácidos

### 1.3 Formación del enlace amida

La formación del enlace amida se da por el acoplamiento del grupo carboxílico de un derivado de ácido benzoico con el grupo  $\alpha$ -amino de un aminoácido. Una singularidad del enlace amida es la isomería *cis-trans* que presenta debido al carácter  $sp^2$  (60:40) del enlace C-N. Se sabe que los enlaces amida planares

ocurren en la conformación *trans*, esta planaridad es mantenida debido a una energía de barrera rotacional causada por el carácter parcial del doble enlace de la amida, la diferencia de energía entre una isomería *cis* y *trans* es de 2.5 kcal/mol (Fig. 8).<sup>3</sup>



**Figura 8.** a) Enlace amida, b) isomería *cis* y *trans*

#### 1.4 Características generales de los hongos

Los hongos son organismos eucariontes que poseen muchos de los organelos e inclusiones citoplasmáticas que están presentes en las células de organismos eucarióticos superiores. Los hongos crecen en dos formas básicas: levaduras (unicelulares) y mohos que son filamentosos (pluricelulares).<sup>4</sup>

Estructuralmente un hongo filamentosos tiene una pared celular que difiere de la pared bacteriana porque contiene quitina (polímero de *N*-acetil-D-glucosamina, conformado por subunidades de azúcar nitrogenado), este compuesto le proporciona una estructura con gran plasticidad lo que hace que sea más difícil degradarla. Además de su dureza y firmeza, la pared celular tiene una estructura muy flexible, por lo tanto el organismo puede alterarla en respuesta a estímulos externos e internos. Particularmente los hongos filamentosos se adaptan a su presión interna y a la turgencia con las enzimas de la pared celular.<sup>5</sup> En los últimos años se ha estudiado la composición de la pared celular fúngica y esta varía entre diferentes especies pero principalmente está compuesta de polisacáridos con un alto grado de ramificación, y aunque esta composición cambia entre especies se

conservan algunas en común, como la  $\beta$ -1,3-glucano-quitina, una excepción es el *Zygomycetes spp* que contiene quitosano en lugar de quitina. Algunas especies fúngicas pueden presentar paredes celulósicas o con otros polímeros como mananos, galactanos y quitosano. La membrana citoplasmática es rica en esteroides y en el citoplasma existen mitocondrias, retículo endoplásmico y flujo citoplasmático, también poseen membrana nuclear, núcleo definido, varios pares de cromosomas y su reproducción puede ser sexual o asexual.

De todas las diferentes especies de fármacos antifúngicos potenciales, solo tres tienen un amplio uso clínico en las infecciones invasivas y sistémicas causadas por *A. fumigatus*. Estos compuestos pertenecen a los polienos, azoles y equinocandinas.

El sitio de acción de los polienos y los azoles es a través de la inhibición de la síntesis del ergosterol, mientras que las equinocandinas inhiben específicamente la formación de  $\beta$ -1,3-glucano

El modo de acción de los principales fármacos antimicóticos más usados se describe a continuación: i) La anfotericina se une a los esteroides, formando poros en la membrana celular. La formación de estos poros conduce a una mayor permeabilidad de la membrana. ii) Los azoles inhiben la enzima ERG11 bloqueando la síntesis de ergosterol. La falta de ergosterol y la posterior acumulación de lanosterol, produce una alta toxicidad en la célula. iii) La caspofungina inhibe la síntesis de  $\beta$ -1,3-glucano. Como respuesta a la reducción del contenido de glucano hay un aumento de quitina (Fig. 9).

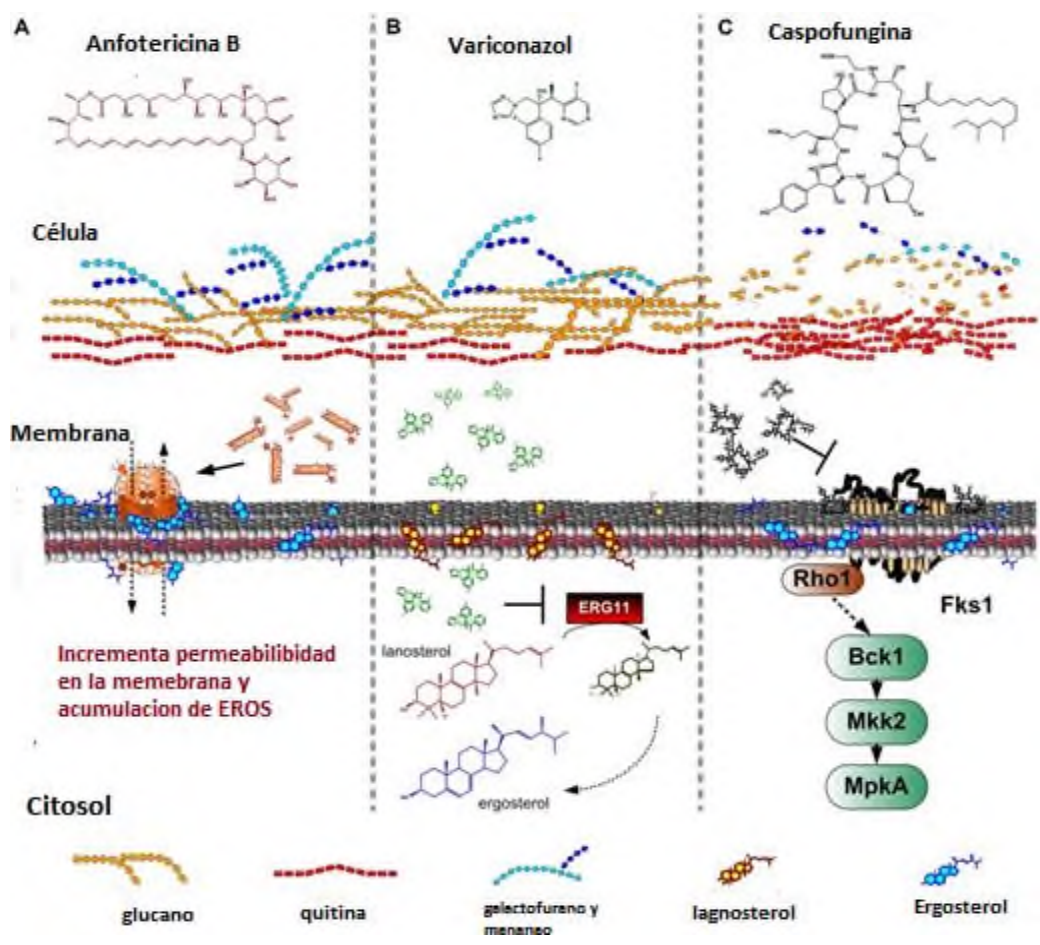


Figura 9. Modo de acción de fármacos antimicóticos más comúnmente usados.<sup>5</sup>

## 1.5 Infecciones fúngicas

El reino fungi comprende muchas especies que están vinculadas a un amplio espectro de enfermedades en los seres humanos, dentro de estas enfermedades se encuentran las inmunológicas que son de interés para diferentes disciplinas.<sup>4</sup> La estrecha relación entre las infecciones fúngicas y los pacientes inmunocomprometidos tomó auge a partir de 1980 ya que el número de individuos infectados por VIH o pacientes con cáncer ha ido en aumento.<sup>6</sup>

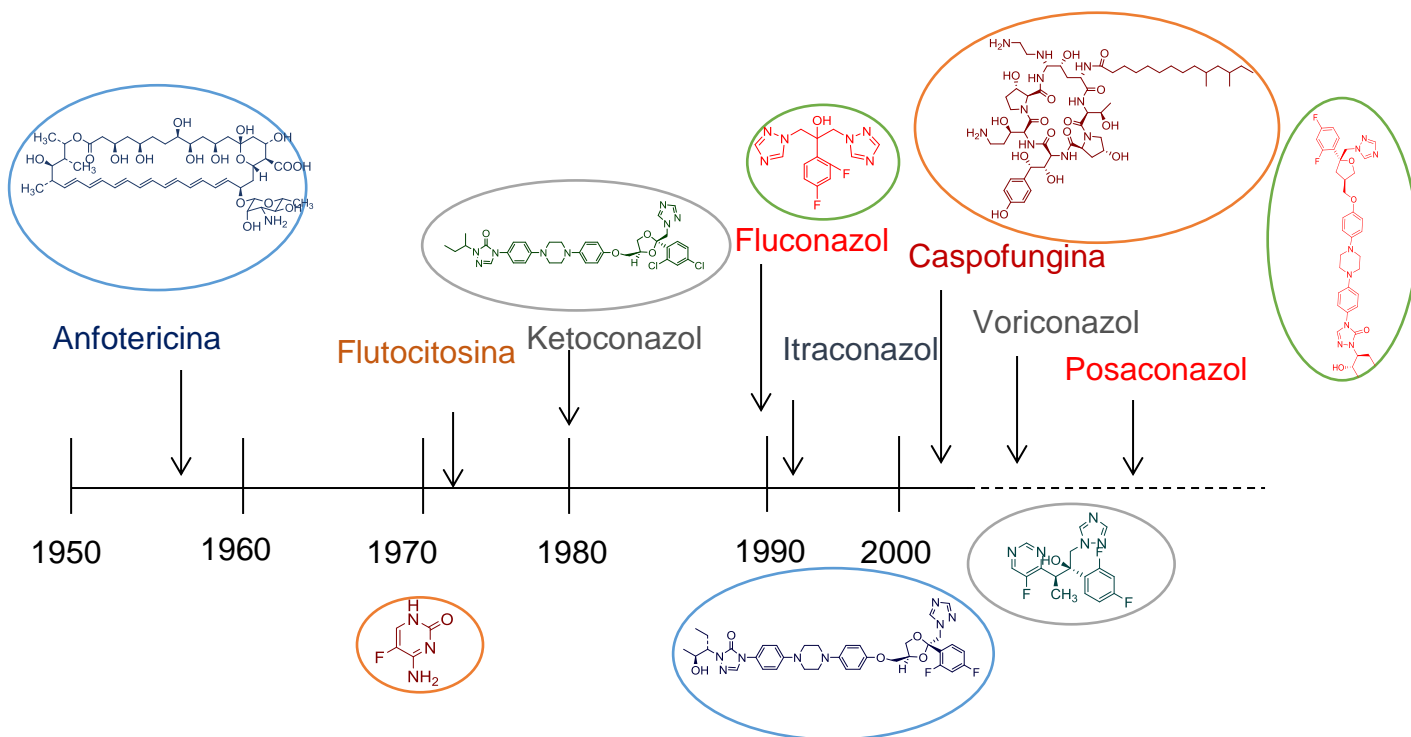
Cada vez los hongos son más conocidos como los principales agentes patógenos en pacientes inmunocomprometidos; *Candida* spp y *Cryptococcus* spp son las levaduras que se han aislado con mayor frecuencia de este tipo de pacientes en estado crítico, de igual manera se han aislado de forma frecuente hongos filamentosos como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Penicillium* spp. y *Zygomycetes* spp. que causan las complicaciones y que, en algunos de los casos, son las que originan la muerte del paciente.<sup>6</sup>

Una preocupante desventaja del uso de medicamentos terapéuticos frente a hongos patógenos es que estos organismos están formados por células eucariotas que tienen procesos biológicos parecidos a las células humanas y por esto el empleo de los medicamentos antifúngicos generan cierta toxicidad, provocando así efectos adversos, además de la emergencia de especies fúngicas resistentes a los antimicóticos de uso clínico.<sup>7</sup> Estos son problemas crecientes y no completamente resueltos. De allí que exista la necesidad de crear nuevas clases de agentes terapéuticos para combatir las diferentes enfermedades y finalmente resolver esta problemática de salud pública.<sup>8</sup>

## 1.6 Antifúngicos

Un antifúngico o antimicrobiano es cualquier sustancia que puede inhibir o producir una alteración a la célula fúngica o microbiana. La síntesis de este tipo de

fármacos inició en el siglo XX (Fig. 10) y desde entonces no se ha detenido el diseño de nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas.<sup>9</sup>



**Figura 10.** Desarrollo de los antifúngicos<sup>9</sup>

Entre los antifúngicos existen diversas sustancias con diferentes estructuras químicas y distintos mecanismos de acción, por lo cual la clasificación de los antimicóticos puede hacerse de diferentes formas, por su estructura (Tabla 1): polienos, azoles, alilaminas, por las sustancias producidas, por su espectro de acción (amplio o restringido) y por su sitio de acción (Tabla 2).

**Tabla 1. Clasificación de los antifúngicos con base en su estructura química<sup>9</sup>**

<b>Composición química</b>	<b>Antifúngico</b>
<b>Polienos</b>	Nistatina, natamicina, amfotericina B
<b>Azoles</b>	Imidazol: miconazol, clotrimazol Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
<b>Alilaminas</b>	Terbinafina, naftifina
<b>Lipopéptidos</b>	Papulacandinas Triterpenos glicosilados Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
<b>Pirimidinas fluoradas</b>	Flucitosina
<b>Otros</b>	Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin

**Tabla 2. Clasificación de los antifúngicos con base en su sitio de acción<sup>9</sup>**

<b>Sitio de acción</b>	<b>Antimicótico</b>
<b>Pared celular</b>	Lipopéptidos, Pirimidinas fluoradas
<b>Membrana celular</b>	Polienos, azoles, alilaminas

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Diseño de sustancias bioactivas

Una tendencia en la síntesis de nuevos medicamentos es el acoplamiento de moléculas bioactivas con aminoácidos y/o residuos de péptidos. En la literatura existen reportes donde se ha demostrado que este acoplamiento incrementa la actividad biológica.<sup>8</sup>

Al usar esta estrategia en moléculas bioactivas se ha descrito mejoras en las actividades biológicas como: antiinflamatoria,<sup>10</sup> analgésica,<sup>10</sup> antimicrobiana,<sup>10,11</sup> antibacteriana,<sup>12</sup> antifúngica,<sup>13</sup> antiviral y antitumoral.<sup>14,15</sup>

#### 2.1.1 Derivados del grupo amino

- ***N*-acilaminoésteres**

Diversos derivados de cumarinas (Fig. 11) acoplados con ésteres metílicos de  $\alpha$ -aminoácidos se han evaluado *in vitro* como agentes antitumorales y antivirales frente al virus de VIH y células humanas con leucemia.<sup>16</sup>

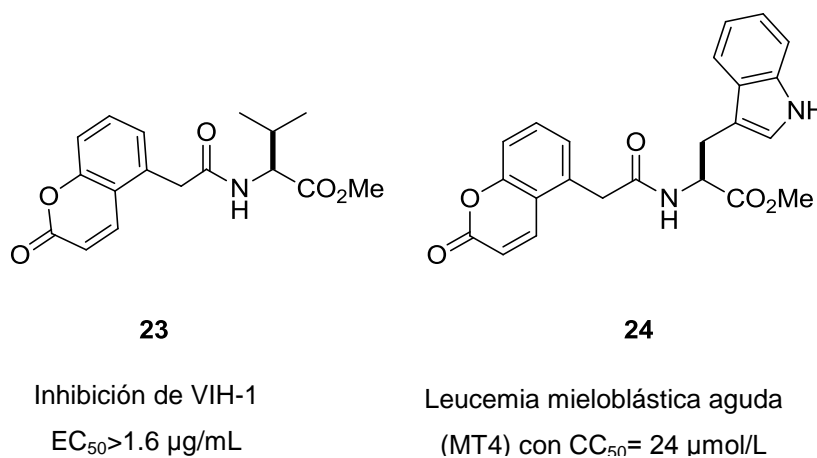
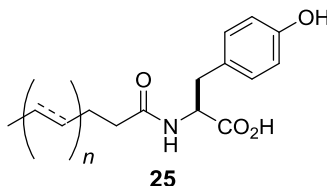


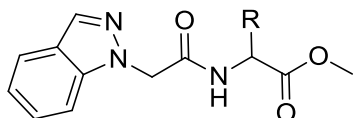
Figura 11. *N*-acilcumarinas

Las *N*-aciltirosinas (Fig. 12), son una familia de antibióticos que difieren en la longitud y grado de insaturación del constituyente acilo unido al grupo  $\alpha$ -amino del aminoácido tirosina y presentan actividad antibacteriana.<sup>17</sup> Diversos derivados acilados de aminoácidos aromáticos como el triptófano, la fenilalanina y la tirosina han mostrado actividad neurotransmisora y antibacterial.<sup>18</sup>



**Figura 12.** Derivados *N*-acilados con ácidos grasos

Derivados de indazoles acoplados a ésteres *N*-aciloilaminometílicos (**26 a-b**), presentaron las actividades antivirales más altas frente al virus de la hepatitis A y *Herpes simplex*.<sup>19</sup>



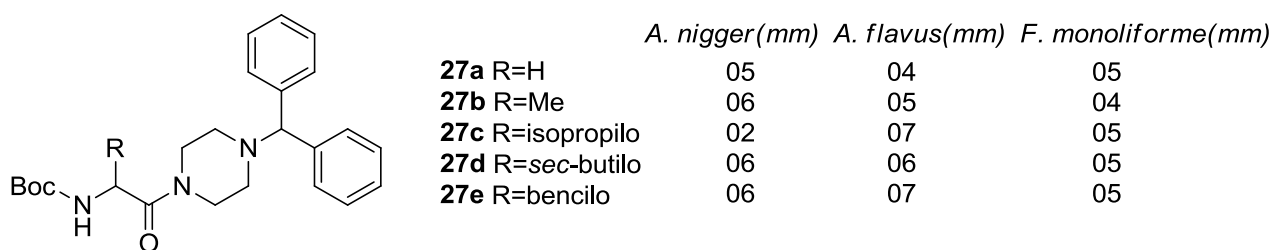
**26a** R=CH<sub>3</sub> ; Hepatitis A: 10  $\mu$ g/ 10<sup>5</sup> células

**26b** R=C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> ; *Herpes simplex*: 10  $\mu$ g/ 10<sup>5</sup> células

**Figura 13.** *N*-acilaminoésteres acoplados a indazol

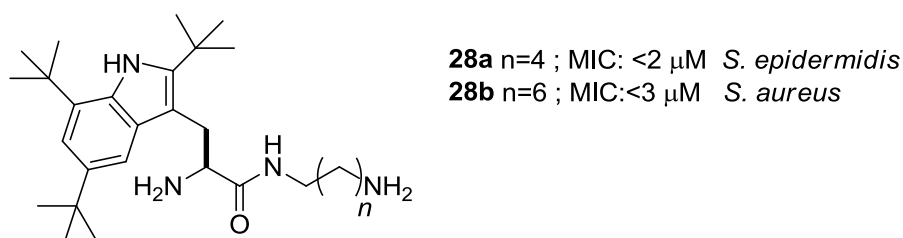
- **Aminoácidos modificados en el grupo carboxilo**

Ensayos realizados con *N*-Boc-aminoácidos acoplados a una alquilpiperazina (Fig. 14) mostraron que poseen buena actividad antibacterial contra bacterias *gram* negativas y positivas (*S. aureus*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. auregenosa*), además manifestaron actividad antifúngica.<sup>20</sup>



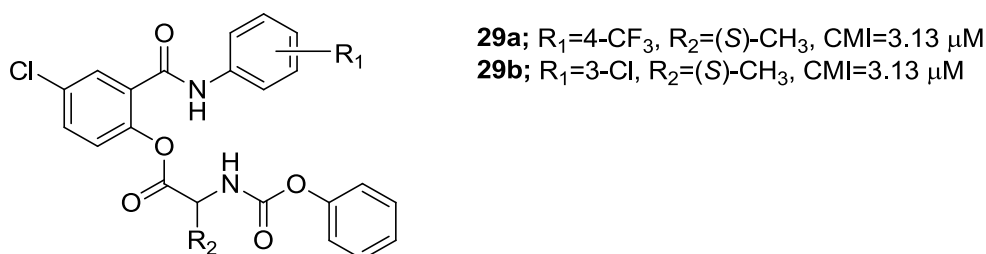
**Figura 14.** *N*-Boc-aminoácidos acoplados a una alquilpiperazina

Derivados de triptófano, con modificación en el anillo indólico, acoplados a alcanodiaminas (Fig. 15), han mostrado potente actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.<sup>21</sup>



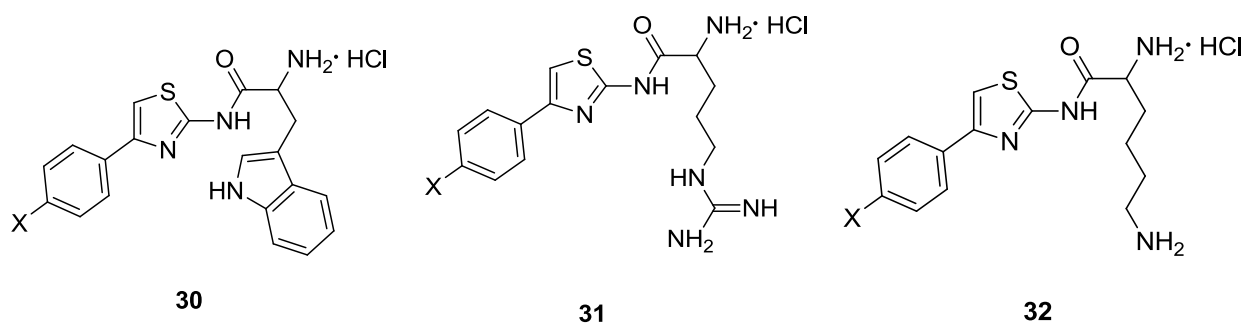
**Figura 15.** Triptófano acoplado a alcanodiaminas

Se ha descrito la actividad antibacteriana<sup>11</sup> y antifúngica<sup>21</sup> frente a cepas patógenas de ésteres *N*-Cbz-aminosalicílicos (Fig. 16). Varios derivados de este tipo de compuestos mostraron muy buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>22</sup>



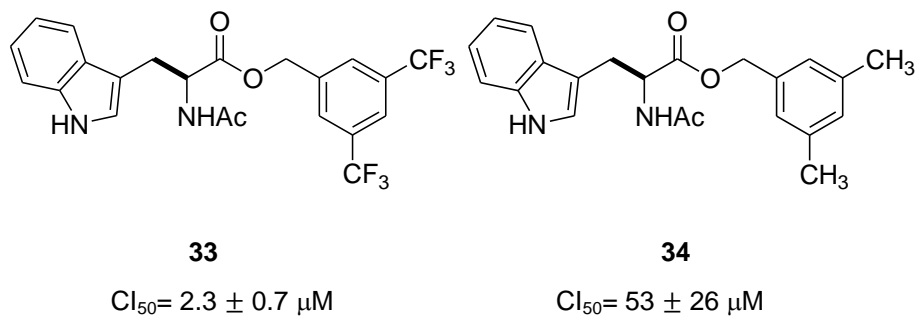
**Figura 16.** Ésteres *N*-Cbz aminosalicílicos

Varios conjugados de aminoácidos acoplados con un constituyente tiazol (Fig. 17), presentaron propiedades antibacterianas y antifúngicas ( $X=Cl$ ). Los análogos **30** y **31** sustituidos con cloro en el anillo aromático, presentaron las mejores actividades antibacteriales y antifúngicas, mientras que los análogos de **32** mostraron la actividad antibacteriana más alta, comparado con otros derivados de aminoácidos conjugados con un anillo tiazol.<sup>23</sup>



**Figura 17.** Compuestos conjugados de aminoácidos con un constituyente tiazol

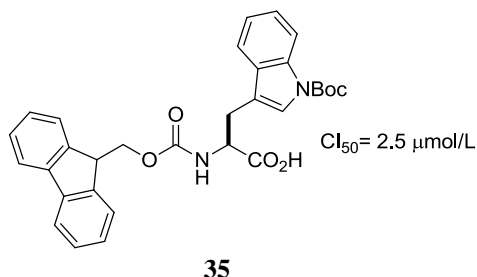
Otro ejemplo de derivados de *N*-acilaminoácidos que presentan actividad biológica son los compuestos **33** y **34**, que son potentes antagonistas de un neuropéptido que está implicado en la transmisión del dolor y la ansiedad asociado a la fibromialgia.<sup>24</sup>



**Figura 18.** Ésteres de *N*-aciltriptofanilbencílicos

El derivado comercial de triptófano Fmoc-Trp(Boc)-OH (Fig. 19), se evaluó mediante un ensayo de crecimiento de *Staphylococcus* spp, utilizando

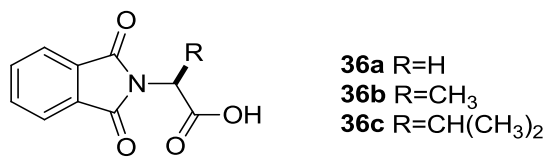
vancomicina como control positivo. Los resultados indicaron que este compuesto mostró muy buena actividad.<sup>25</sup>



**Figura 19.** Fmoc-Trp(Boc)-OH

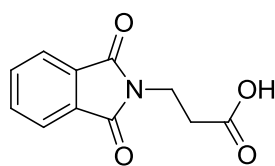
▪ ***N*-ftaloilaminoácidos.**

Algunos *N*-ftaloilaminoácidos de Gly y Val (Fig. 20), se evaluaron frente a *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. coli*, *C. albicans*, *Botrytis cinérea* y *Aspergillus flavus* donde el compuesto **36a** mostró inhibición frente a *C. albicans* y *Botrytis cinérea* con un halo de inhibición de 4 y 2 mm, respectivamente.<sup>26</sup>

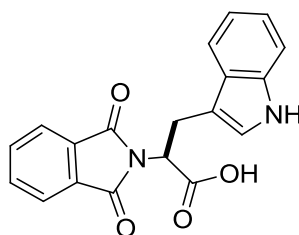


**Figura 20.** Derivados *N*-ftaloilaminoácidos

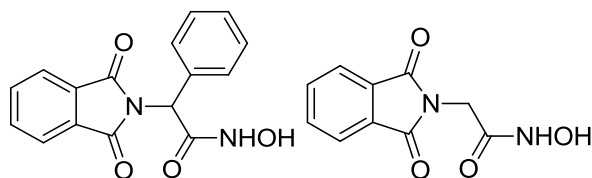
Se sintetizaron algunos *N*-ftaloilaminoácidos de Gly (**36a**), β-Ala (**37**) y ácido γ-aminobutírico (Fig. 21) comparados con los análogos de la taurina y se probó su actividad anticonvulsivante utilizando la prueba de máxima convulsión de electrochoque (MES) en ratones, donde los derivados de Gly mostraron la mayor actividad.<sup>27</sup>

 $ED_{50}MES = 282 \mu\text{mol/Kg}$ **37****Figura 21.** *N*-ftaloilglicina

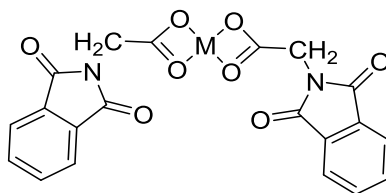
Se evaluaron derivados del *N*-ftaloil-L-Trp-OH (**38**) como inhibidores de DNA metiltransferasa que es una enzima que está implicada en enfermedades como el cáncer. El compuesto **38** se descubrió en un tamizaje virtual como inhibidor de la enzima C5-DNA-metiltransferasa (DNMT).<sup>28</sup>

**38****Figura 22.** *N*-ftaloil-L-Trp

*N*-ftaloilaminoácidos hidroxamatos se evaluaron frente a 44 cepas de bacterias *gram* positivas y *gram* negativas y 10 cepas de levaduras, donde el compuesto **39** mostró inhibición ante un mayor número de cepas y la zona de inhibición más grande comparada con el compuesto **40**.<sup>29</sup>

**39****40****Figura 23.** Derivados *N*-ftaloilaminoácidos hidroxamatos

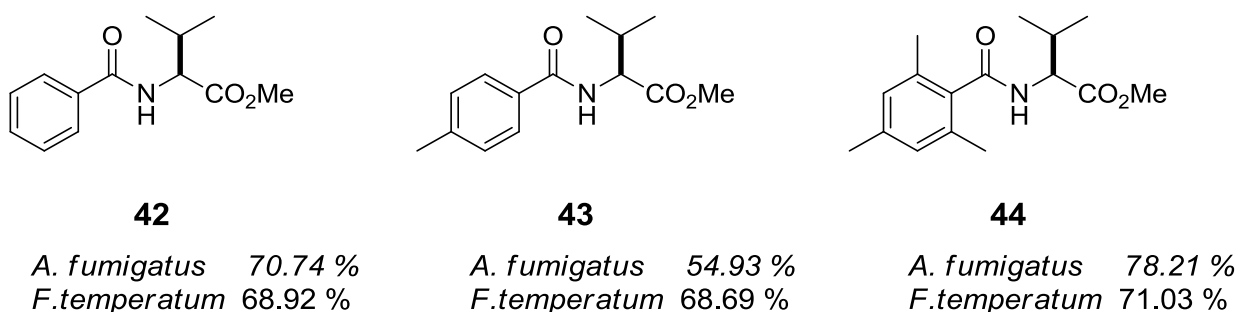
Algunos compuestos de coordinación con metales como Ni, Cu y Zn acoplados a derivados de *N*-ftaloil-Gly y *N*-ftaloil-Tyr mostraron actividad antimicrobiana frente a *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans* (Fig. 24), donde el compuesto coordinado de Gly **41** mostró una mayor inhibición.<sup>30</sup>

**41****Figura 24.** Aminoácidos *N*-ftaloilcoordinados

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hongos filamentosos se han clasificado como una clase importante de patógenos clínicos asociados a cuadros de infección oportunista. Los fármacos de primera línea en el tratamiento de estas infecciones son la amfotericina B y derivados de azoles como fluconazol e itraconazol.<sup>31</sup> Sin embargo, el uso no controlado de estos agentes antifúngicos ha provocado la aparición de cepas multirresistentes a estos fármacos,<sup>32</sup> ocasionando un serio problema de salud pública que requiere la búsqueda de nuevos agentes antifúngicos para un tratamiento clínico efectivo de la micosis.

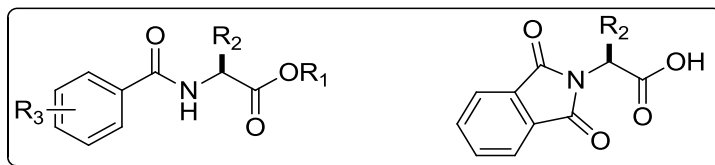
La inserción de aminoácidos a derivados de ácidos benzoicos ha tenido resultados prometedores frente a hongos filamentosos (Fig. 25).<sup>33</sup> La propuesta de trabajo consiste en la síntesis de derivados de aminoácidos acoplados a un derivado del ácido benzoico, con la finalidad de medir el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático del ácido orgánico en la actividad antifúngica en comparación con los derivados de valina **42**, **43** y **44**.



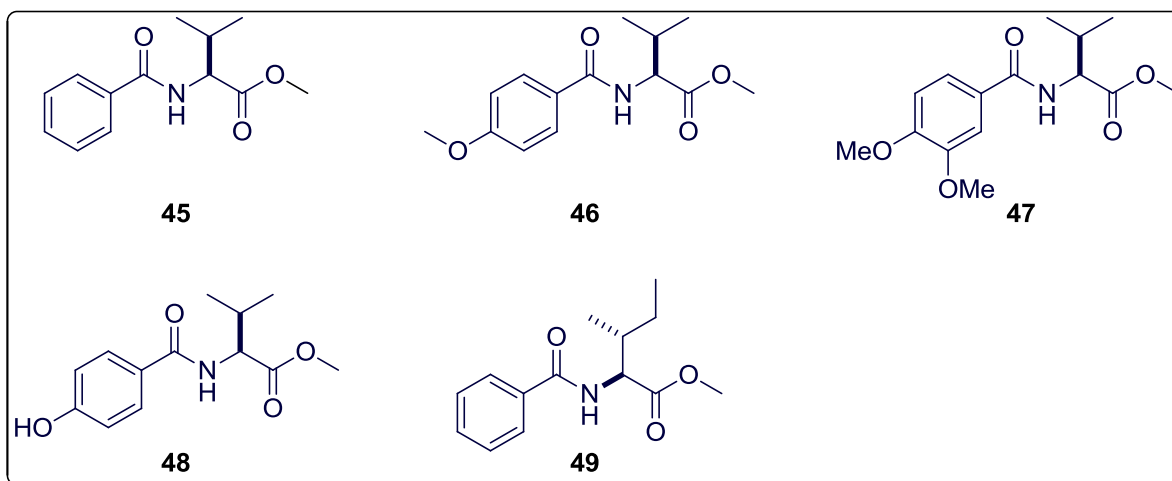
**Figura 25.** Compuestos evaluados con actividad antifúngica frente a hongos filamentosos

Además se propone sintetizar tres tipos de derivados de aminoácidos: los ésteres *N*-benzoilaminometílicos (**45-49**), los *N*-benzoilaminoácidos (**50-55**) y los *N*-ftaloilaminoácidos (**56-61**) sustituidos en el anillo aromático (Fig. 26), con la

finalidad de obtener 17 análogos estructurales a los ésteres benzoilvalilmetílicos (42-44) para realizar la evaluación biológica.



**Figura 26.** Compuestos propuestos para su síntesis



**Figura 27.** Ésteres *N*-benzoilaminometílicos

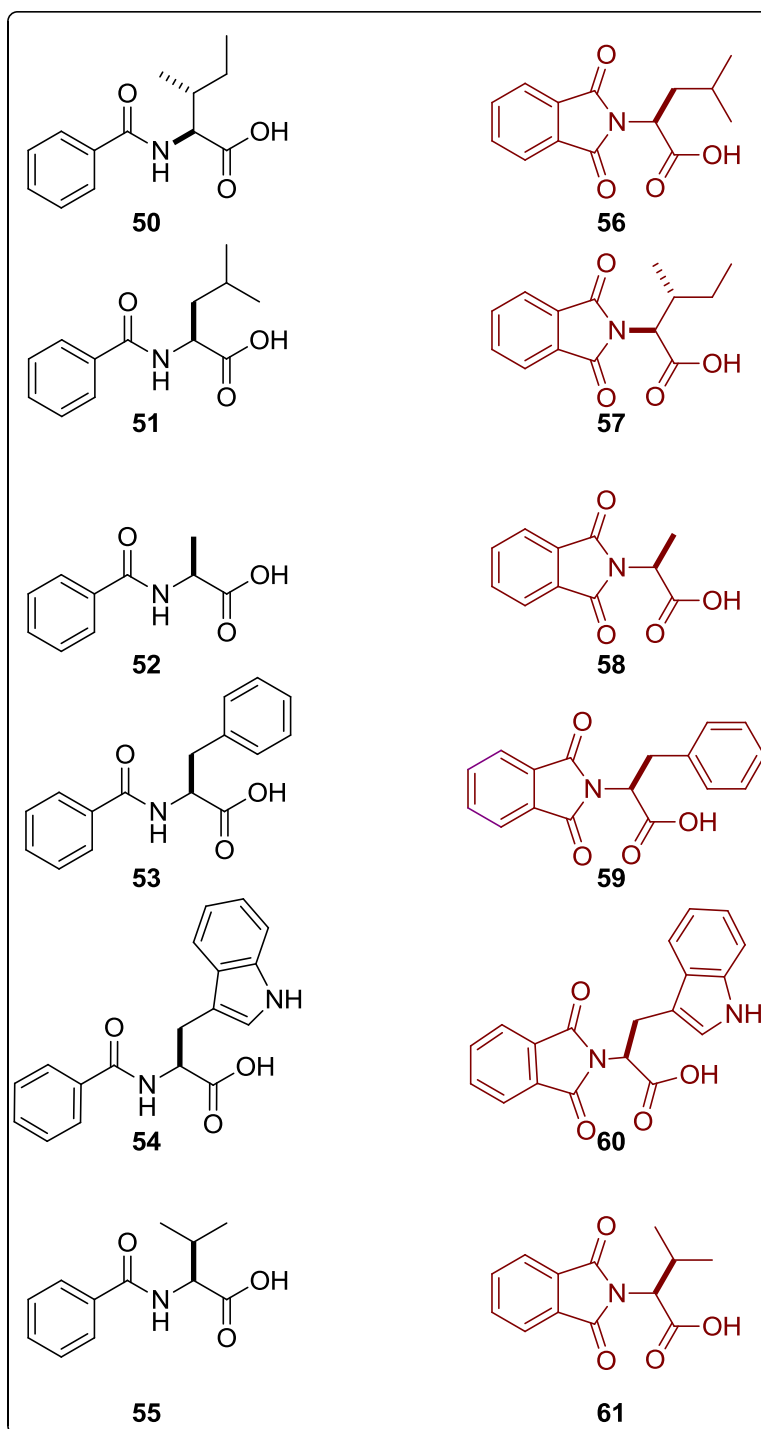


Figura 28. *N*-benzoyloxycarbonyl aminoácidos y *N*-tert-butoxycarbonyl aminoácidos

#### IV. JUSTIFICACIÓN

El uso irracional de los antibióticos y antifúngicos, ha ocasionado la aparición de cepas multirresistentes. Este fenómeno se ha convertido en un problema de salud pública, agravado por la facilidad con la que se adquieren estos medicamentos, aunado a la automedicación y a la falta de voluntad para terminar el tratamiento antifúngico y/o antibacteriano prescrito por el médico.

Debido a esto es necesario efectuar la síntesis de nuevas moléculas que inhiban el crecimiento de cepas multirresistentes. Estos nuevos antibióticos deben de ser de baja masa molecular, baja toxicidad y bajo costo. Se han descrito las actividades biológicas de una amplia gama de derivados de aminoácidos sintéticos y/o naturales que cumplen con las premisas de ser pequeños, de bajo peso molecular y bajo costo. Por lo que el interés de esta investigación se ha centrado en la obtención de nuevos derivados de aminoácidos, con el propósito de explorar el uso de estos compuestos en el desarrollo de nuevas biomoléculas con potencial interés terapéutico.

## V. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Sintetizar ésteres de *N*-acilaminometílicos, *N*-acilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos (Ala, Trp, Phe, Val, Leu, Ile) y efectuar su caracterización estructural mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

\*Formar el enlace amida para la síntesis de los *N*-acilaminoésteres, *N*-acilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos.

\*Purificar los compuestos sintetizados

\*Caracterizar mediante espectrometría de masas, RMN e IR, a los *N*-acilaminoésteres, *N*-acilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos sintetizados.

## VI. METODOLOGÍA

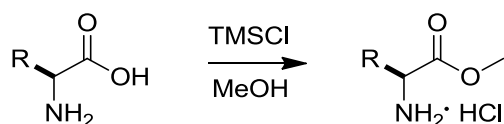
### 6.1 Materiales y reactivos

Los reactivos como: ácido benzoico, ácido acético, ácido 3-metoxibenzoico, ácido 3,4-dimetilbenzoico, ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, anhídrido ftálico, anhídrido benzoico, Val-OMe, isoleucina, leucina, alanina, fenilalanina, triptófano, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC), trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) se adquirieron comercialmente. Mientras que Ile-OMe se preparó a partir de L-Ile-OH.

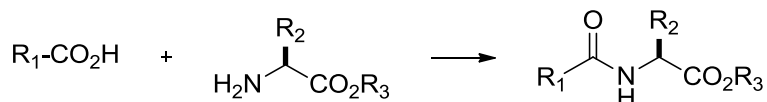
Las columnas cromatográficas y las cromatografías en capa fina se realizaron usando gel de sílice con tamaño de partícula 230-400  $\mu\text{m}$  y placas precortadas de sílice gel 60 malla F254, respectivamente.

### 6.2 Síntesis

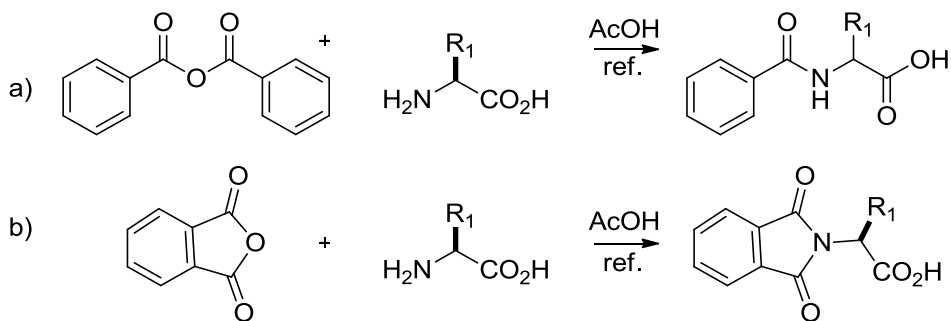
#### *Metodología general para la síntesis de ésteres aminometílicos.*



En un matraz de bola de 50 mL con agitación magnética, se colocó el aminoácido correspondiente (1 equiv) y se le agregó cloruro de trimetilsilano (TMSCl, 2 equiv). Posteriormente se agregó metanol (5 mL) y se dejó 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, los crudos de reacción se colocaron en el rotavapor y se llevaron a sequedad. Los productos de reacción se analizaron por RMN y se utilizaron sin purificación.<sup>34</sup>

**Metodología general para la síntesis de ésteres *N*-benzoilaminométicos**

En un matraz de bola de 50 mL provisto de agitación magnética se disolvió el  $\alpha$ -aminoéster (1 equiv), ácido benzoico (1 equiv), dimetilaminopiridina (DMAP, catalítico) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC, 1.5 equiv), se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregó trietilamina (TEA) (2 equiv) en una sola porción. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche, transcurrido ese tiempo se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 10 mL). Se realizaron extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). La fase orgánica resultante se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó como se indica para cada caso.<sup>35</sup>

**Metodología para la síntesis de *N*-benzoilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos****Figura 29.** Síntesis de *N*-benzoil y *N*-ftaloilaminoácidos

En un matraz de bola de 50 mL acondicionado con agitación magnética se disolvió el aminoácido (1 equiv) y el anhídrido ftálico o benzoico (1 equiv) en AcOH (25 mL). La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 2 h, transcurrido este tiempo la reacción se concentró en un rotavapor con alto vacío. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna como se indica para cada caso.<sup>36</sup>

### 6.3 Equipos y técnicas utilizadas

#### Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros RMN se adquirieron con un aparato VARIAN MR, a 400 MHz para espectros  $^1\text{H}$  y 100 MHz para los espectros de  $^{13}\text{C}$ , se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido (DMSO) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hertz (Hz).

#### Espectrometría de masas

Pretratamiento de la muestra

Aproximadamente 1 mg de todos los compuestos se disolvieron en 1 mL de metanol absoluto y posteriormente se centrifugaron a  $4^\circ\text{C}$ , 18 000 x g durante 20 minutos; todas las partículas de precipitaron, se tomó del sobrenadante 100  $\mu\text{L}$  y se diluyeron en 900  $\mu\text{L}$  de metanol acidificado con 0.1 % v/v de ácido fórmico posteriormente se introdujeron las muestras al sistema de espectrometría.

La determinación de la masa molecular se hizo mediante la inyección por infusión directa a un espectrómetro de masas SYNAPT G2-Si provisto de ionización por electrospray, filtro de masas de cuadrupolo sencillo y analizador de masas de tiempo de vuelo.

#### Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron determinadas por la técnica de capilar abierto en un equipo automatizado Stanford Research Systems EZ-Melt MPA 102, en escala de Celsius y no fueron corregidos.

#### Espectroscopia de infrarrojo

Se utilizó un espectrómetro de infrarrojo con transformada de Fourier e interferómetro Dynascan Perkin Elmer Spectrum 100. Los datos se expresan en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

## Cromatografía

Para cromatografía en capa fina (TLC) se utilizaron placas comerciales de gel de sílice grado 60 de 0.2 mm de espesor ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> de Macherey-Nagel, Alemania y como fase móvil sistemas de elución de hexano-AcOEt. Para su revelado se empleó luz ultravioleta de onda corta (254 nm, lámpara de UVG-11) y onda larga (365 nm, lámpara de UVG-11).

Para cromatografía en columna, se empleó gel de sílice de 230-400 mallas MN Kieselgel 60 de Macherey-Nagel, Alemania, utilizando como fase móvil mezclas de hexano-AcOEt en diversas porciones.

### 6.4 Técnicas cromatográficas de purificación

#### 6.4.1 Cromatografía en columna

La cromatografía es el método por el cual se separa una mezcla de diferentes componentes (Fig. 30) por la diferencia de adsorción que existe entre la fase estacionaria y la fase móvil, lo que limita el movimiento de las moléculas y permite su separación por un diferencial en la velocidad de migración al atravesar el sistema cromatográfico.

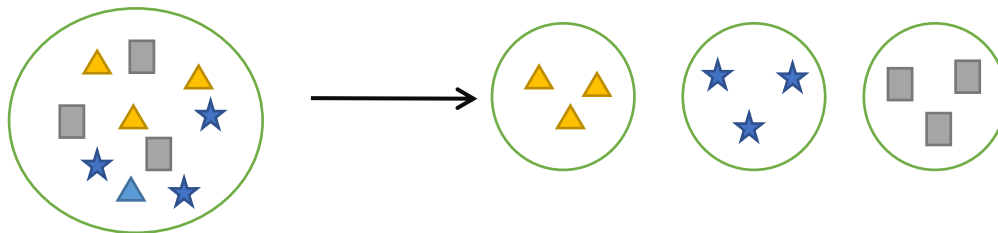
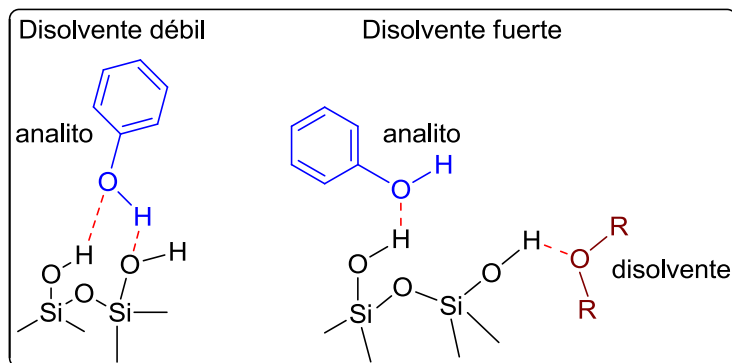


Figura 30. Separación cromatográfica

La adsorción es un fenómeno de superficie que se manifiesta por el aumento de la concentración del soluto en la interfase que rodea al medio estacionario (Fig. 31). Se basa en la diferencia de polaridad entre las moléculas de la mezcla y el solvente; los compuestos de mayor polaridad se adsorben más fuertemente y migran más lentos que los no polares o de menor polaridad, por lo que se debe elegir la polaridad de la fase móvil de acuerdo a la polaridad de la muestra. La

cromatografía por adsorción se basa en el proceso de adsorción-desorción de las sustancias contenidas sobre la fase móvil sobre un sólido estacionario.



**Figura 31.** Cromatografía por adsorción

Algunos de los limitantes a los que se enfrenta la cromatografía en columna son; trabajar con cantidades grandes de muestras (1-2 g) y el tiempo de separación. En los últimos años los sistemas han evolucionado y han reducido los tiempos y logrado una mejor resolución ( $\Delta R_f > 0.05$  en TLC). Su principal aplicación es la purificación de compuestos sintéticos y el aislamiento de metabolitos secundarios de productos naturales.<sup>37</sup>

La cromatografía flash es una técnica optimizada para separaciones rápidas y utiliza gel de sílice para la fase estacionaria con tamaños de partículas que oscilan entre 230-400 mallas (40-63  $\mu\text{m}$ ). Es básicamente, una cromatografía en columna corta que utiliza presión para hacer pasar de forma continua la fase móvil a través de la fase estacionaria. Entre las ventajas que presenta la técnica son que permite buenas separaciones con cantidades de muestras de 0.01-10 g en un lapso de 10-15 min, es un método barato y presenta una resolución moderada con mezclas cuyos componentes tengan un  $\Delta R_f > 0.15$ .

### 6.4.2 Cromatografía en capa fina

La cromatografía en capa fina (en inglés thin layer chromatography o TLC) es una técnica analítica rápida y sencilla, muy utilizada en un laboratorio de Química Orgánica que permite:

- Determinar el grado de pureza de un compuesto.
- Comparar muestras: Si dos muestras corren con igual  $R_f$  podrían ser idénticas. Si, por el contrario, corren distinto entonces no son la misma sustancia.
- Realizar el seguimiento de una reacción: Es posible estudiar cómo desaparecen los reactivos y cómo aparecen los productos finales.

En cromatografía de capa fina la fase estacionaria no se dispone en forma de columna, sino que está constituida, por una capa de absorbente finamente dividida extendida sobre una placa de vidrio o de aluminio. El sustrato a analizar se coloca cerca del borde de la superficie adsorbente en forma de una pequeña mancha circular, obtenida aplicando una gota de la dilución de la muestra y dejándola secar. Luego se sumerge este borde de placa en el disolvente (fase móvil). El disolvente asciende por la placa por capilaridad, arrastrando consigo el sustrato. Antes de que alcance el extremo superior de la placa, se detiene el flujo del disolvente retirando la placa de la cámara de elución y se marca con un lápiz la posición alcanzada por el frente del disolvente.

## 6.5 Técnicas de identificación

### 6.5.1 Espectrometría infrarroja (IR)

La espectrometría infrarroja (IR) es uno de los métodos que se usa con mayor frecuencia para la determinación estructural, su gran utilidad es la identificación de grupos funcionales en una molécula.

La región infrarrojo corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del espectro visible, por lo general para la determinación de estructuras se destacan los picos en el intervalo de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$  ya que en esta región es donde se encuentran las vibraciones características de los grupos funcionales particulares (Tabla 3). Esta radiación electromagnética corresponde a la separación entre los estados de energía vibratoria en moléculas orgánicas.

**Tabla 3.** Frecuencias de vibración de algunos grupos funcionales

Enlace	Frecuencia
<b>-CH<sub>3</sub></b>	1450-1375
<b>Ar</b>	3150-3050
<b>COOH</b>	3000-2500
<b>CONH-R</b>	3340
<b>COOCH<sub>3</sub></b>	1440-1435
<b>N-H</b>	3500-3100
<b>Ar-OH</b>	3610
<b>Ar-OCH<sub>3</sub></b>	2850
<b>R-CH<sub>2</sub>-R</b>	2925
<b>Ar-CH<sub>3</sub></b>	2960
<b>R-NH-R</b>	1580-1490
<b>CO-Ar</b>	1690
<b>-CO-N-(R)<sub>2</sub></b>	1650

La radiación infrarroja se absorbe y excita una molécula desde su estado basal o vibracional a uno de mayor energía. Estas vibraciones incluyen los modos de tensión y flexión. Una sola molécula puede tener un número grande de distintas vibraciones  $3n-6$ , los espectros de IR así como las huellas digitales, son diferentes para cada molécula. La superposición de sus espectros de IR se ofrece por lo común como prueba de que dos compuestos son iguales.

La frecuencia de la vibración depende de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace (Tabla 4). Los átomos más pesados vibran más lentamente que los más ligeros; la frecuencia disminuye al aumentar la masa reducida. Los enlaces más fuertes generalmente son más rígidos requiriéndose más fuerza para alargarlos o comprimirlos. En un grupo de átomos que tengan masas similares, la frecuencia aumenta al aumentar la energía de enlace.

**Tabla 4. Frecuencias de tensión de enlace.**

Enlace	Energía de enlace [Kcal]	Frecuencias de tensión [cm <sup>-1</sup> ]
<b>Dependencia de la frecuencia de las masas</b>		
<b>C-H</b>	100 (420)	3000
<b>C-D</b>	100 (420)	2100
<b>C-C</b>	83 (350)	1200
<b>C-C</b>	83 (350)	1200
<b>C=C</b>	146 (611)	1660
<b>C-N</b>	73 (305)	1200
<b>C=N</b>	147 (615)	1650
<b>C-O</b>	83 (360)	1100
<b>C=O</b>	178 (745)	1700

### 6.5.2 Resonancia magnética nuclear (RMN)

En la determinación de estructuras orgánicas la espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es la herramienta más poderosa, es el método más directo para identificar la estructura de compuestos puros o mezclas, sólidas o líquidas a través de las propiedades magnéticas del núcleo.

Se basa en la absorción de energía electromagnética en el intervalo de las ondas de radio por moléculas inmersas en un fuerte campo magnético.

La RMN puede detectar una amplia variedad de núcleos, como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Para los químicos orgánicos la RMN más útil es la de protón ( $^1\text{H}$ ) y la de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ).

Un espectro de RMN de  $^1\text{H}$  proporciona la siguiente información:

- Número de señales o picos: indica el número de protones diferentes que están presentes en una molécula.
- Desplazamiento químico ( $\delta$ ): Indica la densidad electrónica próxima a cada tipo de protón.
- Área de las señales: Indica el número de protones de cada tipo que están presentes en una señal.
- Multiplicidad de señales: Da información sobre los protones próximos.
- Constante de acoplamiento ( $J$ ): Proporciona información sobre la estereoquímica y la conectividad de la molécula.

Valores característicos de desplazamientos químicos.

El desplazamiento químico de un protón está determinado por su entorno químico, por ello se puede generar una tabla con desplazamientos químicos aproximados para muchos tipos de compuestos.

Los desplazamientos químicos característicos esperados de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos sintetizados se encuentran resumidos en la tabla 5. Los protones

aromáticos de los derivados de ácidos benzoicos en RMN  $^1\text{H}$  se desplazan a 6.5-8 ppm. Cuando el compuesto aromático presenta un metilo unido al anillo su desplazamiento esperado es de  $\delta$  2.3-2.7 ppm y si es un hidroxilo fenólico el desplazamiento es de 4.5-5.0 ppm.

Tabla 5. Desplazamientos característicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

R	RMN $^1\text{H}$	R	RMN $^{13}\text{C}$
R-CH <sub>3</sub>	0.7-1.3 ppm	R-CH <sub>3</sub>	8-30
R-CH <sub>2</sub> -R	1.2-1.4	R <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	15-55
Ar-H	6.5-8	R <sub>3</sub> -CH	20-60
R-CH-COOR	2.1-2.5	C-N	30-60
R-COO-CH-R	3.5-4.8	R-COOR	155-185
R-COOH	11-12	R-COOH	155-185
R-CH-COOH	2.1-2.5	Ar	110-140 *140-160
R-(CO)-N-H	5-9		
-CH-CONH	2.1-2.5		
Ar-CH <sub>3</sub>	2.3-2.7		
H <sub>2</sub> N-CH(R)-CO <sub>2</sub> H	3.5-5.5		
Ar-OH	4.5-5.0		

\* cuando el carbono aromático está unido a un oxígeno.

## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo se describe la *N*-acilación de aminoácidos por medio de derivados de ácido benzoico, anhídrido benzoico y ftálico. Se plantearon tres series de compuestos y se sintetizaron mediante el acoplamiento con los agentes acilantes correspondientes; *O*-acilisourea y/o el anhídrido simétrico.

En la primera serie se sintetizaron los ésteres *N*-benzoilaminometílicos a través de la acilación del éster valilmetílico y del éster isoleucilmetílico con derivados de ácido benzoico, mientras que los compuestos de la segunda (*N*-benzoilaminoácidos) y tercer serie (*N*-ftaloilaminoácidos) se obtuvieron por el acoplamiento de los  $\alpha$ -aminoácidos (alanina, fenilalanina, isoleucina, leucina, triptófano y valina) con anhídrido benzoico y anhídrido ftálico, respectivamente.

### Síntesis de ésteres *N*-benzoilaminometílicos

Para la síntesis de los ésteres de valina e isoleucina se hizo reaccionar el aminoácido **62** con cloruro de trimetilsilano **63** para formar el derivado sililado **64** (Fig. 32), el cual reacciona con el metanol que es el disolvente de la reacción para producir el éster metílico correspondiente **65**.

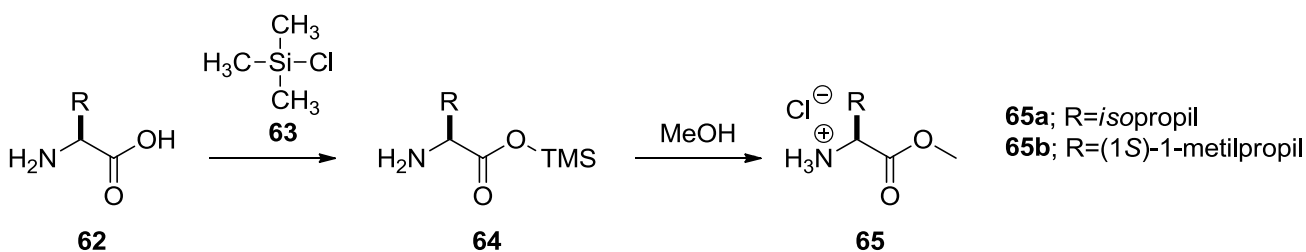
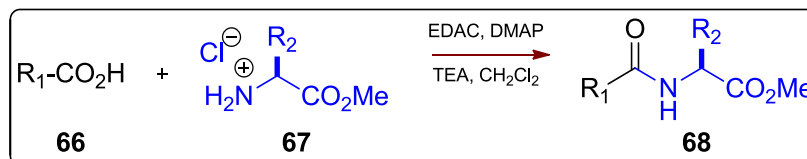


Figura 32. Síntesis de ésteres  $\alpha$ -aminometílicos

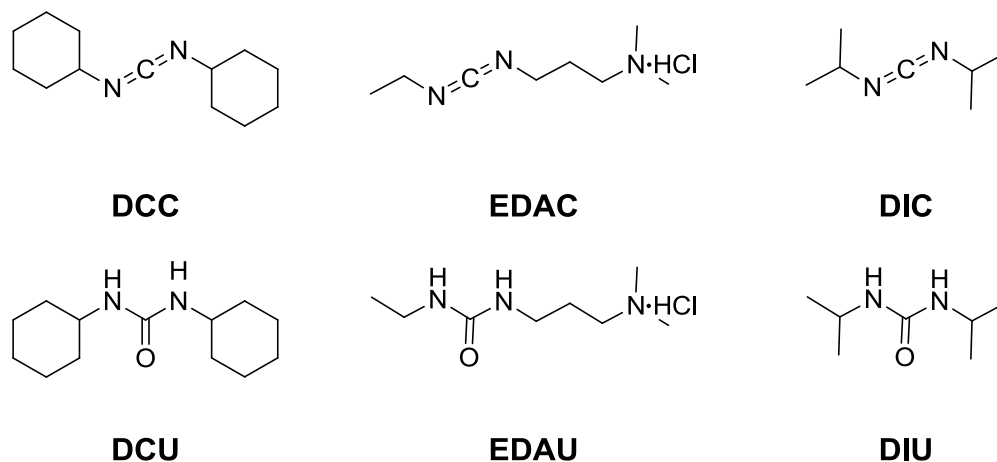
La acilación del grupo amino de los ésteres de valina **65a** e isoleucina **65b** se realizó por el método de la carbodiimida (Fig. 34). Este método implica el uso de una carbodiimida como agente acoplante que reacciona con el grupo carboxilo

para convertir el grupo hidroxilo en buen grupo saliente y de esta forma transformar los derivados del ácido benzoico en agentes acilantes.



**Figura 33.** Condiciones de reacción de *N*-acilaminoésteres

Las carbodiimidas comerciales más representativas son (Fig. 34): *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC). La DCC es la carbodiimida más barata y empleada como agente acoplante, sin embargo presenta una desventaja que consiste en la formación de DCU que es un subproducto que dificulta la purificación de los productos de reacción por métodos cromatográficos, por lo que la obtención de un producto purificado se vuelve laborioso. El uso de EDAC se ha convertido en una opción alternativa y viable debido a que es soluble en agua y la urea que se forma puede ser eliminada a través de un lavado acuoso.



**Figura 34.** Carbodiimidas comerciales y sus subproductos

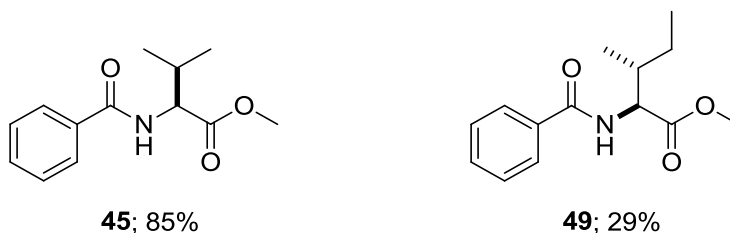
A través del uso de EDAC se efectuó la síntesis de *N*-acilaminoésteres con rendimientos desde el 29% hasta el 86% (Tabla 6).

**Tabla 6.** Rendimientos obtenidos de *N*-acilaminoésteres sintetizados

Compuesto	R1	R2	Rend. (%)	r.f.	p.f. (°C)
<b>45</b>	fenil	<i>isopropil</i>	85	0.3 <sup>a</sup>	110.9-111.4
<b>46</b>	3-metoxifenil	<i>isopropil</i>	75	0.4 <sup>a</sup>	80.9-81.5
<b>47</b>	3,4-dimetoxifenil	<i>isopropil</i>	75	0.3 <sup>c</sup>	90.5-91
<b>48</b>	4-hidroxifenil	<i>isopropil</i>	86	0.3 <sup>b</sup>	111.1-112.7
<b>49</b>	fenil	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil	29	0.3 <sup>a</sup>	90.4-91.5

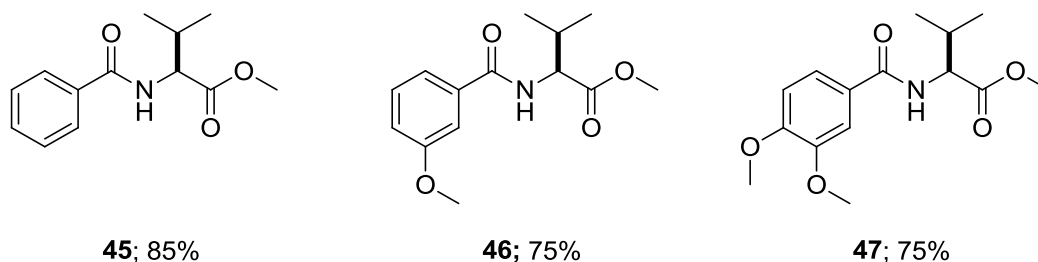
<sup>a</sup> Hexano:AcOEt (8:2) <sup>b</sup> Hexano:AcOEt (1:1) <sup>c</sup> Hexano: AcOEt (6:4)

La diferencia en el rendimiento entre los compuestos **45** y **49** (85% y 29% respectivamente, Fig. 35), se puede atribuir a un efecto estérico generado por el aumento de un carbono más en la cadena lateral del derivado de isoleucina **49** respecto al derivado de valina **45**.



**Figura 35.** Rendimientos de los compuestos  $\beta$ -ramificados **45** y **49**

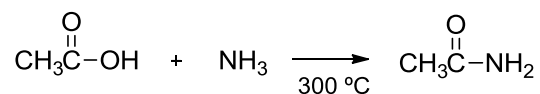
Al comparar los rendimientos del compuesto **45** contra **46** (85% vs 75%) y **47** (85% vs 75%) se observa que la sustitución del anillo por grupos electrodonadores como el metoxi produce una disminución del rendimiento frente al compuesto que no tiene sustitución (Fig. 36), este rendimiento puede estar influenciado por las diferencias en los efectos electrónicos (resonancia y efecto inductivo) que presenta el anillo aromático sustituido (*m*-sustituido y *m,p*-disustituido) respecto al no sustituido (fenilo) que afecta el carácter electrofílico del grupo carbonilo en el intermediario activado.



**Figura 36.** Comparación estructural de los compuestos **45**, **46** y **47**

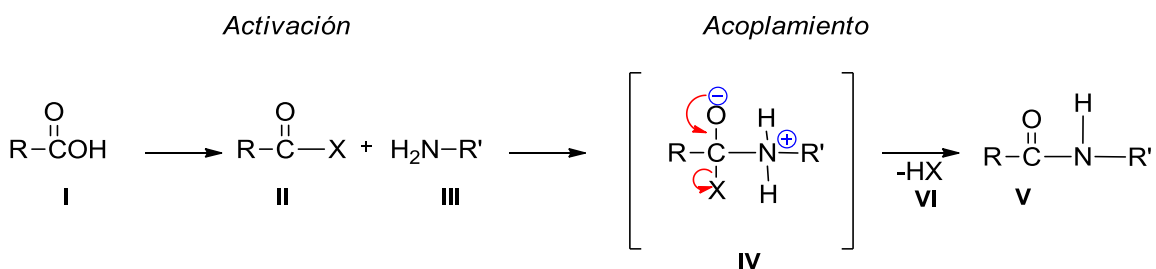
### Mecanismo de reacción de ésteres benzoilaminométicos (45-49)

Los ácidos carboxílicos reaccionan con las aminas a elevadas temperaturas formando amidas (Fig. 37). Sin embargo, estas condiciones son drásticas debido a la labilidad de muchas moléculas, por lo que se han establecido procedimientos que permiten la obtención de este grupo funcional en condiciones de reacción más favorables. Estos métodos comprenden dos pasos (Esq. 1): 1) la activación del grupo carboxilo y 2) el acoplamiento entre el grupo carboxilo activado y un grupo amino libre.



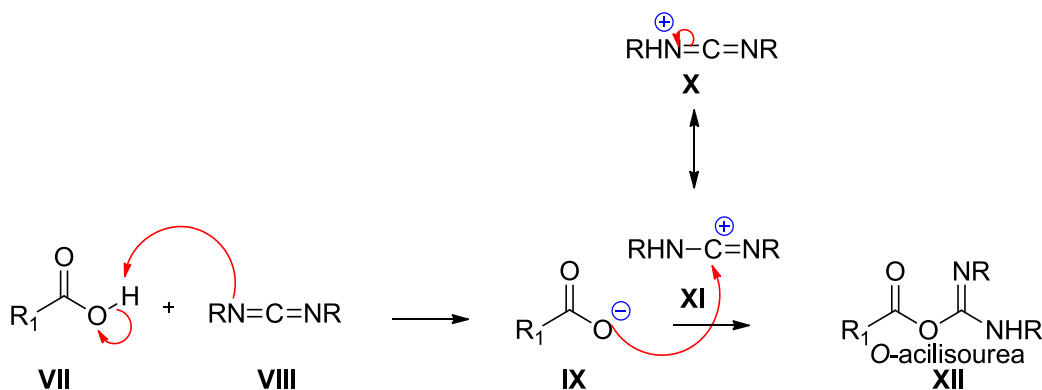
**Figura 37.** Síntesis de la acetamida

La activación del grupo carboxilo es necesaria debido a que el hidroxilo no es un buen grupo saliente (Esq. 1), para esto se lleva a cabo la activación del grupo carboxilo (C-activación), donde el grupo saliente es un átomo o un grupo electroattractor que proporciona al átomo de carbono del grupo carboxilo la suficiente electrofilicidad para ser atacado nucleofílicamente por una especie rica en electrones.



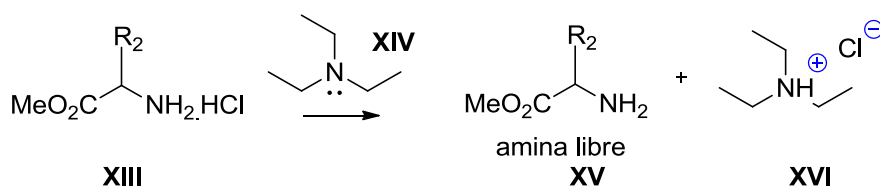
**Esquema 1.** Formación del enlace amida

Para la síntesis de los *N*-acilaminoésteres se utilizó el método de la carbodiimida, el cual inicia con la activación *in situ* del ácido carboxílico **VII** que reacciona con EDAC **VIII** para formar la *O*-acilisourea **XII** (Esq. 2), el cual es un intermediario con el grupo carbonilo susceptible de ser atacado por algún nucleófilo.



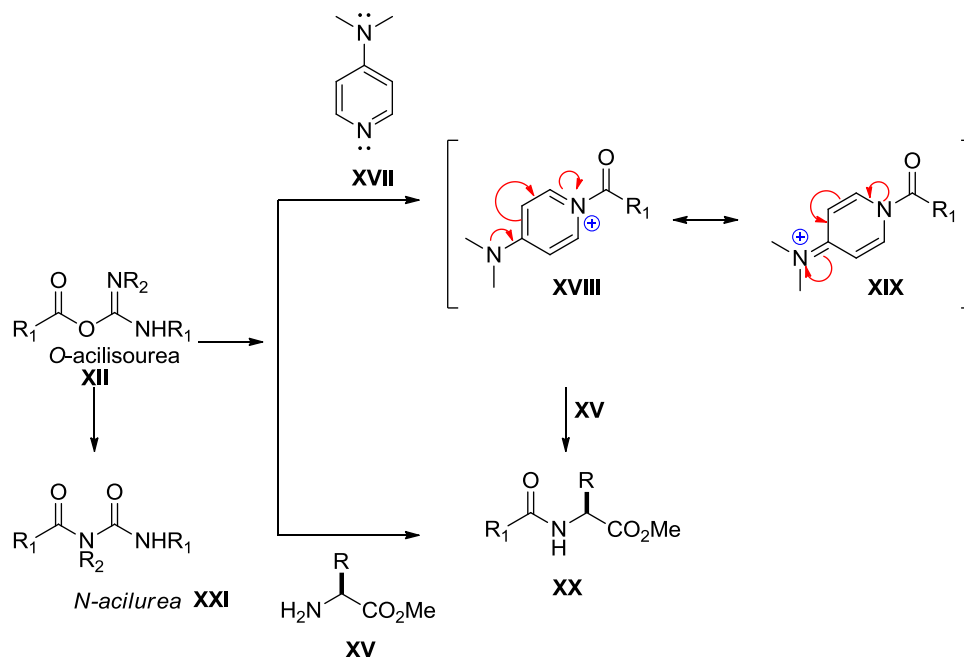
**Esquema 2.** Formación de la *O*-acilisourea

El  $\alpha$ -aminometiléster se encuentra como clorhidrato **XIII**, de esta forma no es nucleofílico por lo que se agrega TEA **XIV**, que es una base orgánica la cual reacciona con el clorhidrato y libera la amina **XV** (Fig. 38).



**Figura 38.** Formación de la amina libre

La amina libre **XV** es una especie rica en electrones por lo cual puede hacer el ataque nucleofílico al intermediario *O*-acilisourea **XII** y así producir el respectivo enlace amida. Para acelerar la reacción se utiliza DMAP **XVII** como catalizador con el cual se forma el intermediario acilpiridinio **XVIII**, este precursor es más activo y con mayor carácter electrofílico que la *O*-acilisourea **XII**. El grupo amino libre puede efectuar el ataque sobre la *O*-acilisourea **XII** o el acilpiridinio **XVIII**, para formar el enlace amida y conducir a la obtención de los compuestos *N*-acilaminoésteres **XX** (Esq. 3). El intermediario **XII** contiene un átomo de nitrógeno básico próximo al grupo carbonilo activado, este puede actuar como nucleófilo produciendo un rearrreglo que genera la *N*-acilurea **XXI**, la cual es una forma estable del ácido; esta reacción es irreversible y consume materia prima inicial sin generar el enlace amida.



**Esquema 3.** Mecanismo para formar el enlace amida por el método de la carbodiimida

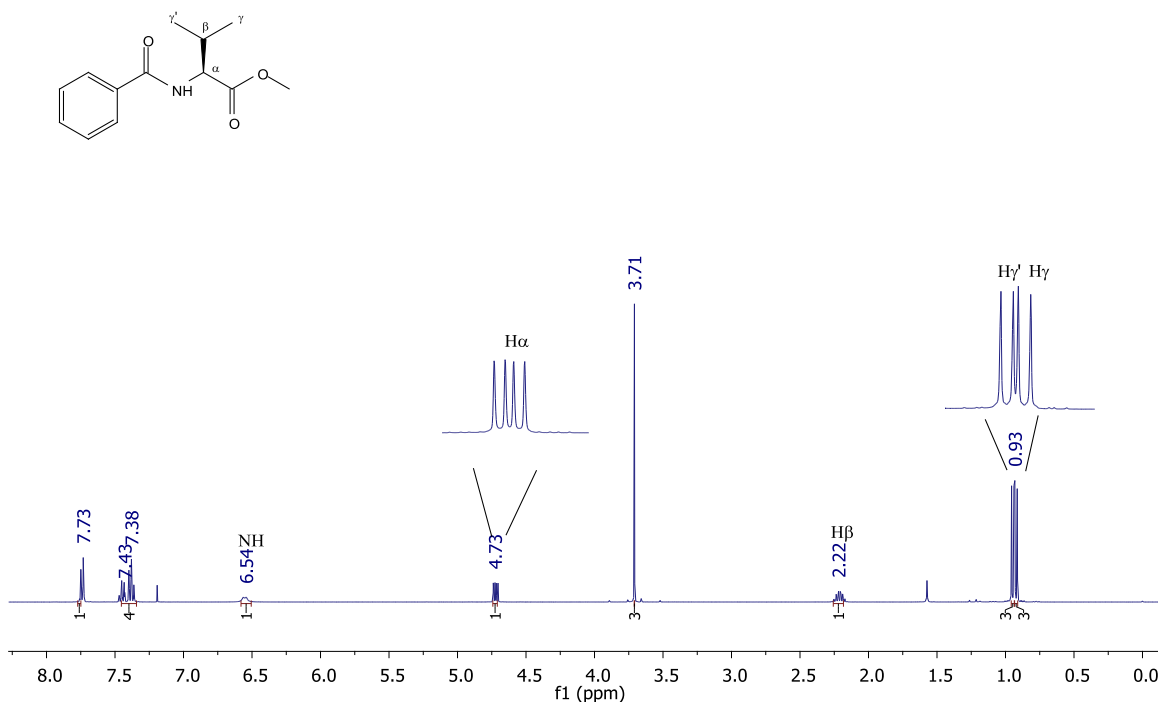
A continuación se describen las caracterizaciones por RMN de los ésteres *N*-benzoilaminometílicos sintetizados:

## 7.1 Análisis de RMN de ésteres benzoilaminométicos

Una vez que los compuestos se sintetizaron y purificaron, se procedió a su caracterización mediante técnicas espectroscópicas y a la medición de su punto de fusión. Si bien se utilizaron la espectrometría de infrarrojo, RMN y masas, en esta discusión se enfatiza la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN) debido a que es la herramienta más poderosa en la elucidación de moléculas orgánicas.

### (S)-2-benzamido-3-metilbutanoato de metilo (**45**)

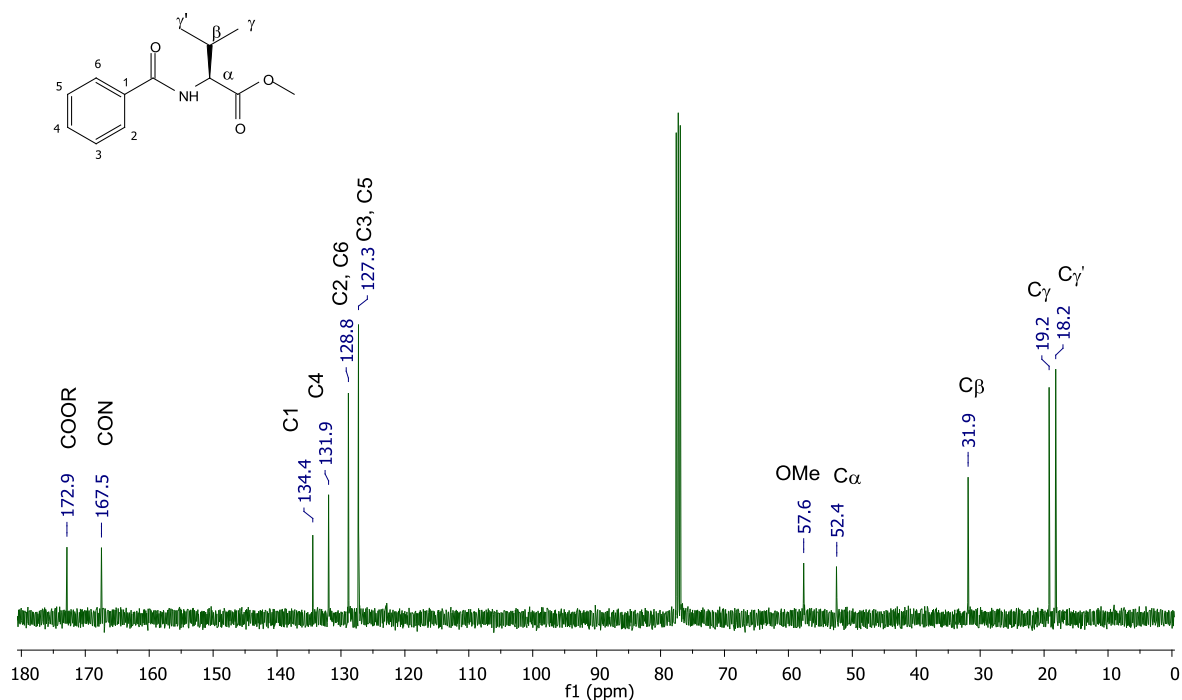
El compuesto **45** se obtuvo a partir de la reacción del correspondiente  $\alpha$ -aminoéster y el ácido benzoico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , usando EDAC como agente acoplante con un rendimiento del 85% después de su purificación por cromatografía flash.



**Espectro 1.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **45**

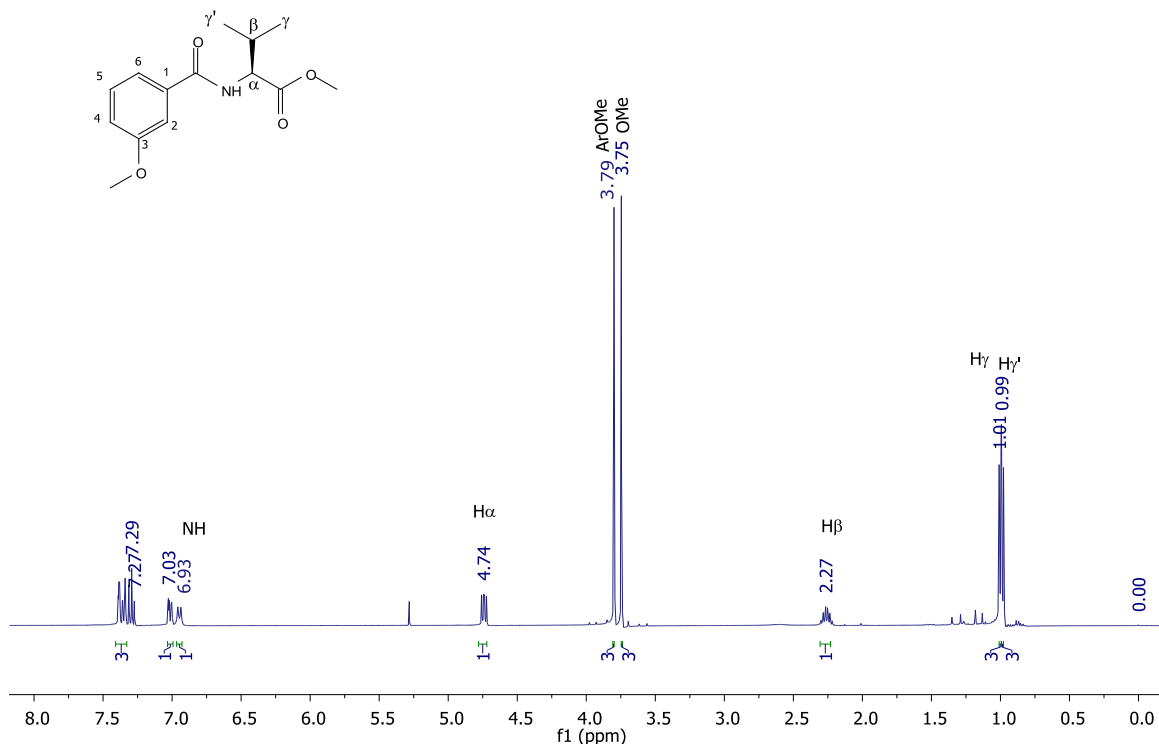
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto **45** se observan las señales de los protones aromáticos en 7.73–7.38 ppm, estas señales integran para 5 protones y presentan un patrón característico para un anillo aromático monosustituido. En

6.54 ppm, se encuentra una señal doble ancha que integra para un protón. El desplazamiento químico, la forma de la señal y su desdoblamiento permitieron asignar esta señal al protón de la amida ( $J_{\text{NH-H}\alpha}=8.7$  Hz). Para confirmar lo anterior, se realizó el experimento HSQC (correlaciones directas carbono-protón) y no se observa ninguna correlación de la señal en 6.54 ppm con ningún carbono. En 4.73 ppm, se encuentra una señal doble de dobles que integra para un protón, cuyas constantes de acoplamiento son de 8.7 y 4.9 Hz ( $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ ,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ , respectivamente). La constante de 8.7 Hz es idéntica a la observada en la señal del protón de la amida, se sabe que cuando dos protones vecinales  $H_a$  y  $H_b$  se acoplan, las constantes de acoplamiento para ambas señales son iguales ( $J_{ab}=J_{ba}$ ), es decir, la señal en 4.73 ppm corresponde al  $H\alpha$ . También es posible distinguir el grupo isopropilo en el espectro de  $^1\text{H}$ , en 2.22 ppm se encuentra la señal del metino como una señal doble de heptuplete debido a su acoplamiento con los protones  $\alpha$  y  $\gamma$ ,  $\gamma'$  (0.93, 0.95 ppm) que se observan como señales dobles que integran para tres protones cada una. Si bien, se esperaba ver una sola señal para ambos metilos del isopropilo, al observar las dos señales indica que hay efecto por el centro estereogénico del aminoácido.

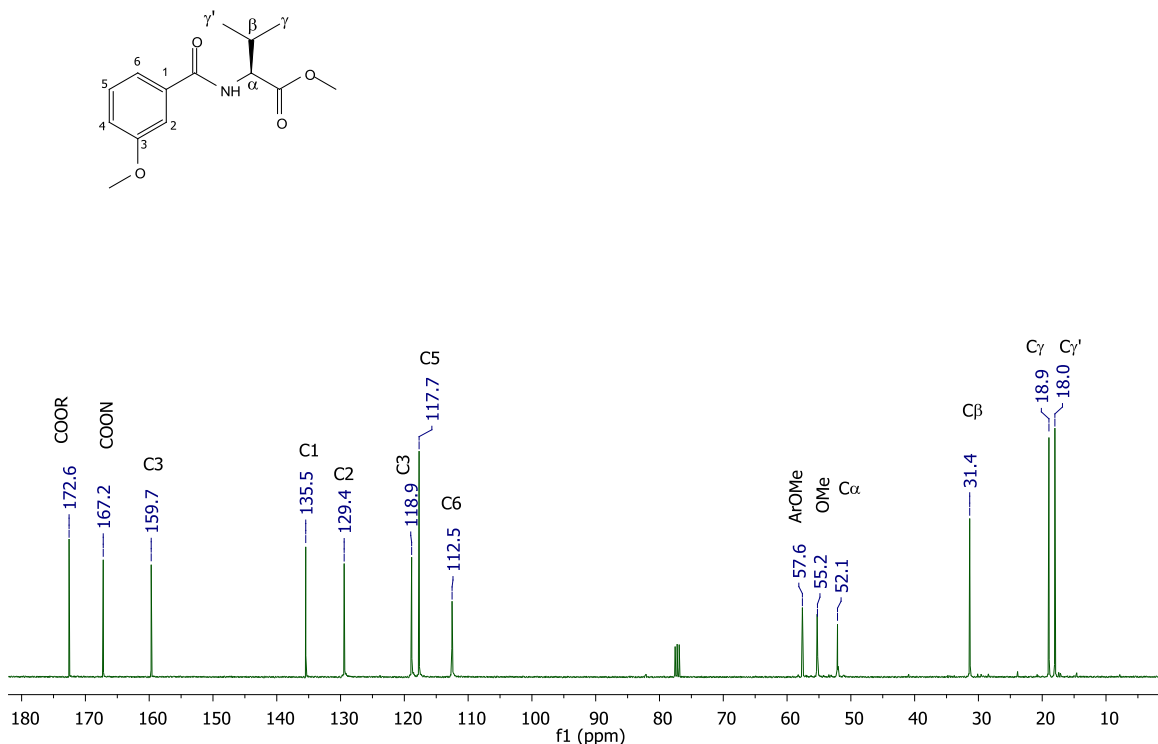


**Espectro 2.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **45**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan 11 señales de carbonos. Las señales en 172.9 y 167.5 ppm corresponden a los carbonilos del ácido y de la amida, respectivamente. Se observan cuatro señales para el grupo fenilo a campos bajos; 134.4, 131.9, 128.8 y 127.3 ppm, la primera señal corresponde al carbono *ipso*, la segunda pertenece al C4, la señal en 128.8 ppm corresponde a los carbonos C2 y C6 y por último la señal que corresponde a los carbonos C3 y C5 en 127.3 ppm. El desplazamiento químico en 57.6 ppm corresponde al carbono base oxígeno del éster, mientras que la cadena alifática del aminoácido tiene desplazamientos característicos en, 52.4 ( $\text{C}\alpha$ ), 31.9 ( $\text{C}\beta$ ), 19.2 y 18.2 ppm ( $\text{C}\gamma$  y  $\text{C}\gamma'$ ), respectivamente.

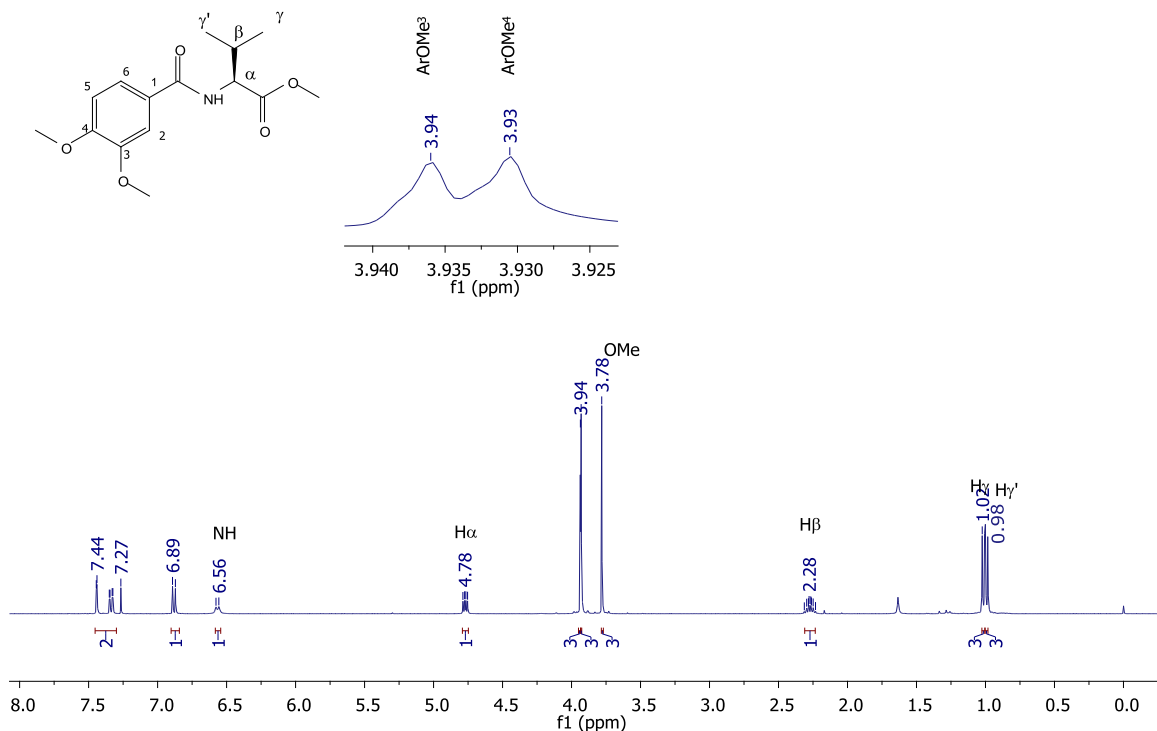
**(S)-2-(4-metoxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (46)****Espectro 3.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **46**

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **46**, existen 9 señales que integran para 20 protones, en la región aromática se observan tres señales múltiples que integran para 3 protones (7.40-7.27 ppm) y en 7.03 ppm se observa una señal *dd* que corresponde al protón H2. La señal doble en 6.93 ppm corresponde al protón de la amida y correlaciona con el H $\alpha$  ( $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.7 Hz). La señal en 4.74 ppm se asignó a H $\alpha$  y se acopla con una señal *dh* en 2.27 ppm, que corresponde a H $\beta$  ( $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =5.4 Hz). El grupo isopropilo del aminoácido presenta dos tipos de protones  $\gamma$  y  $\gamma'$  con desplazamientos de 0.99 y 1.01 ppm. En 3.79 y 3.75 ppm absorben los protones de los metilos base oxígeno, el primero corresponde al sustituyente metoxi del anillo aromático y el segundo corresponde a los protones del metilo del éster.



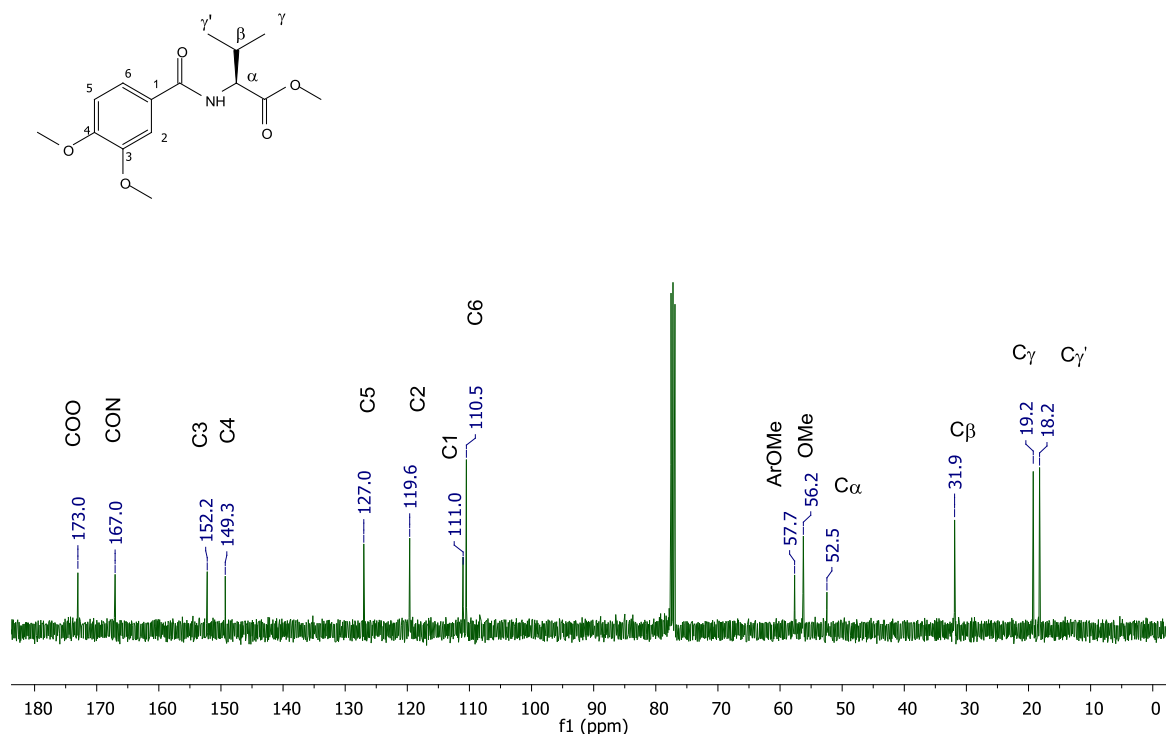
**Espectro 4.** RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **46**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **46** se aprecian 14 señales, la señal en 172.6 ppm pertenece al carbonilo del éster y en 167.2 ppm se observa la señal del carbonilo de la amida. Los desplazamientos de los carbonos aromáticos son; 159.7 ppm para el C3, el cual tiene el sustituyente metoxi en el anillo aromático; en 135.5 ppm está la señal que corresponde al carbono *ipso*; en 129.4 ppm aparece la señal que corresponde al C2, en 118.9 ppm se observa la señal del C4; en 117.7 ppm se observa la señal correspondiente al C5 y en 112.5 ppm esta la señal del C6. En 57.6 ppm está la señal que pertenece al carbono base oxígeno del metoxilo, en 55.2 ppm se observa la señal que corresponde al metilo del éster y la señal en 52.1 ppm se asignó al  $\text{C}\alpha$ , la señal en 31.4 ppm pertenece al  $\text{C}\beta$ , en 18.9 y 18.0 ppm están los carbonos  $\gamma$  y  $\gamma'$  respectivamente

**(S)-2-(3,4-dimetoxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (47)****Espectro 5.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **47**

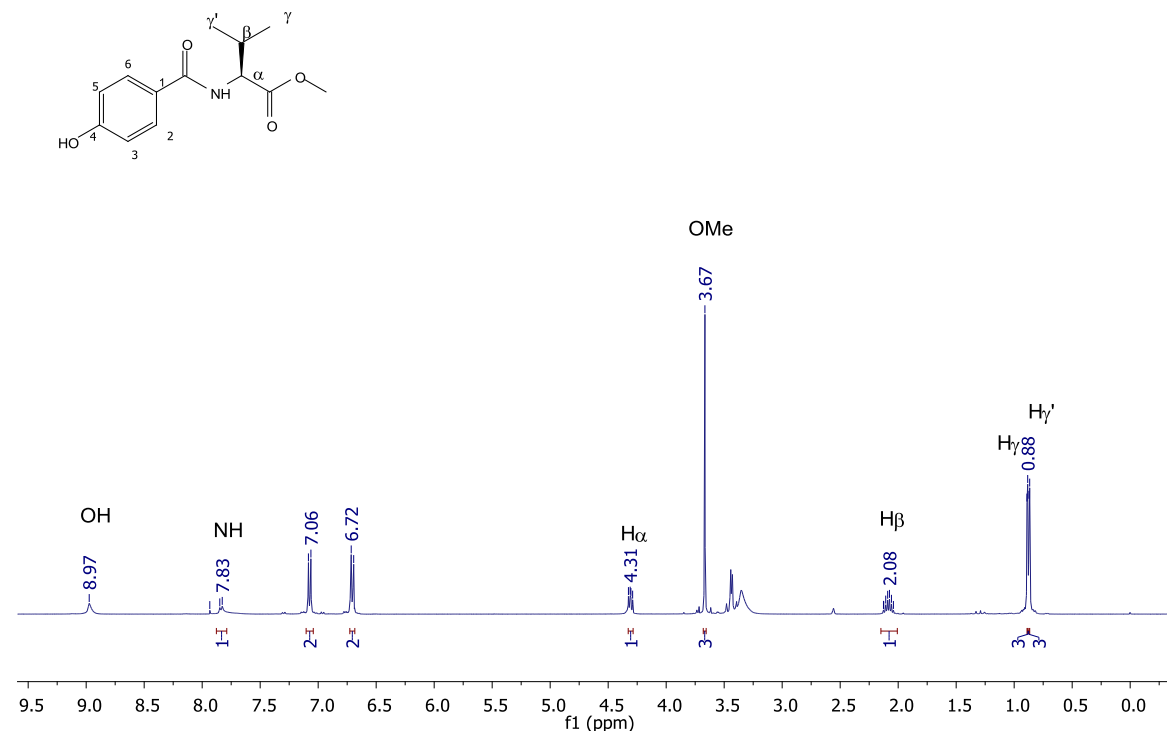
En el espectro RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **47** se observan 9 señales que integran para 21 protones. Los desplazamientos químicos entre 7.44-6.89 ppm corresponden a las señales de los protones aromáticos. La multiplicidad observada para las señales corrobora el sistema aromático 1,3,4-trisustituido; 7.44 ppm (*d*), 7.38 ppm (*dd*) y 6.89 (*d*). Las señales que corresponden al aminoácido inician con una señal doble en 6.56 ppm que corresponde al hidrógeno del grupo amida y se acopla con el H $\alpha$  ( $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.3 Hz). En 4.78 ppm se observa una *dd* que se asignó a H $\alpha$ , la cual muestra un acoplamiento con una señal *dh* en 2.28 ppm correspondiente a H $\beta$  ( $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =5.0 Hz). Los metilos del grupo isopropilo se acoplan con H $\beta$  mostrando una multiplicidad de *d* ( $J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$ =6.8 Hz) 1.02 y 0.98 ppm (H $\gamma$  y H $\gamma'$ ). Las señales con  $\delta$  3.94 y 3.93 corresponden a los metilos bases de oxígeno

del anillo aromático y la señal simple en 3.78 ppm corresponde al metilo del grupo éster presente en la molécula.

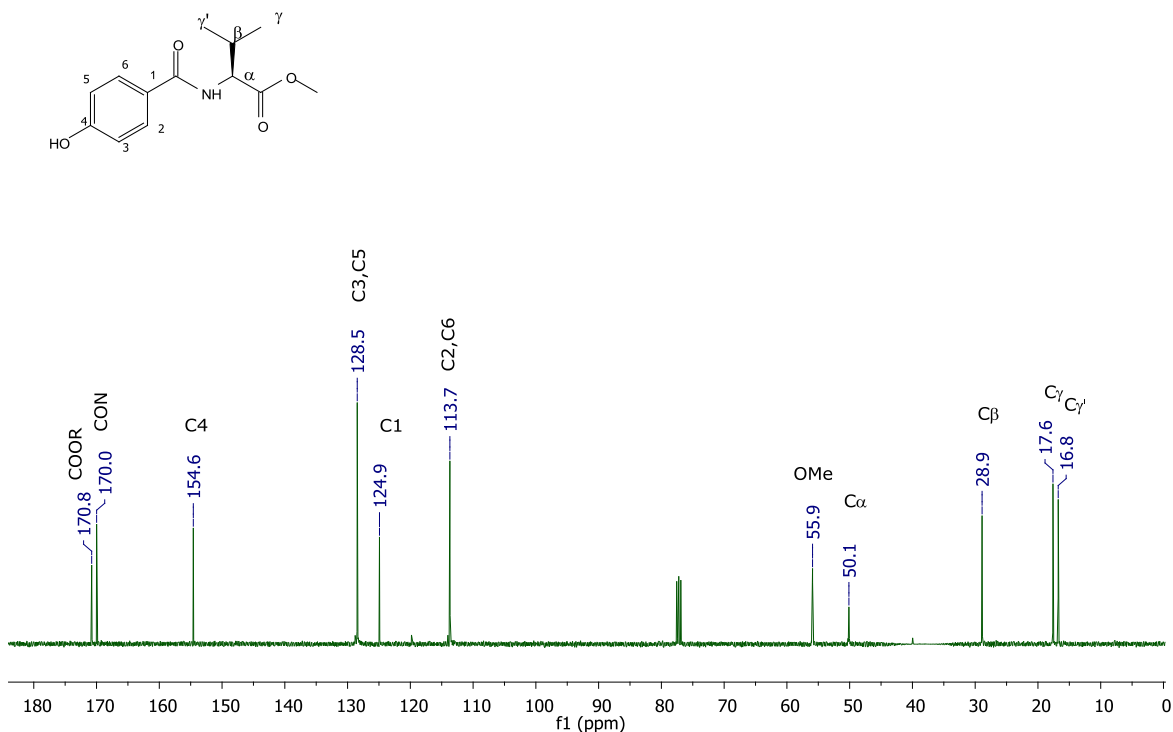


**Espectro 6.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **47**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **47** se aprecian 14 señales. Para el grupo fenilo se observan seis absorciones en 152.2, 149.3, 127.0, 119.6, 111.0 y 110.5 ppm; una señal para cada carbono del sistema aromático. Las señales desplazadas a campos bajos con  $\delta$  152.2 y 149.3 corresponden a los carbonos de los dos grupos metoxi unidos al fenilo. Los desplazamientos químicos en 57.7, 56.3 y 56.2 ppm corresponden a los metoxilos del anillo y al metilo del éster, respectivamente. La cadena hidrocarbonada del aminoácido presenta cuatro señales características;  $\delta$  52.5 (C $\alpha$ ), 31.9 (C $\beta$ ), 19.2 (C $\gamma$ ) y 18.2 (C $\gamma'$ ), mientras que las señales de los grupos carbonilo se encuentran desplazadas a campos bajos (173.0 y 167.0 ppm) siendo el carbono del grupo éster el más desprotegido debido a que el oxígeno presenta un mayor efecto de desprotección (O vs N).

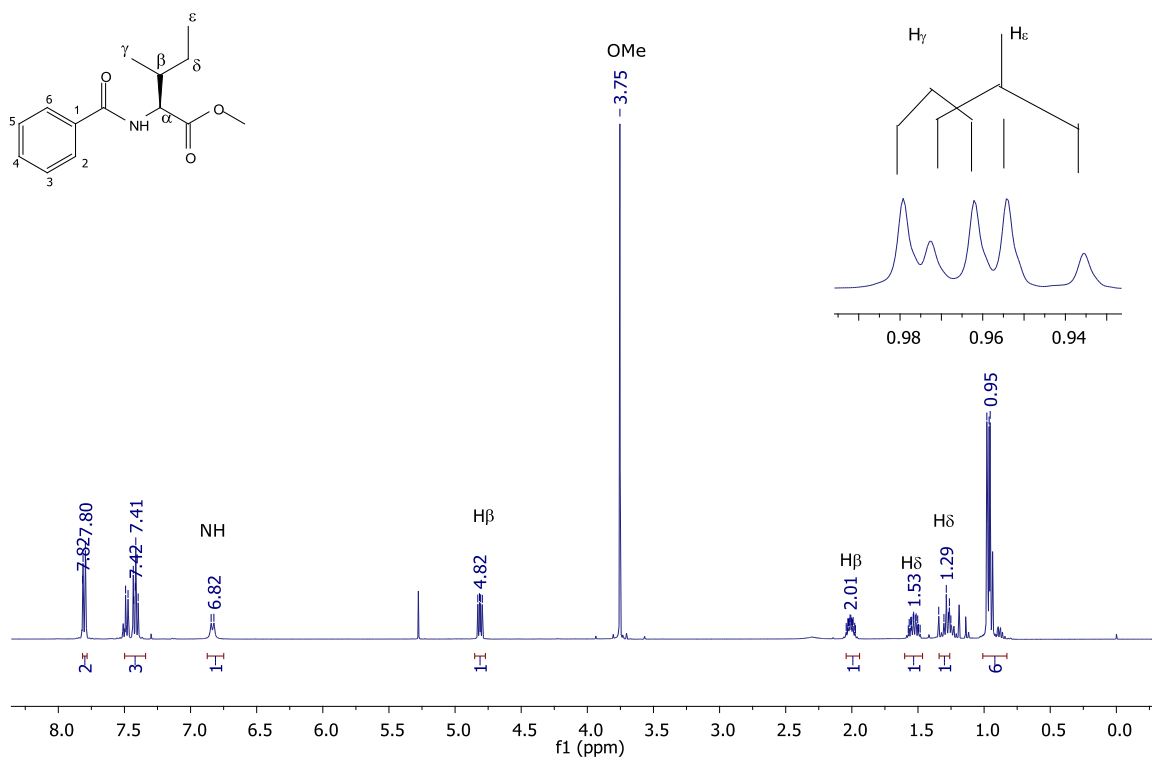
**(S)-2-(4-hidroxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (48)****Espectro 7.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **48**

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **48** se distinguen 8 señales. En 8.97 ppm se observa una señal simple amplia que integra para un protón y corresponde al protón del hidroxilo presente en la molécula, la señal en 7.83 ppm se asignó al protón de la amida. En 7.06 y 6.72 ppm se observan dos señales *dd* correspondientes a los protones aromáticos, este patrón es típico para el tipo de sustitución del fenilo. Las señales en 4.31 y 2.08 ppm es un patrón que se ha observado en los compuestos anteriores y corresponde al H<sub>α</sub> y H<sub>β</sub>, respectivamente. Las señales asignadas a los protones γ y γ' presentan un desplazamiento de 0.89 y 0.88 ppm, y se acoplan con el H<sub>β</sub> ( $J_{H\beta-H\gamma}=6.9$  Hz). Por último la señal singulete en 3.67 ppm corresponde al metilo base oxígeno del éster.

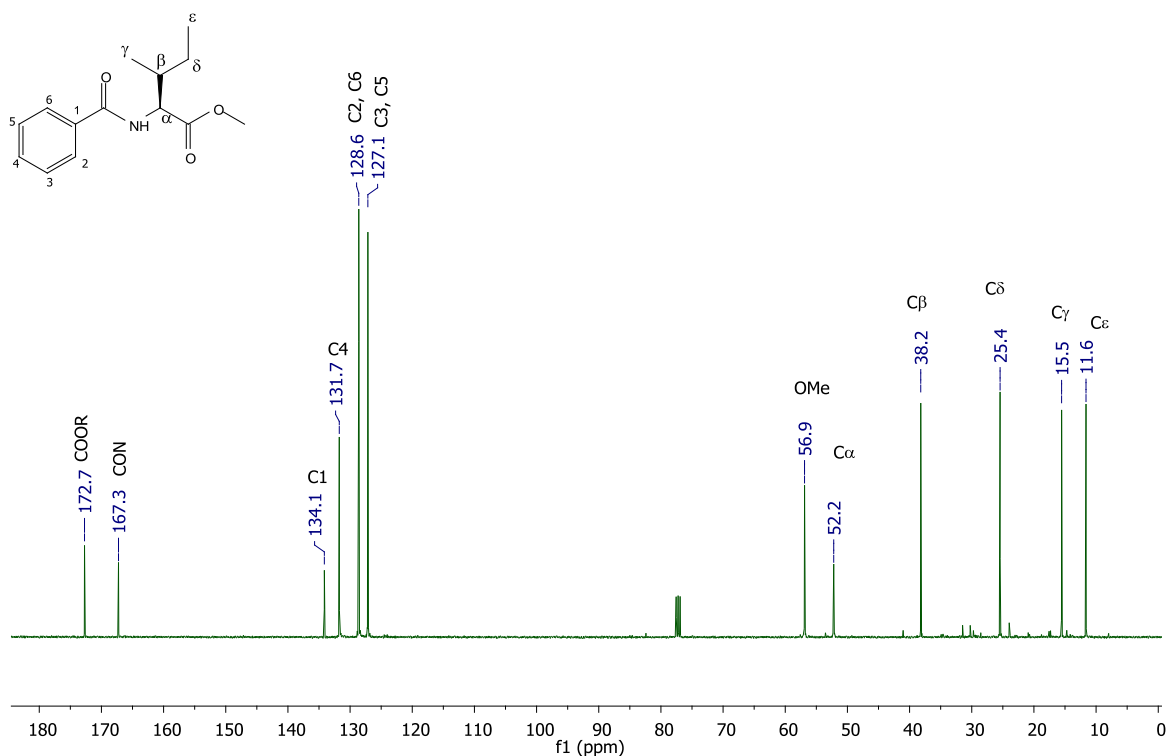


**Espectro 8.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **48**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **48** se observan 12 señales, las señales a campos bajos en 170.8 y 170.0 ppm corresponden a los carbonilos de éster y de la amida, respectivamente. Para los carbonos del sustituyente fenilo, por razones de simetría, solo se observan 4 señales, a campos bajos en 154.6 ppm se desplaza el carbono que tiene al sustituyente hidroxilo; en 128.5 ppm está la señal que se asignó a los carbonos C3 y C5, la señal en 124.9 corresponde al carbono C1; en 113.7 ppm está la señal que corresponde a los carbonos C2 y C6. Siguiendo las señales en el espectro, en 55.9 ppm está la señal que corresponde al carbono de base de oxígeno del éster. Para la parte alifática del aminoácido se observan los desplazamientos convencionales de: 50.1 (C $\alpha$ ), 28.9 (C $\beta$ ), 17.6 y 16.8 ppm (C $\gamma$  y C $\gamma'$ ).

(2S,3S)-2-benzamido-3-metilpentanoato de metilo (**49**)**Espectro 9.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **49**

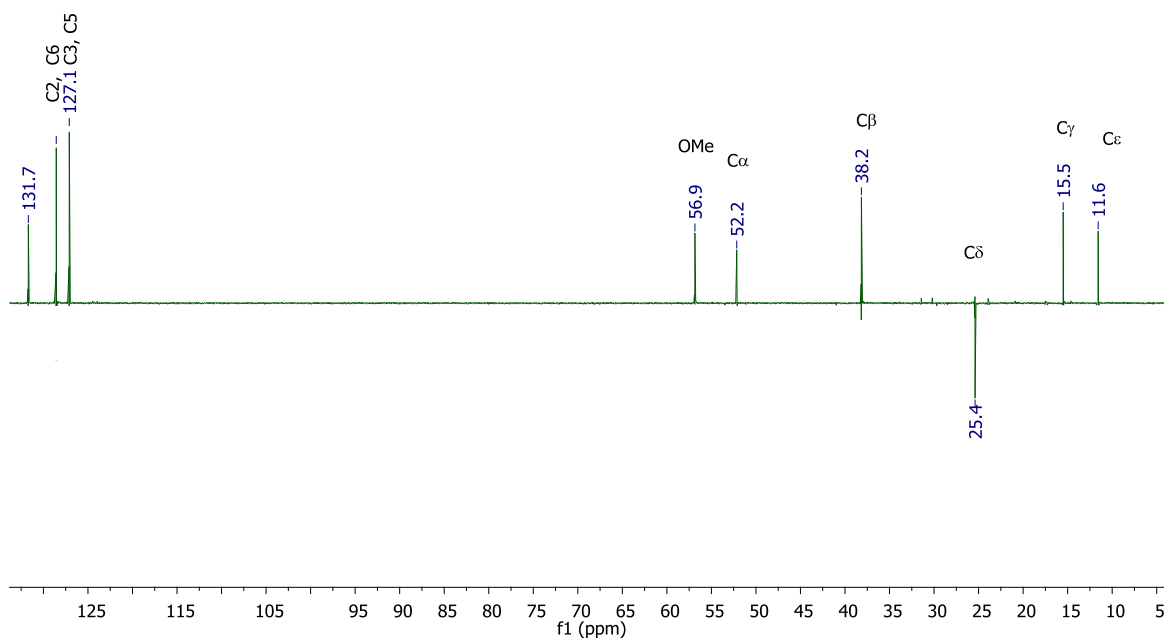
El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **49** muestra 10 señales que integran para 19 protones, el sustituyente aromático monosustituido presenta tres señales con multiplicidad *ddd* cada una (7.82-7.41 ppm) que integra para 5 protones. En 6.82 ppm se observa la señal del protón de la amida (-NH) como una señal *d* que se acopla con el H<sub>α</sub> ( $J_{\text{NH-H}\alpha}$  = 8.3 Hz), el cual tiene un desplazamiento de 4.82 ppm y se acopla con el H<sub>β</sub> que tiene un desplazamiento de 2.01 ppm y una multiplicidad de multiplete ya que también se acopla con los H<sub>γ</sub> y H<sub>δ</sub>. Los protones H<sub>δ</sub> son diasterotópicos y presentan un desplazamiento de 1.53 y 1.29 ppm, cada señal integra para un protón. Las señales en 0.97 ppm y 0.95 se asignaron a H<sub>γ</sub> (*d*) y H<sub>ε</sub> (*t*), respectivamente.



**Espectro 10.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **49**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **49** se observan 12 señales de carbonos, en 172.7 y 167.3 ppm se observan las señales de los carbonilos, la primera señal corresponde al carbonilo del éster y la segunda a la amida, mientras que la señal en 56.9 ppm pertenece al metoxilo del éster. En la región de los aromáticos hay cuatro señales diferentes debido a la monosustitución en el anillo aromático, la señal en 134.1 ppm pertenece al carbono *ipso* del anillo y esto se corrobora con el experimento DEPT. La señal en 131.7 ppm pertenece al C4, en 128.6 ppm se observa la señal de los C2 y C6, mientras que la señal en 127.1 ppm pertenece a los carbonos C3 y C5. La señal del C $\alpha$  del aminoácido se observa en 52.2 ppm; mientras las señales asignadas a la cadena lateral corresponden a; 38.2 ppm para la señal del C $\beta$ , 25.4 ppm para el C $\delta$ , el cual se corrobora con el experimento DEPT en donde se observa que la señal con este

desplazamiento químico pertenece a un carbono  $\text{CH}_2$  (Espectro 11), 15.5 ppm para  $\text{C}_\gamma$  y en 11.6 ppm para el  $\text{C}_\epsilon$ .



Espectro 11. DEPT-135 del compuesto 49

### Síntesis de *N*-acilaminoácidos

La síntesis de los *N*-acilaminoácidos se efectuó mediante la reacción del anhídrido benzoico con el aminoácido respectivo en medio ácido (Fig. 39).

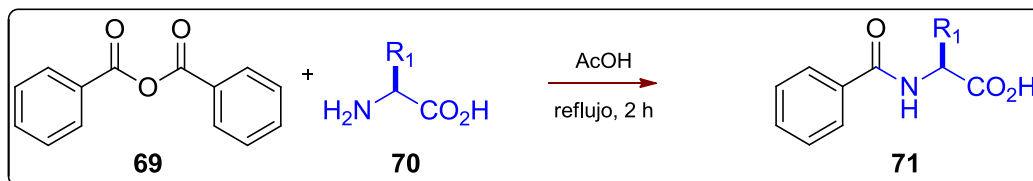


Figura 39. Síntesis de *N*-acilaminoácidos

En la Tabla 7 se muestran los rendimientos obtenidos bajo estas condiciones (compuestos **50-55**), los cuales variaron del 29 al 75%. El bajo rendimiento del compuesto **50** se puede explicar por el impedimento estérico que ejerce la cadena lateral. Por el momento no se observó ninguna tendencia que explique la variación en los rendimientos obtenidos.

Tabla 7. Rendimientos obtenidos de los *N*-acilaminoácidos sintetizados

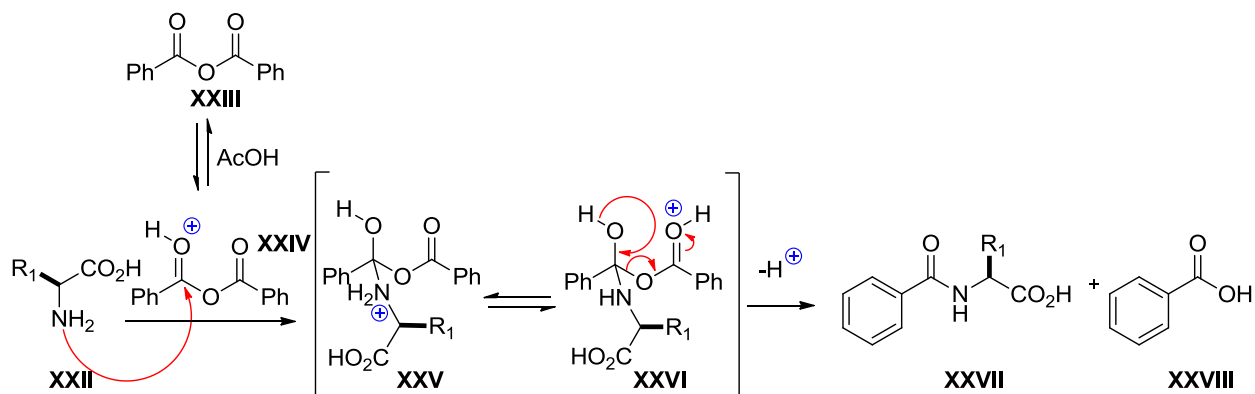
Compuesto	R1	Rendimiento	r.f.	p.f. (°C)
<b>50</b>	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil	31	0.3 <sup>a</sup>	---
<b>51</b>	<i>isobutil</i>	29	0.2 <sup>a</sup>	119-120
<b>52</b>	metil	71	0.2 <sup>a</sup>	121.2-122.7
<b>53</b>	fenil	47	0.3 <sup>a</sup>	141-141.5
<b>54</b>	CH <sub>2</sub> -(3-indolil)	75	0.4 <sup>a</sup>	---
<b>55</b>	<i>isopropil</i>	70	0.3 <sup>b</sup>	127-127.8

<sup>a</sup> Hexano: AcOEt (1:1) <sup>b</sup> Hexano: AcOEt (7:3)

### Mecanismo de reacción para la formación de los benzoilaminoácidos

La reacción inicia con la protonación de uno de los carbonilos del anhídrido benzoico (**XXIII**), debido a las condiciones ácidas del medio; el grupo amino del aminoácido **XXII** efectúa el ataque nucleofílico sobre el carbonilo activado **XXIV** generando el intermediario tetraédrico **XXV** que regenera el grupo carbonilo al

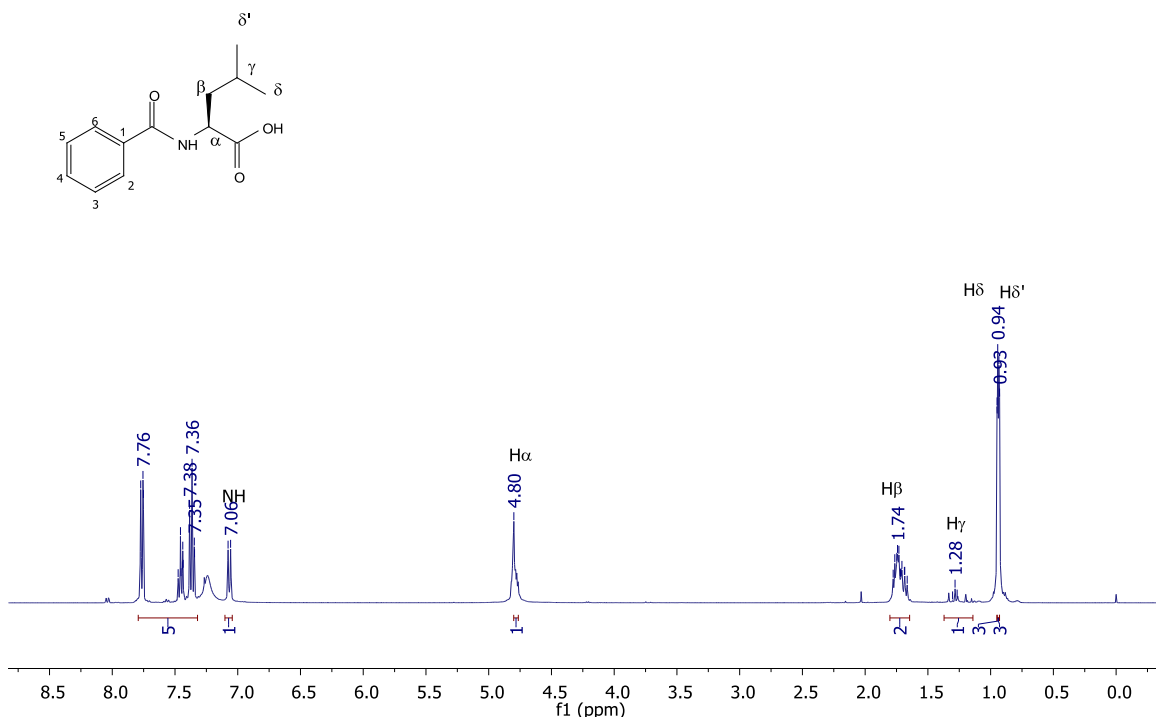
expulsar el ácido benzoico **XXVIII** para formar el respectivo enlace amida **XXVII** (Esq. 4).



**Esquema 4.** Formación del enlace amida mediante el uso de anhídrido benzoico.

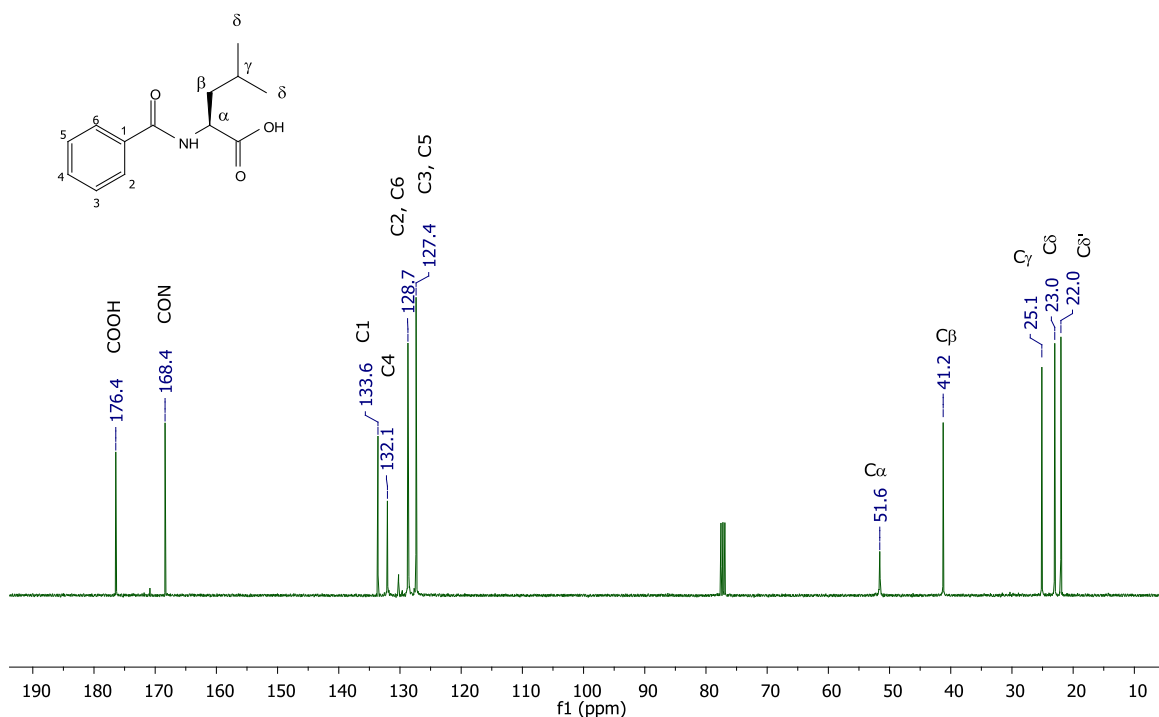
## 7.2 Análisis de RMN de los derivados benzoilaminoácidos

### Ácido (S)-2-benzamido-4-metilpentanoico (**50**)



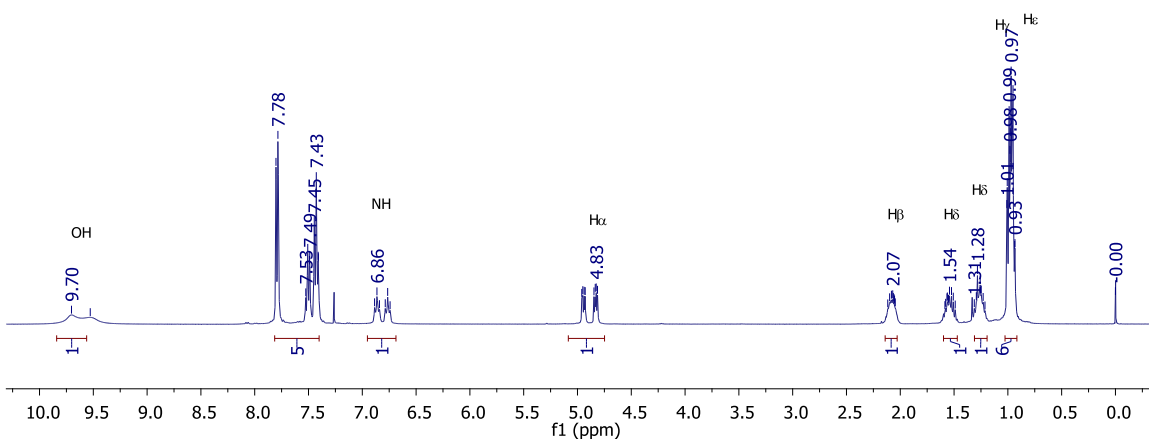
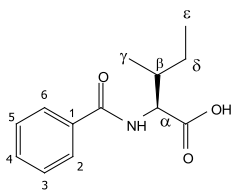
**Espectro 12.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **50**

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **50** se observan 7 señales que integran para 16 protones, en la región aromática (7.76-7.36 ppm) se observan tres señales típicas de un patrón de monosustitución aromática (multiplicidad *ddd*, para cada señal). La absorción en 7.20 ppm corresponde al protón del grupo carboxilo, mientras que en 7.06 ppm se observa la señal del protón de la amida que se acopla con el H<sub>α</sub> ( $J_{\text{NH-H}\alpha}=8.6$  Hz) el cual tiene un desplazamiento en 4.80 ppm. En 1.74 ppm aparece la señal asignada a H<sub>β</sub>, en 1.28 ppm se observa la señal de H<sub>γ</sub> y en 0.93 y 0.94 ppm se distinguen las señales *d* correspondientes a los metilos.

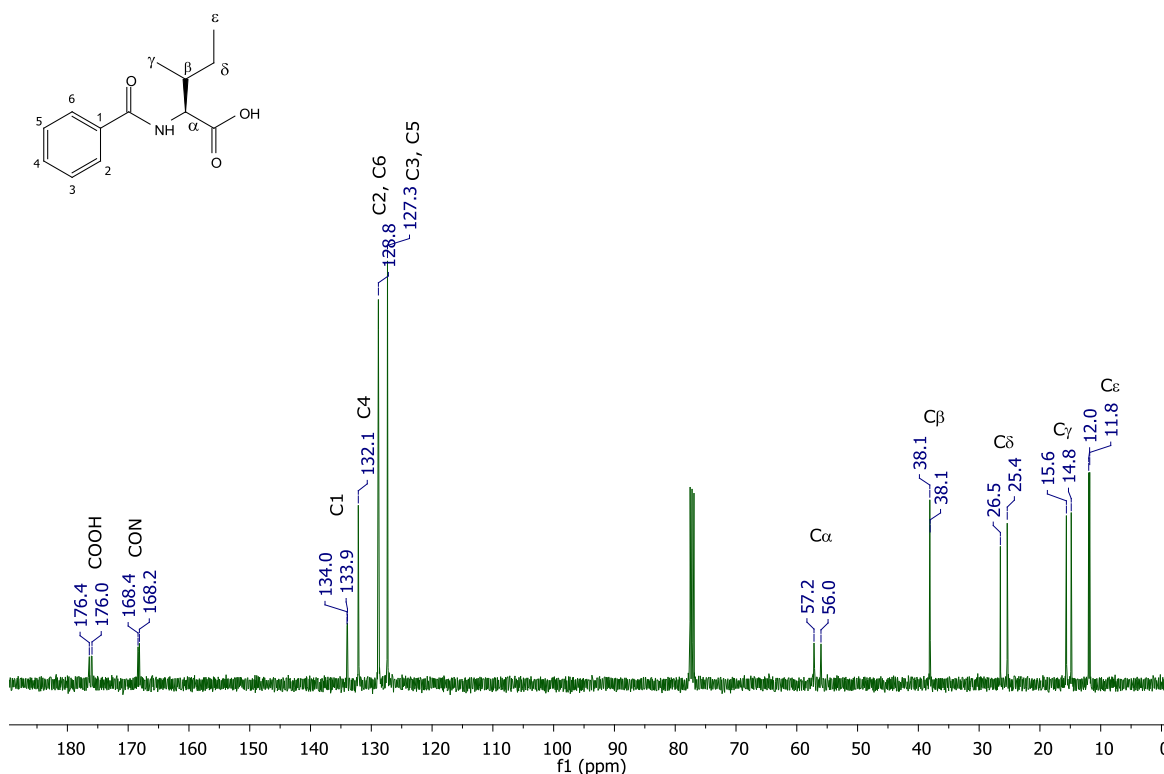


**Espectro 13.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **50**

En el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **50** se observan 12 señales de carbonos, en 176.4 y 168.4 ppm están la señales del carbonilo del carboxilo y de la amida respectivamente. En la región de los aromáticos hay cuatro señales distintas (133.6, 132.1, 128.7 y 127.4 ppm), la primera corresponde al carbono *ipso* y las otras tres señales infieren un patrón de monosustitución. Para el constituyente hidrocarbonado del aminoácido, los desplazamientos son; en 51.6 ppm está la señal del  $\text{C}\alpha$  y en 41.2 ppm la del  $\text{C}\beta$ , en 25.1 ppm se observa la señal del  $\text{C}\gamma$  y en 23.0 y 22.0 ppm están las señales de los metilos ( $\text{C}\delta$  y  $\text{C}\delta'$ ).

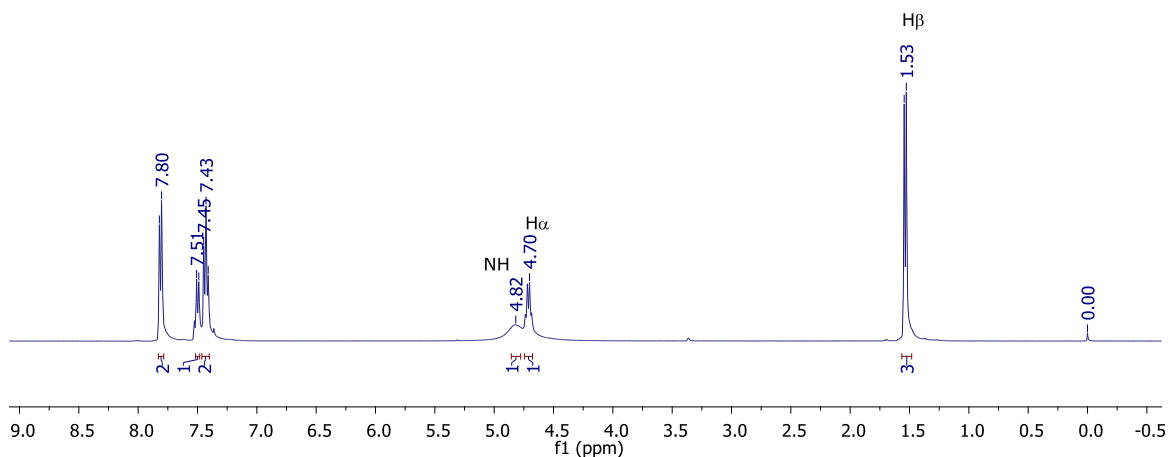
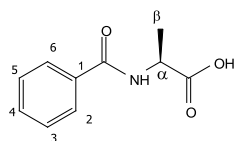
Ácido (2S,3S)-2-benzamido-3-metilpentanoico (**51**)Espectro 14. RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **51**

Para el compuesto **51**, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  muestra 12 señales que integran para 17 protones. En la región de los aromáticos entre 7.78 y 7.43 ppm hay tres señales que integran para 10 protones, lo que sugiere la presencia de dos grupos benzoilos monosustituidos, además se observan dos señales *d* en 6.86 y 6.76 ppm que integran para un protón cada una y pertenecen al protón de la amida ( $J_{\text{NH-H}\alpha}=8.8$  Hz,  $J_{\text{NH-H}\alpha}=8.8$  Hz) que correlacionan con el  $\text{H}\alpha$ , el cual tiene un desplazamiento químico en 4.93 y 4.83 ppm. El protón  $\text{H}\beta$  tiene un desplazamiento químico en 2.07 ppm y un acoplamiento con  $\text{H}\alpha$  ( $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}=3.9$  Hz, 4.8 Hz). Además se observan las señales características de la cadena lateral con los siguientes desplazamientos; 1.54 ( $\text{H}\delta$ ), 1.28 ( $\text{H}\delta$ ) y 1.01-0.93 ppm ( $\text{H}\gamma$ ,  $\text{H}\epsilon$ ).

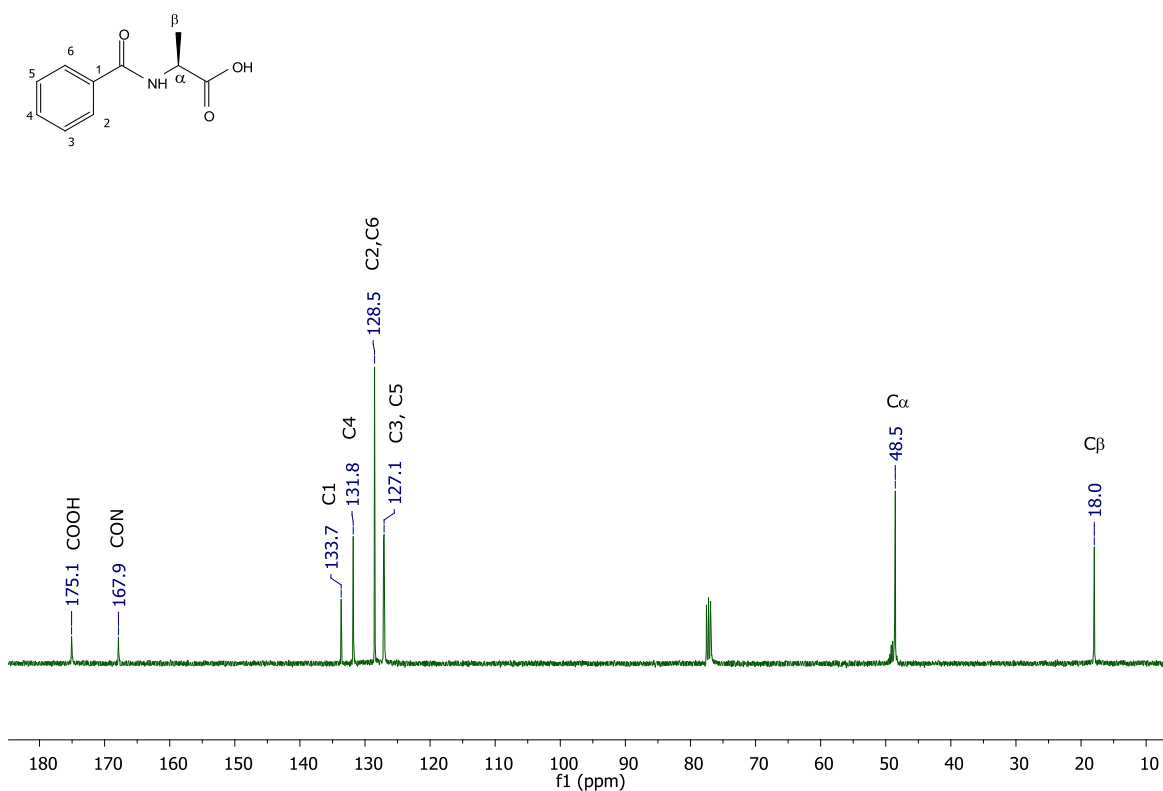


**Espectro 15.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **51**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **51** se observan 11 señales dobles, a excepción de la señal correspondiente a dos carbonos del anillo aromático. En 176.4 y 168.2 ppm se observan las señales de los carbonilos del grupo carboxilo y de la amida, respectivamente; en la región aromática aparecen 4 señales diferentes y se observan dos señales dobles en 134.0 ppm que corresponde al carbono *ipso* y en 127.3 ppm que corresponde al C4, la señal en 132.1 corresponde a los carbonos C2 y C6, en 128.8 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos C3 y C5. En 57.2 ppm se observa la señal del C $\alpha$ . Por último en el espectro se observan las señales características de la cadena lateral (*sec*-butilo); 38.1 ppm (C $\beta$ ), 26.5 ppm (C $\delta$ ), 15.6 ppm (C $\gamma$ ) y 12.0 ppm (C $\epsilon$ ).

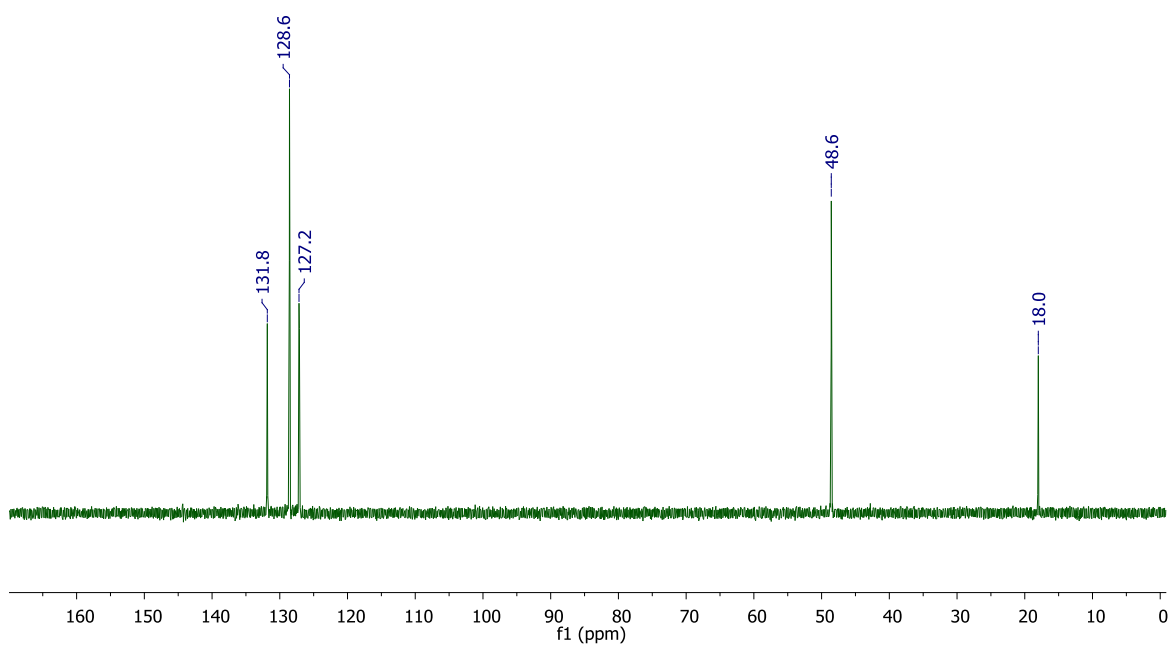
Ácido (S)-2-benzamidopropánico (**52**)**Espectro 16.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **52**

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **52** muestra 6 señales que integran para 10 protones, para el anillo aromático se observan tres señales con un desplazamiento químico entre 7.82 y 7.43 ppm, la multiplicidad observada para ellas (*ddd*) es la esperada para una monosustitución e integra para cinco protones. Las señales del aminoácido se observan en 4.82 ppm en donde una señal singulete amplia que integra para un protón, pertenece al protón de la amida; el  $\text{H}_\alpha$  tiene un desplazamiento químico de 4.70 ppm y se acopla con los protones del  $\text{C}_\beta$  ( $J_{\text{H}_\alpha\text{-H}_\beta}=7.2$  Hz) que tienen un desplazamiento de 1.53 ppm.



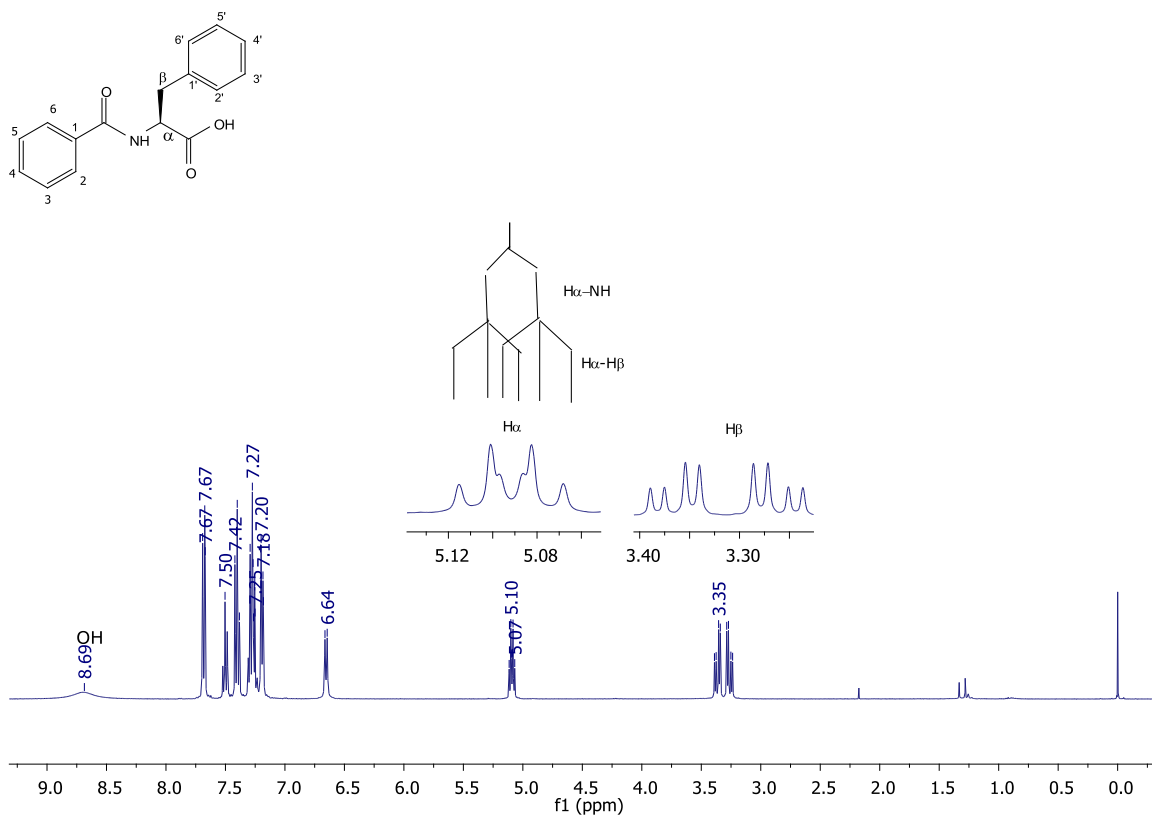
**Espectro 17.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **52**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **52** se observan 8 señales de carbonos, la molécula tiene dos carbonilos diferentes, uno del carboxilo y el carbonilo de la amida con desplazamientos químicos de 175.1 y 167.9 ppm respectivamente. Las señales asignadas al grupo fenilo se distinguen en 133.7, 131.8, 128.5 y 127.1 ppm, el primer pico pertenece al *Cipso* determinada con base al experimento DEPT (Espct. 18), en donde se suprimen las señales de carbonos cuaternarios y está señal no se observa en ese experimento; la segunda señal corresponde al carbono C4, la tercera señal corresponde a los carbonos C2 y C6, la última a los carbonos C3 y C5. Las señales en 48.5 y 18.0 ppm corresponden al  $\text{C}_\alpha$  y al  $\text{C}_\beta$ , respectivamente.



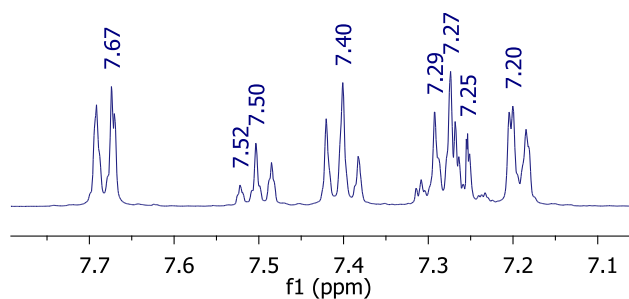
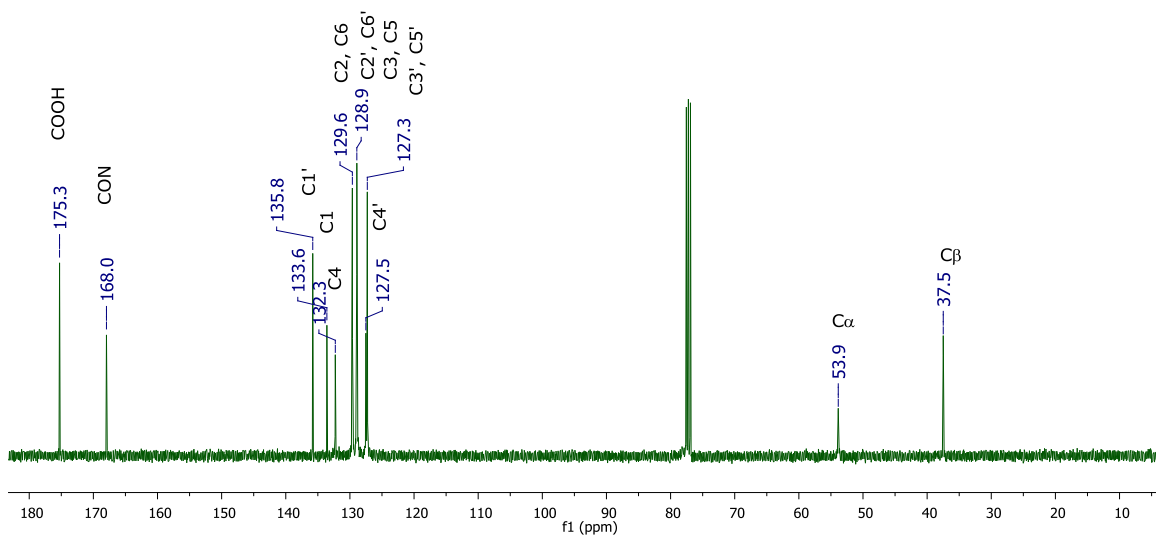
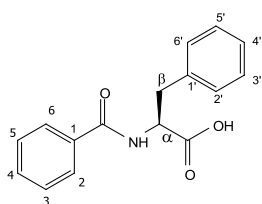
**Espectro 18. DEPT-135 compuesto 52**

### Ácido (S)-2-benzamido-3-fenilpropanoico (**53**)



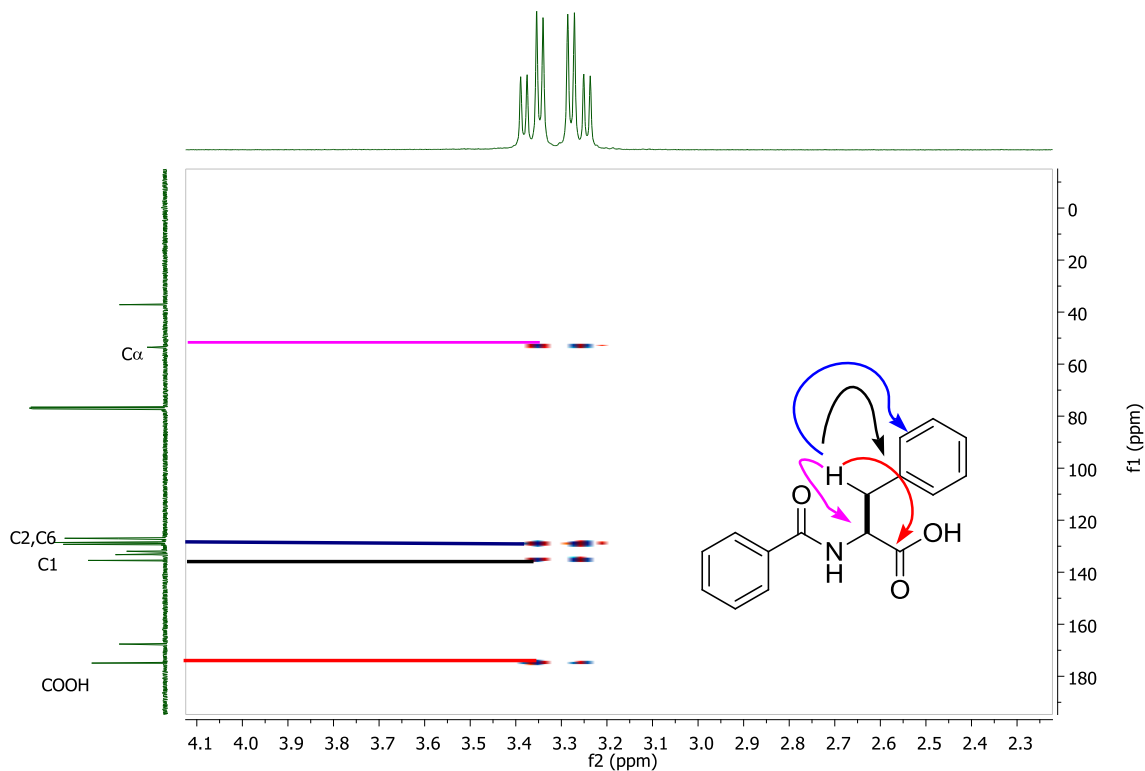
**Espectro 19.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **53**

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **53** se observan 9 señales que integran para 14 protones, la señal singulete amplio que aparece en 8.69 ppm corresponde al protón del ácido carboxílico. En la región de aromáticos 7.72-7.17 ppm (Espct. 20) se observan 5 señales diferentes que integran para 10 hidrógenos. En 6.64 ppm aparece la señal del protón de la amida con una constante de acoplamiento de  $J_{NH-H\alpha}=7.4$  Hz que correlaciona con el H<sub>α</sub> que tiene un desplazamiento de 5.10 ppm. El H<sub>α</sub> se desdobra en una señal doble de triple al acoplarse con los protones vecinos ( $J_{H\alpha-H\beta}=5.7$  Hz); los H<sub>β</sub> son diasterotópicos (3.35 y 3.26 ppm) y tienen una constante de acoplamiento geminal de 14 Hz ( $J_{H\beta a-H\beta b}$ ), esto se corrobora en el experimento de HMBC (Espectro 22) en donde se observa la correlación del H<sub>β</sub> con el H<sub>α</sub>.

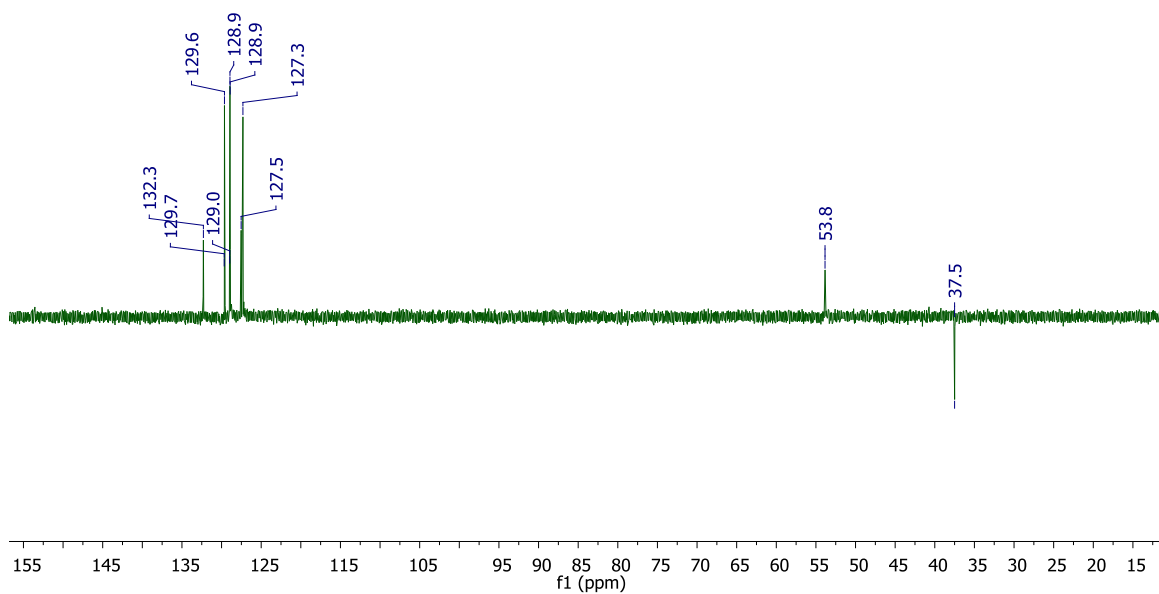
Espectro 20. Región aromática del compuesto **53**Espectro 21. RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **53**

En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **53** se observan 11 señales de carbonos, la señal en 175.3 ppm corresponde al carbonilo del ácido, en 168.0 aparece la señal del carbonilo de la amida. En la región de aromáticos se observan 7 señales diferentes para los carbonos de los dos anillos, en, 135.8 y 133.6 ppm, se encuentran dos picos que se asignaron a los carbonos *ipso* de cada anillo, en

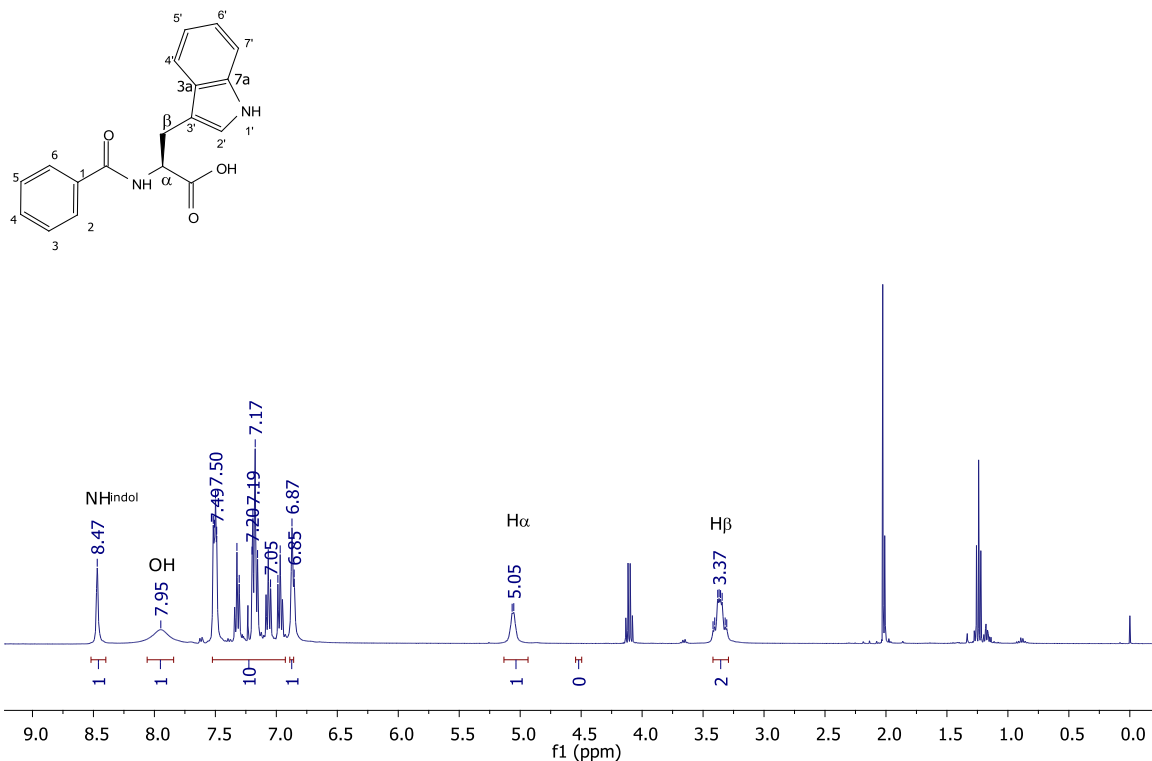
132.3 ppm aparece la señal que pertenece al C4, la señal en 129.6 ppm se asignó a los carbonos C2 y C6, en 128.9 ppm se observa la señal de los carbonos C2' y C6', C3 y C5; la señal en 127.5 ppm se asignó como C4'. Por último, en 127.3 ppm se observan las señales de los carbonos C3' y C5'. En 53.9 ppm se observa el C $\alpha$  y el C $\beta$  en 37.5 ppm.



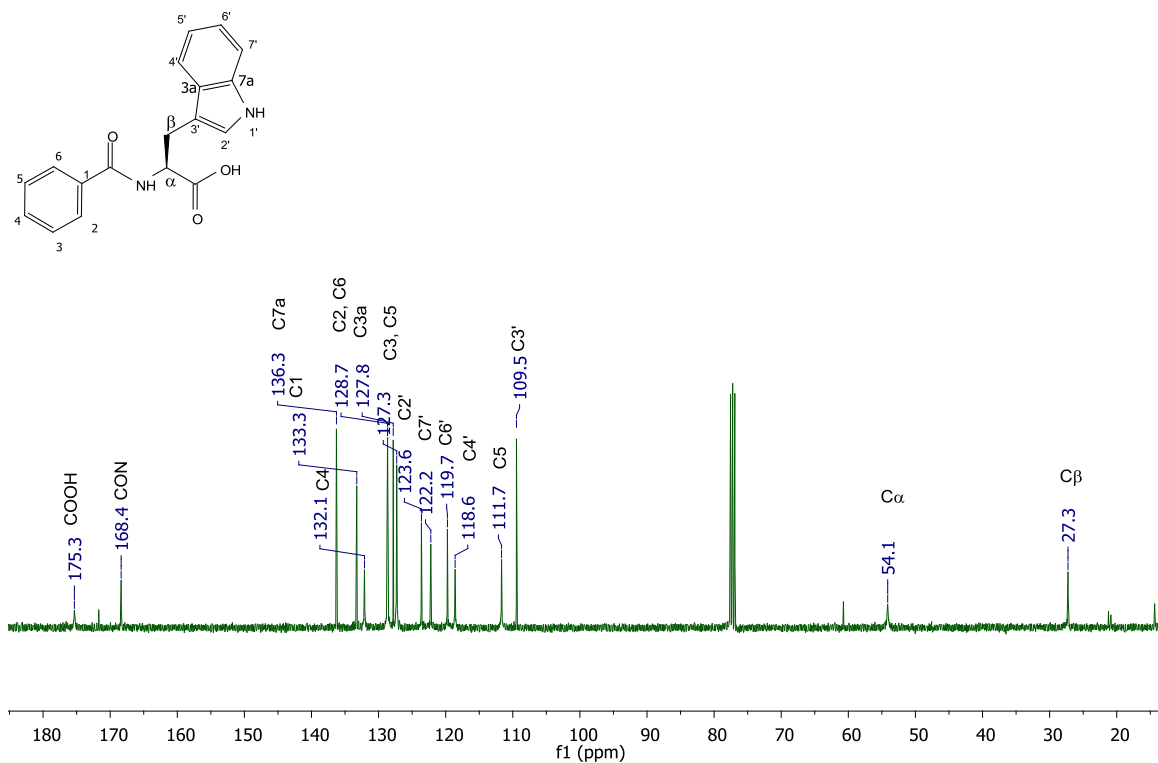
**Espectro 22.** Experimento gHMBC del compuesto **53**



**Espectro 23.** Espectro DEPT-135 compuesto **53**

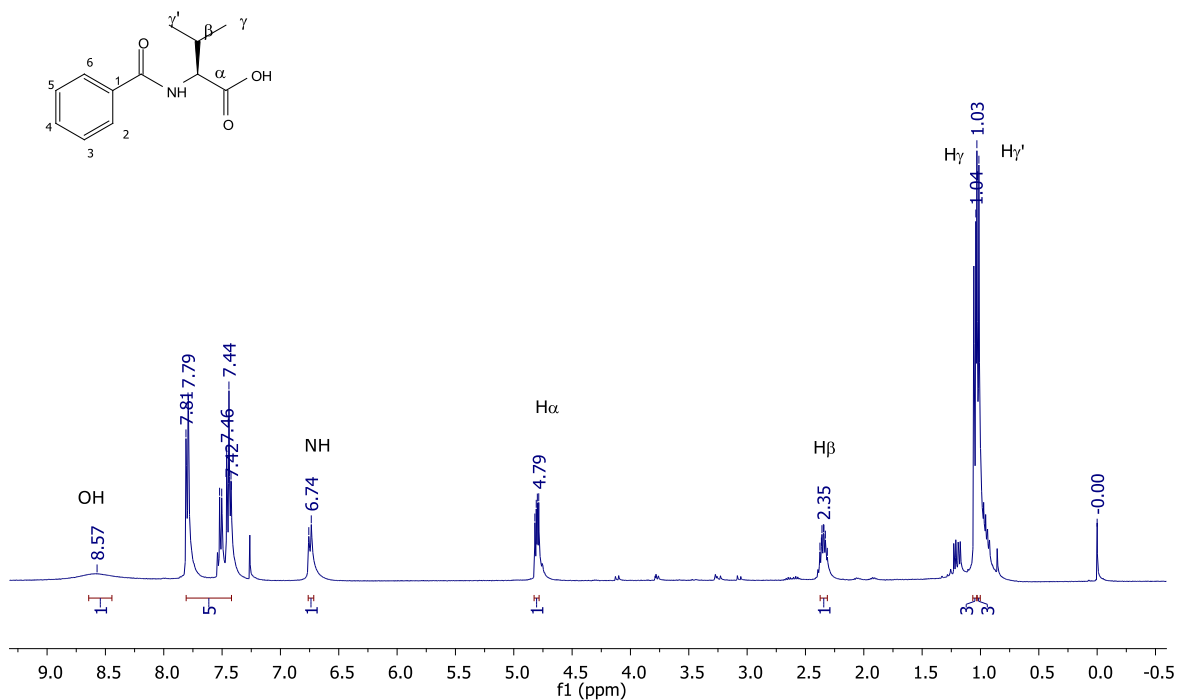
Ácido (S)-2-benzamido-3-(1H-indol-3-il) propanoico (**54**)**Espectro 24.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **54**

En el espectro RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **54** se observan 10 señales que pertenecen al compuesto sintetizado, a campos bajos se observan los protones ácidos; la señal en 8.47 ppm pertenece al protón del indol y en 7.95 ppm se observa la señal del protón del ácido carboxílico. En la región de aromáticos se observan múltiples señales que corresponden a los dos anillos aromáticos de la molécula e integran para 10 protones. En 5.05 ppm se observa la señal del H<sub>α</sub> e integra para un protón, mientras que las dos señales *dd* en 3.39 y 3.33 ppm corresponden a los protones del C<sub>β</sub> e integra para dos protones.

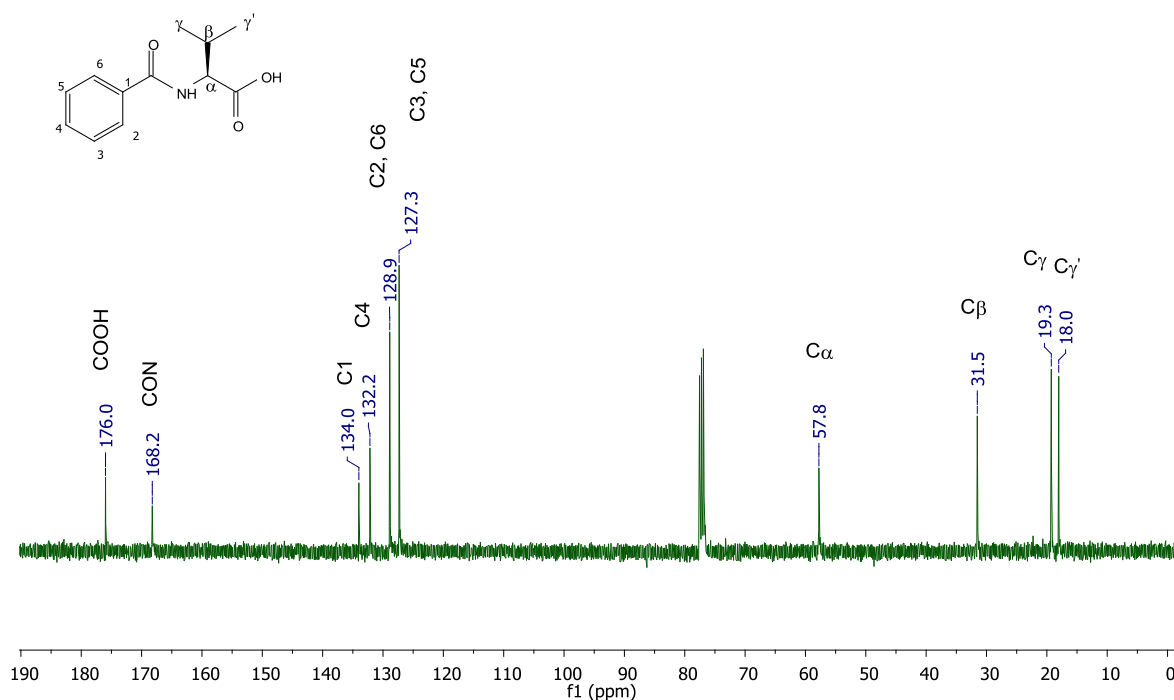


**Espectro 25.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **54**

El espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **54** en donde se observan las señales del carboxilo y el carbonilo de la amida con desplazamientos químicos de 175.3 y 168.4 ppm, respectivamente. En la región de los aromáticos se observan doce señales de carbonos que corresponden a los dos anillos aromáticos (fenil, indol). En 54.1 ppm se observa la señal del C $\alpha$  y en 27.3 ppm la señal del C $\beta$ .

Ácido (S)-2-benzamido-3-metilbutanoico (**55**)Espectro 26. RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **55**

En el espectro RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **55** se observan 8 señales diferentes, que integran para 15 protones, en 8.57 ppm la señal singulete amplia corresponde al protón del ácido. En la región de aromáticos hay tres señales (7.8-7.4 ppm), típicas de una monosustitución del anillo aromático (*ddd* cada una). En 6.74 ppm se observa la señal que corresponde al protón de la amida, ésta se acopla con el H<sub>α</sub> ( $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.5 Hz). En 4.79 ppm se observa la señal dd del H<sub>α</sub> la cual se acopla con el H<sub>β</sub> ( $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =4.8 Hz) que está en 2.35 ppm e integra para un protón. En 1.04 y 1.03 ppm están las señales que corresponden a los metilos e integran para 3 protones cada una.



**Espectro 27.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **55**

En el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **55** se observan 10 señales de carbonos. En 176.0 y 168.2 ppm se aprecian las señales de los carbonilos, la primera corresponde al carbonilo del ácido y la segunda a de la amida. En el intervalo de 134.0-127.3 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos, en 57.8 ppm se observa la señal que corresponde al C $\alpha$ , en 31.5 ppm, la señal del C $\beta$ . Por último, en 19.3 y 18.0 ppm se observan las señales de los metilos

### Síntesis de *N*-ftaloilaminoácidos

La síntesis de los *N*-ftaloilaminoácidos se llevó a cabo por el uso del anhídrido ftálico con el aminoácido correspondiente (Fig. 40).

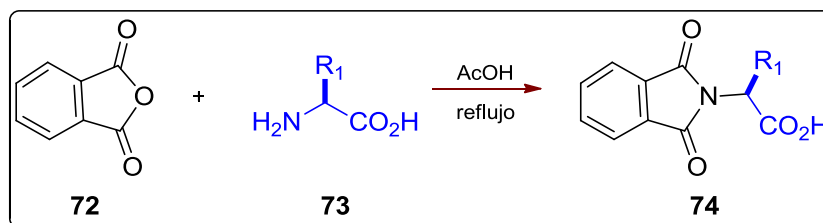
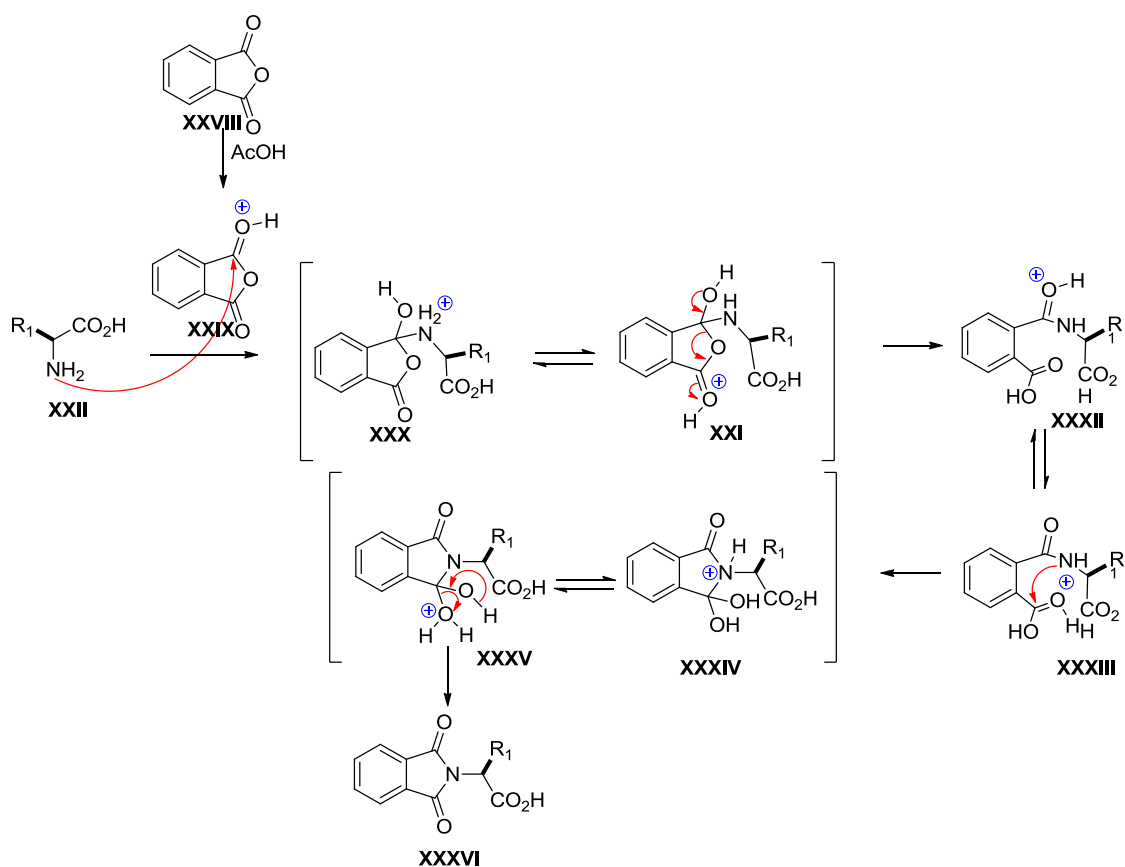


Figura 40. Síntesis de los *N*-ftaloilaminoácidos

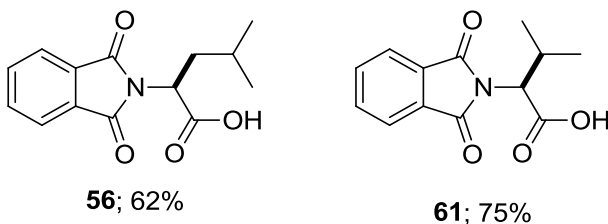
### Mecanismo de reacción de *N*-ftaloilaminoácidos

Como primer paso del mecanismo ocurre la protonación de un carbonilo del anhídrido ftálico **XXIX** haciéndolo un centro electrofílico; el grupo amino **XXII** efectúa un ataque nucleofílico al carbonilo protonado **XXIX** y se obtiene el intermediario tetraédrico **XXX**. La especie activada **XXI** regenera el grupo carbonilo formando la amida **XXXII**; el nitrógeno de la amida hace un ataque nucleofílico intramolecular al carbonilo del carboxilo **XXXIII**, que sufre la pérdida de una molécula de agua formando el respectivo enlace imida **XXXVI** (Esq. 5).



**Esquema 5.** Mecanismo de reacción de los *N*-ftaloilaminoácidos

Con estas condiciones de reacción se obtuvieron los respectivos *N*-ftaloilaminoácidos, con rendimientos de regulares a buenos (62-98%). A pesar de las modificaciones de las cadenas laterales en los diferentes compuestos no se observa una tendencia que explique la variación en los rendimientos de reacción (Tabla 8).



**Figura 41.** Rendimientos de los compuestos  $\beta$ -ramificados **56** y **61**

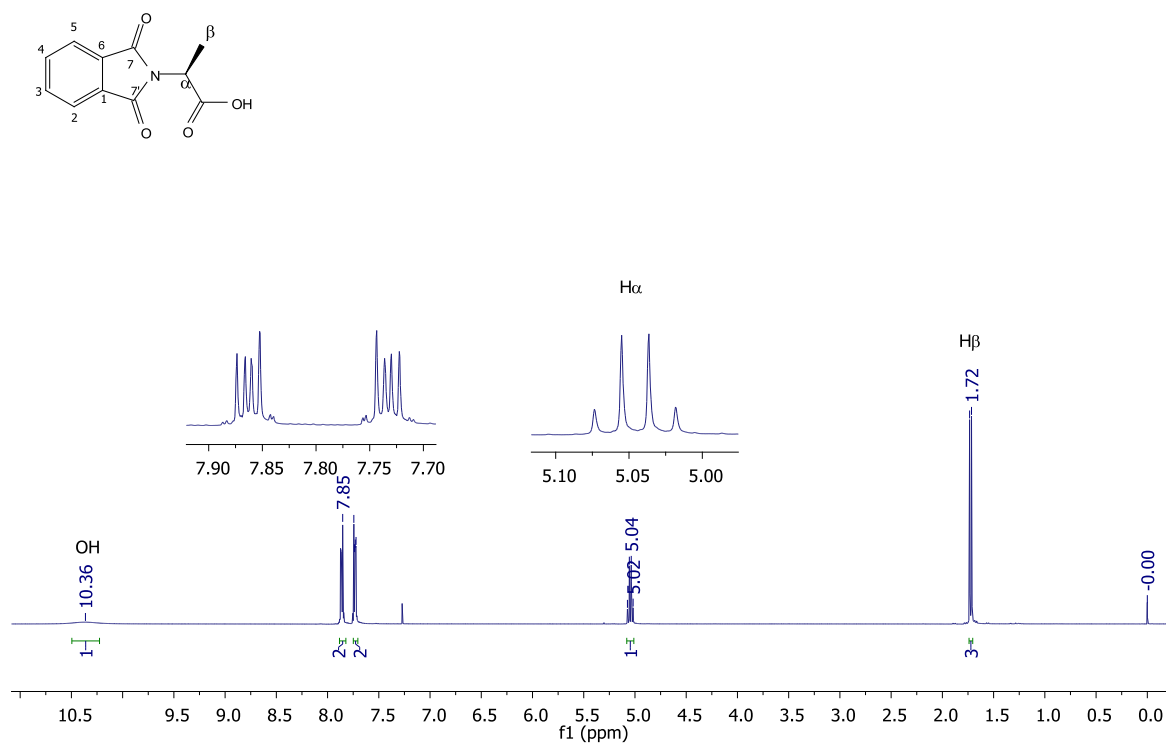
A excepción de los compuestos **56** y **61** en donde se observa una disminución del rendimiento del compuesto **56** respecto a **61**, esto podría deberse al impedimento estérico generado por la cadena lateral del compuesto **56** (Fig. 41).

**Tabla 8.** Rendimientos de los *N*-ftaloilaminoácidos sintetizados

Compuesto	R1	Rendimiento (%)	r.f. <sup>a</sup>	p.f. (°C)
<b>56</b>	metil	64	0.5	145-147
<b>57</b>	<i>isobutil</i>	62	0.2	120-121
<b>58</b>	(1 <i>S</i> )-1-metilpropil	98	0.2	118.7-120.4
<b>59</b>	fenil	73	0.2	162-163.7
<b>60</b>	CH <sub>2</sub> -(3-indolil)	65	0.2	189-190
<b>61</b>	<i>isopropil</i>	75	0.3	113.6-114.6
<sup>a</sup> Hexano:AcOEt (7:3)				

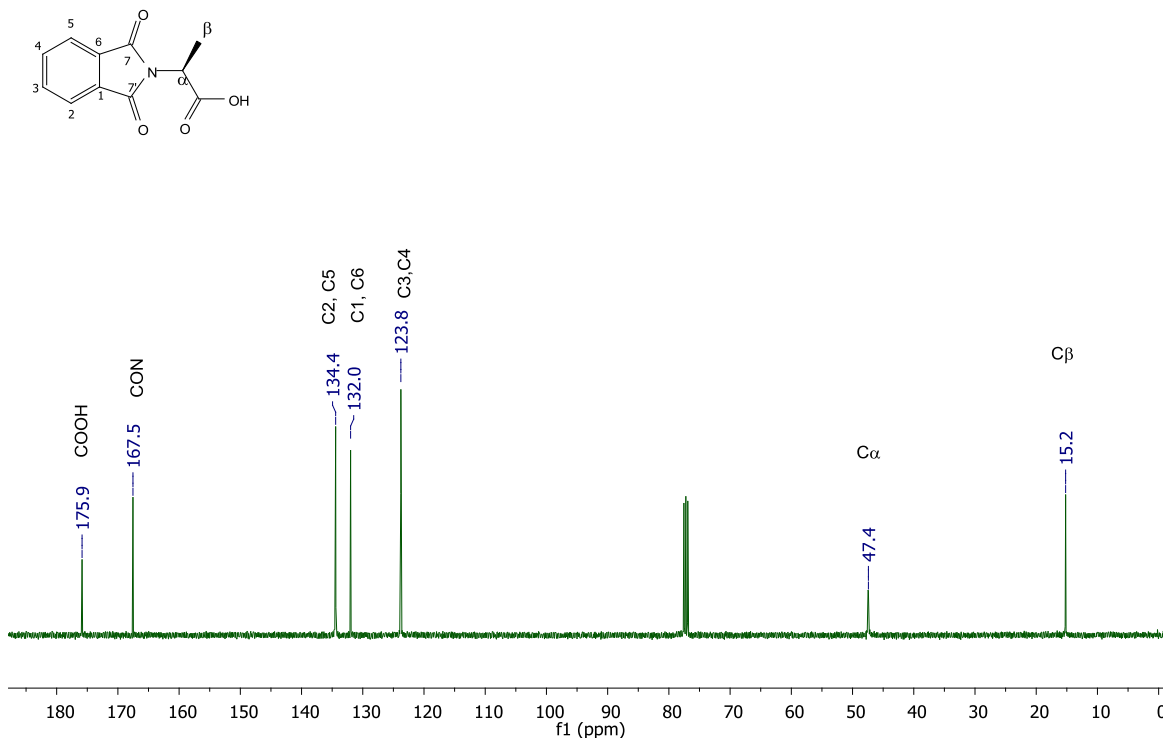
### 7.3 Análisis de resonancia magnética nuclear de *N*-ftaloilaminoácidos

Ácido (*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) propanoico (**56**)



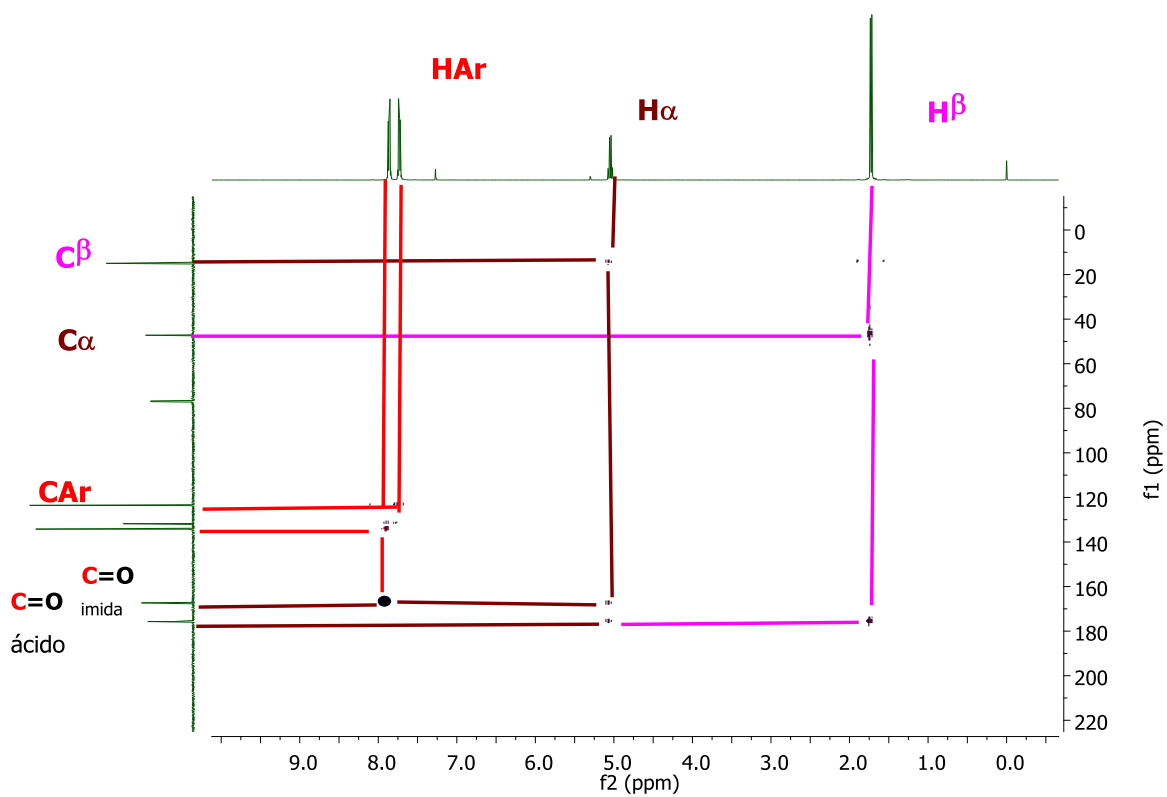
**Espectro 28.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **56**

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **56**, muestra 5 señales que integran para 9 protones. En 10.36 ppm aparece una señal ancha que integra para un protón y correspondiente al protón del ácido; en la región de aromáticos aparecen dos señales *dd*, que integran para dos protones. Los protones H2 y H5 ( $\delta$  7.85) se acoplan con los protones H3 y H4 ( $\delta$  7.74,  $J_{H5-H4}=5.5$  Hz,  $J_{H2-H3}=3.1$  Hz). En 5.04 aparece una señal *q* del H<sub>α</sub> que se acopla con los protones β ( $J_{H\alpha-H\beta}=7.4$  Hz) que tiene un desplazamiento químico de 1.72 ppm.



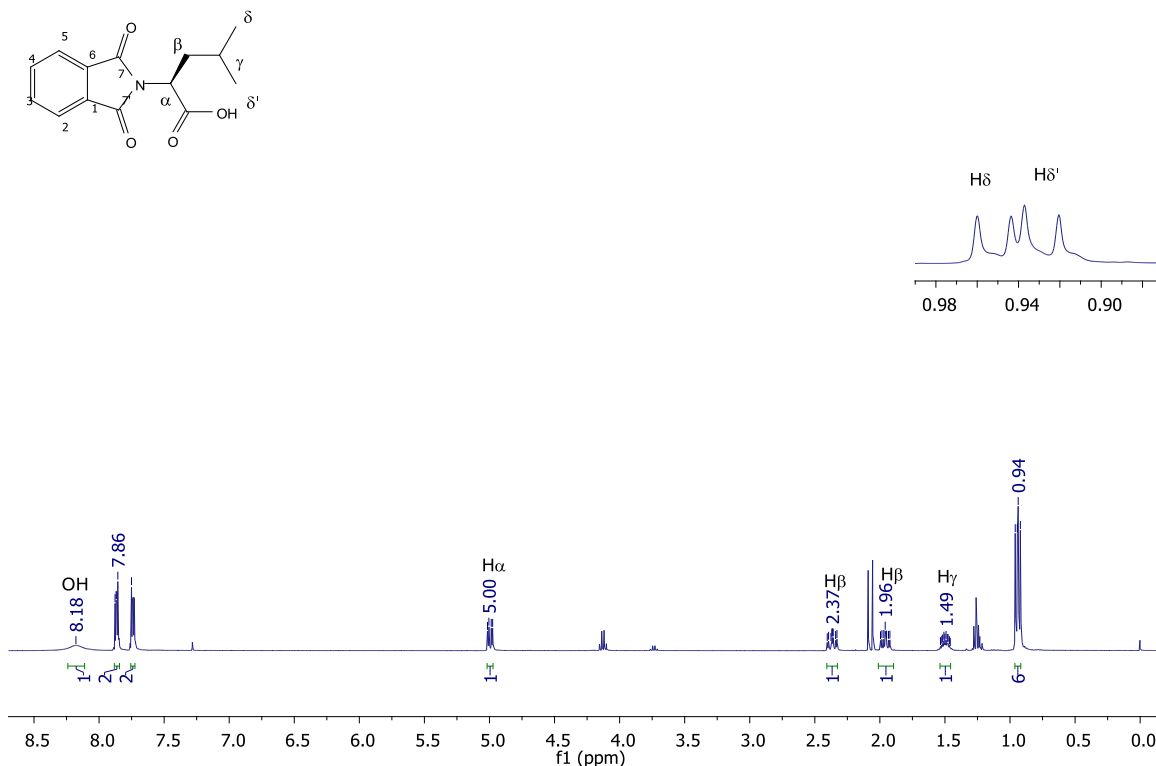
**Espectro 29.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **56**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **56**, se aprecian 7 señales de carbonos diferentes, la señal en 175.9 ppm corresponde al carbonilo del ácido y la señal en 167.5 ppm pertenece al carbonilo de la amida. En la región de aromáticos se observan tres señales distintas debido a la simetría de la molécula, la señal en 134.4 ppm pertenece a los carbonos C2, C5; en 132.0 ppm está la señal que corresponde a los C1 y C6, esto se corrobora con el experimento HSQC en donde ninguna señal de protón correlaciona con esa señal de carbono, la señal en 123.8 ppm pertenece a los C3 y C4, la señal en 47.4 ppm corresponde al carbono  $\alpha$  y la señal en 15.2 ppm pertenece al carbono  $\beta$ .



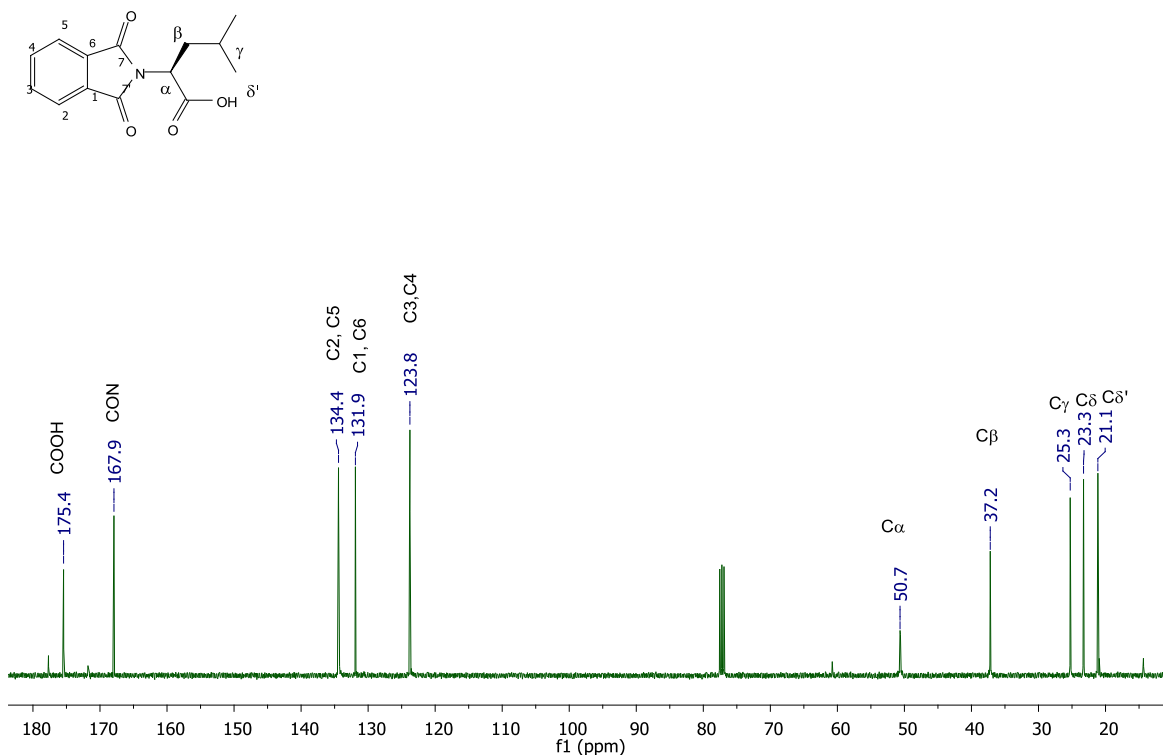
**Espectro 30.** Experimento gHMBC del compuesto 56

### Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentanoico (**57**)



**Espectro 31.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **57**

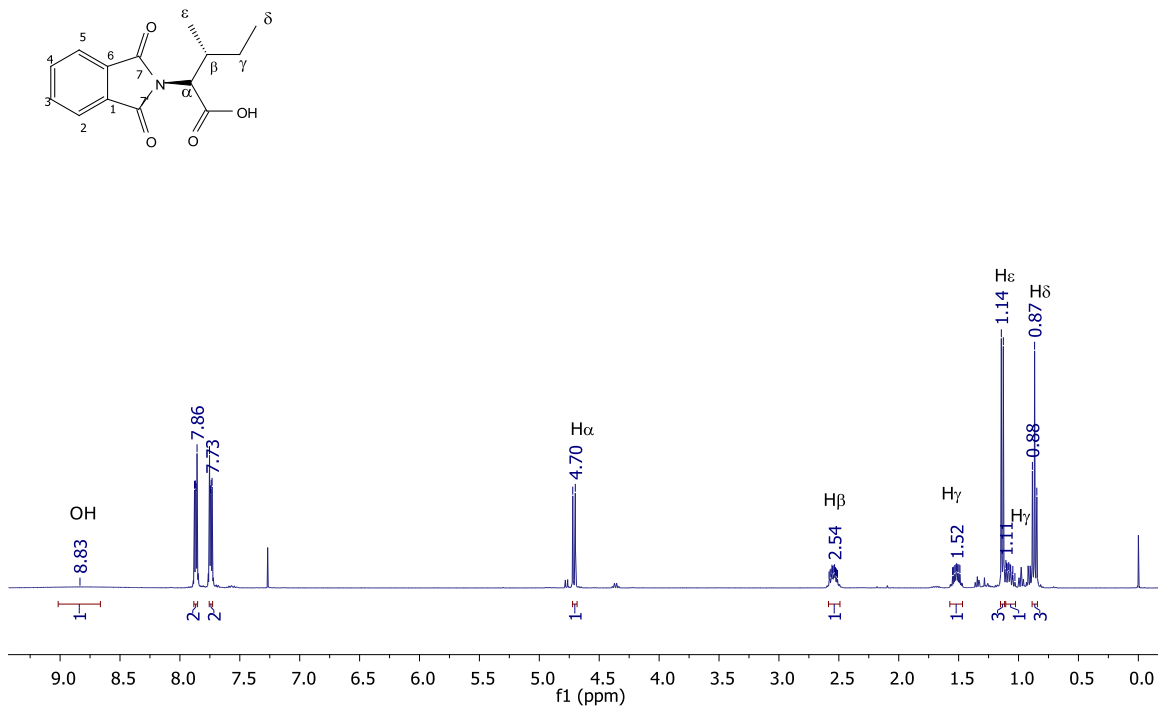
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **57** se observan 9 señales que integran para 15 protones, cinco a campos bajos y tres a campos altos. La señal singulete ancha en 8.18 ppm corresponde al protón del carbonilo del ácido, en 7.86 y 7.74 ppm aparecen las señales de los protones aromáticos que correlacionan entre sí y se observan como dos señales *dd*, en 5.00 ppm se observa la señal del  $\text{H}_\alpha$  el cual tiene una multiplicidad de *dd* al acoplarse con los  $\text{H}_\beta$  ( $J_{\text{H}_\alpha\text{-H}_{\beta\text{a}}}= 11.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_\alpha\text{-H}_{\beta\text{b}}}= 4.1 \text{ Hz}$ ). Los  $\text{H}_\beta$  son diastereotópicos y se observan como dos señales *ddd* con desplazamientos de 2.36 ppm ( $J_{\text{H}_{\beta\text{a}}\text{-H}_{\beta\text{b}}}=14.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_{\beta\text{a}}\text{-H}_\alpha}=11.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_{\beta\text{a}}\text{-H}_\gamma}=4.1 \text{ Hz}$ ) y 1.96 ppm ( $J_{\text{H}_{\beta\text{b}}\text{-H}_{\beta\text{a}}}=14.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_{\beta\text{b}}\text{-H}_\gamma}=10.2 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_{\beta\text{b}}\text{-H}_\alpha}=4.1 \text{ Hz}$ ) e integran para un protón cada una. La señal multiplete en 1.49 ppm pertenece al  $\text{H}_\gamma$  e integra para un protón, en 0.94 y 0.92 se observan las señales de los  $\text{H}_\delta$  e  $\text{H}_{\delta'}$  con multiplicidad de doble cada una.



**Espectro 32.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **57**

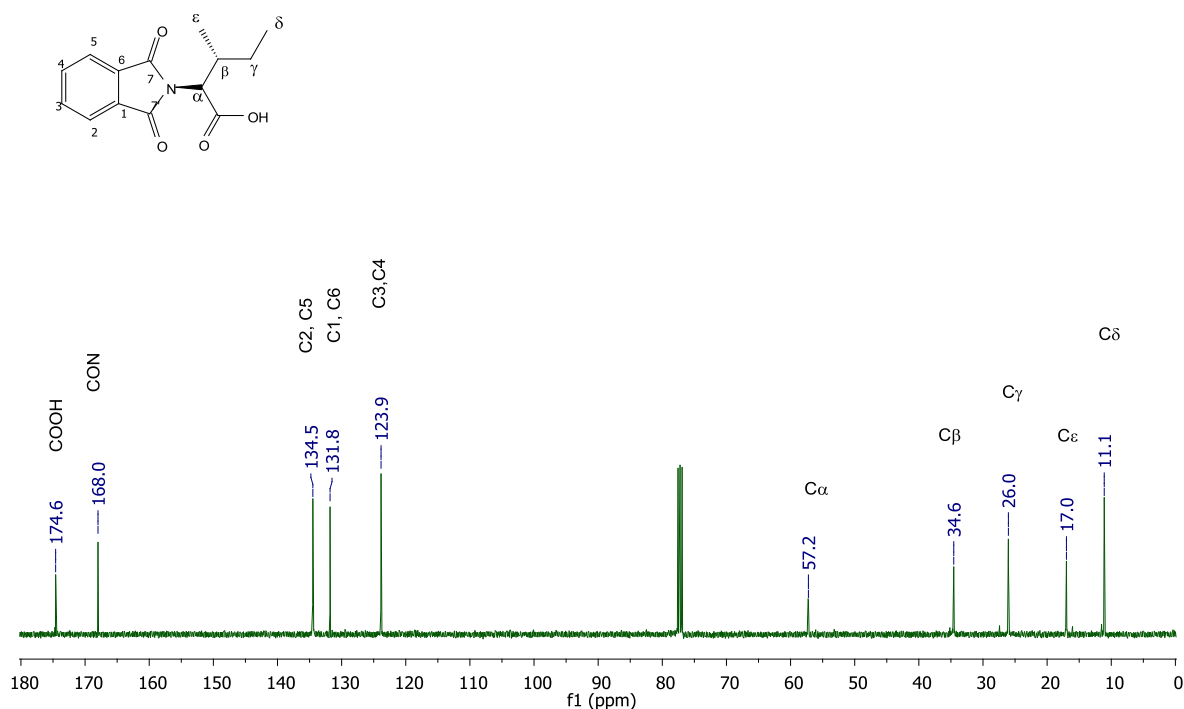
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **57** se observan 10 señales de carbonos. En 175.4 ppm se observa la señal de carbonilo del ácido, en 167.9 ppm aparece la señal del carbonilo de la amida. En la región de aromáticos se observan tres señales diferentes debido a la simetría de la molécula, en 134.4 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos C2 y C5, en 131.9 ppm la señal de los carbonos *ipso*, en 123.8 ppm se observa la señal de los carbonos C3 y C4. La señal asignada a C $\alpha$  presenta un desplazamiento de 50.7 ppm y para la cadena lateral del aminoácido se observan las señales características; 37.2 ppm (C $\beta$ ), 25.3 ppm (C $\gamma$ ), 23.3 ppm (C $\delta$ ) y 21.1 ppm (C $\delta'$ ).

Ácido (2S, 3S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-metilpentanoico (**58**)



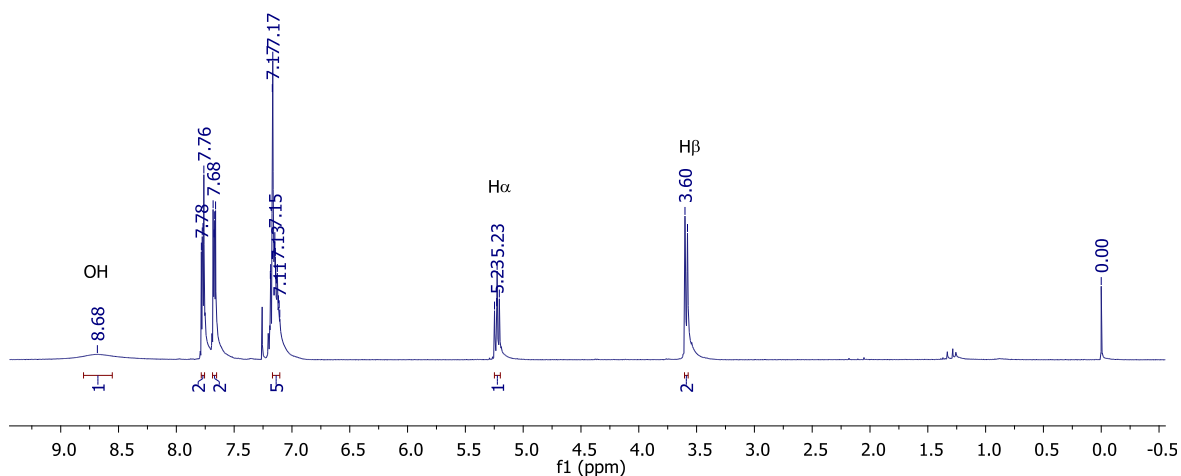
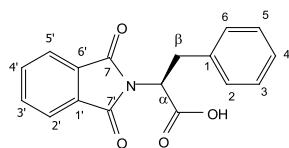
**Espectro 33.** RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **58**

En espectro RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **58** se observan 7 señales que integran para 15 protones. La señal singulete ancha en 8.83 ppm pertenece al protón de ácido; en la región aromática se observan dos señales *dd* en 7.86 y 7.73 ppm características para este tipo de sustitución. En 4.70 ppm se observa una señal *d* que integra para un protón y corresponde al H<sub>α</sub> ( $J_{H\alpha-H\beta}=8.5$  Hz). La señal multiplete en 2.54 ppm se asignó al H<sub>β</sub> e integra para un protón; los protones H<sub>γ</sub> tienen un desplazamiento diferente al ser diasterotópicos: 1.52 y 1.11 ppm e integran para un protón cada uno. En 1.14 ppm se observa una señal *d* que integra para tres protones y corresponde a los H<sub>ε</sub>, mientras que la señal *t* en 0.87 ppm pertenece a los H<sub>δ</sub>.

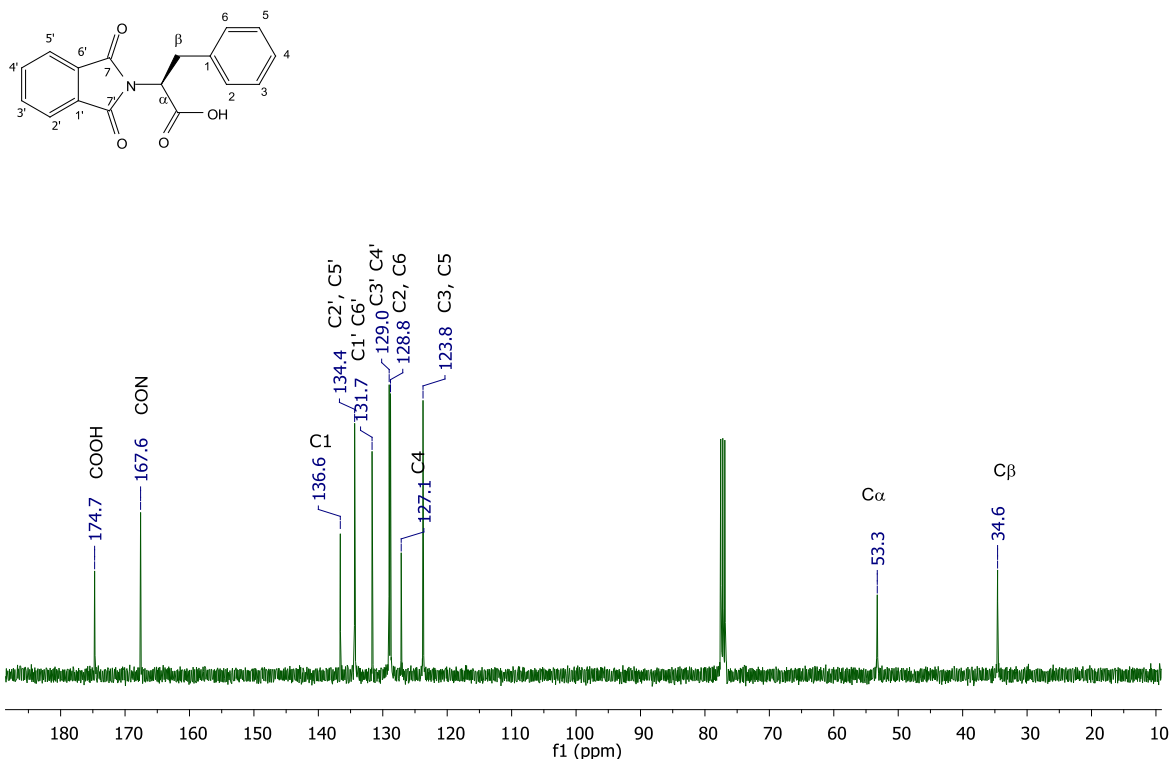


**Espectro 34.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **58**

En espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **58** se observan 10 señales de carbonos. La primera señal en 174.6 ppm corresponde al carbonilo del ácido, en 168.0 ppm aparece la señal del carbonilo de la amida. En la región aromática se observan tres señales, 134.5, 131.8 y 123.9 ppm, la primera corresponde a los carbonos C2 y C5, la siguiente señal corresponde a los carbonos *ipso* de la molécula, y la tercera a los carbonos C3 y C4. La señal en 57.2 ppm se asignó al C $\alpha$ , y la cadena lateral tiene desplazamientos característicos, 34.6 ppm (C $\beta$ ), 26.0 ppm (C $\gamma$ ), 17.0 ppm (C $\epsilon$ ) y 11.1 ppm (C $\delta$ ).

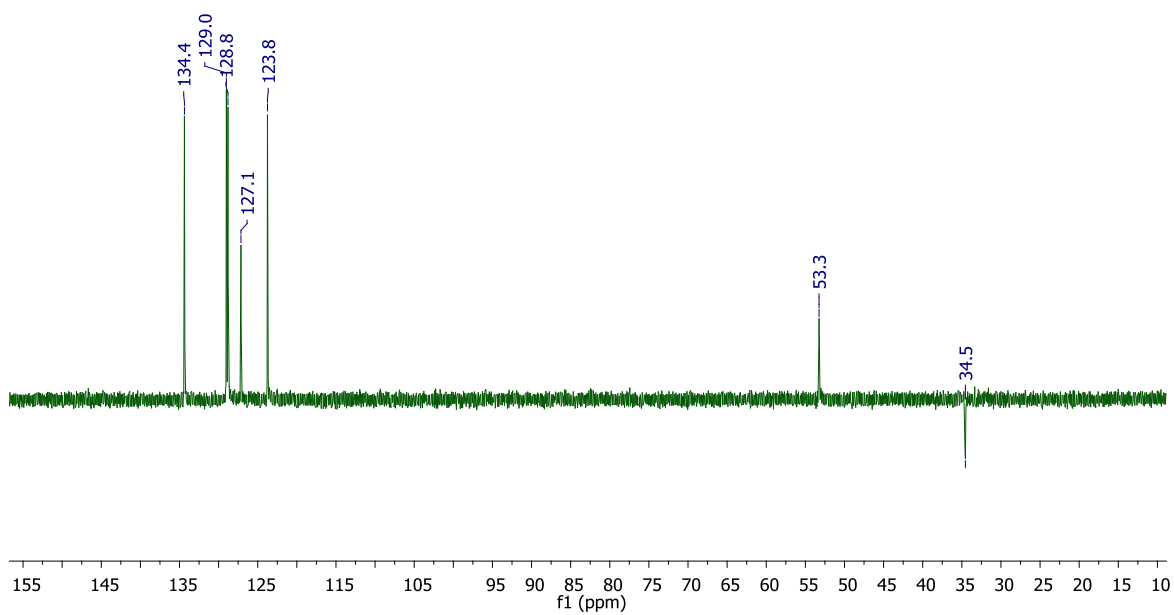
Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropanoico (**59**)**Espectro 35.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **59**

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **59** se observan 7 señales que integran para 13 protones, la señal simple amplia en 8.68 ppm corresponde al protón del ácido, en la región de aromáticos se observan tres señales diferentes de los dos anillos, las primeras dos absorciones (7.77 y 7.68 ppm) corresponden al anillo disustituido, manteniendo la multiplicidad *dd* cada una, la señal entre 7.17-7.12 ppm corresponde al anillo del aminoácido e integra para cinco protones, la señal en 5.23 ppm se asignó al  $\text{H}_\alpha$  y tiene una multiplicidad *dd* debido a que se acopla con los protones  $\text{H}_\beta$  ( $J_{\text{H}_\alpha\text{-H}_\beta}$ =8.9 Hz) que tienen un desplazamiento de 3.60 ppm y se observa como una señal doble.



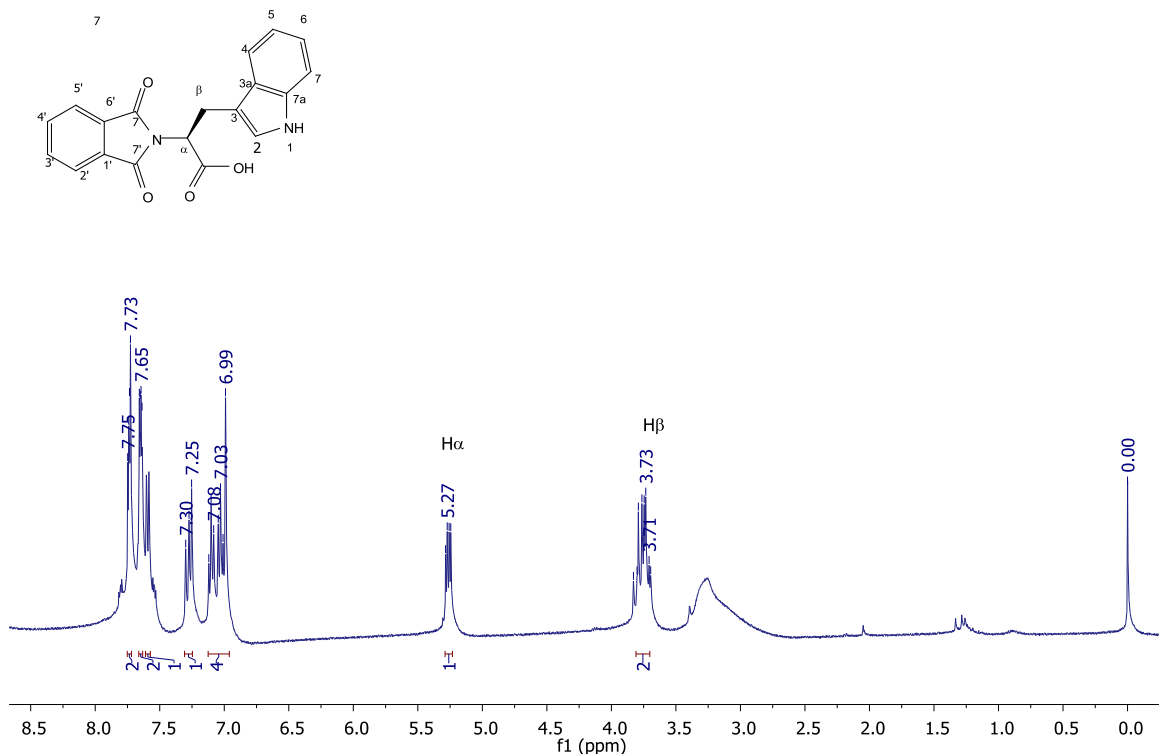
**Espectro 36.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **59**

En el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **59** se observan 11 señales de carbonos. El carbonilo del ácido tiene un desplazamiento de 174.7 ppm, mientras que el carbonilo de la amida se observa en 167.6 ppm. En la región de aromáticos la señal en 136.6 ppm corresponde al carbono *ipso* C1 del aminoácido, lo cual se corrobora con el experimento DEPT (Espectro 37) en donde no se observa esta señal. En 134.4 ppm está la señal de los carbonos C2' y C5'; la señal en 131.7 ppm corresponde al C1' y C6' del anillo, de igual forma la señal correspondiente a este carbono no se observa en el experimento DEPT. En 129.0 ppm se observa la señal de los C3' y C4', la señal en 128.8 ppm se asignó a los C2 y C6, la señal en 127.1 ppm corresponde al C4 y en 123.8 ppm la señal de los carbonos C3 y C5. Por último las dos señales restantes corresponden a los C $\alpha$  y C $\beta$  (53.3 y 34.6 ppm, respectivamente).



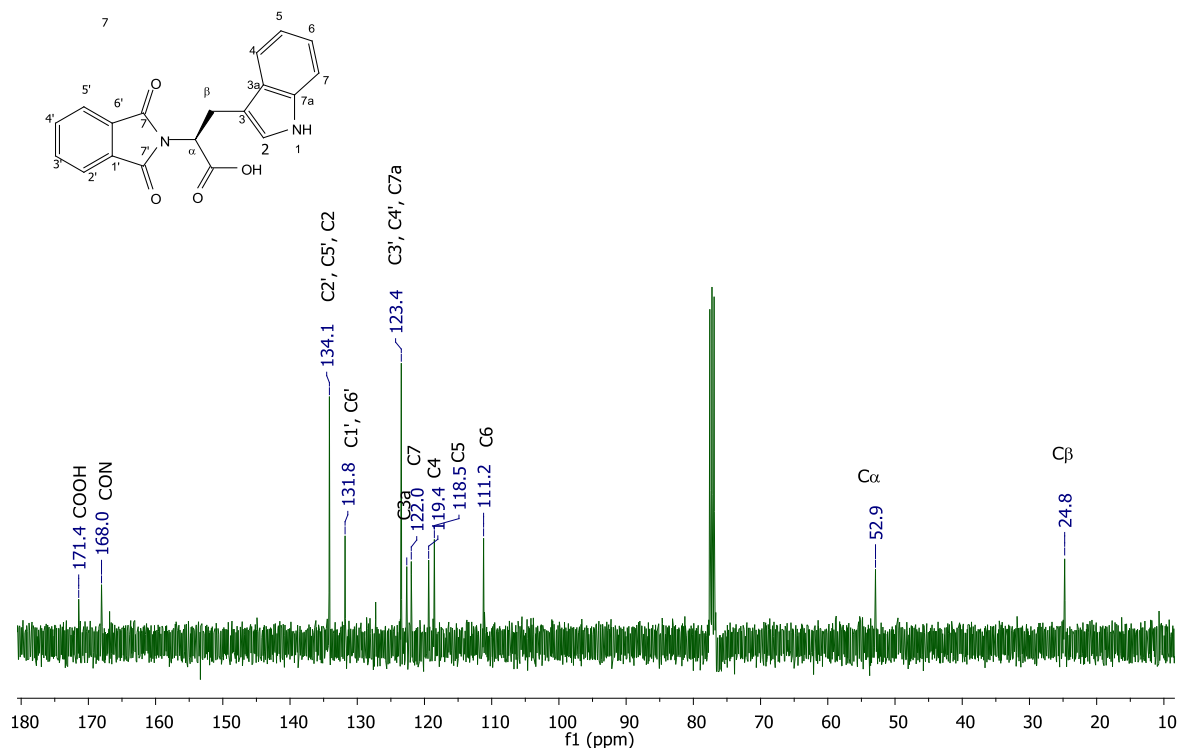
**Espectro 37. DEPT-135 compuesto 59**

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(1H-indol-3-il) propanoico (**60**)



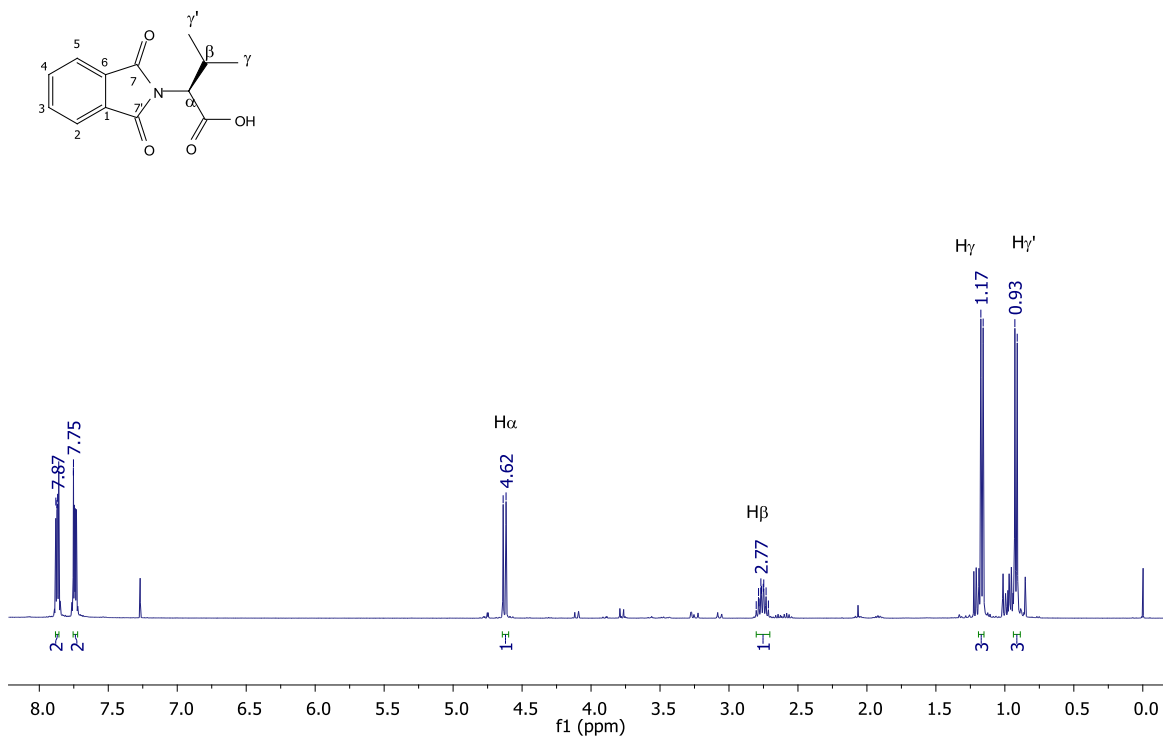
**Espectro 38.** RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **60**

En el espectro RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **60** se observan 8 señales diferentes que integran para 13 protones. A campos bajos se observan las señales de los protones aromáticos de los dos anillos, en 7.74 y 7.65 ppm se observan las señales dd que integran para dos cada una y corresponden a los protones H2', H5' y H3', H4', la señal doble en 7.59 ppm corresponde al metino del anillo heterocíclico del indol, las señales de 7.27-6.99 ppm corresponden a los protones de la parte aromática del aminoácido e integran para cuatro protones. En 5.27 ppm se observa la señal del H $\alpha$  que se acopla con el H $\beta$  ( $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta\text{a}}=11.0$ ,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta\text{b}}=5.0$  Hz) los cuales tienen un desplazamiento de 3.80 ppm (1H, dd,  $J_{\text{H}\beta\text{a-H}\beta\text{b}}=15.0$  Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{a-H}\alpha}=11.0$  Hz, H $\beta\text{a}$ ) y 3.72 (1H, dd,  $J_{\text{H}\beta\text{b-H}\beta\text{a}}=15.0$  Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{b-H}\alpha}=5.0$  Hz).

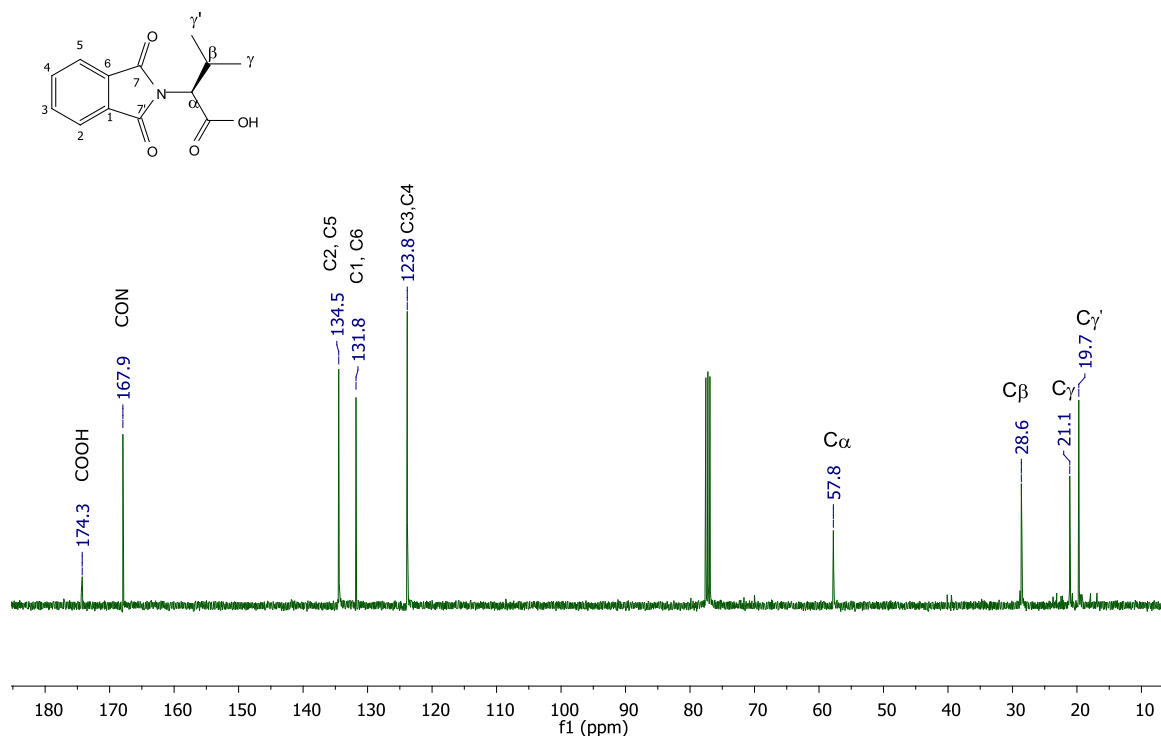


**Espectro 39.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **60**

En el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **60**, se observan 12 señales de carbonos diferentes, en 171.4 ppm se observa la señal del carbonilo del ácido y en 168.0 ppm la señal del carbonilo de la amida. El anillo indólico presenta desplazamientos en 134.1 ppm correspondiente al C2 y en 127.3 ppm se observa la señal del C3a y C7a. Mientras que los carbonos del grupo ftaloil presentan absorciones en 131.8 ppm que corresponden a los carbonos *ipso* (C1' y C6'), esto se corrobora con el experimento DEPT en donde no se observa ninguna señal con este desplazamiento químico. Para la cadena hidrocarbonada del aminoácido se observan las siguientes señales; 52.9 ppm para el C $\alpha$  y en 24.8 ppm la señal que corresponde al C $\beta$ .

Ácido (S)-2-(1,3.dioxoisindolin-2-il)-3-metilbutanoico (**61**)Espectro 40. RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **61**

En el espectro RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **61** se observan 6 señales diferentes, que integran para 12 protones. Los protones aromáticos (H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), se observan como dos señales dobles de dobles (7.87-7.85 ppm) e integran para dos protones cada una. Las señales que corresponden al residuo de aminoácido inician con el H<sub>α</sub> en 4.62 ppm que integra para un protón y se acopla con el H<sub>β</sub> ( $J_{H\alpha-H\beta}=8.2$  Hz) que presenta un desplazamiento de 2.77 ppm e integra para un protón. A campos altos se observan las señales de los metilos (H<sub>γ</sub> e H<sub>γ'</sub>) como una señal *d* que integran para tres protones cada una (1.17 y 0.93 ppm).



**Espectro 41.** RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **61**

En el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **61** se observan 9 señales de carbonos. La señal en 174.3 ppm corresponde al carbonilo del ácido mientras que la señal del carbonilo de la amida se observa en 167.9 ppm. Para el sustituyente aromático se observan tres señales, en 134.5 ppm, la señal asignada a los carbonos C2 y C5, en 131.8 ppm la señal correspondiente a los carbonos C1 y C6, mientras que en 123.8 ppm se observan las absorciones para C3 y C4. La cadena alifática del aminoácido inicia en 57.7 ppm asignadas a  $C_\alpha$ , en 28.6 se observa la señal del  $C_\beta$  y los metilos se desplazan en 21.1 y 19.7 ppm, correspondientes a los  $C_\gamma$  y  $C_{\gamma'}$ .

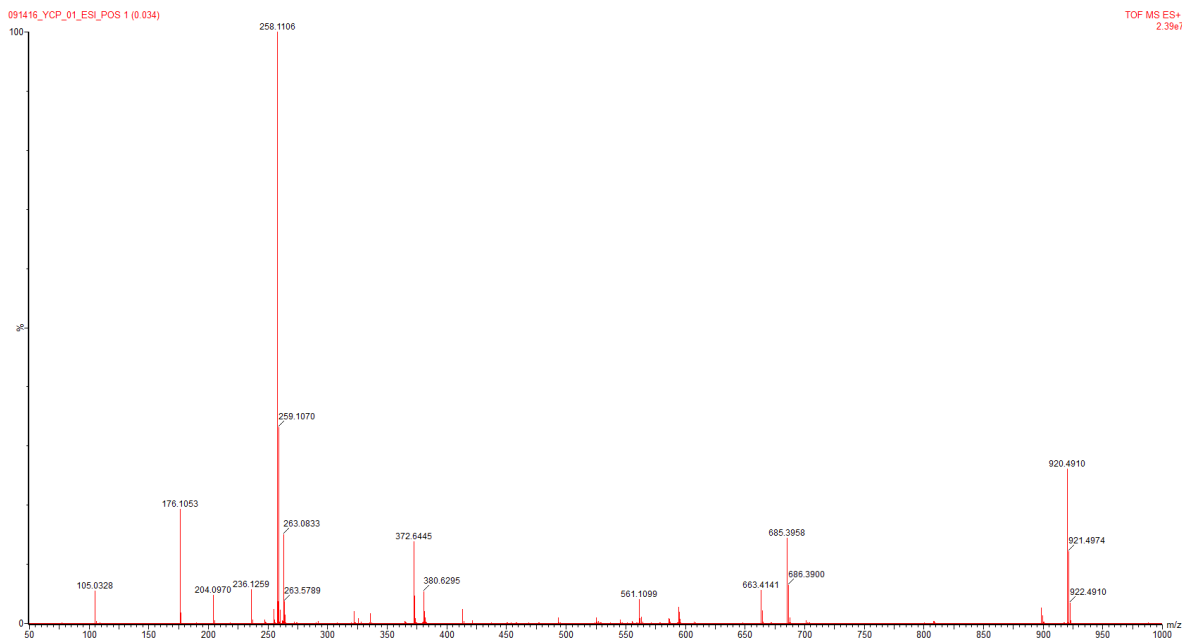
## 7.4 Análisis de espectrometría de masas

La técnica de espectrometría de masas se utiliza junto con otras técnicas de caracterización estructural, con el fin de deducir y corroborar las estructuras moleculares de los compuestos químicos sintetizados, mediante la obtención de la masa molecular y el análisis del patrón de fragmentación correspondiente.

Dentro de los resultados, se obtuvieron fragmentaciones similares entre las tres familias de compuestos, por lo que se pudieron generalizar los patrones de fragmentación.

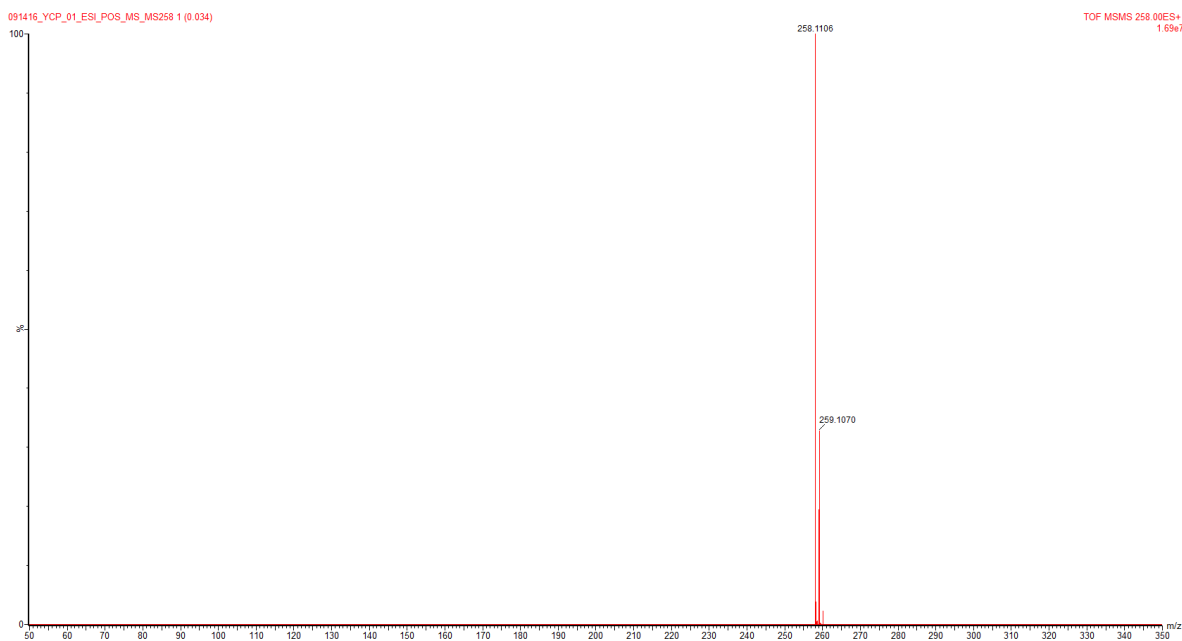
### *Espectrometría de ESI-MS de N-acilaminoésteres*

En el espectro de ESI-MS para el compuesto *N*-benzoilvalilmetílico **45**, se observa el ion molecular  $[M+H]^+$ ;  $m/z$  236 con una intensidad débil. Sin embargo, se observa el ion  $m/z$  258 que corresponde al aducto de sodio  $[M+Na]^+$ , el cual es el pico más intenso del espectro “full scan” (Espct 42).



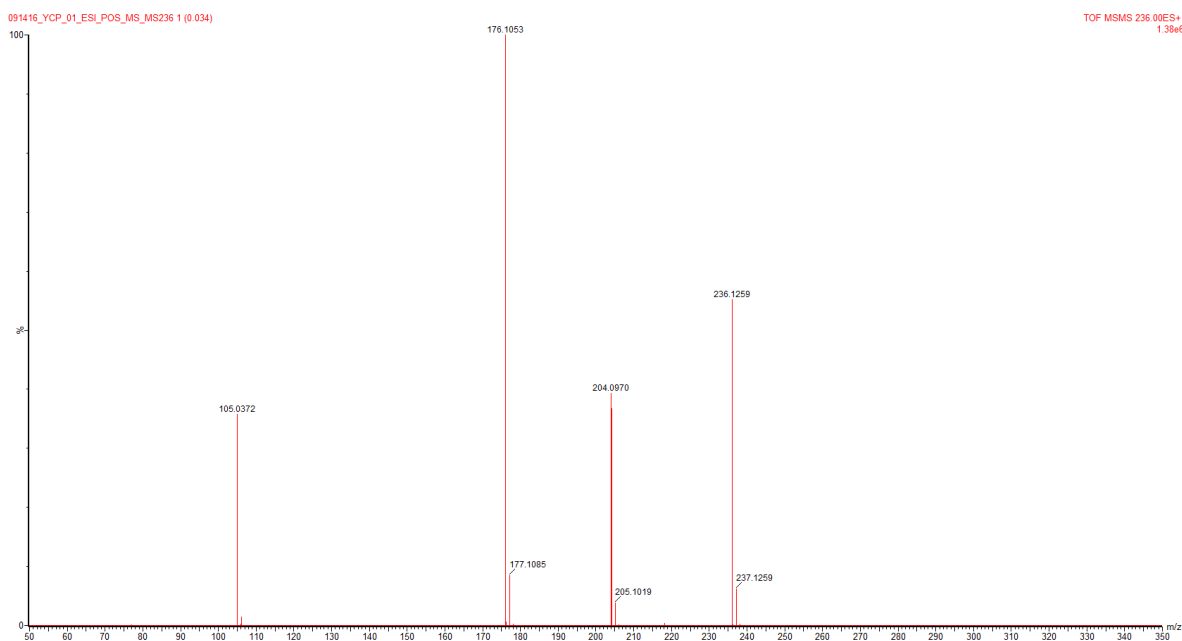
**Espectro 42.** ESI-MS del compuesto **45**

El ión  $m/z$  258 se aisló en un experimento MS/MS y se expuso a diferentes voltajes de energía sin que observase ningún cambio; es un ion muy estable y no es posible fragmentarlo (Espct 43).



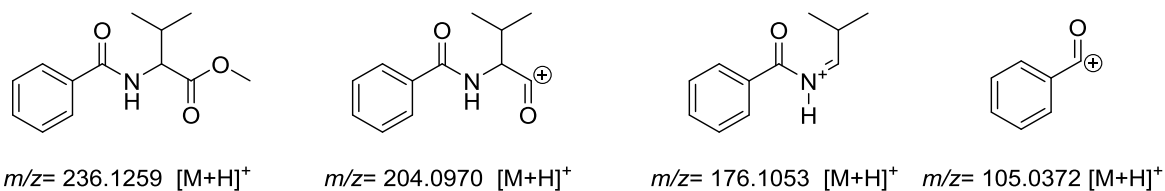
**Espectro 43.** ESI-MS/MS del aducto  $[M+Na]^+$  del compuesto **45**

En otro experimento MS/MS se aisló el ion molecular  $[M+H]^+$  236.1269, el cual corresponde a la masa molecular del compuesto **45**, y se observa que el compuesto se fragmenta en 3 especies (Espct 44).



**Espectro 44.** ESI-MS/MS del ion  $[M+H]^+$  del compuesto **45**

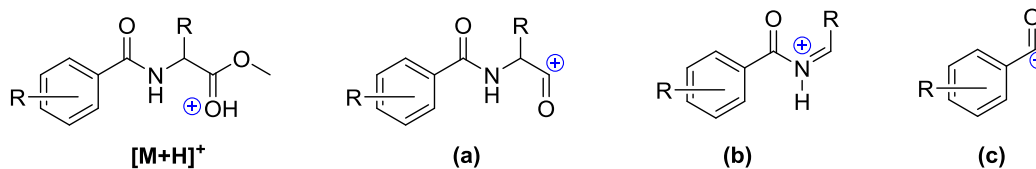
El fragmento  $m/z$  204.0970 corresponde al catión acilo, el cual pierde un carbonilo para generar el ion aciliminio  $m/z$  176.1053, luego éste pierde el fragmento iminio, formando el catión benzoilo  $m/z$  105.0372 (Fig. 42).



**Figura 42.** Fragmentación del compuesto **45**

En el análisis de los espectros de ESI-MS/MS de los *N*-acilaminoésteres sintetizados, se observa que sufren una fragmentación similar en donde las masas varían de acuerdo a la cadena lateral del aminoácido y a la sustitución en el anillo aromático del grupo benzoilo.

Este comportamiento se agrupa en la Tabla 9 en donde la mayoría de estos compuestos sigue este patrón de fragmentación, perdiendo inicialmente el grupo metoxi **(a)**, posteriormente se forma el ion iminio **(b)** y finalmente se forma el catión benzoilo **(c)**.

**Tabla 9.** Principales fragmentaciones de los *N*-acilaminoésteres

	<b>Fórmula molecular</b>	<b>Masa calculada</b>	<b>[M+Na]<sup>+</sup></b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> m/z</b>	<b>(a) m/z</b>	<b>(b) m/z</b>	<b>(c) m/z</b>
<b>45</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	235.1208	258.1106	236.1269	204.0970	176.1053	105.0372
<b>46</b>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	265.1314	288.1208	266.1378	234.1138	206.1229	135.0498
<b>47</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	295.1420	318.1314	296.1501	-	-	165.0613
<b>48</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	251.1158					
<b>49</b>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	249.1365	272.1249	250.1449	218.1166	190.1239	105.0394

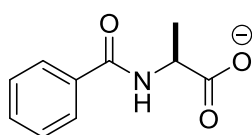
## *N*-acilaminoácidos

Para la familia de los *N*-acilaminoácidos se obtuvo el espectro masas en ambos modos (positivo y negativo). En el modo negativo la intensidad de los picos era mayor a la observada en el MS-(+) ya que el número de cuentas es mayor. El compuesto **52** en modo negativo se observa el ion molecular  $m/z$  192.0664 y en el experimento MS/MS se observa una fragmentación  $m/z$  148.0850 (Esp 45)

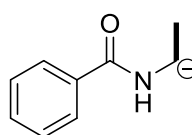


**Espectro 45.** ESI-MS/MS del compuesto **52**

En la fragmentación del compuesto **52** se observa la descarboxilización del ácido generando el ion  $m/z$  148.0850.



$m/z=192.0664$  [M-H]<sup>-</sup>

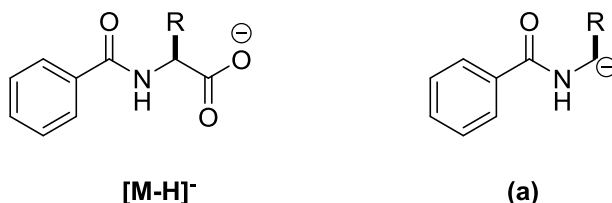


$m/z=148.0850$  [M-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>

**Figura 43.** Fragmentación del compuesto **52**

En el análisis de los espectros de masas de esta familia de compuestos se observan similitudes por lo que se agrupan en la Tabla 10 en donde se muestran los patrones de fragmentación.

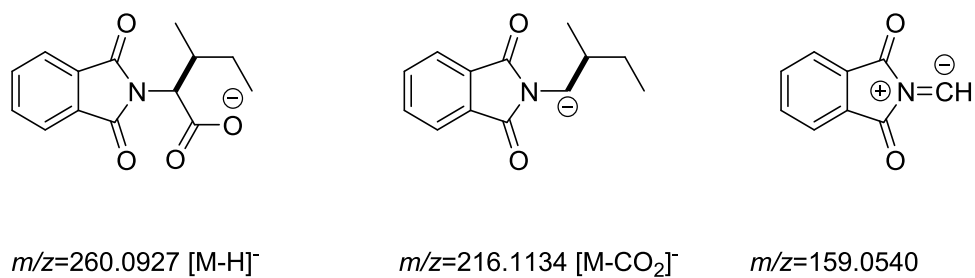
**Tabla 10.** Fragmentaciones representativas de los *N*-acilaminoácidos



	Fórmula molecular	Masa calculada	[M-H] <sup>-</sup> <i>m/z</i>	(a) <i>m/z</i>
<b>50</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	235.1208	234.1138	190.1382
<b>51</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	235.1208	234.1073	190.1321
<b>52</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	193.0839	192.0664	148.0850
<b>53</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	269.1052	268.0974	224.1206
<b>54</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	308.1161	307.1078	263.1275
<b>55</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	221.1052	220.0965	176.1174

### *N*-ftaloilaminoácidos

En el compuesto **57** de la familia de los *N*-ftaloilaminoácidos se observa en modo negativo un ion molecular *m/z* 260.0927 y se observan dos fragmentaciones.



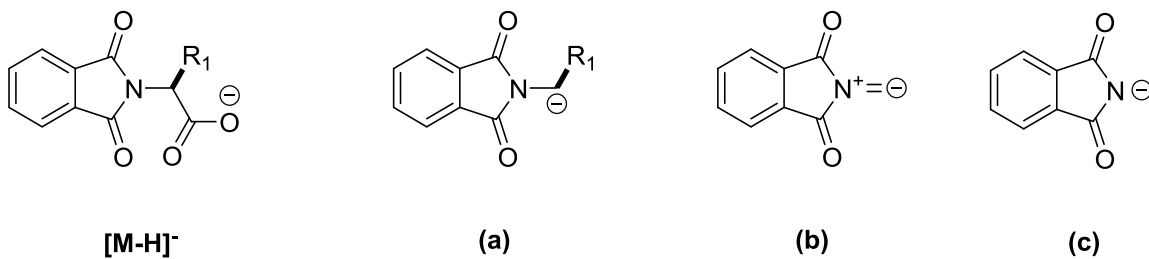
**Figura 44.** Fragmentaciones del compuesto **57**

En la primera fragmentación el compuesto **14** se descarboxila generando un ion  $m/z$  216.1134 y en la segunda se pierde la cadena lateral del aminoácido generando un ion  $m/z$  159.0540 (Esp 46).



**Espectro 46.** ESI/MS del compuesto **57**

En general en la familia de los *N*-ftaloilaminoácidos también se observan fragmentaciones similares entre los compuestos, las cuales se pueden ver en la Tabla 11 en donde se observa el patrón de fragmentación de esta familia de compuestos.

**Tabla 11.** Principales fragmentaciones de los *N*-ftaloilaminoácidos

	<b>Fórmula</b>	<b>Masa calculada</b>	<b>[M-H]<sup>-</sup></b>	<b>(a)</b>	<b>(b)</b>	<b>(c)</b>
				<i>m/z</i>	<i>m/z</i>	<i>m/z</i>
<b>56</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	261.1001	260.0927	216.1134	159.0540	-
<b>57</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	219.0532	218.0452	174.0695	159.0515	146.0798
<b>58</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	261.1001	260.0927	216.1134	159.0595	-
<b>59</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	295.0845	294.0752	250.0936	159.0584	-
<b>60</b>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	334.0954	333.0872	160.0726	-	-
<b>61</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	247.0845	246.0755	202.0978	159.0527	-

## VIII. CONCLUSIONES

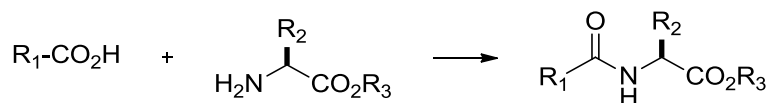
De los 17 compuestos sintetizados, tres son compuestos nuevos; el éster 3-metoxibezoilvalilmetílico (**46**), el éster 3,4-dimetoxibezoilvalilmetílico (**47**) y el éster 4-hidroxibezoilvalilmetílico (**48**) (SciFinder<sup>36</sup>). Los 14 restantes son compuestos ya descritos en la literatura.

Para los ésteres *N*-benzoilaminometílicos (**45-49**) se usó el método de la carbodiimida y se obtuvieron rendimientos del 29 al 86%. Para los *N*-benzoilaminoácidos (**50-55**) y *N*-ftaloilaminoácidos (**56-61**) se utilizó el método del anhídrido simétrico con rendimientos del 29 al 98%. Todos los compuestos se caracterizaron mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas e infrarrojo.

Los bioensayos antifúngicos se estarán realizando posteriormente frente a *Fusarium temperatum* y *Aspergillus fumigatus*; dos hongos filamentosos que han mostrado ser susceptibles a este tipo de compuestos.

## IX. PARTE EXPERIMENTAL

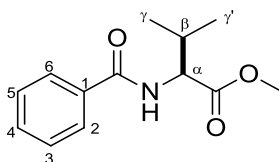
Metodología general para la síntesis de ésteres *N*-benzoilaminometílicos



En un matraz de bola de 50 mL provisto de agitación magnética se disolvió el  $\alpha$ -aminoéster (1 equiv), ácido benzoico (1 equiv), dimetilaminopiridina (DMAP, catalítico) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC, 1.5 equiv), se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (10 mL) a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregó trietilamina (TEA) (2 equiv) en una sola porción. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche, transcurrido ese tiempo se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (30 mL) y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio ( $NH_4Cl$ , 10 mL). Se realizaron extracciones con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). La fase orgánica resultante se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó como se indica para cada caso.

A continuación se describen los datos espectroscópicos de los ésteres benzoilaminometílicos (**45-46**).

(*S*)-2-benzamido-3-metilbutanoato de metilo (**45**)



**45**

El compuesto **45** se purificó por cromatografía en columna en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 8:2, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 85% y un punto de fusión de 110.9-11.4 °C.<sup>37</sup>

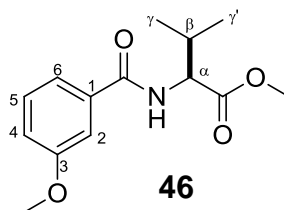
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3333, 2977, 2300, 1755 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1345 (C-O), 1560.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73–7.38 (5H, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.54 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.7 Hz, NH), 4.73 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ = 8.7,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =4.9 Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 3.71 (3H, *s*, OMe), 2.22 (1H, *dh*,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$ =6.9 Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\alpha}$ =4.9 Hz,  $\text{H}\beta$ ), 0.95 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}$ =6.9 Hz,  $\text{H}\gamma$ ), 0.93 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}$ =6.9 Hz,  $\text{H}\gamma'$ ).<sup>37</sup>

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.9 (COOR), 167.5 (CON), 134.4 (C1), 131.9 (C4), 128.8 (C2, C6), 127.3 (C3, C5), 57.6 (OMe), 52.4 ( $\text{C}\alpha$ ), 31.9 ( $\text{C}\beta$ ), 19.2 ( $\text{C}\gamma$ ), 18.2 ( $\text{C}\gamma'$ ).<sup>37</sup>

ESI-MS: 258.1106 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 236.1269 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>, 204.0970, 105.0372.

(*S*)-2-(4-metoxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (**46**)



El compuesto **46** se purificó en sistema hexano-AcOEt en proporciones 8:2 y se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 80.9-81.5 °C y rendimiento del 75%.

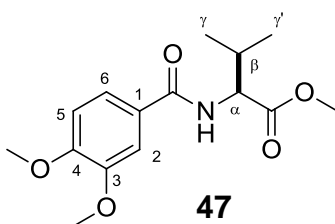
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3224, 2846, 2296, 1719 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1620 (CONH), 1522.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40–7.27 (3H, *m*,  $\text{H}_4\text{-H}_6$ ), 7.03 (1H, *ddd*,  $J_{\text{H}_2\text{-H}_4}$ =8.0,  $J_{\text{H}_2\text{-H}_6}$ =2.6,  $J_{\text{H}_2\text{-H}_5}$ =1.1 Hz,  $\text{H}_2$ ), 6.93 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.7 Hz, NH), 4.74 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ =8.7 Hz,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =5.4 Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 3.79 (3H, *s*, ArOMe), 3.75 (3H, *s*, OMe), 2.27 (1H, *dh*,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$ =6.8 Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\alpha}$ =5.4 Hz,  $\text{H}\beta$ ), 1.00 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}$ =6.8 Hz,  $\text{H}\gamma$ ), 0.99 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}$ =6.8,  $\text{H}\gamma'$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.6 (COOR), 167.2 (CONH), 159.7 (C3), 135.5 (C1), 129.4 (C2), 118.9 (C4), 117.7 (C5), 112.5 (C6), 57.6 (ArOMe), 55.2 (OMe), 52.1 ( $\text{C}_\alpha$ ), 31.4 ( $\text{C}_\beta$ ), 18.9 ( $\text{C}_\gamma$ ), 18.0 ( $\text{C}_{\gamma'}$ ).

ESI-MS: 288.1208  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 266.1378  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 234.1138, 206.1229, 135.0498

(S)-2-(3,4-dimetoxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (**47**)



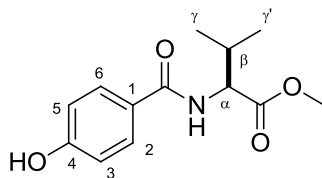
El compuesto **47** se purificó en sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 6:4 con un rendimiento del 75% y se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 90.5-91 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3270, 2996, 2289, 1732 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1620 (CONH), 1507, 1209.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44–6.89 (3H, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.56 (1H, *d*,  $J_{\text{NH}-\text{H}_\alpha}$  = 8.3 Hz, NH), 4.78 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}_\alpha-\text{NH}}$  = 8.3 Hz,  $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_\beta}$  = 5.0 Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.94 (3H, *s*,  $^3\text{OMe}$ ), 3.93 (3H, *s*,  $^4\text{OMe}$ ), 3.78 (3H, *s*, OMe), 2.28 (1H, *dh*,  $J_{\text{H}_\beta-\text{H}_\gamma}$  = 6.8 Hz,  $J_{\text{H}_\beta-\text{H}_\alpha}$  = 5.0 Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 1.02 (3H, *d*,  $J_{\text{H}_\gamma-\text{H}_\beta}$  = 6.8 Hz,  $\text{H}_\gamma$ ), 0.98 (3H, *d*,  $J_{\text{H}_{\gamma'}-\text{H}_\beta}$  = 6.8 Hz,  $\text{H}_{\gamma'}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.0 (COOR), 167.0 (CONH), 152.2 (C3), 149.3 (C4), 127.0 (C5), 119.6 (C2), 111.0 (C1), 110.5 (C6), 57.7 ( $^3\text{OMe}$ ), 56.3 ( $^4\text{OMe}$ ), 56.2 (OMe), 52.5 ( $\text{C}_\alpha$ ), 31.9 ( $\text{C}_\beta$ ), 19.2 ( $\text{C}_\gamma$ ), 18.2 ( $\text{C}_{\gamma'}$ ).

ESI-MS: 318.1314  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 296.1501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 165.0613.

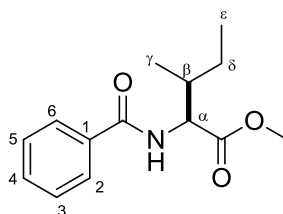
**(S)-2-(4-hidroxibenzamido)-3-metilbutanoato de metilo (48)****48**

El compuesto **48** se purificó en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 1:1, se obtuvo un sólido amarillo oscuro con un punto de fusión de 111.1-112.7 °C y un rendimiento de 86%.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3290 (OH), 2929, 1752 (CO<sub>2</sub>R), 1600 (CONH), 1507, 1209.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 8.97 (1H, s, OH), 7.83 (1H, d,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.7 Hz, NH), 7.06 (2H, d,  $J_{\text{H2-H3}}$ =8.6 Hz, H2, H6), 6.72 (2H, d,  $J_{\text{H3-H2}}$ =8.6 Hz, H3, H5), 4.31 (1H, dd,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ =8.7 Hz,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =6.0 Hz, H $\alpha$ ), 3.67 (3H, s, OMe), 2.08 (1H, dh,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\alpha}$ =6.0,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$ =6.9 Hz, H $\beta$ ), 0.89 (3H, d,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}$ =6.9 Hz, H $\gamma$ ), 0.88 (3H, d,  $J_{\text{H}\gamma'\text{-H}\beta}$ =6.9 Hz, H $\gamma'$ ).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ: 170.8 (COOR), 170.0 (CON), 154.6 (C4), 128.5 (C3, C5), 124.9 (C1), 113.7 (C2, C6), 55.9 (OMe), 50.1 (C $\alpha$ ), 28.9 (C $\beta$ ), 17.6 (C $\gamma$ ), 16.8 (C $\gamma'$ ).

**(2S, 3S)-2-benzamido-3-metilpentanoato de metilo (49)****49**

Se purificó en un sistema hexano-AcOEt en proporciones 8:2 con un rendimiento del 29%. Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 90.4-91.5 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3330, 2322, 1719 (CO<sub>2</sub>R), 1633 (CONH), 1507.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82–7.41 (5H, *m*, H<sub>Ar</sub>), 6.82 (1H, *d*, *J*<sub>NH-Hα</sub>=8.3 Hz, NH), 4.82 (1H, *dd*, *J*<sub>Hα-NH</sub>=8.3, *J*<sub>Hα-Hβ</sub>=5.2 Hz, H<sub>α</sub>), 3.75 (3H, *s*, OMe), 2.01 (1H, *m*, H<sub>β</sub>), 1.53 (1H, *m*, H<sub>δ</sub>), 1.29 (1H, *m*, H<sub>δ</sub>), 0.97 (1H, *d*, *J*<sub>Hγ-Hβ</sub>=6.9 Hz, H<sub>γ</sub>), 0.95 (3H, *t*, *J*<sub>Hε-Hδ</sub>=7.4 Hz, H<sub>ε</sub>).<sup>36a</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.7 (COOR), 167.3 (CON), 134.1 (C1), 131.7 (C4), 128.6 (C2, C6), 127.1 (C3, C5), 56.9 (OMe), 52.2 (C<sub>α</sub>), 38.2 (C<sub>β</sub>), 25.4 (C<sub>δ</sub>), 15.5 (C<sub>γ</sub>), 11.6 (C<sub>ε</sub>).

ESI-MS: 272.1249 [M+Na]<sup>+</sup>, 250.1449 [M+H]<sup>+</sup>, 218.1166, 190.1239, 105.0394

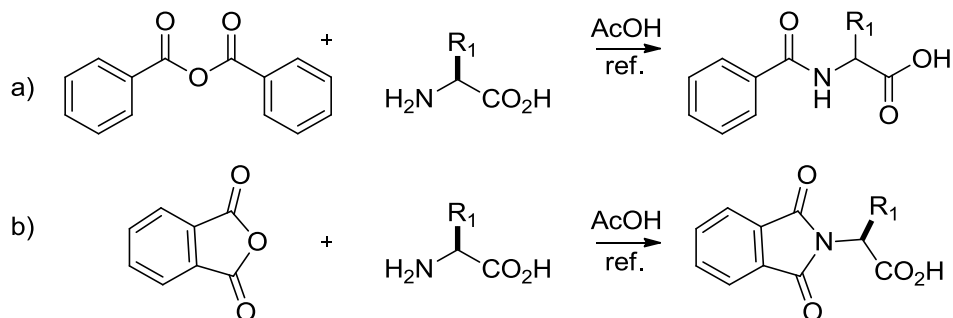
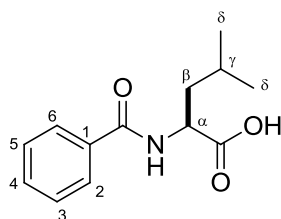
Metodología para la síntesis de *N*-benzoilaminoácidos y *N*-ftaloilaminoácidos

Figura 45. Condiciones de reacción

En un matraz de bola de 50 mL acondicionado con agitación magnética se colocaron el aminoácido, (1 equiv) y el anhídrido ftálico o benzoico (1 equiv) en 25 mL de AcOH. La reacción se dejó a reflujo por 2 h, transcurrido este tiempo la reacción se concentró en un rotavapor con alta vacío. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna como se indica en cada caso.

A continuación se describe la caracterización de los compuestos que se obtuvieron por la metodología previamente mencionada.

Ácido (*S*)-2-benzamido-4-metilpentanoico (**50**)**50**

El compuesto **50** se purificó utilizando cromatografía en columna en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 7:3 y se obtuvo un gel semi transparente con un rendimiento del 29%.

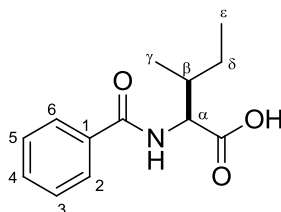
IR (cm<sup>-1</sup>): 3323, 2946, 2544, 1713(C=O), 1620, 1520(C-O).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76–7.36 (6H, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.2 (1H, *s*, OH), 7.06 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.6 Hz, NH), 4.80 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ =8.6,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =7.2 Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 1.74 (2H, *m*,  $\text{H}\beta$ ), 1.28 (1H, *m*,  $\text{H}\gamma$ ), 0.94 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\delta\text{-H}\gamma}$ =3.8, Hz,  $\text{H}\delta$ ), 0.93 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\delta'\text{-H}\gamma}$ =3.8,  $\text{H}\delta'$ ).<sup>39</sup>

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.4 (COOH), 168.4 (CON), 133.6 (C1), 132.1 (C4), 128.7 (C2, C6), 127.4 (C3, C5), 51.6 ( $\text{C}\alpha$ ), 41.2 ( $\text{C}\beta$ ), 25.1 ( $\text{C}\gamma$ ), 23.0 ( $\text{C}\delta$ ), 22.0 ( $\text{C}\delta'$ ).<sup>39</sup>

ESI-MS: 234.1138  $[\text{M-H}]^-$ , 190.1382

Ácido (2*S*, 3*S*)-2-benzamido-3-metilpentanoico (**51**)



**51**

El compuesto 50 se purificó por cromatografía en columna en un sistema hexano-AcOEt en proporciones 1:1, se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión 119-120 °C y un rendimiento de 31%.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3393 (OH), 2952, 2535, 1733 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1620 (CONH), 1527

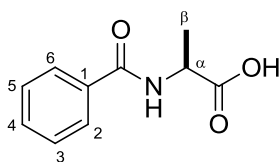
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.78–7.43 (10, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.4 Hz, NH), 6.76 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}$ =8.8 Hz, NH), 4.93 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ =8.8,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =3.9 Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 4.83 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}$ =8.4,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ =4.8 Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 2.07 (2H, *m*,  $\text{H}\beta$ ), 1.54 (2H, *m*,  $\text{H}\delta$ ), 1.28 (2H, *m*,  $\text{H}\delta$ ), 1.03–0.93 (12H, *m*,  $\text{H}\gamma$  y  $\text{H}\epsilon$ ).<sup>39</sup>

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.4 (COOH), 176.0 (COOH), 168.4 (CON), 168.2 (CON), 134.0 (C1), 133.9 (C1), 132.1 (C4), 128.8 (C2, C6), 127.3 (C3, C5), 57.2

(C $\alpha$ ), 56.0 (C $\alpha$ ), 38.1 (C $\beta$ ), 38.1 (C $\beta$ ), 26.5 (C $\delta$ ), 25.4 (C $\delta$ ), 15.6 (C $\gamma$ ), 14.89 (C $\gamma$ ), 12.0 (C $\epsilon$ ), 11.8 (C $\epsilon$ ).<sup>39</sup>

ESI-MS: 234.1073 [M-H]<sup>-</sup>, 190.1321.

Ácido (S)-2-benzamidopropanoico (**52**)



**52**

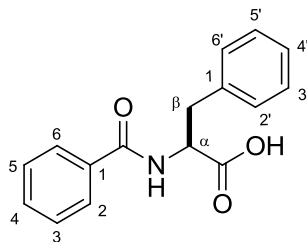
El compuesto **52** se purificó en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 5:5 y se obtuvieron cristales con un punto de fusión de 121.2-122.7 °C, y un rendimiento del 71%.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3376 (OH), 3005, 2521, 1726 (CO<sub>2</sub>H), 1593, 1540

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82-7.43 (5H, *m*, H<sub>Ar</sub>), 4.78 (1H, *s*, NH) 4.70 (1H, *q*, J<sub>H $\alpha$ -H $\beta$</sub> =7.2 Hz, H $\alpha$ ), 1.53 (3H, *d*, J<sub>H $\beta$ -H $\alpha$</sub> =7.2 Hz, H $\beta$ ).<sup>39</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.1 (COOH), 167.9 (CON), 133.7 (C1), 131.8 (C4), 128.5 (C2, C6), 127.1 (C3, C5), 48.5 (C $\alpha$ ), 18.0 (C $\beta$ ).<sup>39</sup>

ESI-MS: 192.0664 [M-H]<sup>-</sup>, 148.0850.

Ácido (S)-2-benzamido-3-fenilpropanoico (**53**)**53**

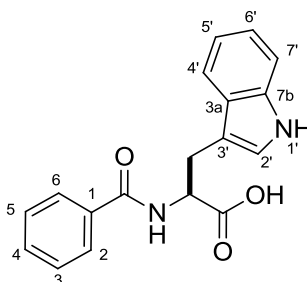
El compuesto **53** se purificó en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en porciones 7:3 y se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 141-141.5 °C, y un rendimiento del 45%.<sup>39</sup>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3337 (OH), 2879, 2574, 1713 (CO<sub>2</sub>H), 1633 (CONH), 1527.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.69 (1H, *s*, COOH), 7.72–7.17 (10H, *m*, H<sub>Ar</sub>), 6.64 (1H, *d*, *J*<sub>NH-Hα</sub>=7.4 Hz, NH), 5.10 (1H, *dt*, *J*<sub>Hα-NH</sub>=7.4 Hz, *J*<sub>Hα-Hβ</sub>=5.7 Hz, H<sub>α</sub>), 3.35 (1H, *dd*, *J*<sub>Hβ-Hβ</sub>=14.0, *J*<sub>Hβ-Hα</sub>=5.7 Hz, H<sub>β</sub>), 3.26 (1H, *dd*, *J*<sub>Hβ-Hβ</sub>=14.0 Hz, *J*<sub>Hβ-Hα</sub>=5.7 Hz, H<sub>β</sub>).<sup>39</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.3 (COOH), 168.0 (CON), 135.8 (C<sub>1</sub>), 133.6 (C<sub>1'</sub>), 132.3 (C<sub>4</sub>), 129.6 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 128.9 (C<sub>2'</sub>, C<sub>6'</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 127.5 (C<sub>4'</sub>), 127.3 (C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>), 53.9 (C<sub>α</sub>), 37.5 (C<sub>β</sub>).<sup>39</sup>

ESI-MS: 268.0974 [M-H]<sup>-</sup>, 224.1206.

Ácido (S)-2-benzamido-3-(1H-indol-3-il) propanoico (**54**)**54**

El compuesto **54** se purificó en un sistema de disolventes hexano-AcOEt en porciones de 7:3 y se obtuvo un gel café oscuro, con un rendimiento de 75%.

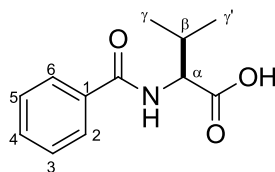
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3493 (OH), 3045, 2926, 2554, 1726 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1626 (CONH), 1520, 1222

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (1H, s, 1H), 7.95 (1H, s, OH), 7.05-6.9 (10H, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar},\text{H}_2'}$ ), 5.05 (1H, *d*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}=5.4$  Hz, 1H), 3.39 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\beta}=15.3$  Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\alpha}=5.4$  Hz, H $\beta$ ), 3.33 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\beta}=15.3$  Hz,  $J_{\text{H}\beta\text{-H}\alpha}=5.4$  Hz, H $\beta$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.3 ( $\text{COOH}$ ), 168.4 (CON), 136.3 (C7a), 133.3 (C1), 132.1 (C4), 128.7 (C2, C6), 127.8 (C3a), 127.3 (C3, C5), 123.6 (C2'), 122.2 (C7'), 119.7 (C6'), 118.6 (C5'), 111.7 (C4'), 109.5 (C3'), 54.1 (C $\alpha$ ), 27.3 (C $\beta$ ).

ESI-MS: 307.1078 [ $\text{M-H}$ ] $^-$ , 263.1275.

Ácido (S)-2-benzamido-3-metilbutanoico (**55**)



### 55

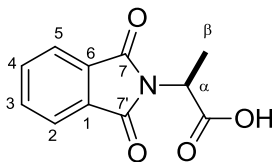
El Compuesto **55** se purificó en un sistema hexano-AcOEt en proporciones 7:3 con un rendimiento del 70% y un punto de fusión de 120.0-127.8 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3297 (OH), 2952, 1649 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1633 (CONH), 1520.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.57 (1H, s, OH), 7.81–7.44 (5H, *m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.74 (1H, *d*,  $J_{\text{NH-H}\alpha}=8.5$  Hz, NH), 4.79 (1H, *dd*,  $J_{\text{H}\alpha\text{-NH}}=8.5$ ,  $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}=4.8$  Hz, H $\alpha$ ), 2.35 (1H, *m*, H $\beta$ ), 1.04 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}=6.9$  Hz, H $\gamma$ ), 1.03 (3H, *d*,  $J_{\text{H}\gamma\text{-H}\beta}=6.9$  Hz, H $\gamma'$ ).<sup>39</sup>

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.0 ( $\text{COOH}$ ), 168.2 (CON), 134.0 (C1), 132.2 (C4), 128.9 (C2, C6), 127.3 (C3, C5), 57.8 (C $\alpha$ ), 31.5 (C $\beta$ ), 19.3 (C $\gamma$ ), 18.0 (C $\gamma'$ ).<sup>39</sup>

ESI-MS: 220.0965 [ $\text{M-H}$ ] $^-$ , 176.1174.

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) propanoico (**56**)**56**

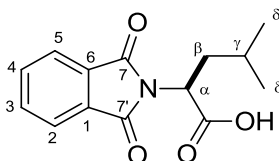
El compuesto **56** se purificó en sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 7:3 con un rendimiento del 64%, se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 145-147 °C.<sup>40</sup>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3299 (OH), 1752 (CO<sub>2</sub>H), 1686 (CONH), 1388, 1209

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.36 (1H, s, COOH), 7.85 (2H, *dd*, *J*<sub>H2-H3</sub>=5.4 Hz, *J*<sub>H2-H4</sub>=3.1 Hz, H2,H5), 7.74 (2H, *dd*, *J*<sub>H3-H2</sub>=5.5 Hz, *J*<sub>H3-H5</sub>=3.1 Hz, H3,H4), 5.04 (2H, *q*, *J*<sub>Hα-Hβ</sub>=7.4 Hz, Hα), 1.72 (3H, *d*, *J*<sub>Hβ-Hα</sub>=7.4 Hz, Hβ).<sup>40-41</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.9 (COOH), 167.5 (CON), 134.4 (C2, C5), 132.0 (C1, C6), 123.8 (C3, C4), 47.4 (Cα), 15.2 (Cβ).<sup>40-42</sup>

ESI-MS: 260.0927 [M-H]<sup>-</sup>, 216.1134, 159.0540

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentanoico (**57**)**57**

El compuesto **57** se purificó en cromatografía en columna en un sistema hexano-AcOEt en proporciones 7:3 con un rendimiento del 62%. Se obtuvo un sólido un sólido blanco semi cristalino con un punto de fusión de 120-121 °C.<sup>40</sup>

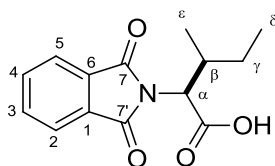
IR (cm<sup>-1</sup>): 3482 (OH), 2965, 1706 (CO<sub>2</sub>H), 1388

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.18 (1H, s, COOH), 7.86 (2H, *dd*,  $J_{H2-H3}=5.5$ ,  $J_{H2-H4}=3.1$  Hz, H2, H5), 7.74 (2H, *dd*,  $J_{H3-H2}=5.5$  Hz,  $J_{H3-H5}=3.1$  Hz, H3, H4), 5.00 (2H, *dd*,  $J_{H\alpha-H\beta a}=11.5$  Hz,  $J_{H\alpha-H\beta b}=4.1$  Hz, H $\alpha$ ), 2.36 (1H, *ddd*,  $J_{H\beta a-H\beta b}=14.3$  Hz,  $J_{H\beta a-H\alpha}=11.5$  Hz,  $J_{H\beta a-H\gamma}=4.1$  Hz, H $\beta a$ ), 1.96 (1H, *ddd*,  $J_{H\beta b-H\beta a}=14.3$  Hz,  $J_{H\beta b-H\gamma}=10.2$ ,  $J_{H\beta b-H\alpha}=4.1$  Hz, H $\beta b$ ), 1.49 (1H, *m*, H $\gamma$ ), 0.94 (3H, *d*,  $J_{H\delta-H\gamma}=9.2$  Hz, H $\delta$ ), 0.92 (3H, *d*,  $J_{H\delta'-H\gamma}=9.2$  Hz, H $\delta'$ ).<sup>40-43</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.4 (COOH), 167.9 (CON), 134.4 (C2, C5), 131.9 (C1, C6), 123.8 (C3, C4), 50.7 (C $\alpha$ ), 37.2 (C $\beta$ ), 25.3 (C $\gamma$ ), 23.3 (C $\delta$ ), 21.1 (C $\delta'$ ).

ESI-MS: 218.0452 [M-H]<sup>-</sup>, 174.0695, 159.0515, 146.0798.

Ácido (2*S*, 3*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-metilpentanoico (**58**)



**58**

El compuesto **58** se purificó en cromatografía en columna por medio de un sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 7:3 obteniendo un compuesto sólido blanco con un punto de fusión de 118.7-120.4 °C y un rendimiento del 98%.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3224 (OH), 2995, (CO<sub>2</sub>H), 1375

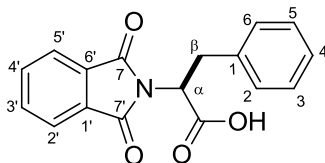
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.83 (1H, s, COOH) 7.86(2H, *dd*,  $J_{H2-H3}=5.5$  Hz,  $J_{H2-H4}=3.1$  Hz, H2, H5), 7.73 (2H, *dd*,  $J_{H3-H2}=5.5$  Hz,  $J_{H3-H5}=3.1$  Hz, H3, H4), 4.70 (1H,

$d$ ,  $J_{H\alpha-H\beta}=8.5$  Hz,  $H\alpha$ ), 2.54 (1H,  $m$ ,  $H\beta$ ), 1.52 (1H,  $m$ ,  $H\gamma$ ), 1.14 (1H,  $d$ ,  $J_{H\epsilon-H\beta}=6.7$  Hz,  $H\epsilon$ ), 1.11 (1H,  $m$ ,  $H\gamma$ ), 0.87 (3H,  $t$ ,  $J_{H\delta-H\gamma}=6.7$ ,  $H\delta$ ).<sup>40</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.6 (COOH), 168.0 (CON), 134.5 (C2,C5), 131.8 (C1, C6), 123.9 (C3, C4), 57.2 (C $\alpha$ ), 34.6 (C $\beta$ ), 26.0 (C $\gamma$ ), 17.0 (C $\epsilon$ ), 11.1 (C $\delta$ ).<sup>40</sup>

ESI-MS: 260.0927 [M-H]<sup>-</sup>, 216.1134, 159.0505

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropanoico (**59**)



**59**

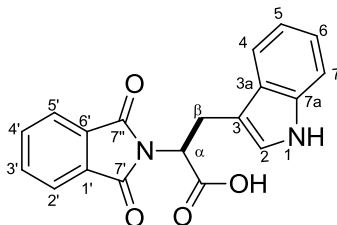
El compuesto **59** se purificó en un sistema de disolventes 7:3 hexano-AcOEt con un rendimiento del 73%, se obtuvo un sólido amarillo con un punto de fusión de 162-163.7 °C.<sup>40</sup>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3250 (OH), 2926, 1705 (CO<sub>2</sub>H), 1381.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.68 (1H,  $s$ , COOH), 7.77 (2H,  $dd$ ,  $J_{H2'-H3'}=5.5$  Hz,  $J_{H2'-H4\beta}=3.1$  Hz,  $H2'$ ,  $H5'$ ), 7.68 (2H,  $dd$ ,  $J_{H3'-H2'}=5.5$  Hz,  $J_{H3'-H5'}=3.1$  Hz,  $H3'$ ,  $H4'$ ), 7.17–7.12 (5H,  $m$ ,  $H2-H6$ ), 5.23 (1H,  $dd$ ,  $J_{H\alpha-H\beta}=8.9$  Hz,  $H\alpha$ ), 3.60 (2H,  $d$ ,  $J_{H\beta-H\alpha}=8.9$  Hz,  $H\beta$ ).<sup>40-43</sup>

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.7 (COOH), 167.6 (CON), 136.6 (C1), 134.4 (C2', C5'), 131.7 (C1', C6'), 129.0 (C3', C4'), 128.8 (C2, C6), 127.1 (C4), 123.8 (C3, C5), 53.3 (C $\alpha$ ), 34.6 (C $\beta$ ).<sup>40-43</sup>

ESI-MS: 294.0752 [M-H]<sup>-</sup>, 250.0936, 159.0584.

Ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(1H-indol-3-il) propanoico (**60**)**60**

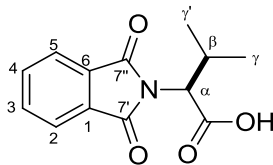
El compuesto **60** se purificó en cromatografía en columna en sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 7:3 con un rendimiento del 65%; se obtuvo un sólido amarillo con punto de fusión de 189-190 °C.<sup>40</sup>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3443 (OH), 3383, 1739 (CO<sub>2</sub>H), 1693, 1394.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74 (2H, *dd*,  $J_{H2-H3}=5.4$  Hz,  $J_{H2'-H4'}=3.0$  Hz, H2', H5'), 7.65 (2H, *dd*,  $J_{H3'-H2'}=5.4$  Hz,  $J_{H3'-H5'}=3.0$  Hz, H3', H4'), 7.59 (1H, *d*,  $J_{H2-NH}=7.9$  Hz, H2), 7.27-6.99 (4H, *m*, H4-H7), 5.27 (1H, *dd*,  $J_{H\alpha-H\beta a}=11.0$  Hz,  $J_{H\alpha-H\beta b}=5.0$  Hz, H $\alpha$ ), 3.80 (1H, *dd*,  $J_{H\beta a-H\beta b}=15.0$  Hz,  $J_{H\beta a-H\alpha}=11.0$  Hz, H $\beta a$ ), 3.72 (1H, *dd*,  $J_{H\beta b-H\beta a}=15.0$  Hz,  $J_{H\beta b-H\alpha}=5.0$  Hz, H $\beta b$ ).<sup>40</sup>

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4 (COOH) 168.0 (CON), 134.1 (C2', C5', C2), 131.8 (C1', C6'), 127.3 (C3a, C7a) 123.4 (C3', C4'), 122.6 (C3), 122.0 (C7), 119.4 (C4), 118.5(C6), 111.2 (C5), 52.9 (C $\alpha$ ), 24.8 (C $\beta$ ).<sup>40</sup>

ESI-MS: 233.0872 [M-H]<sup>-</sup>, 160.0726.

Ácido (S)-2-(1,3.dioxoisindolin-2-il)-3-metilbutanoico (**61**)**61**

El compuesto **61** se purificó en cromatografía en columna en sistema de disolventes hexano-AcOEt en proporciones 7:3 con un rendimiento del 75%; se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 113.6-114.6 °C.<sup>40</sup>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3211 (OH), 2959, 1739 (CO<sub>2</sub>H), 1689, 1394, 1209.

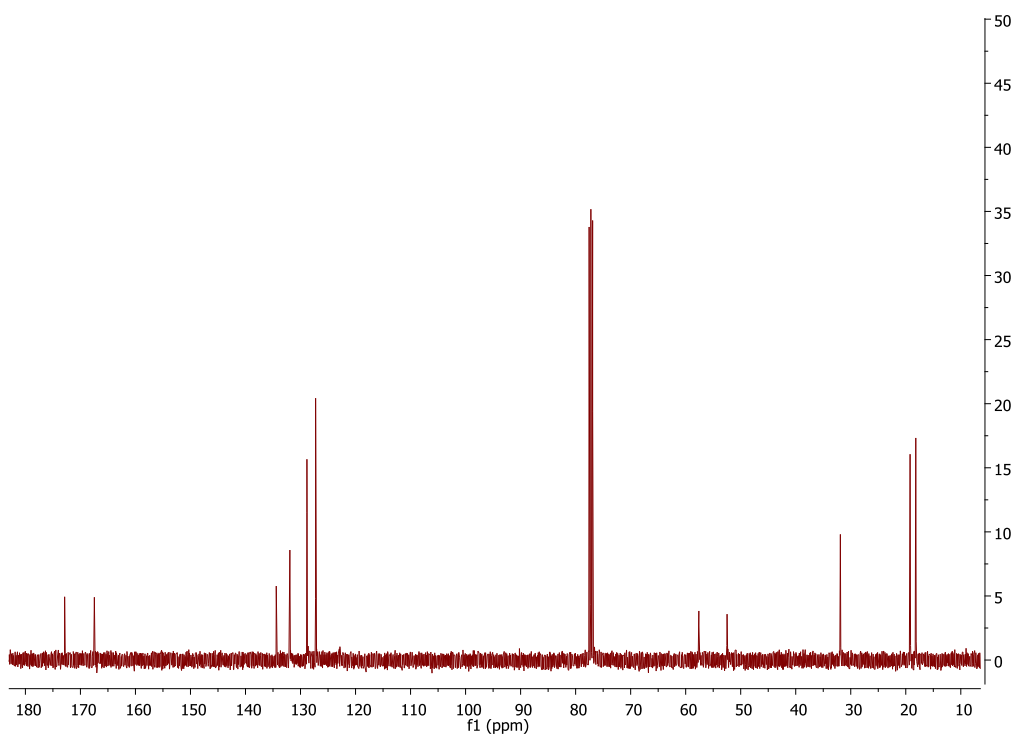
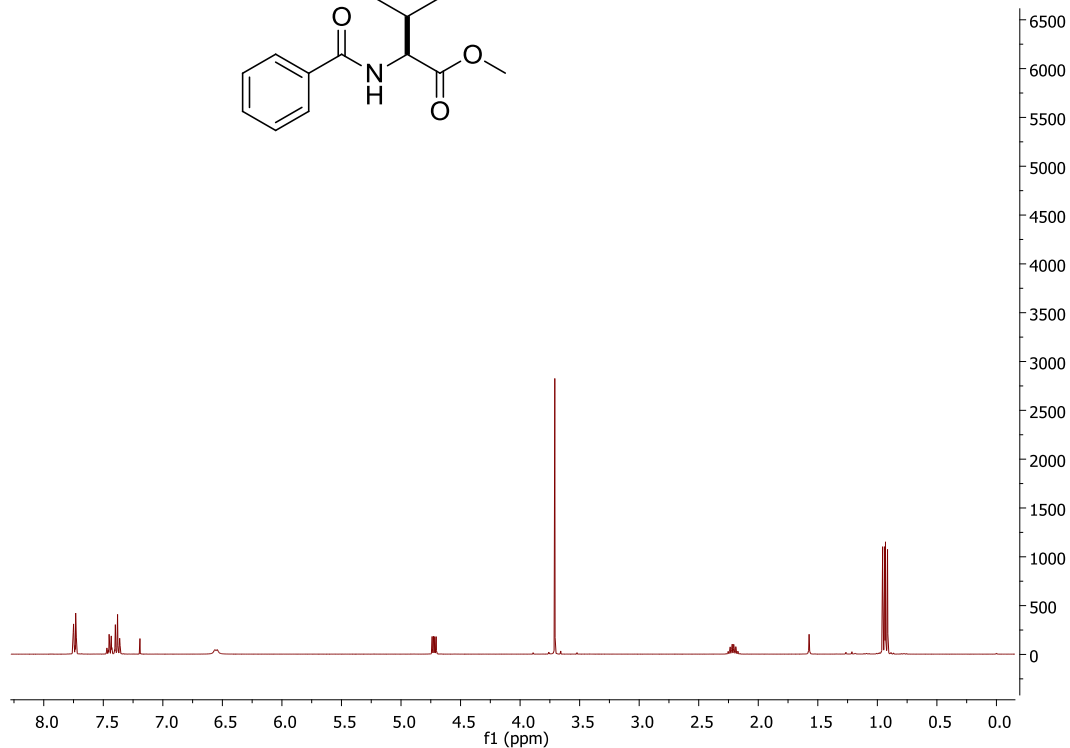
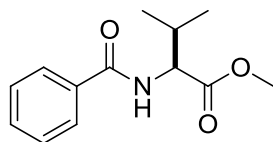
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87 (2H, *dd*,  $J_{H2-H3}=5.3$  Hz,  $J_{H2-H4}=3.1$  Hz, H2, H5), 7.85 (2H, *dd*,  $J_{H3-H2}=5.3$  Hz,  $J_{H3-H5}=3.1$  Hz, H3, H4), 4.62 (1H, *d*,  $J_{H\alpha-H\beta}=8.2$  Hz, H $\alpha$ ), 2.77 (1H, *m*, H $\beta$ ), 1.17 (3H, *d*,  $J_{H\gamma-H\beta}=6.8$  Hz, H $\gamma$ ), 0.93 (3H, *d*,  $J_{H\gamma'-H\beta}=6.8$  Hz, H $\gamma'$ ).<sup>40,41</sup>

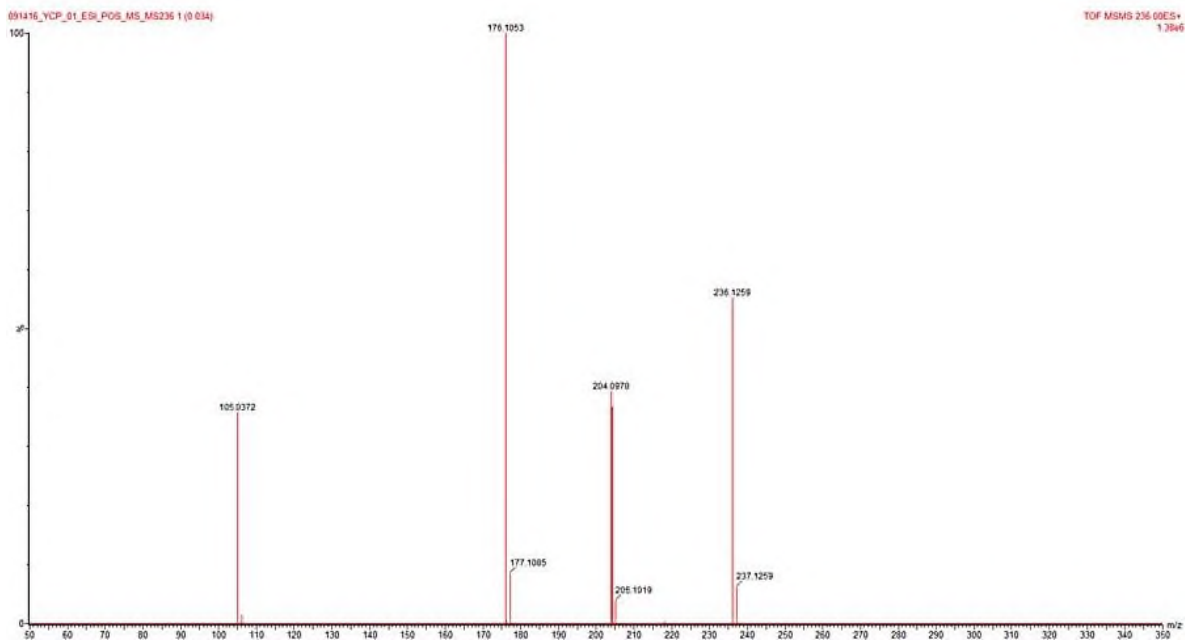
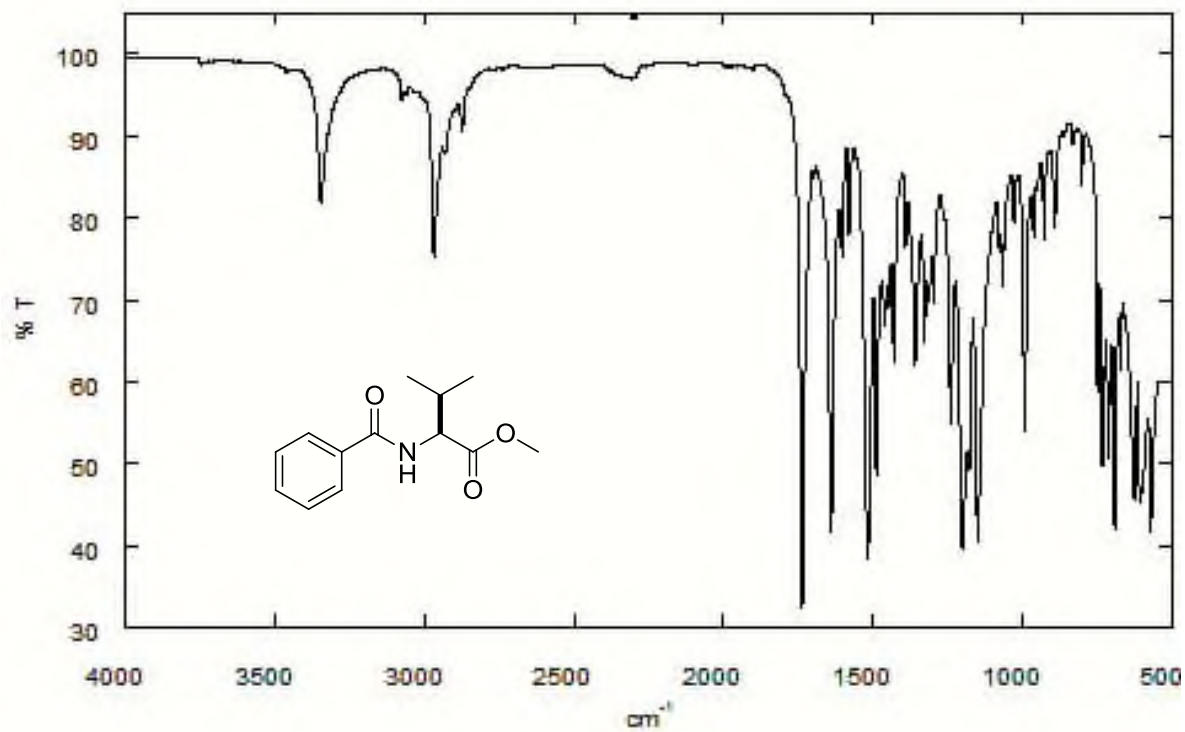
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.3 (COOH), 167.9 (CON), 134.5 (C2, C5), 131.8 (C1, C6), 123.8 (C3, C4), 57.7 (C $\alpha$ ), 28.6 (C $\beta$ ), 21.1 (C $\gamma$ ), 19.7 (C $\gamma'$ ).<sup>40,41</sup>

ESI-MS: 246.0755 [M-H]<sup>-</sup>, 202.0978, 159.0527.

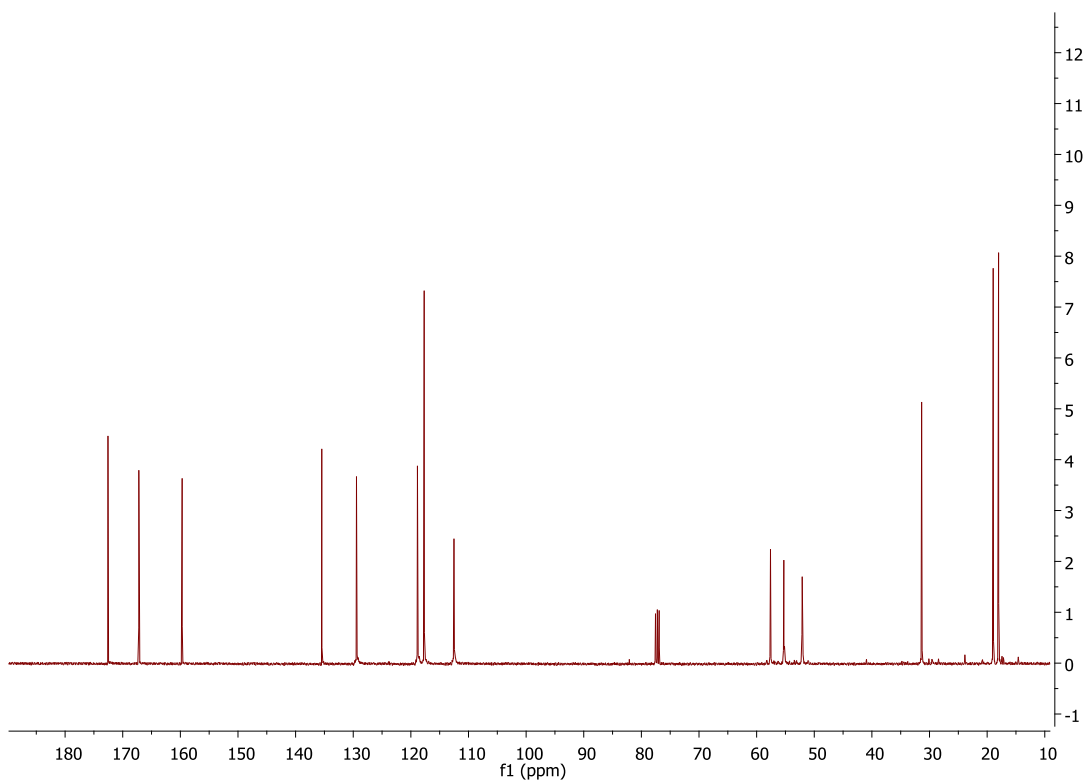
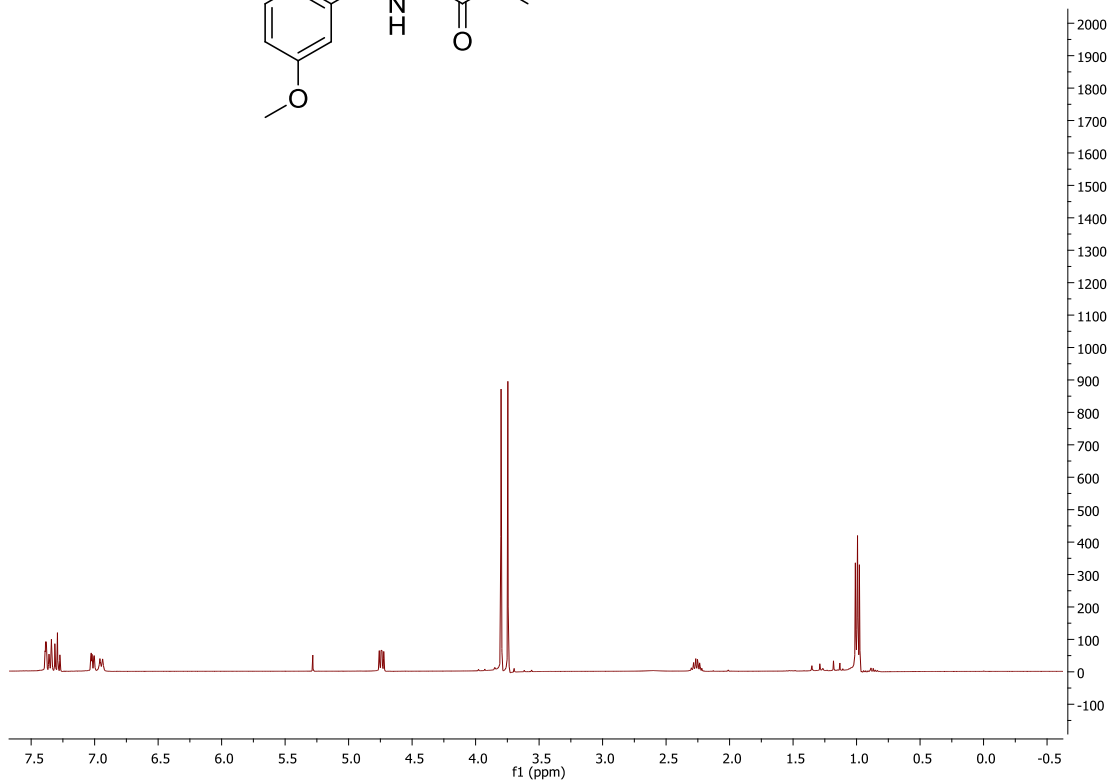
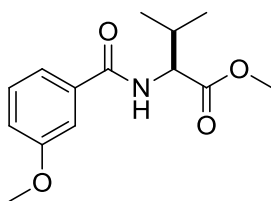
## X. ANEXOS

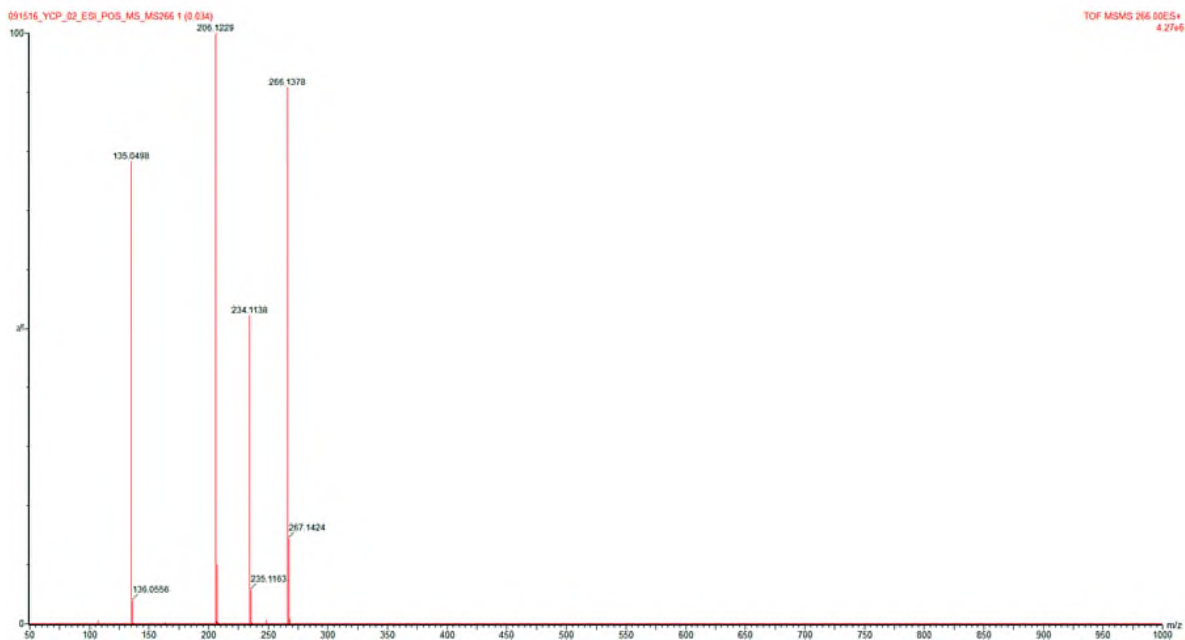
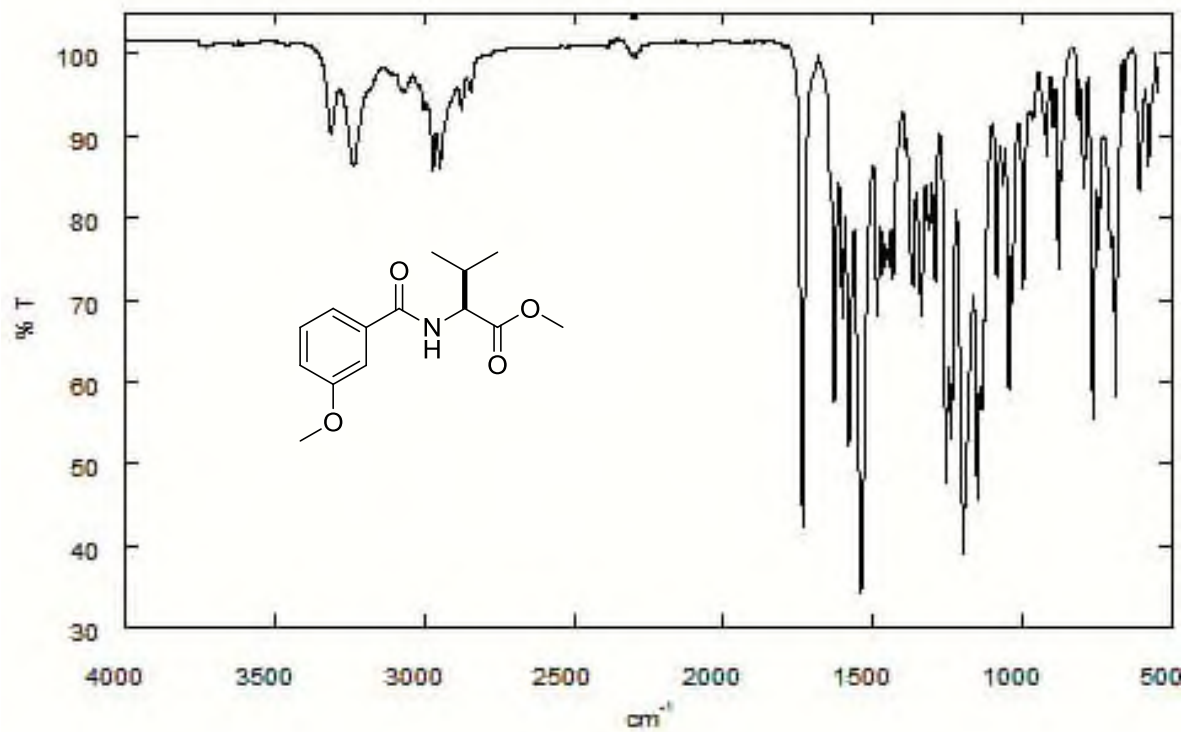
## Compuesto 45



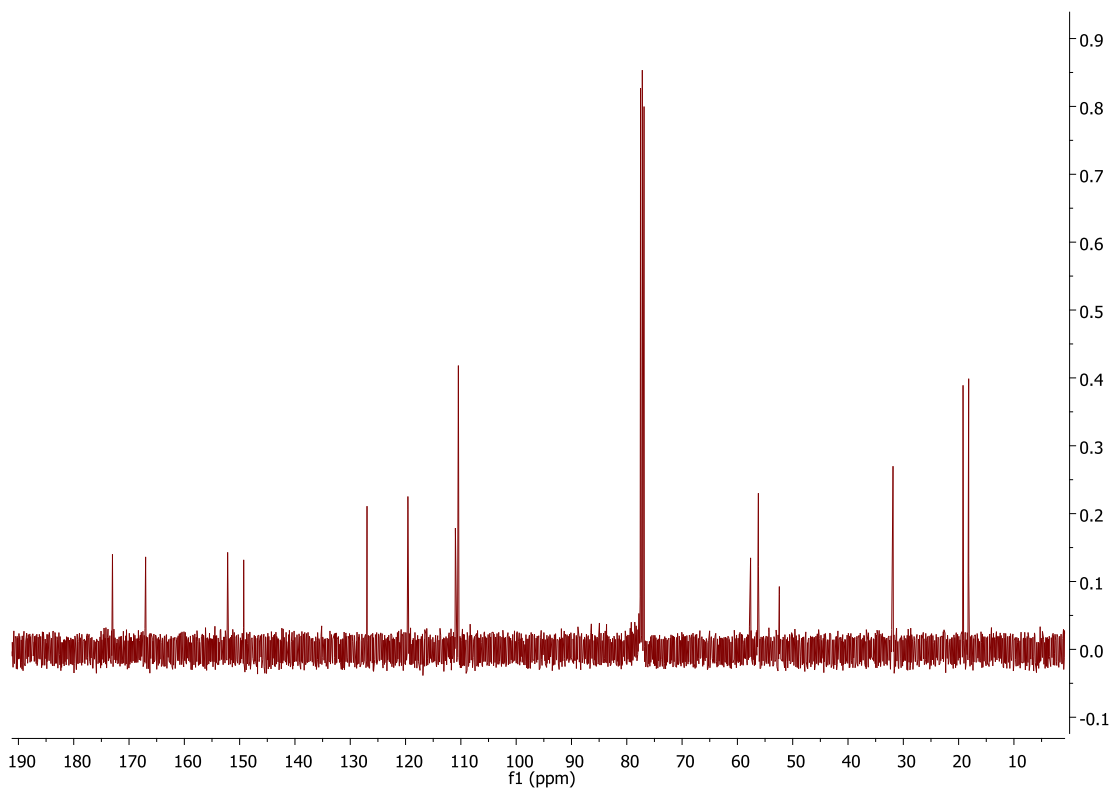
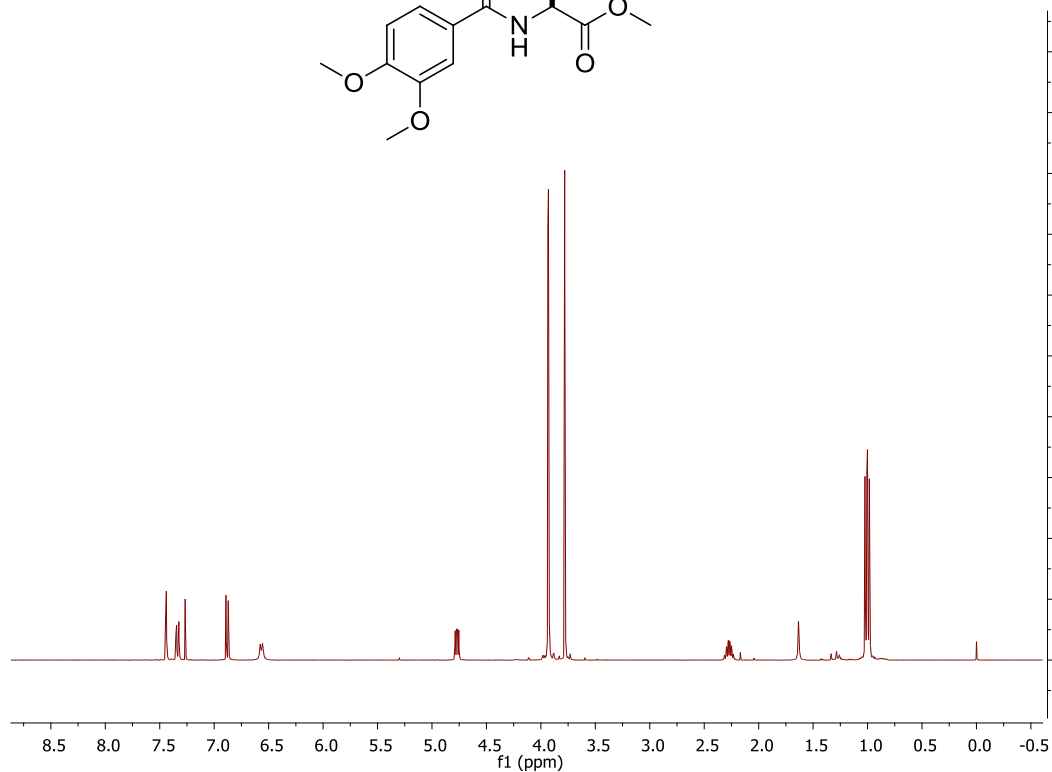
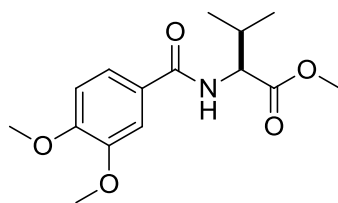


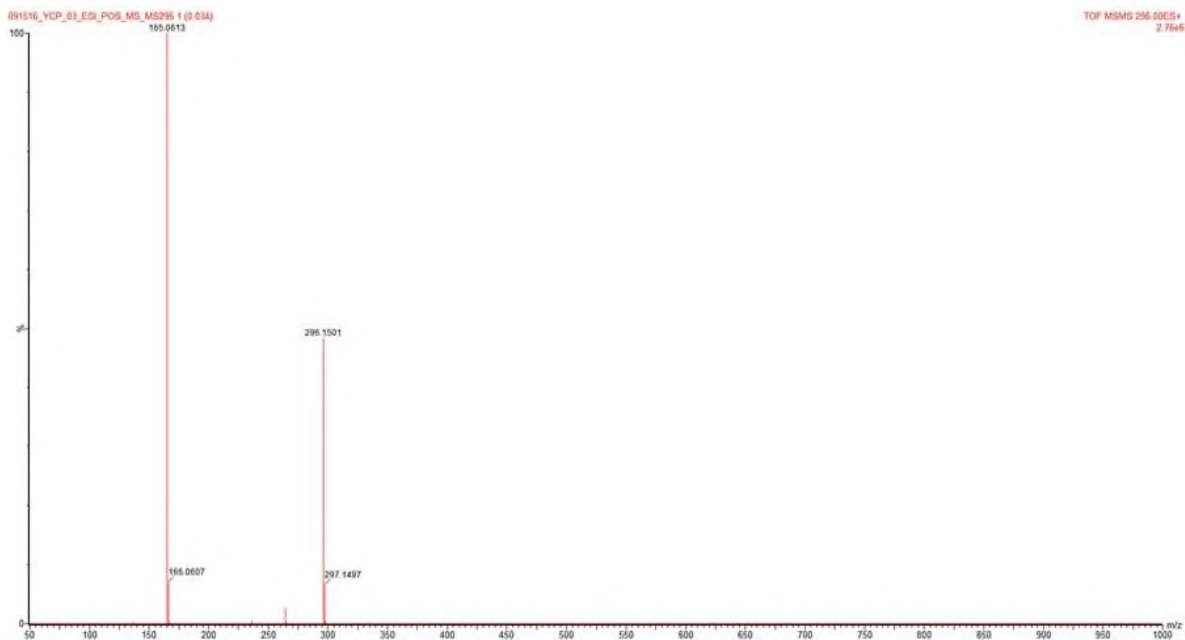
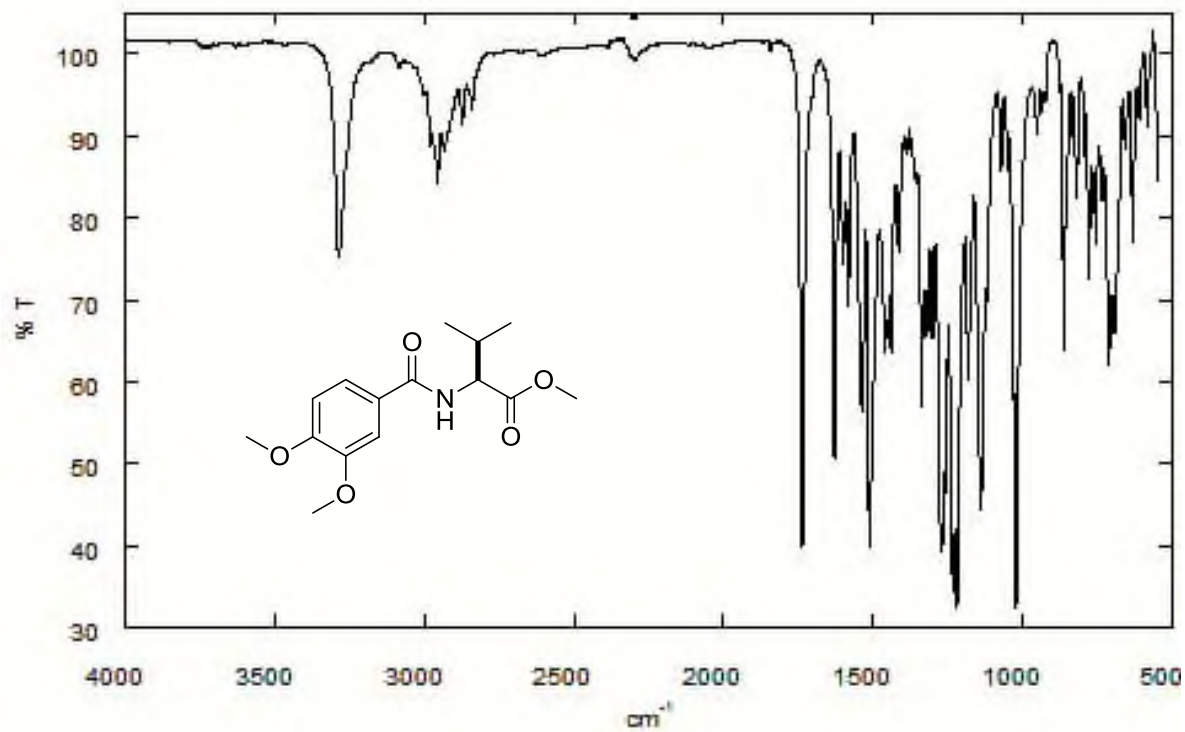
## COMPUESTO 46



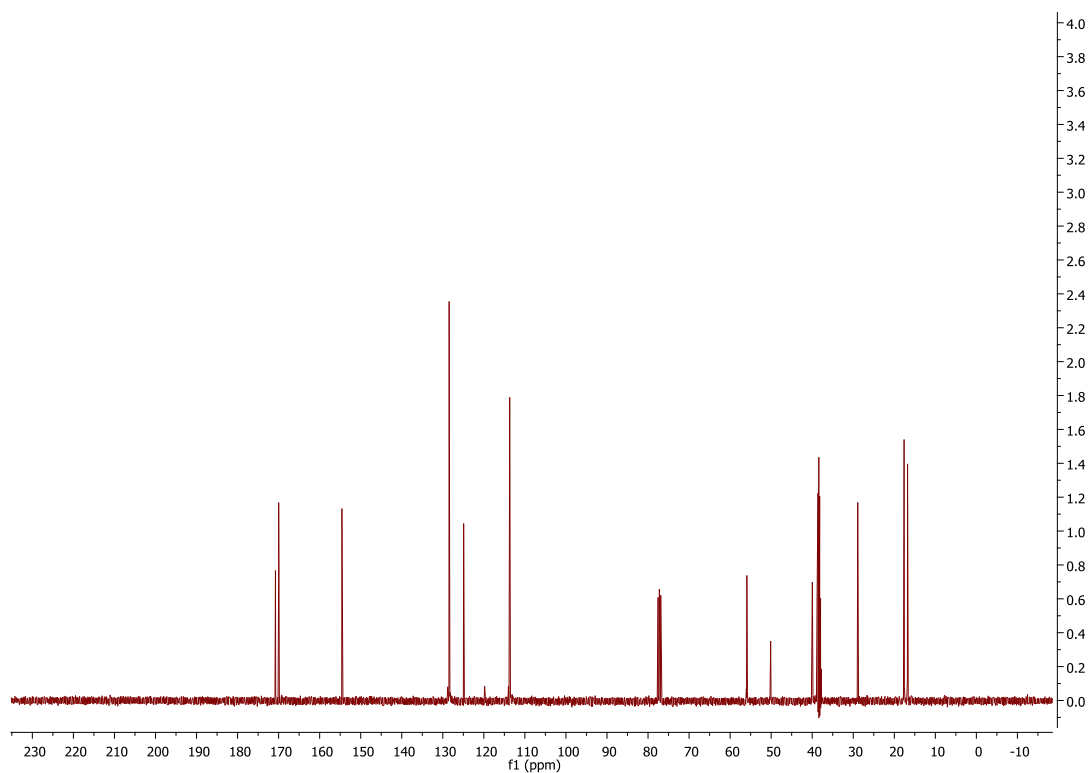
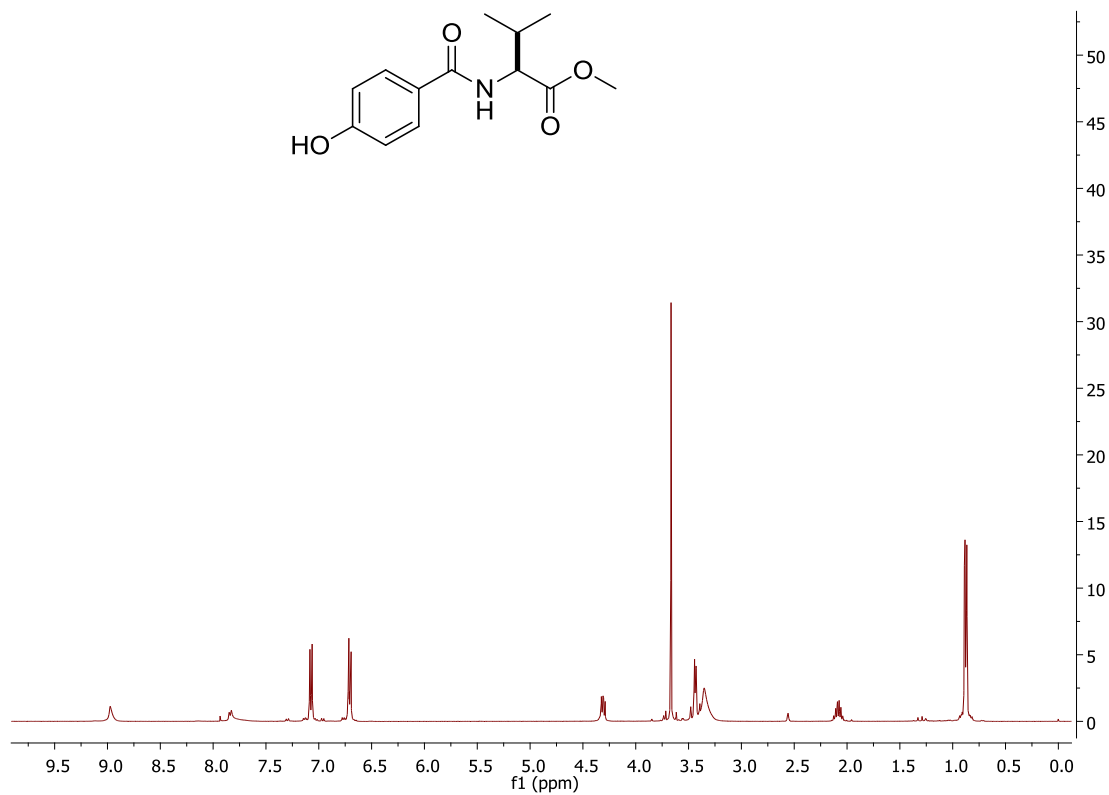


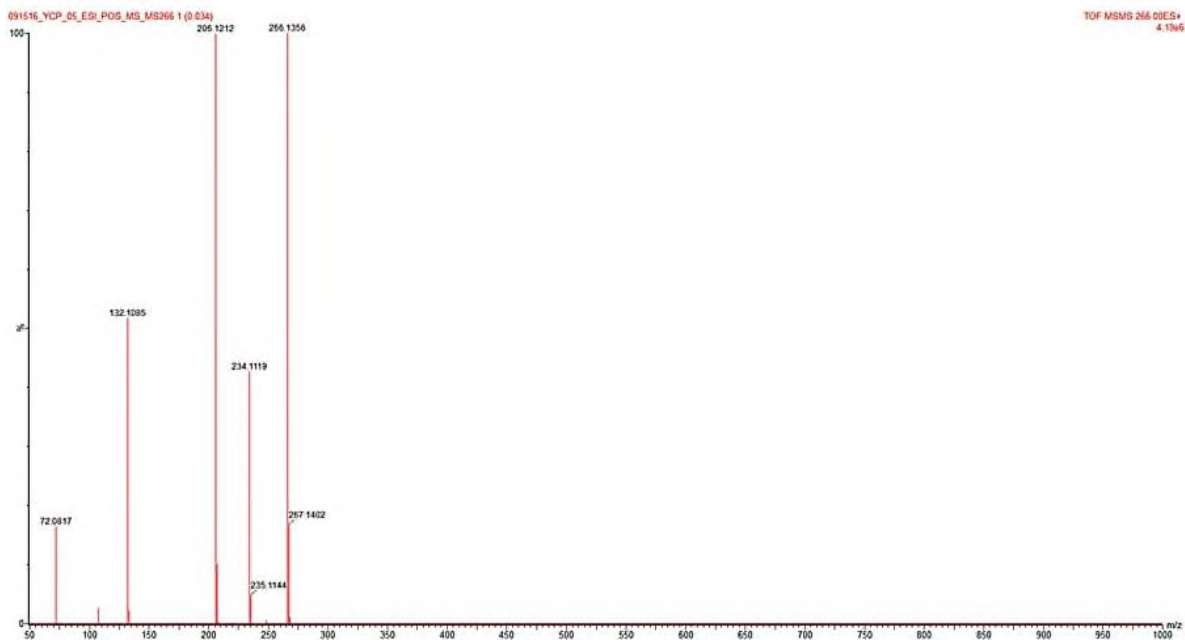
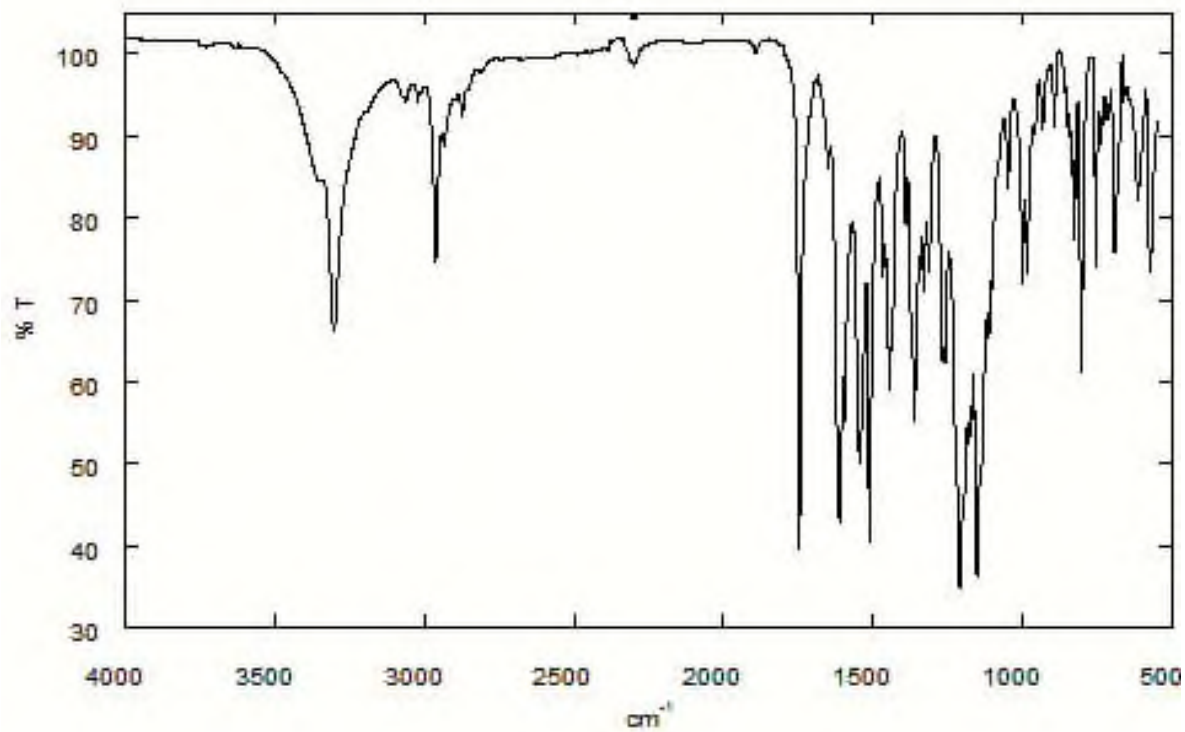
## COMPUESTO 47



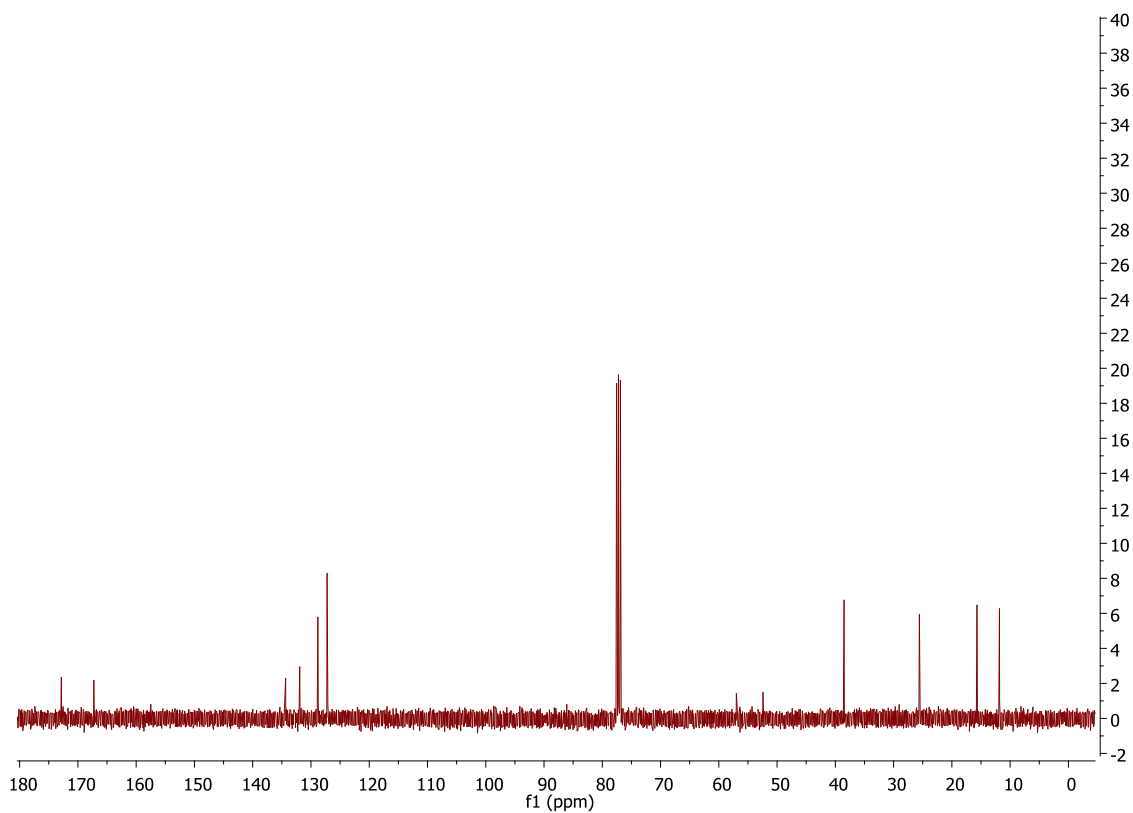
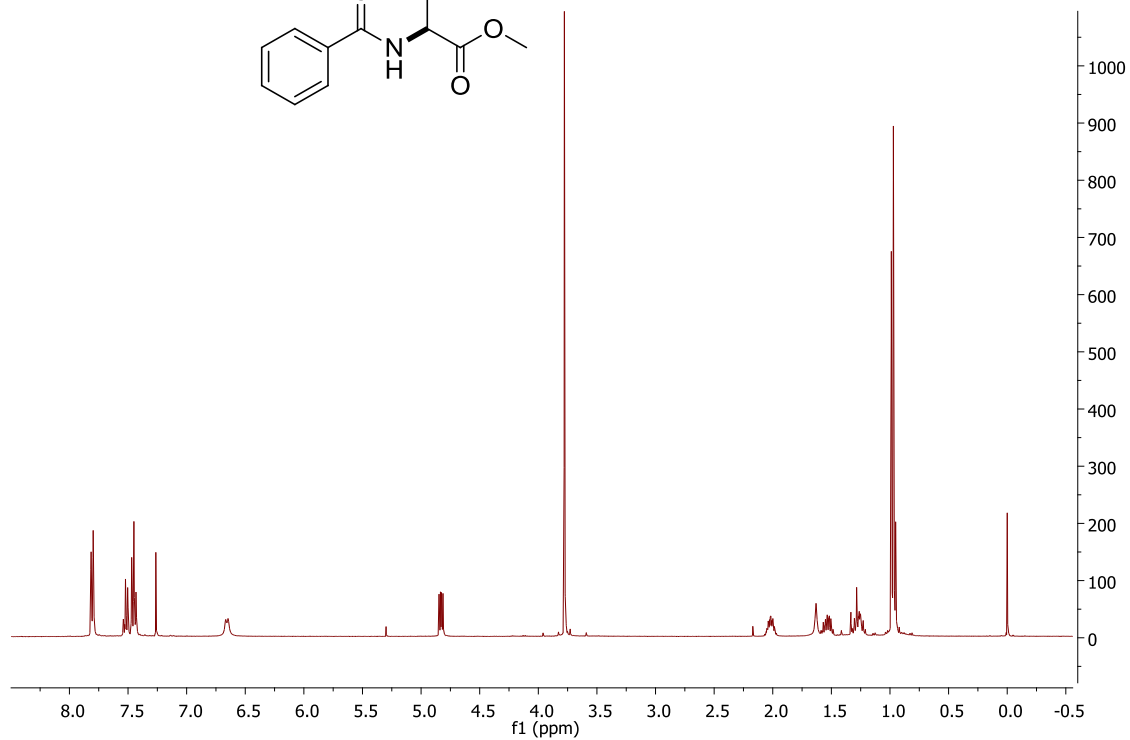
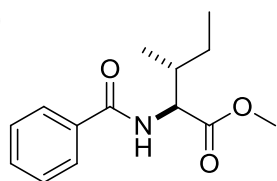


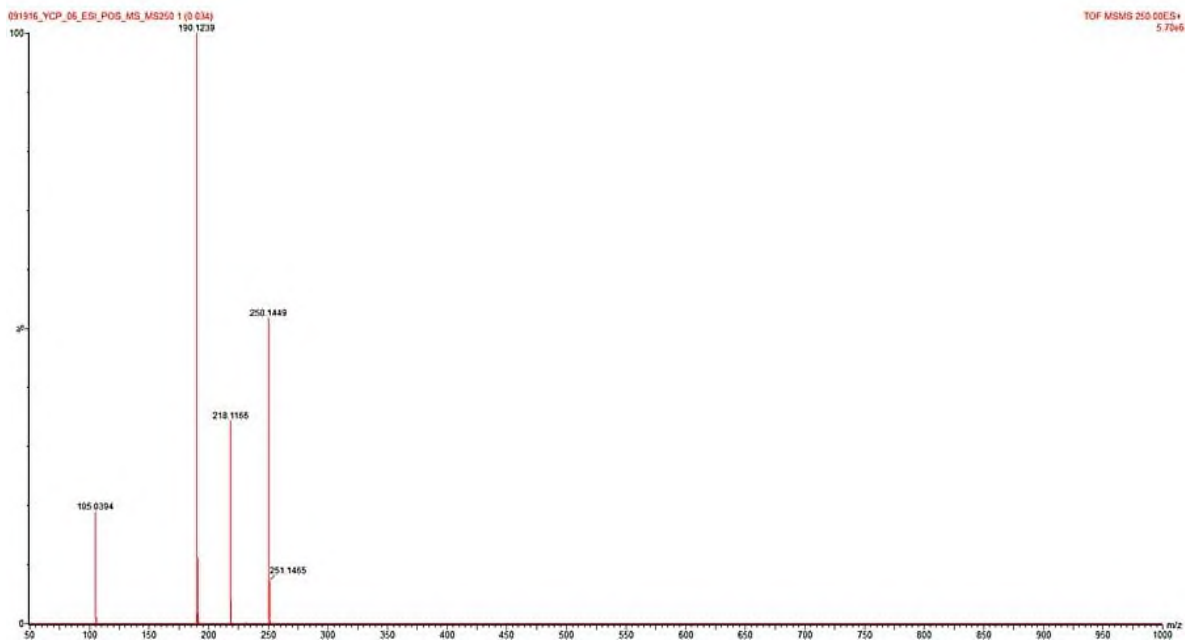
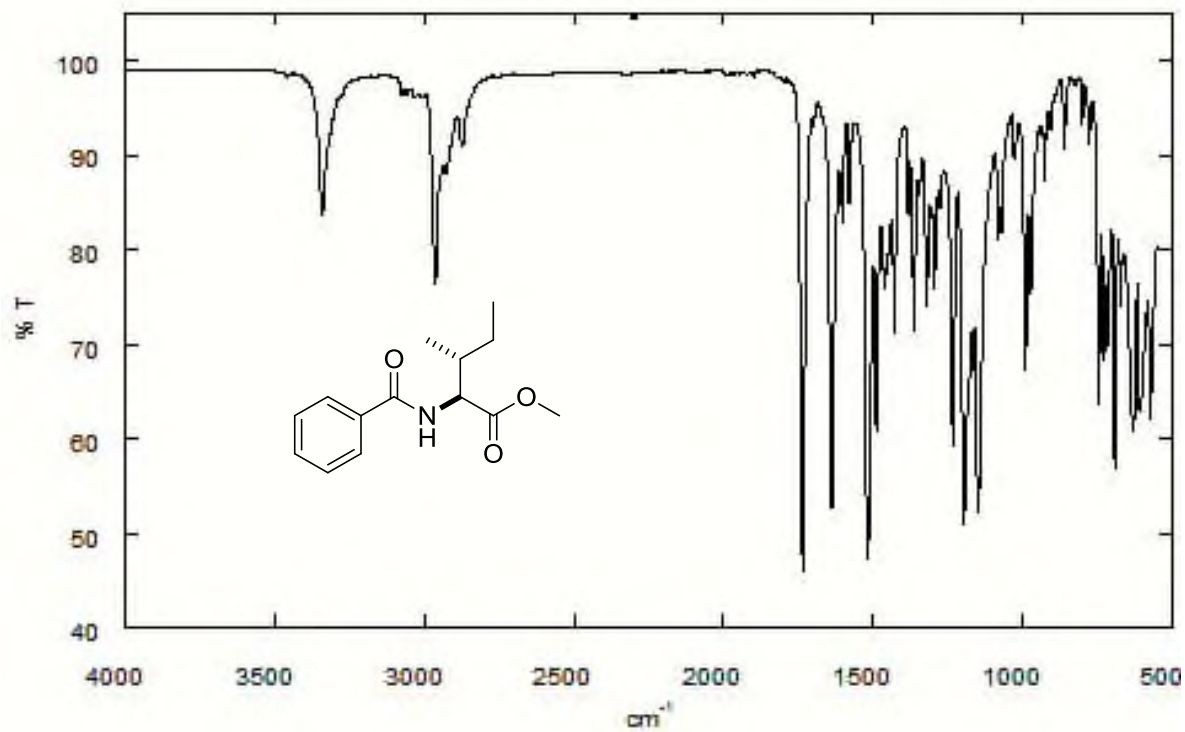
## COMPUESTO 48



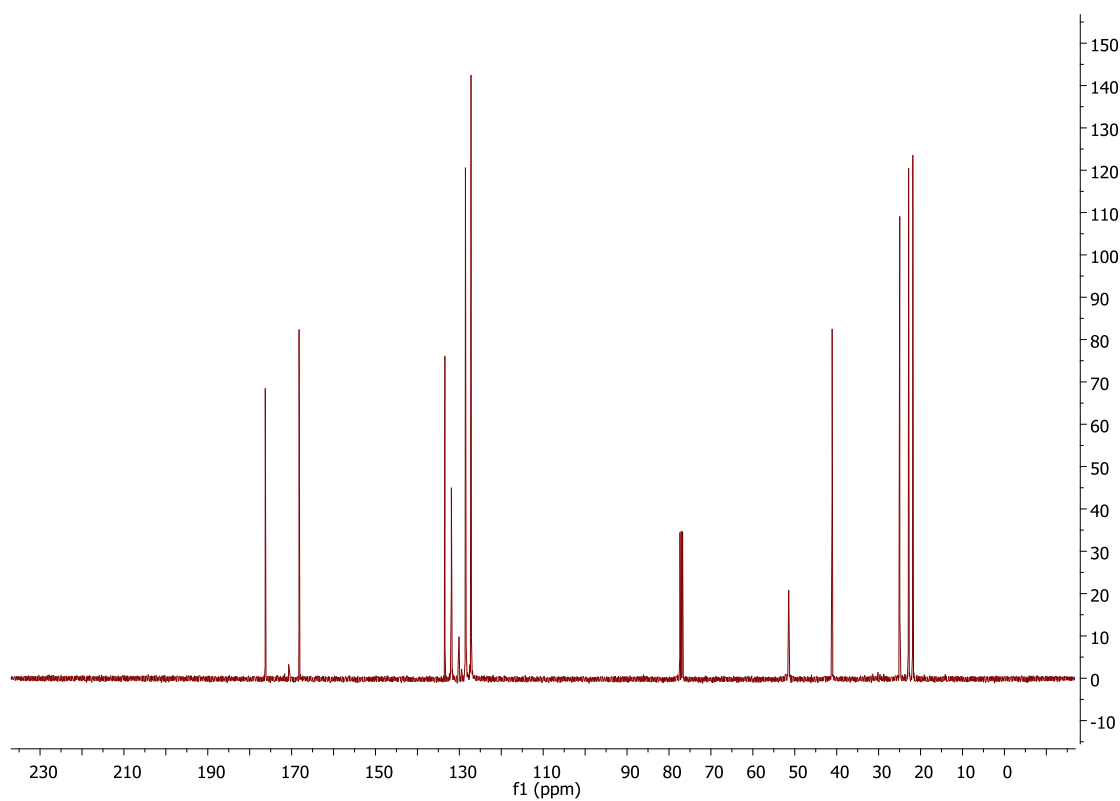
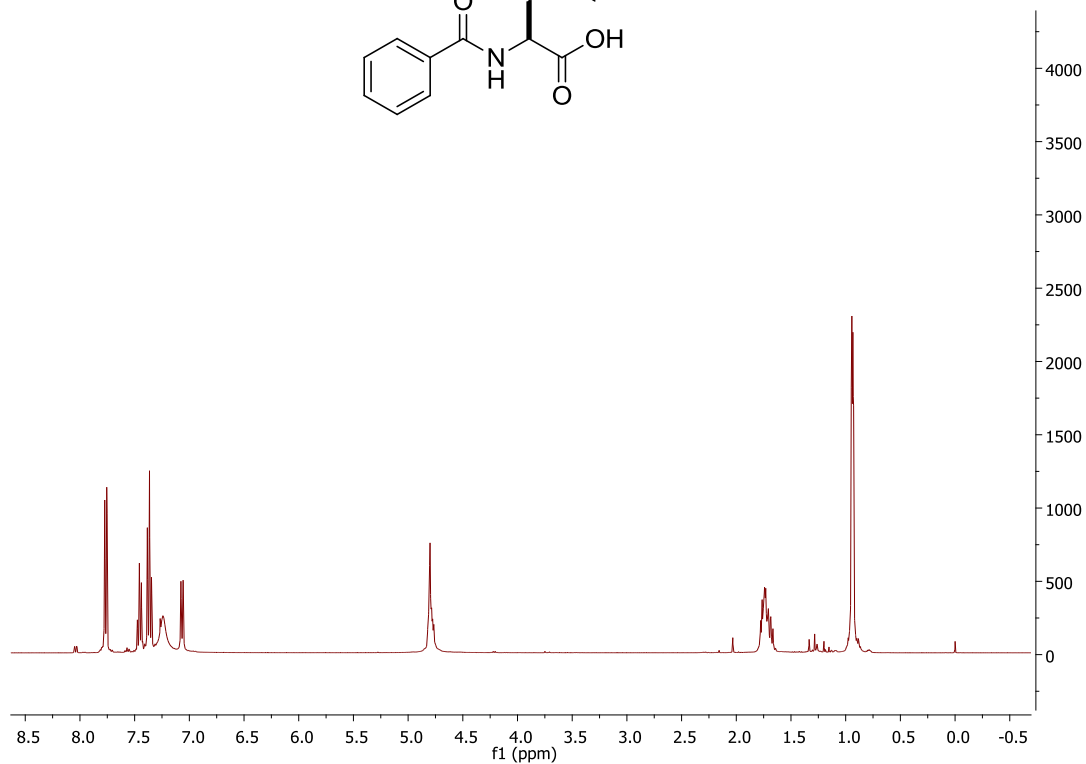
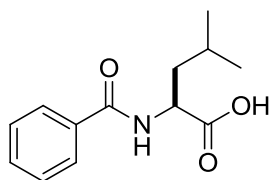


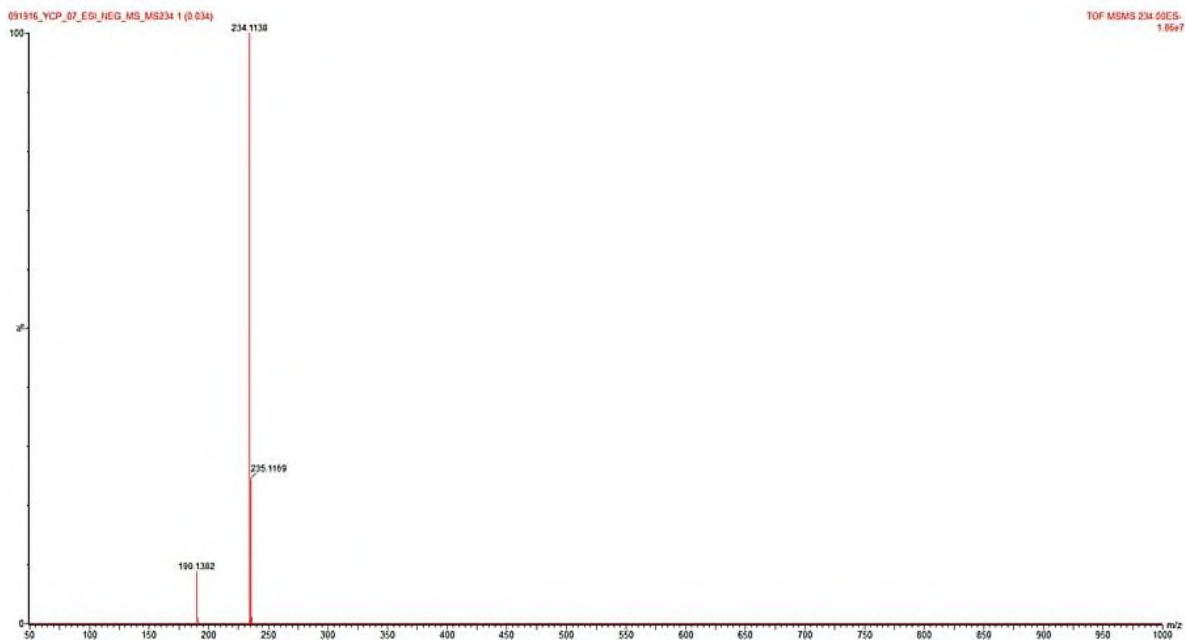
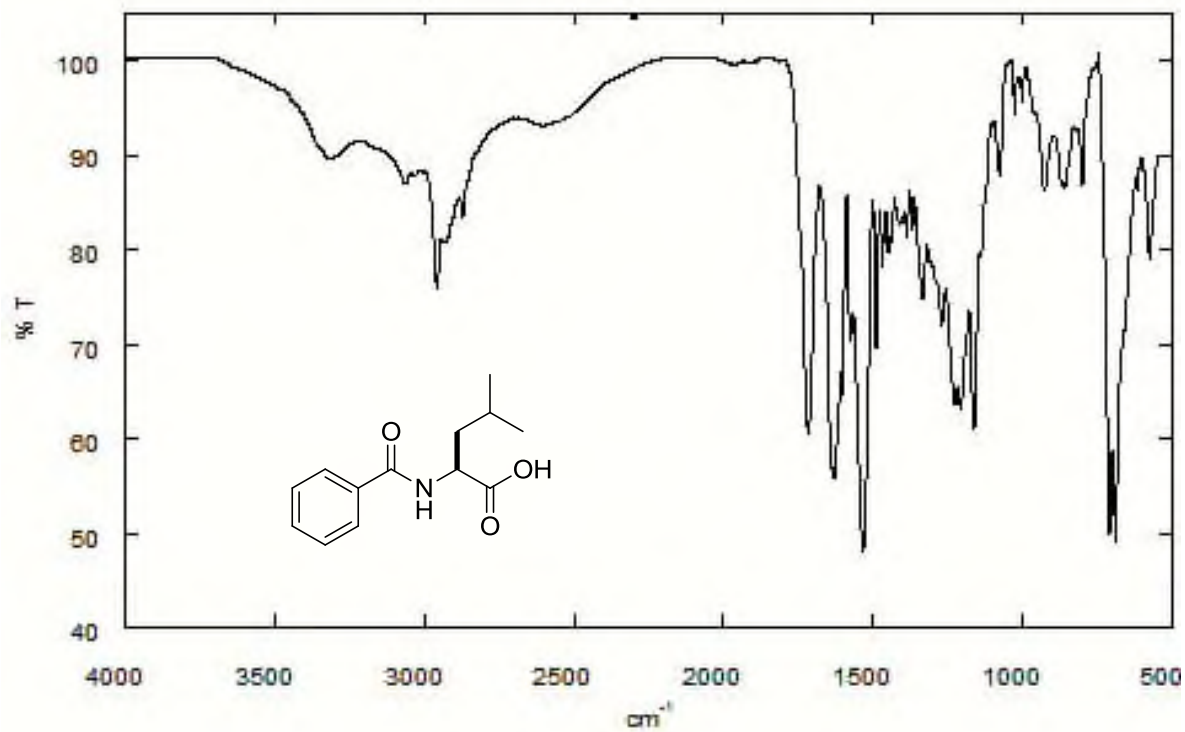
## COMPUESTO 49



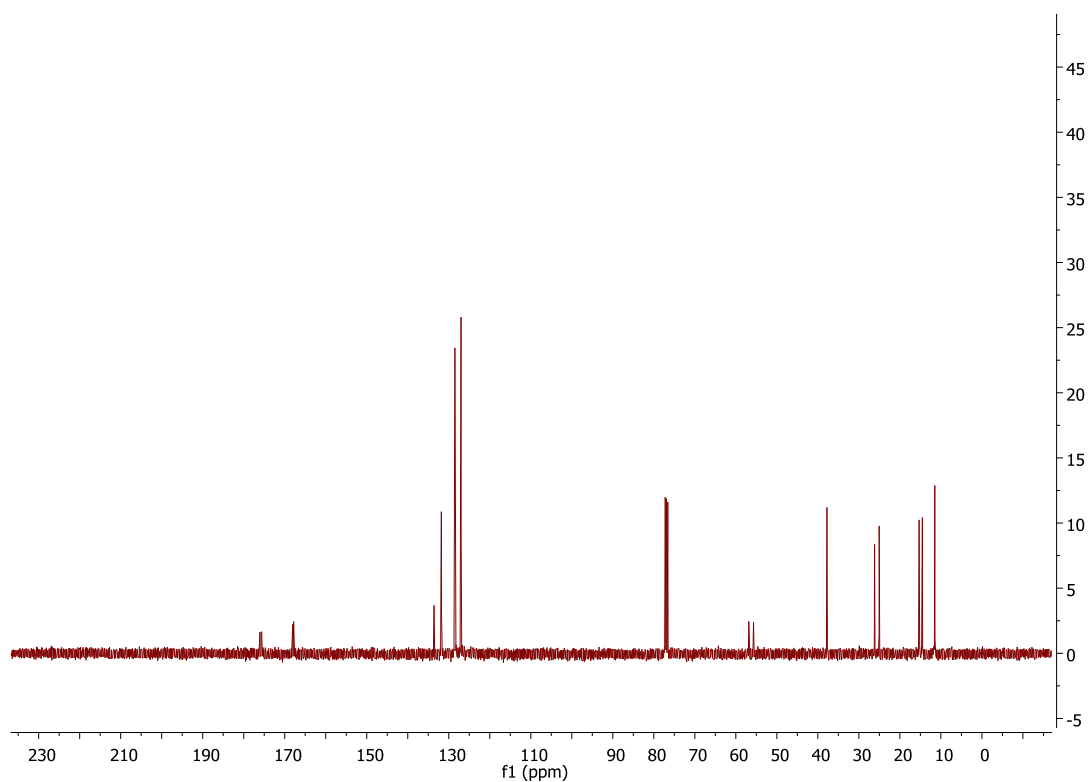
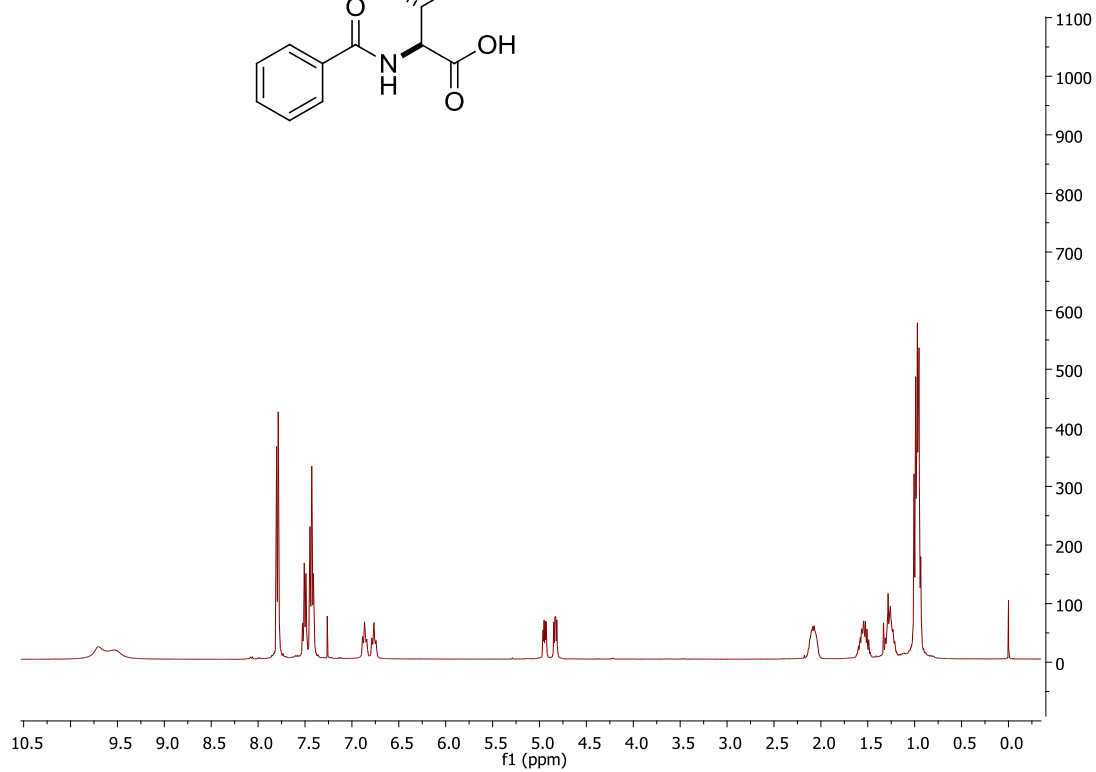
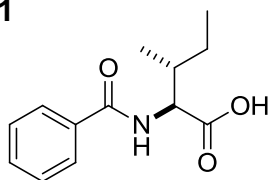


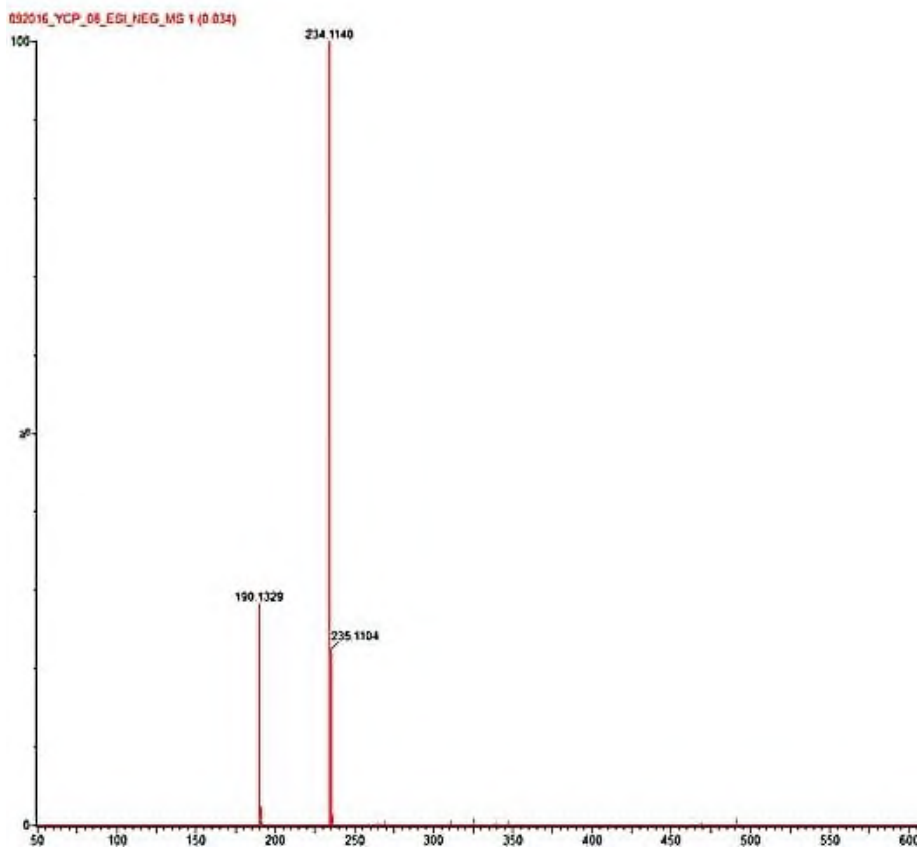
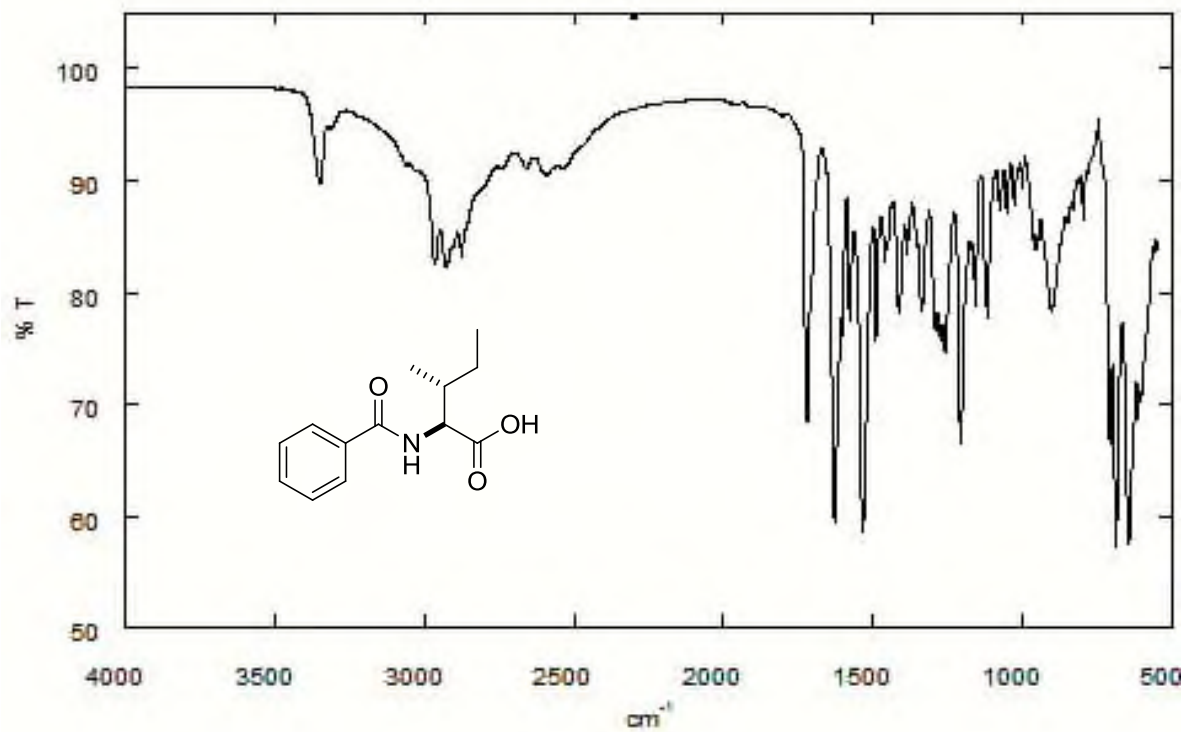
## COMPUESTO 50



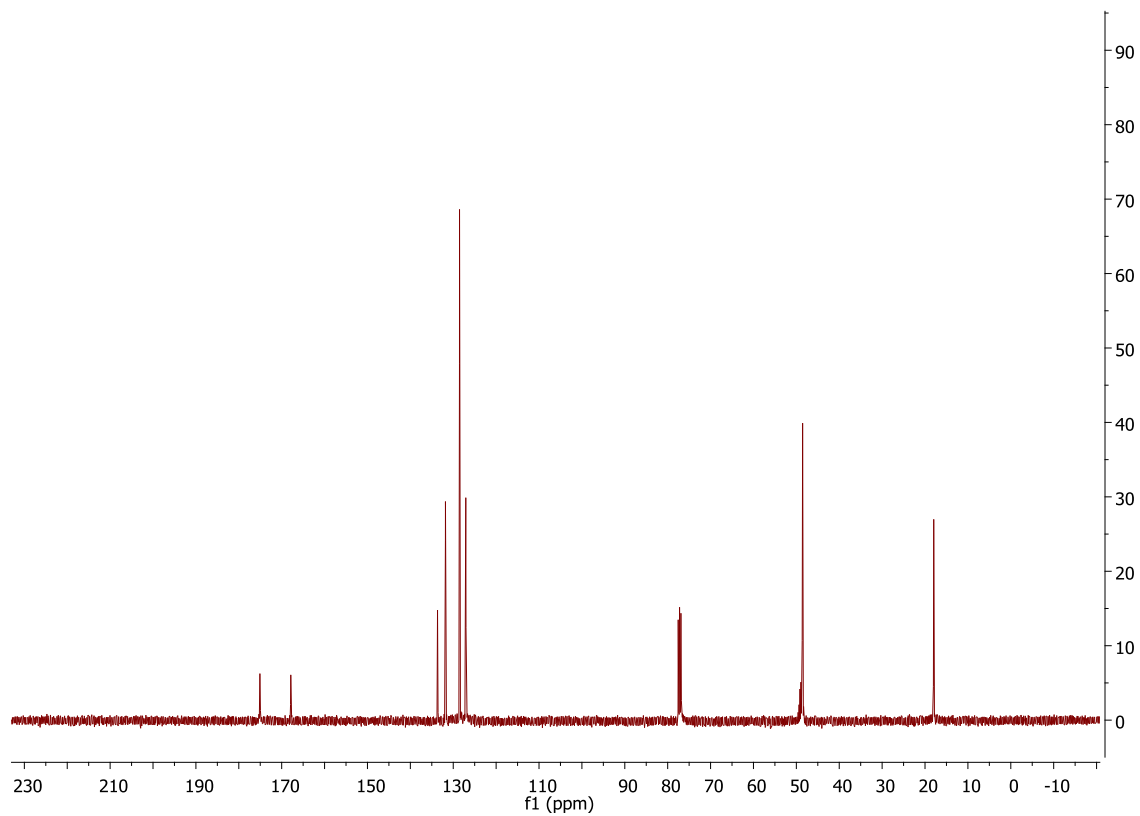
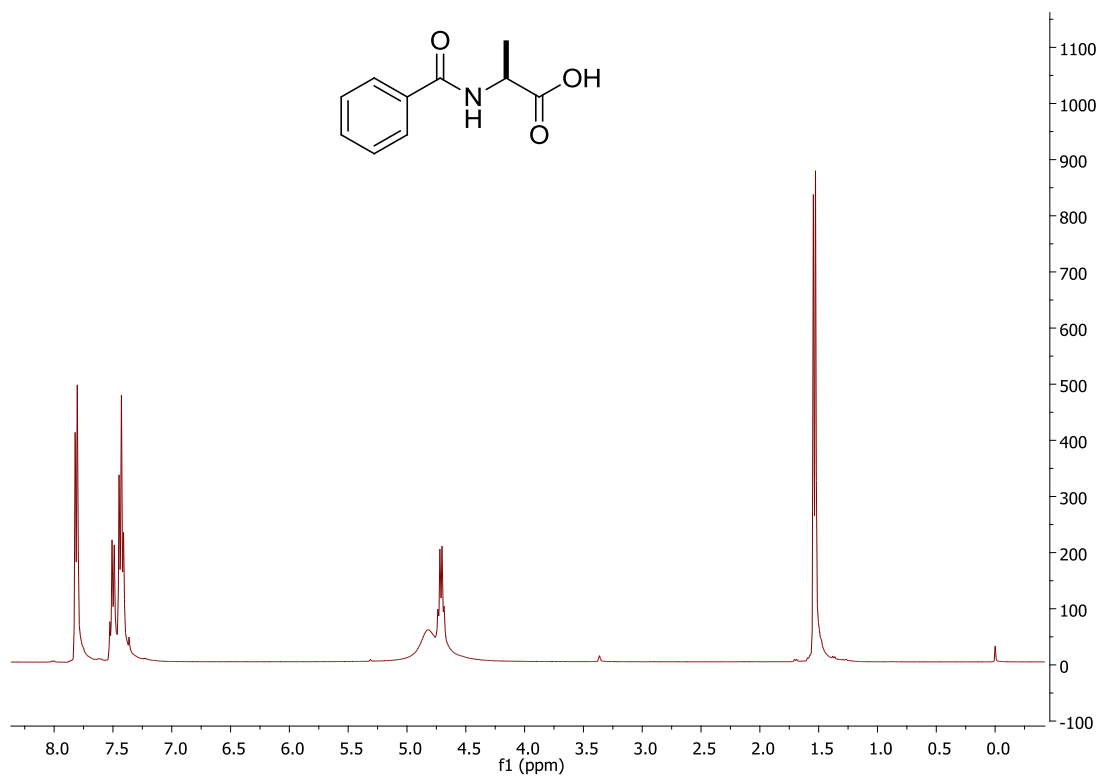


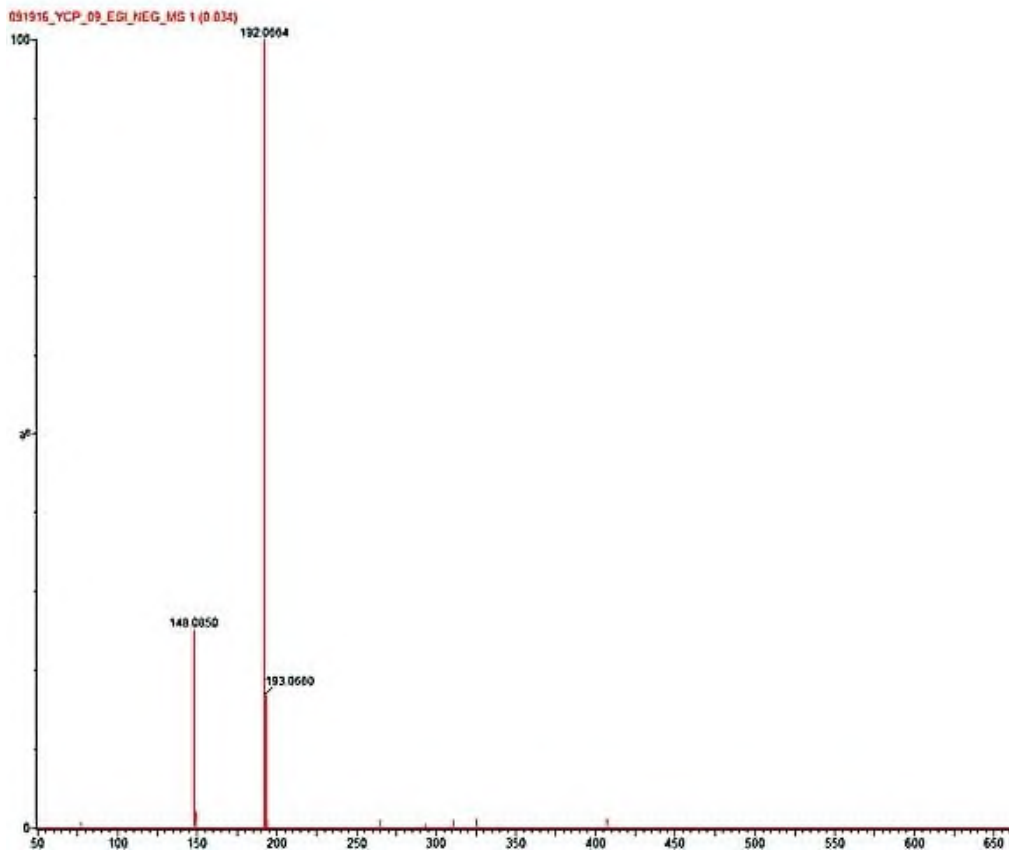
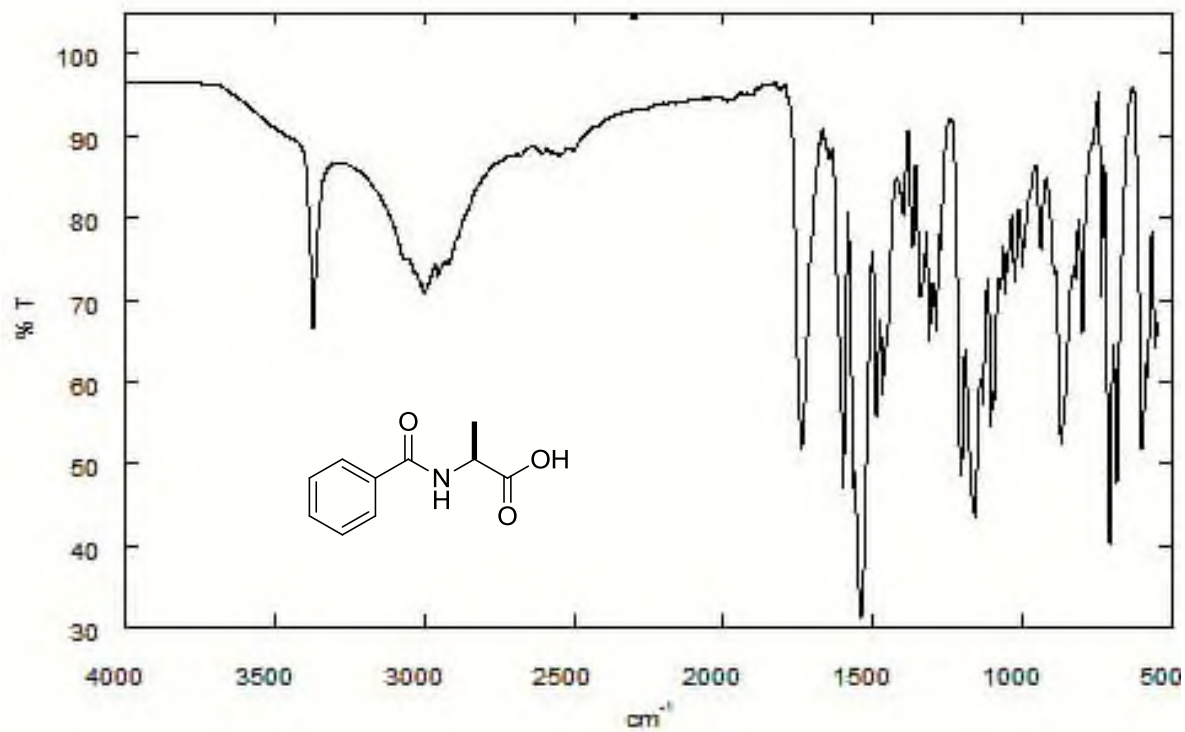
## COMPUESTO 51



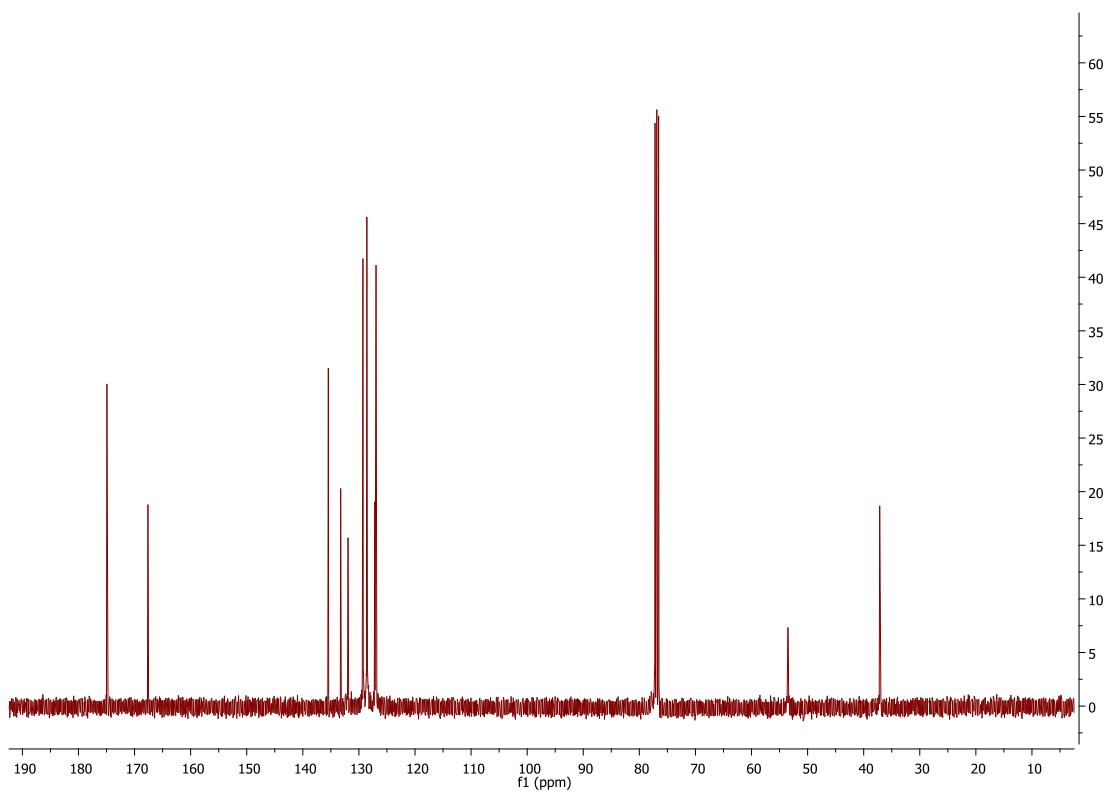
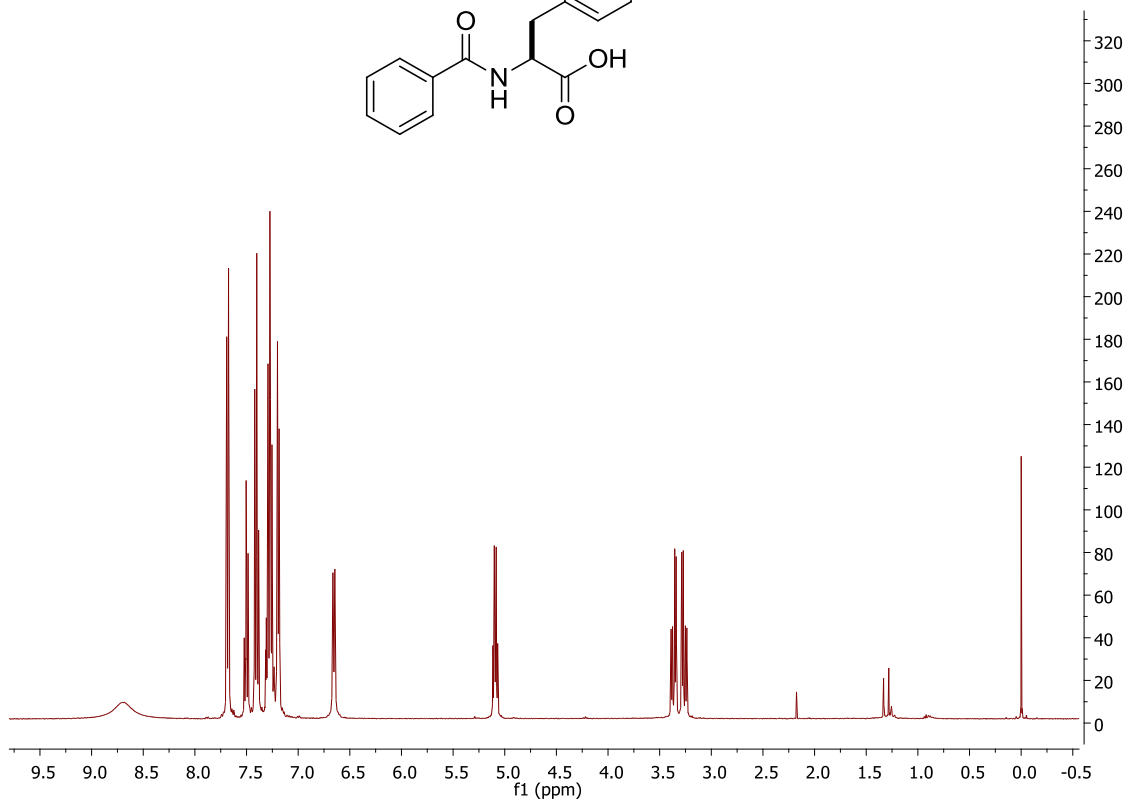
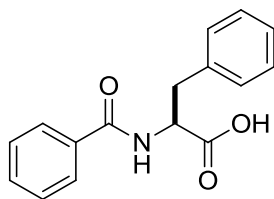


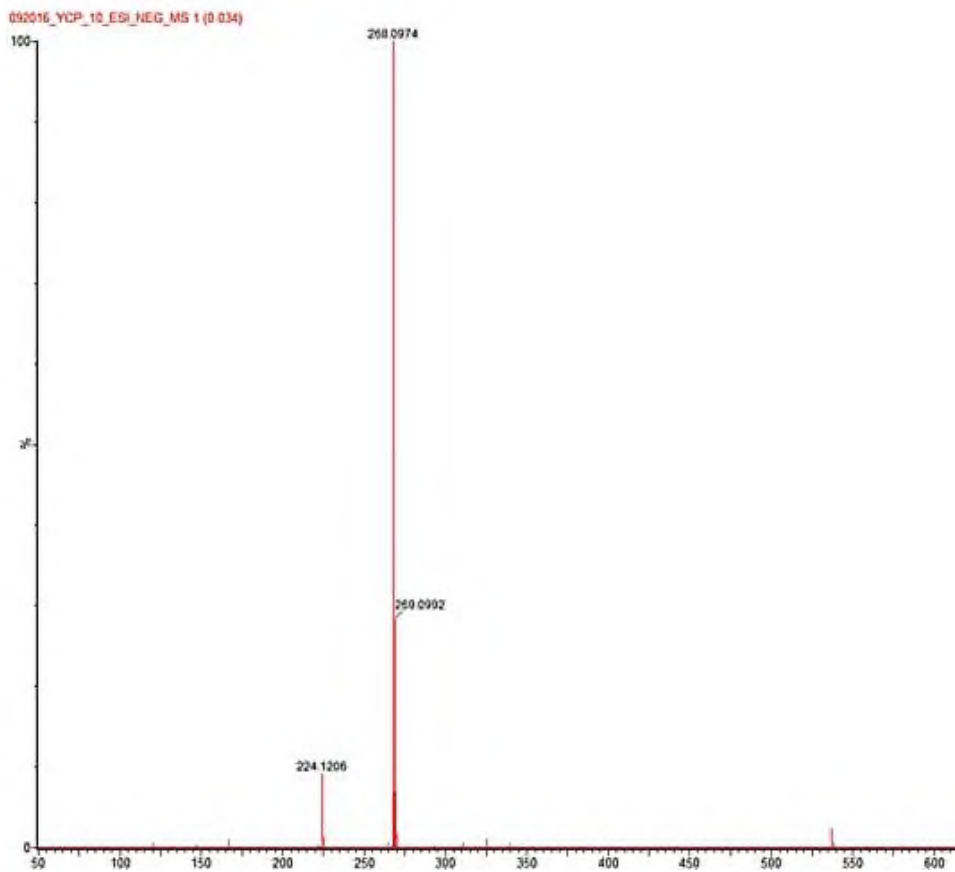
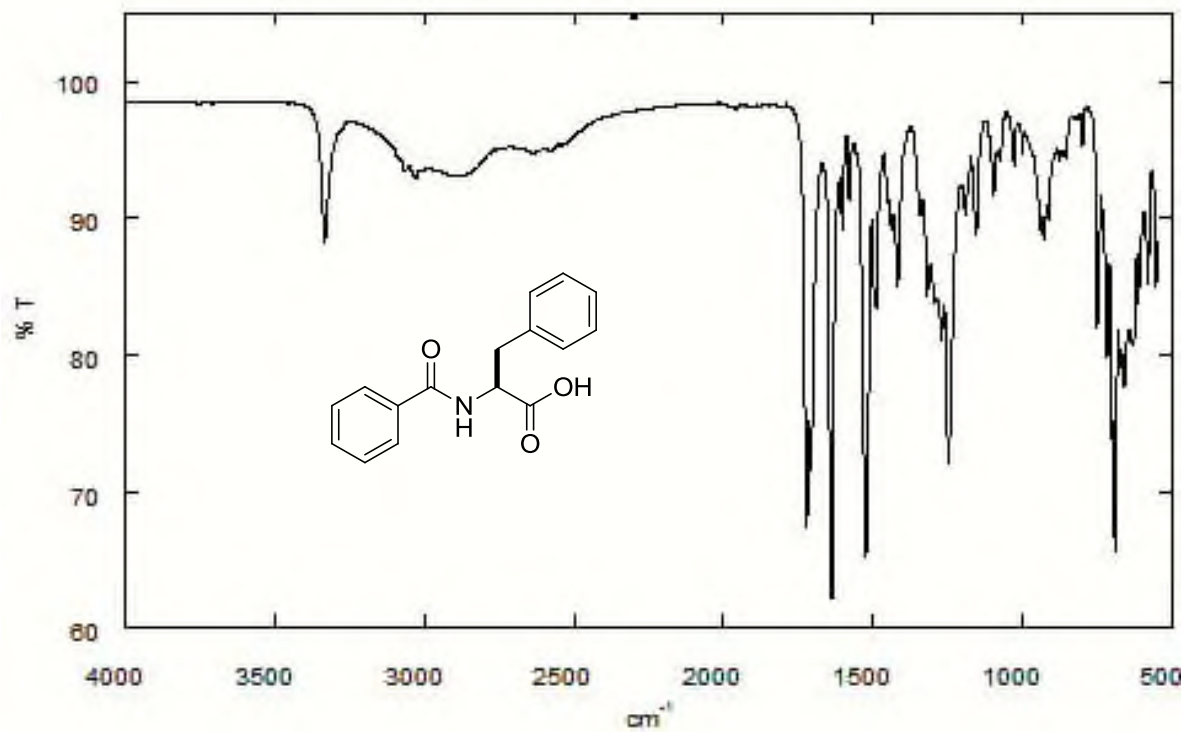
## COMPUESTO 52



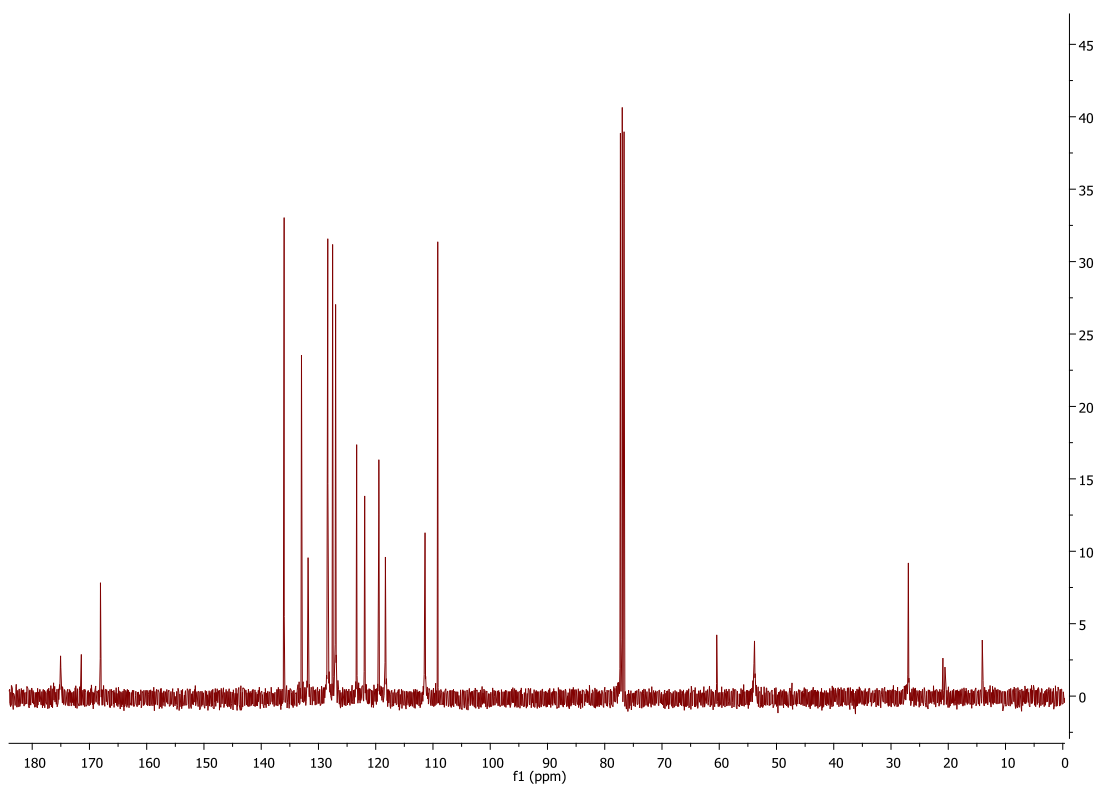
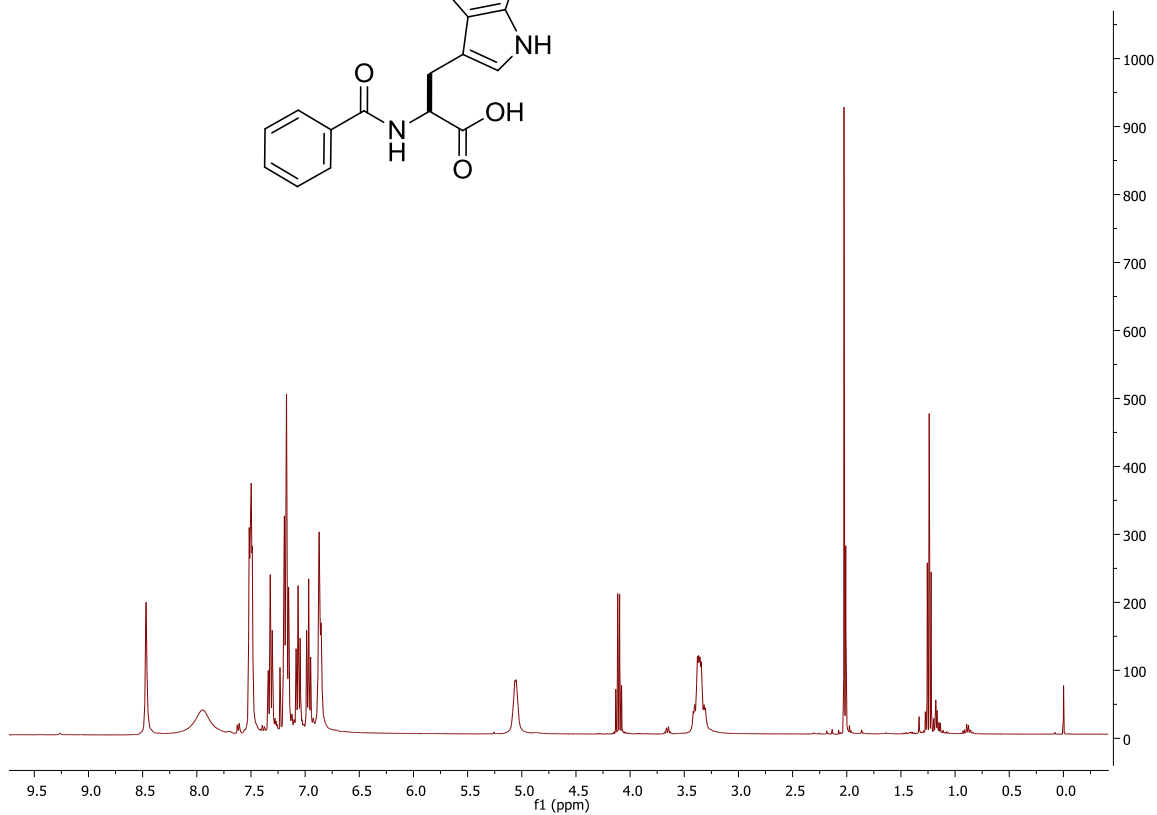
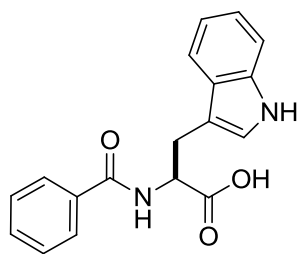


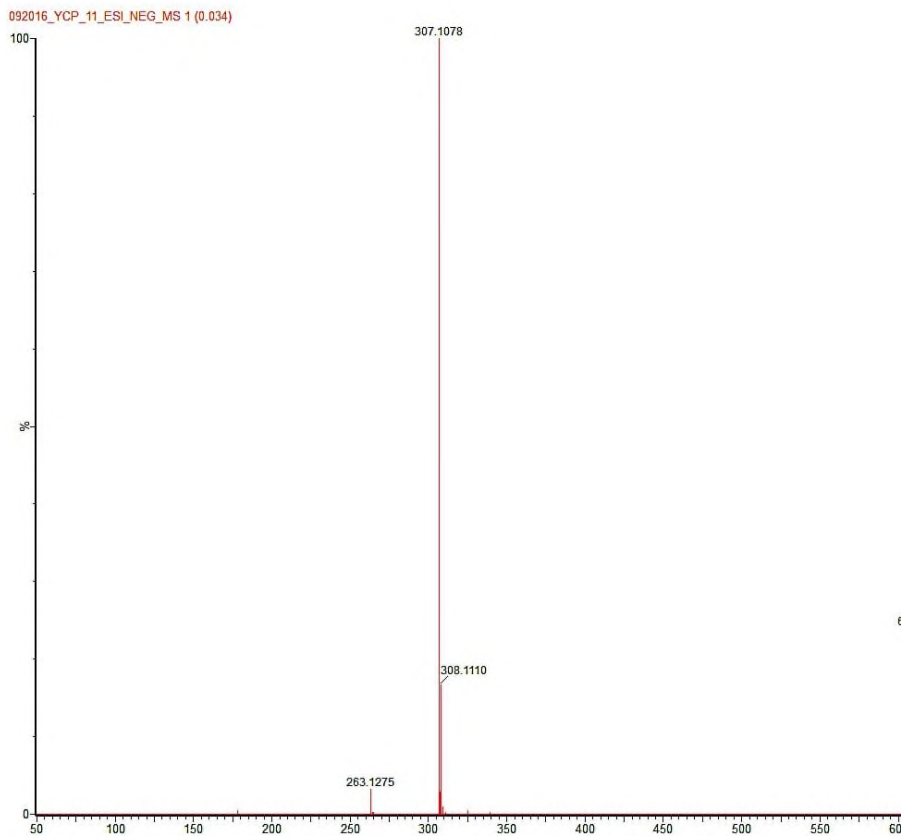
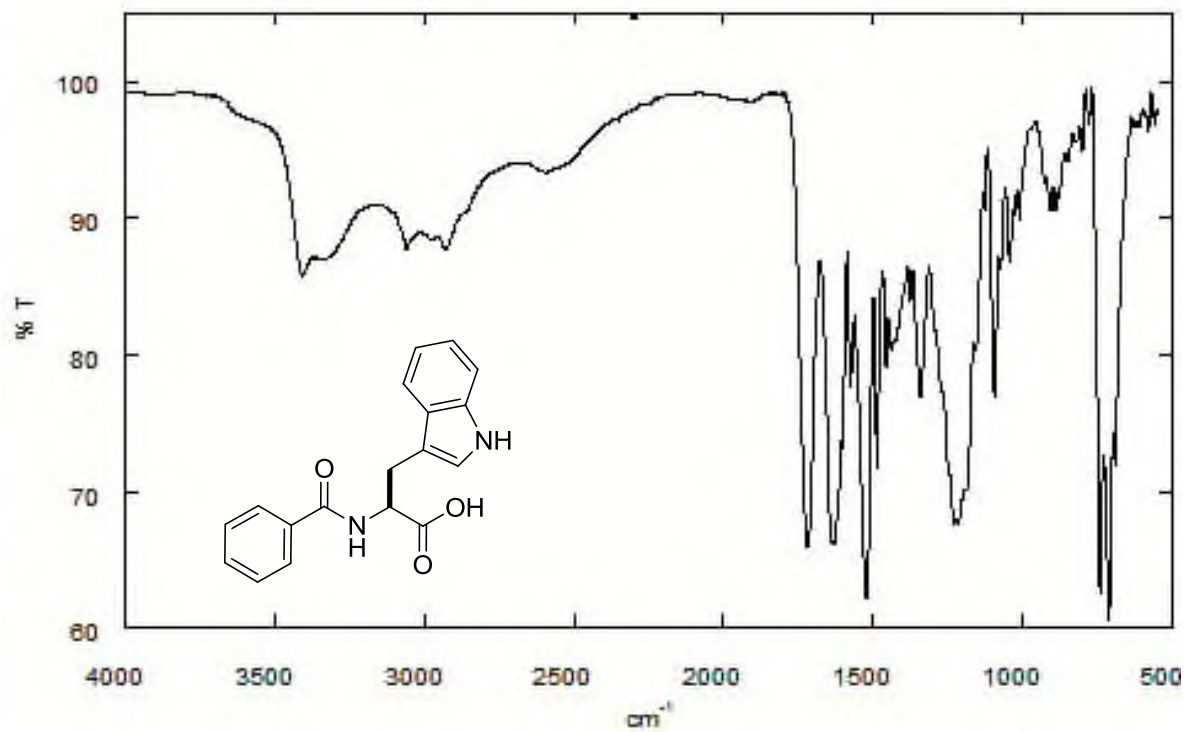
## COMPUESTO 53



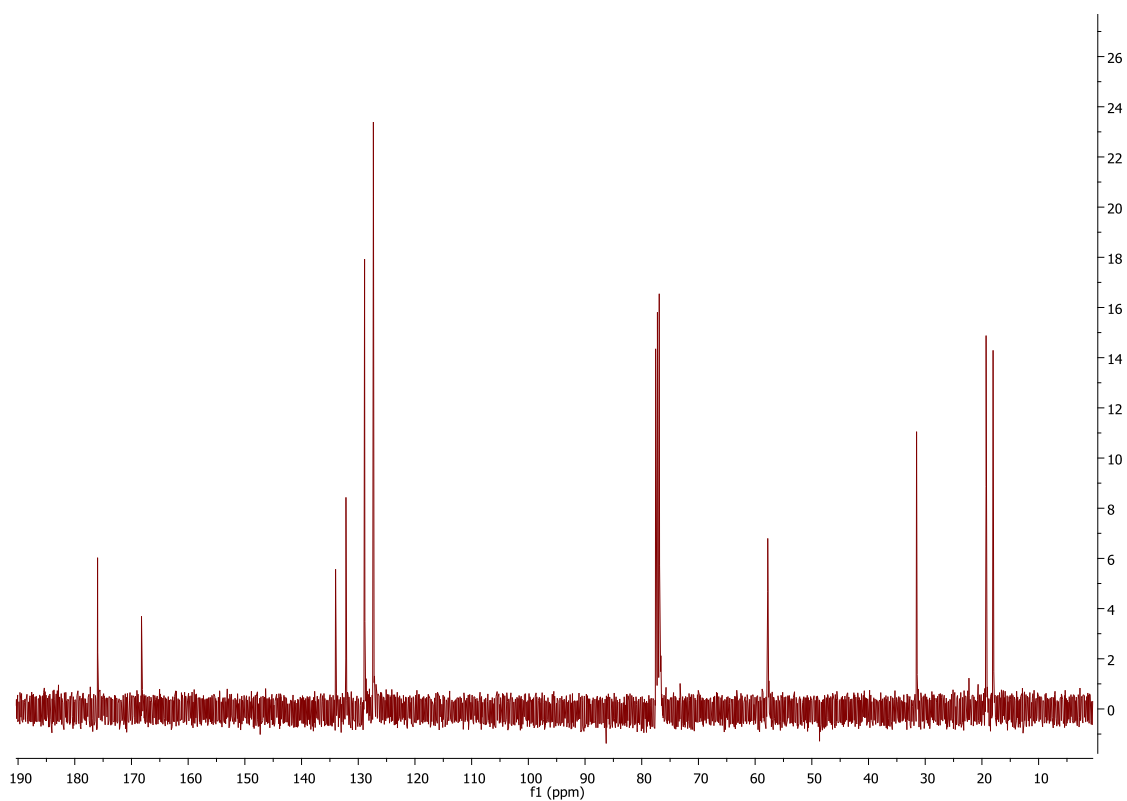
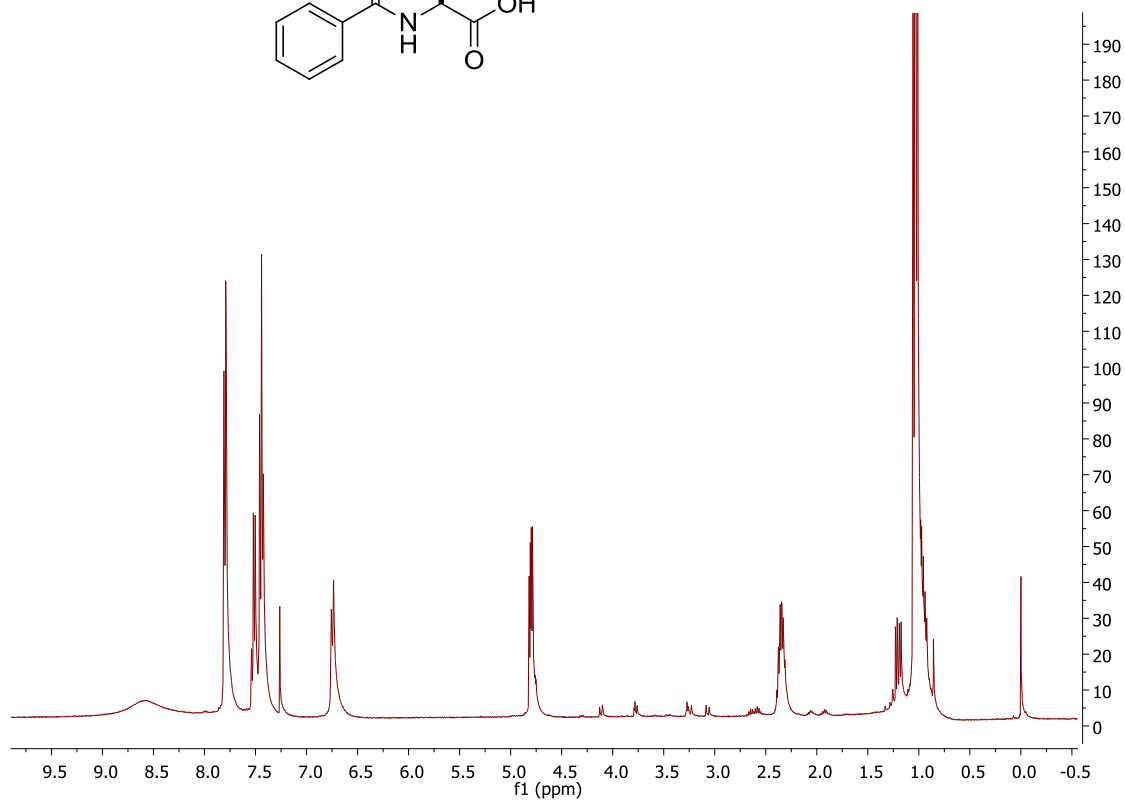
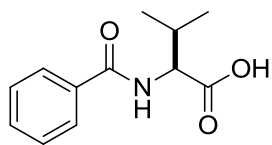


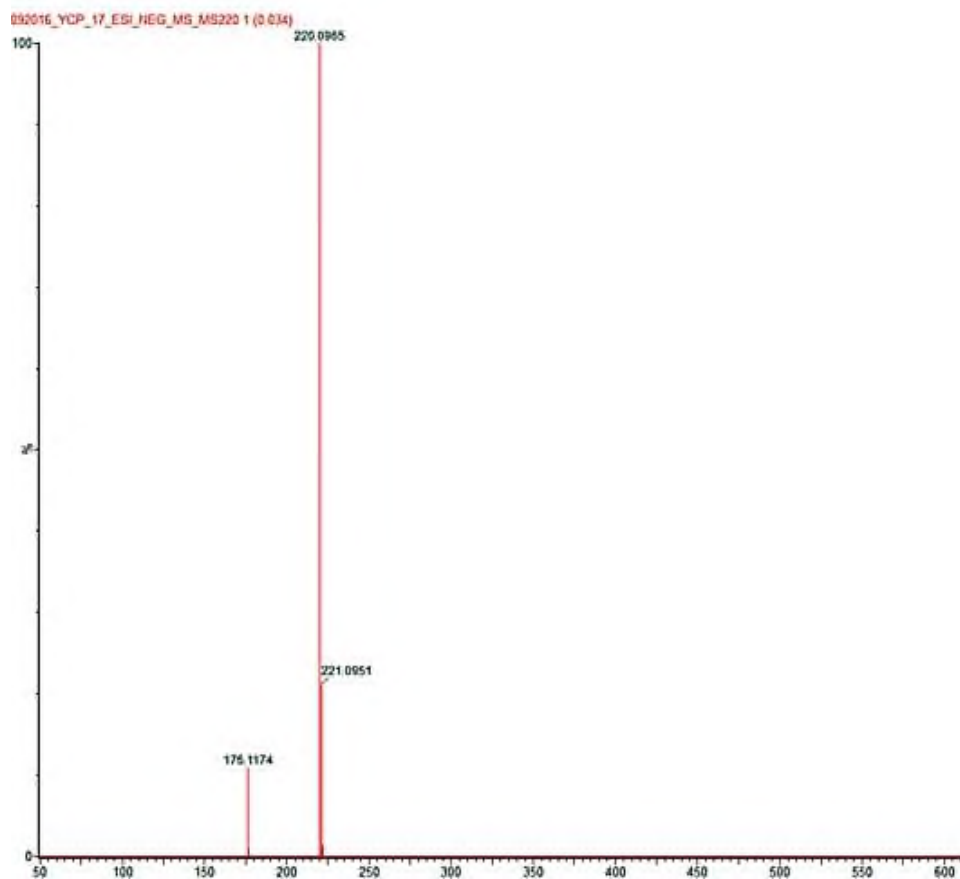
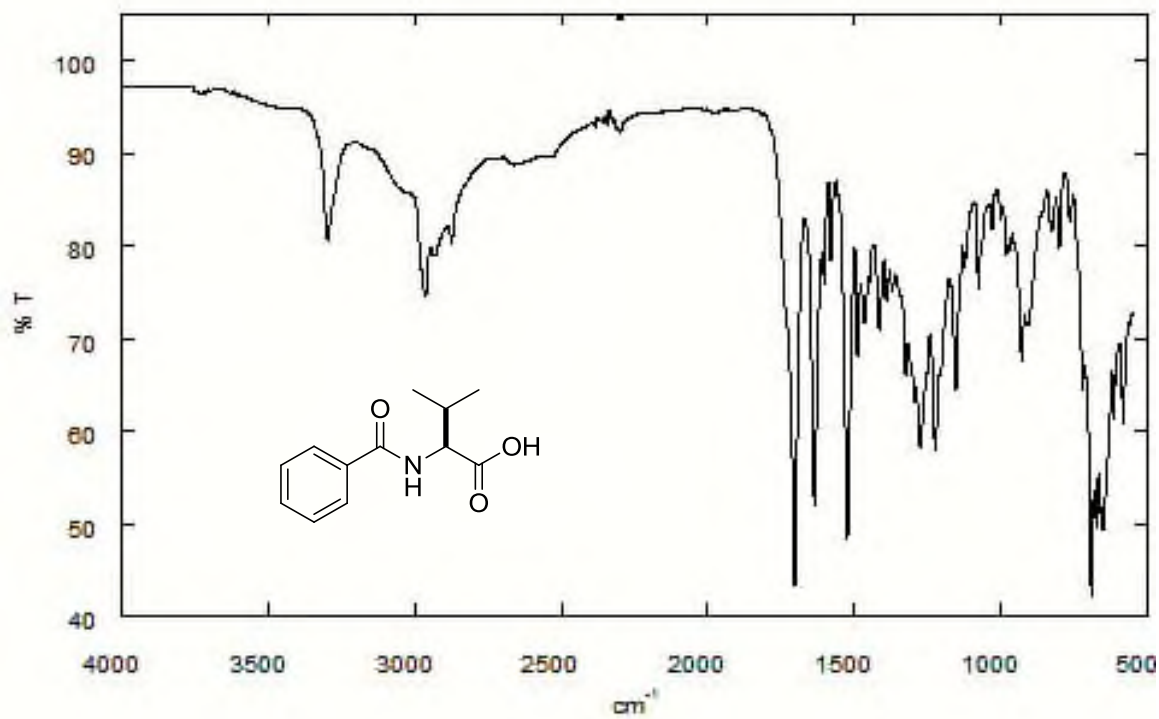
## COMPUESTO 54



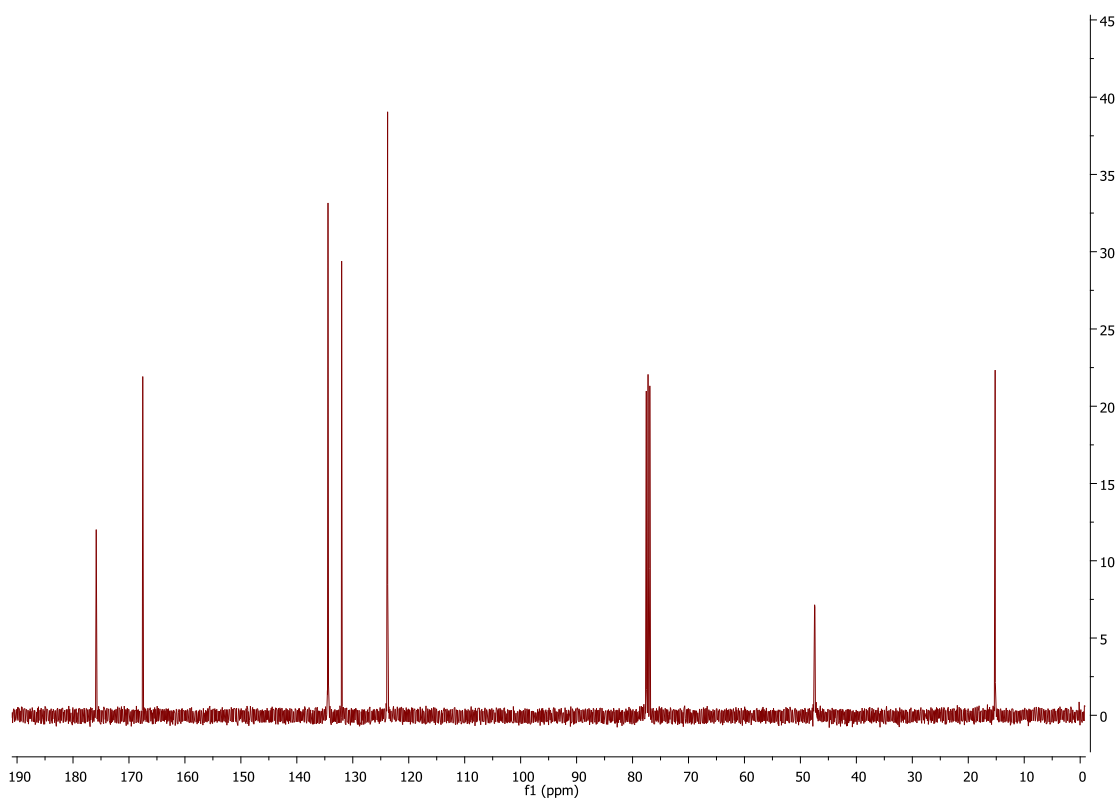
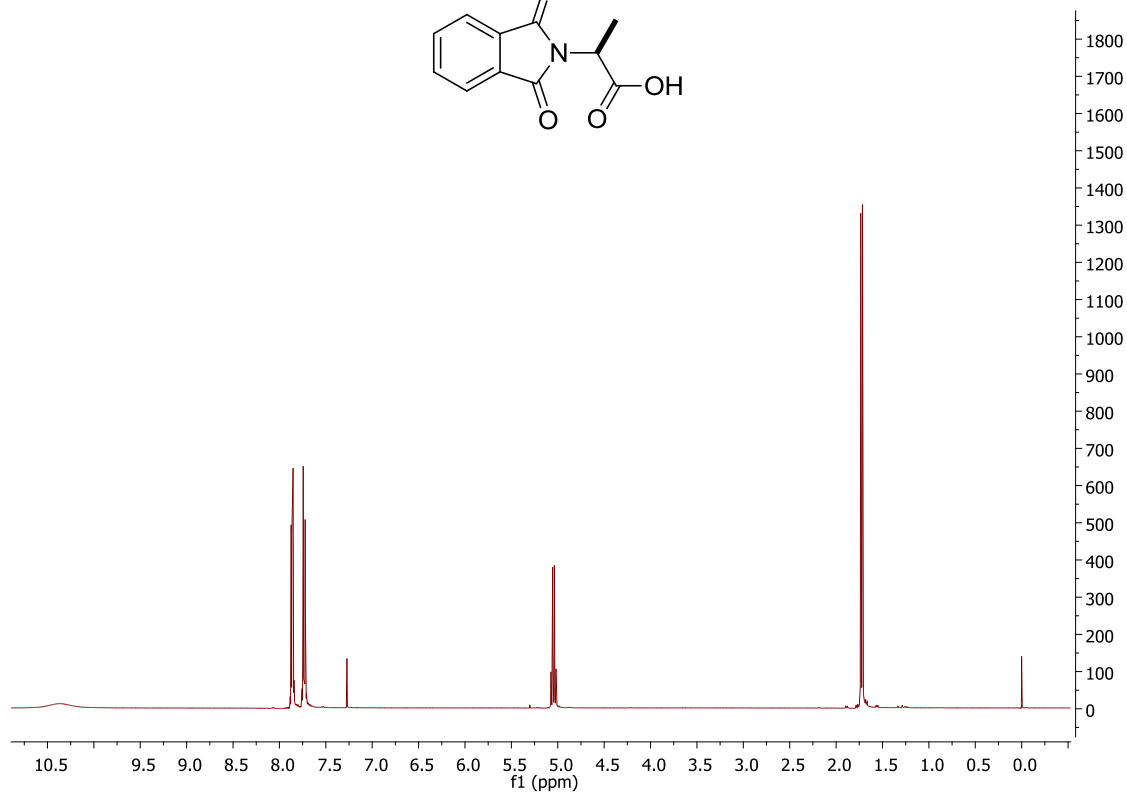
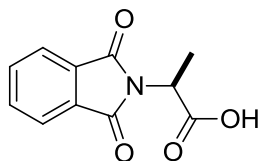


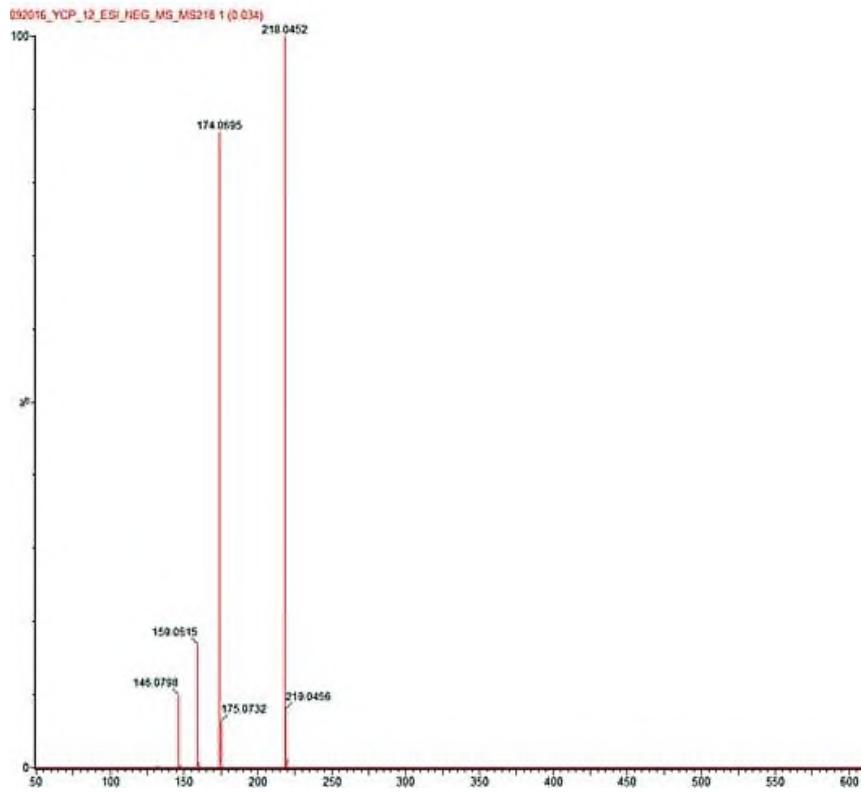
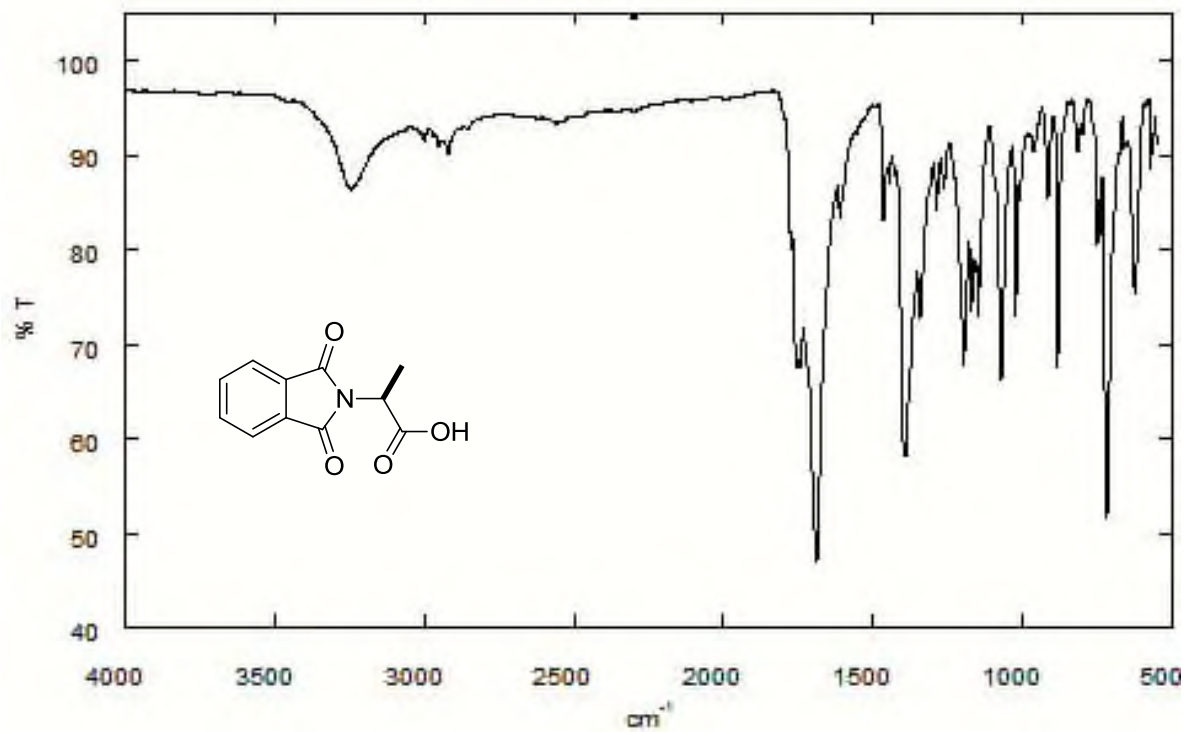
## COMPUESTO 55



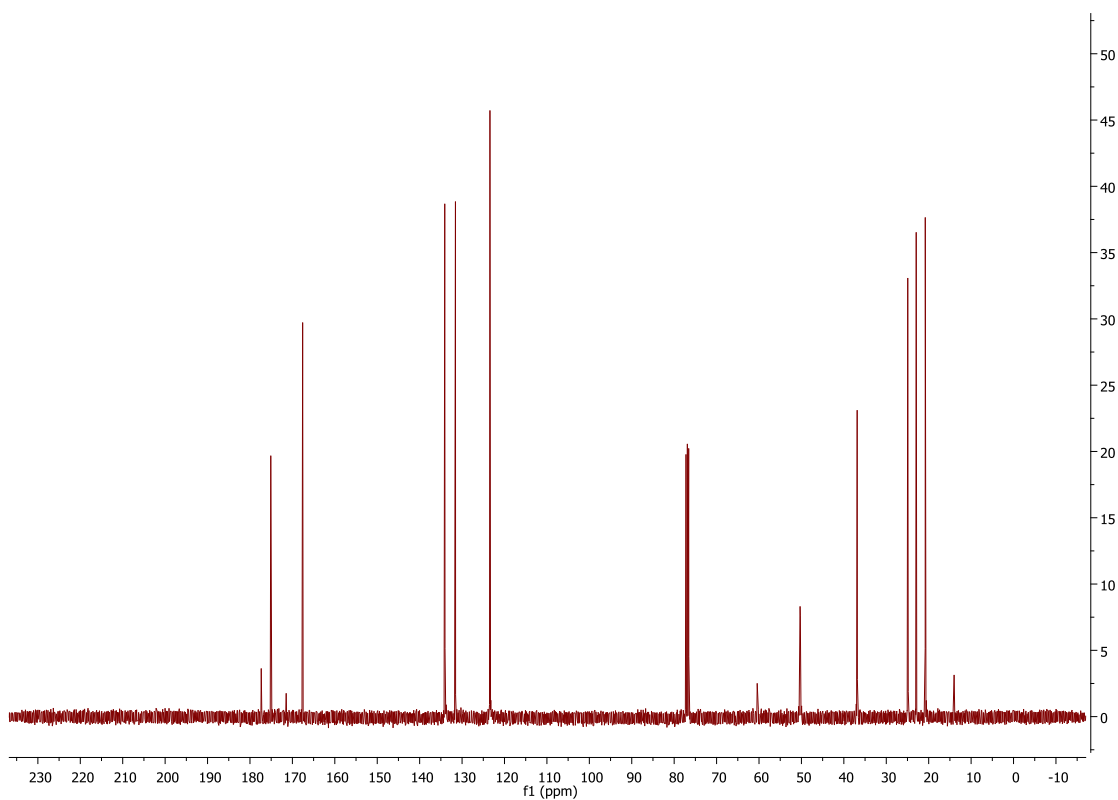
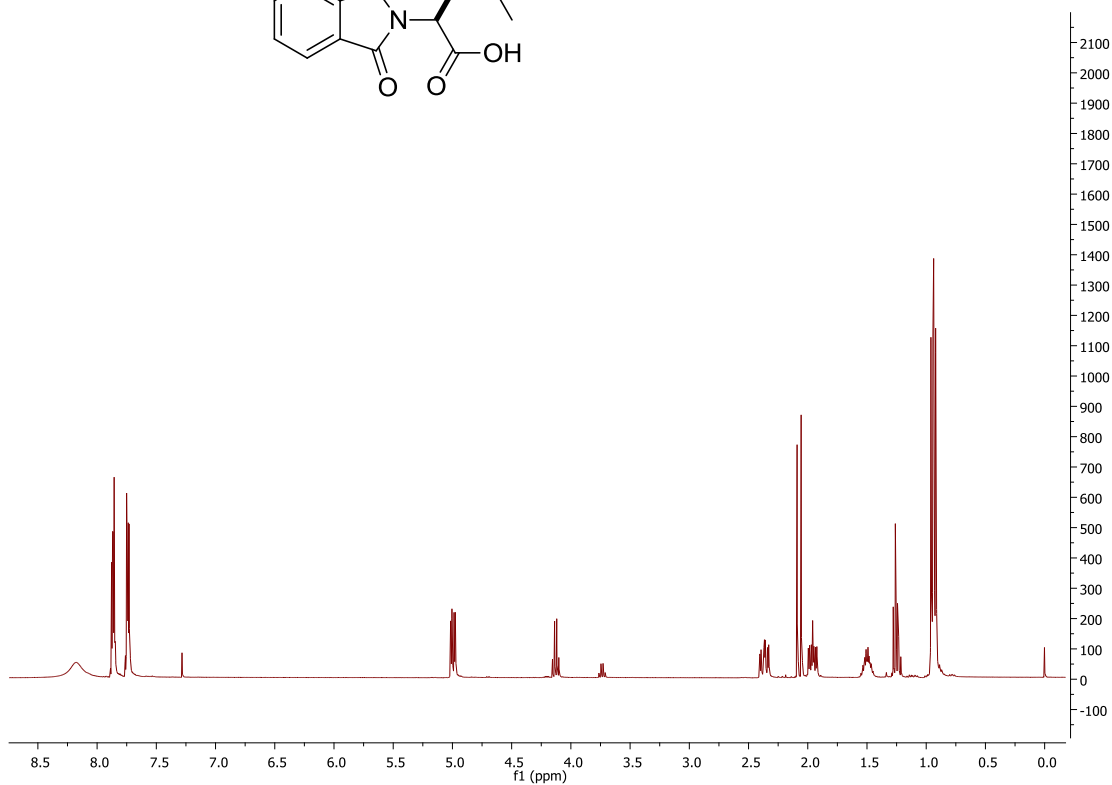
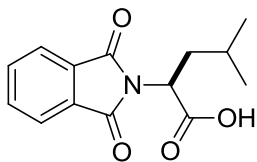


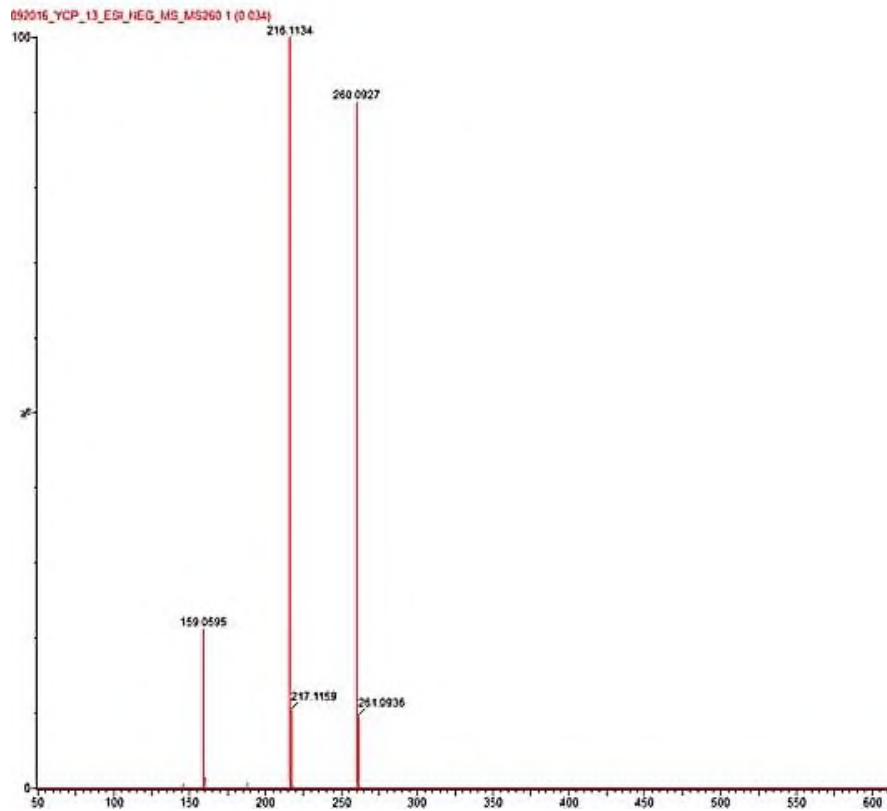
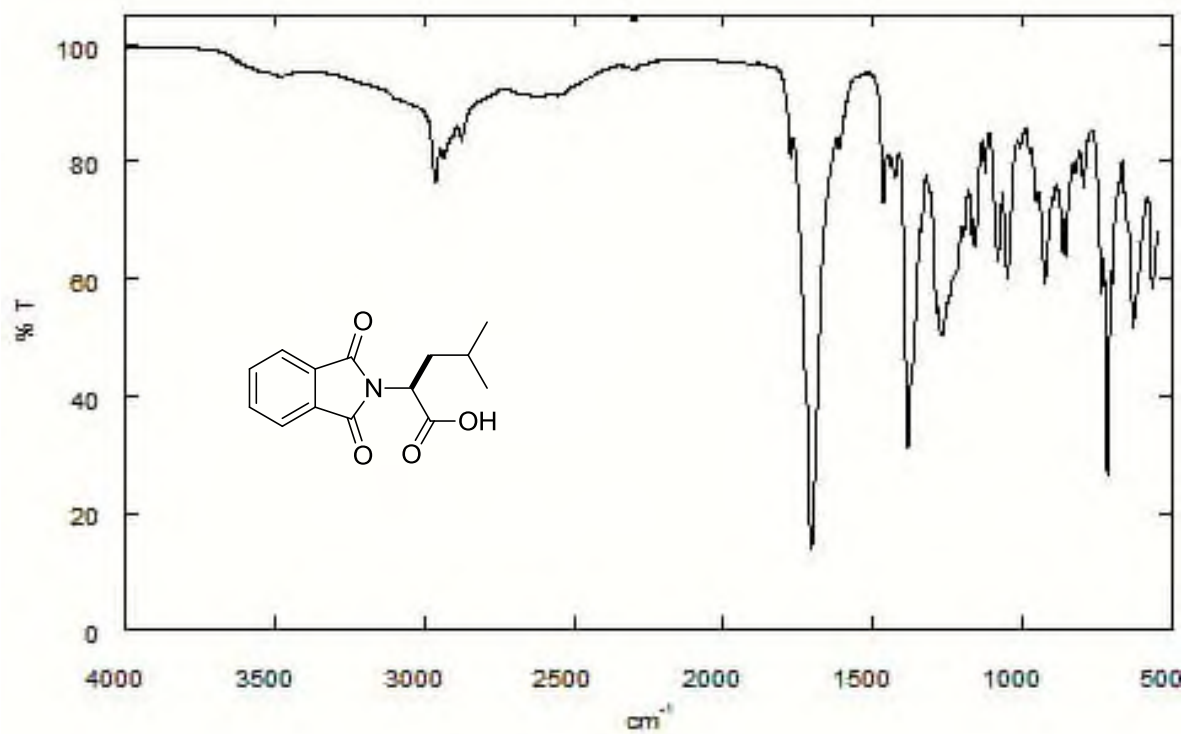
## COMPUESTO 56



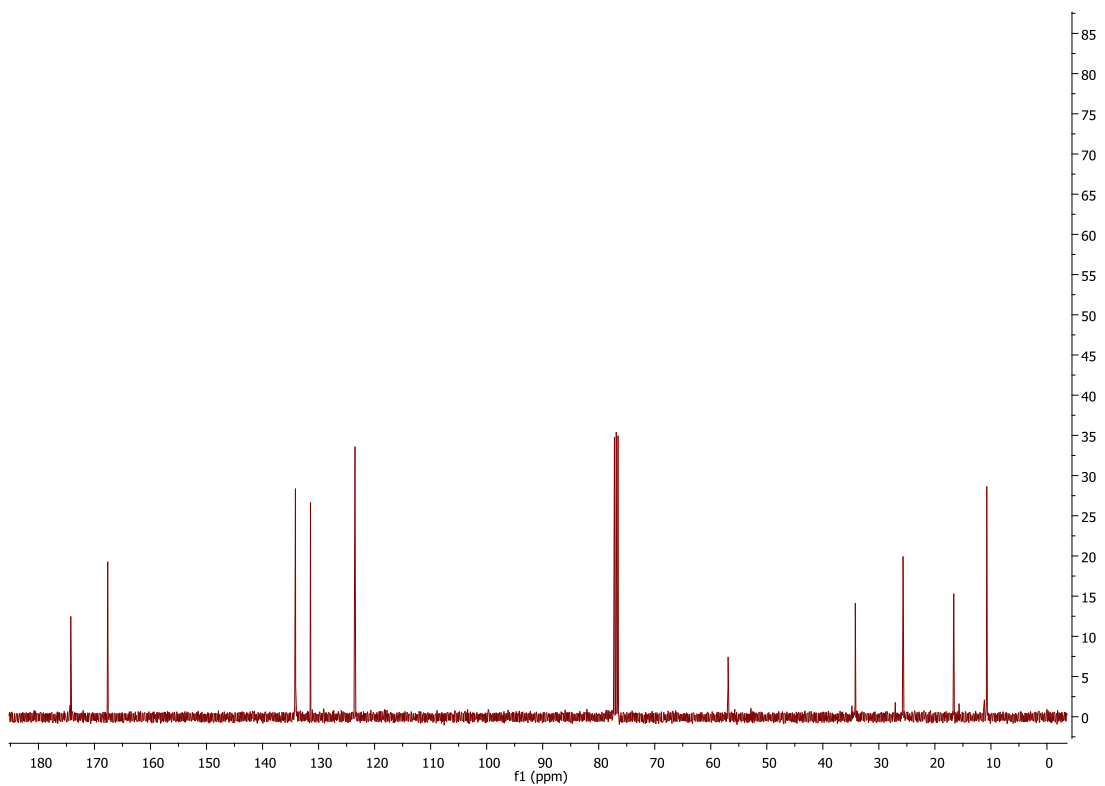
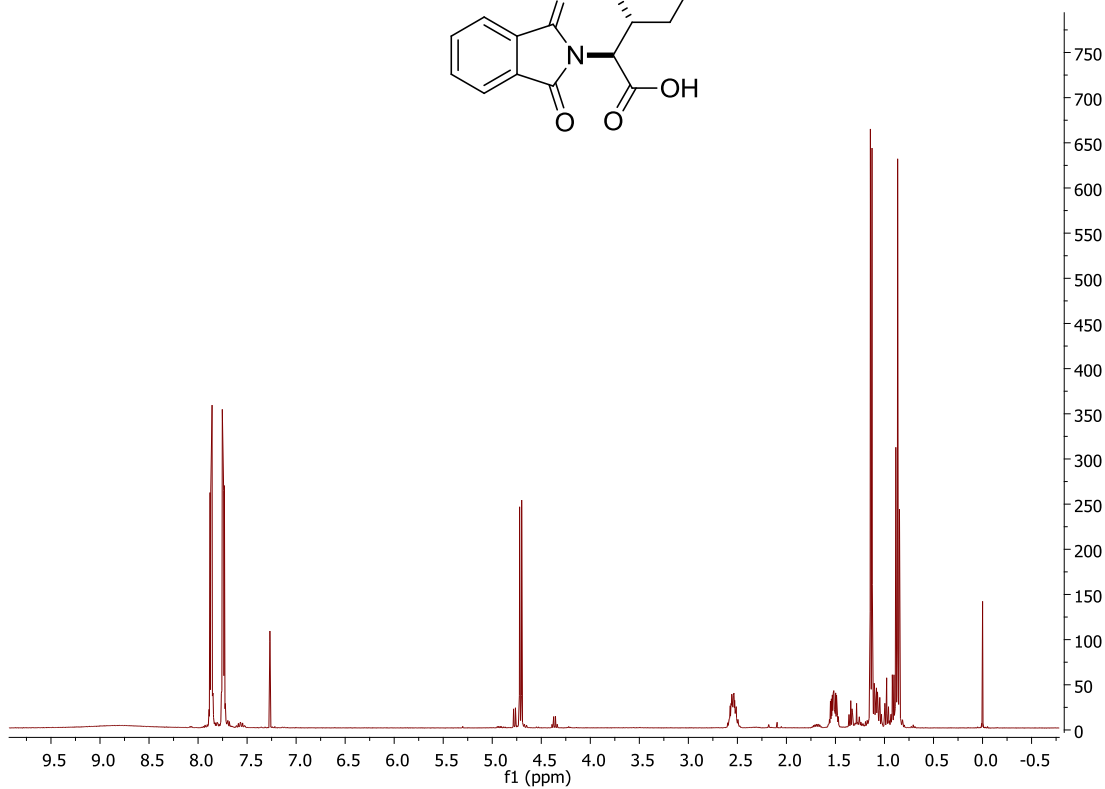
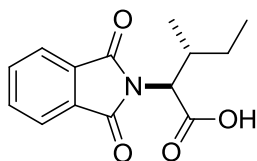


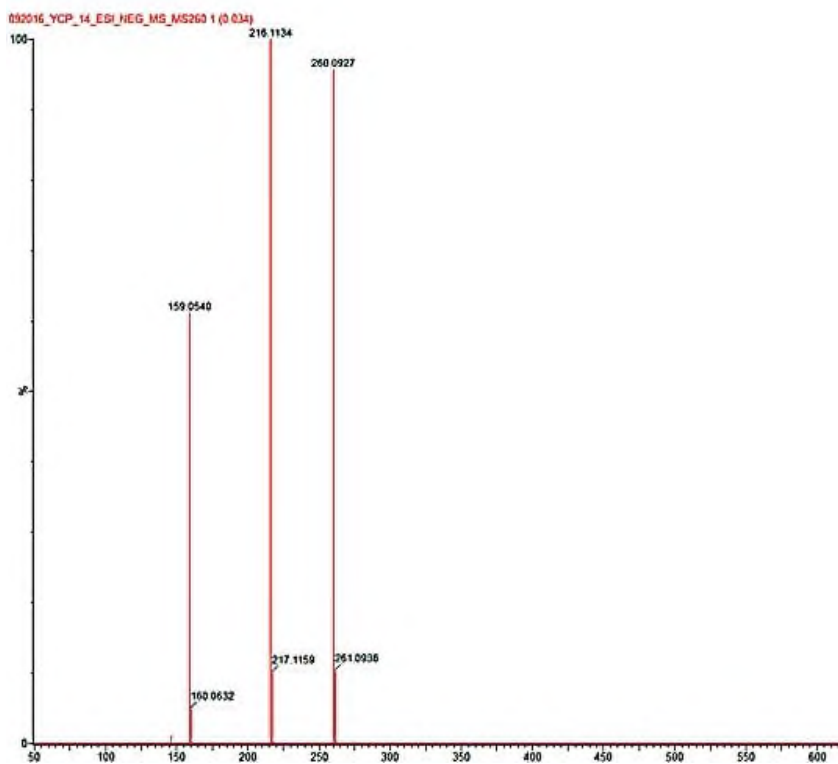
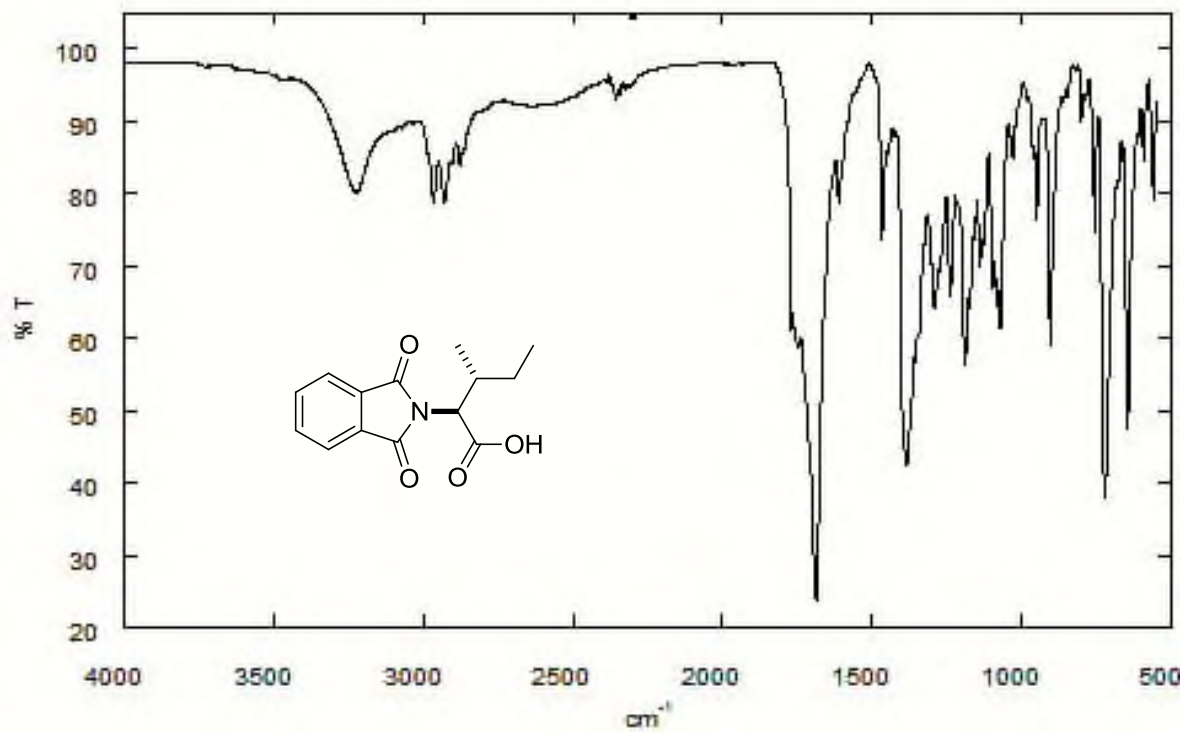
## COMPUESTO 57



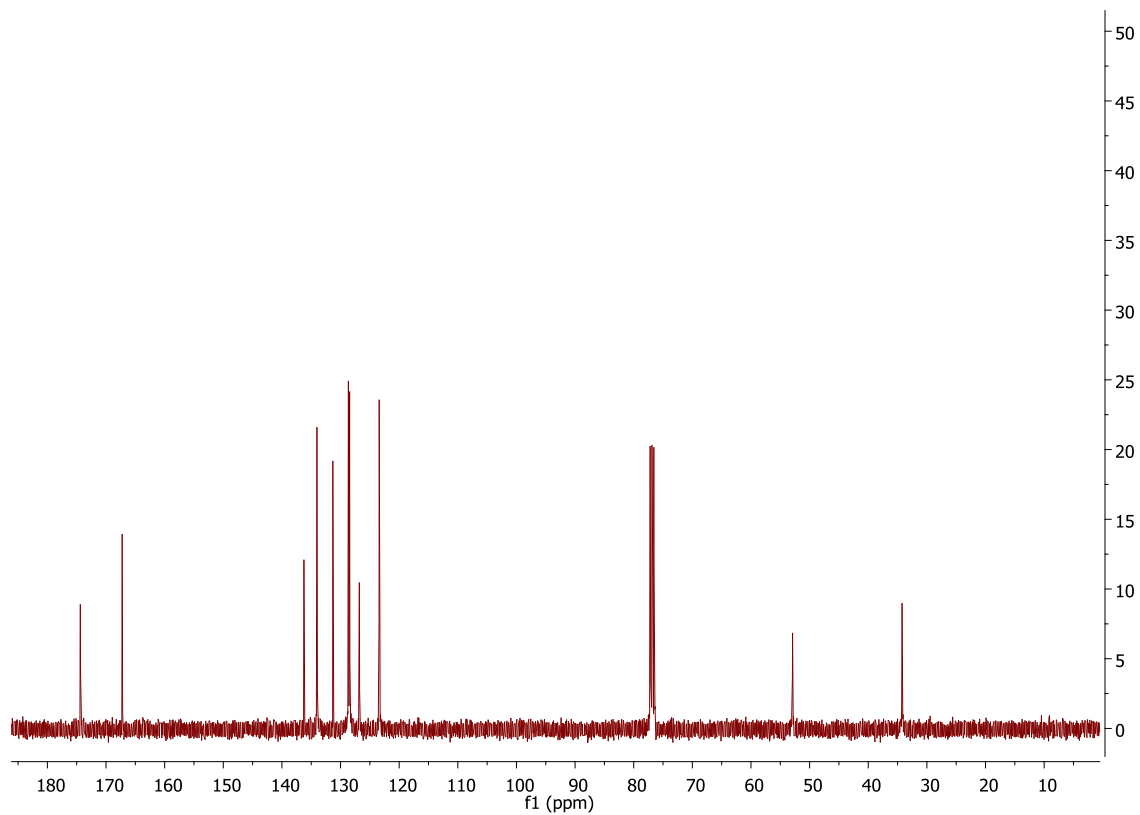
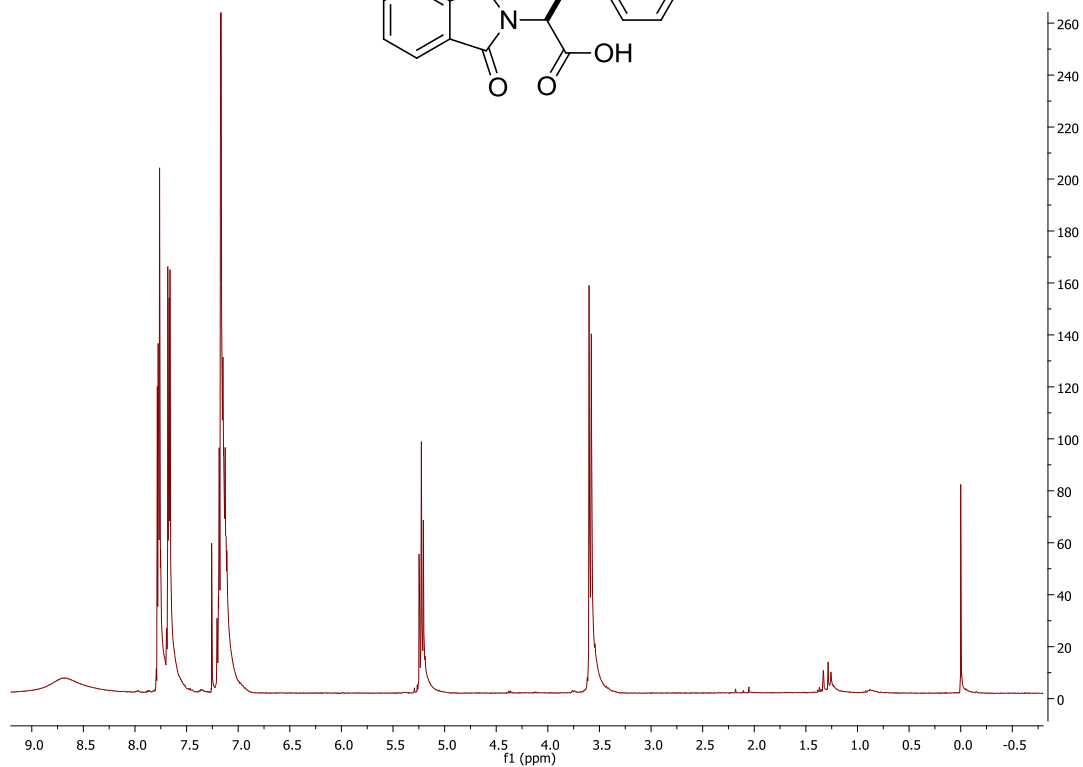
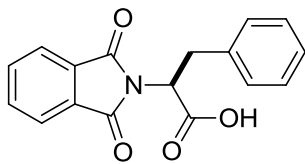


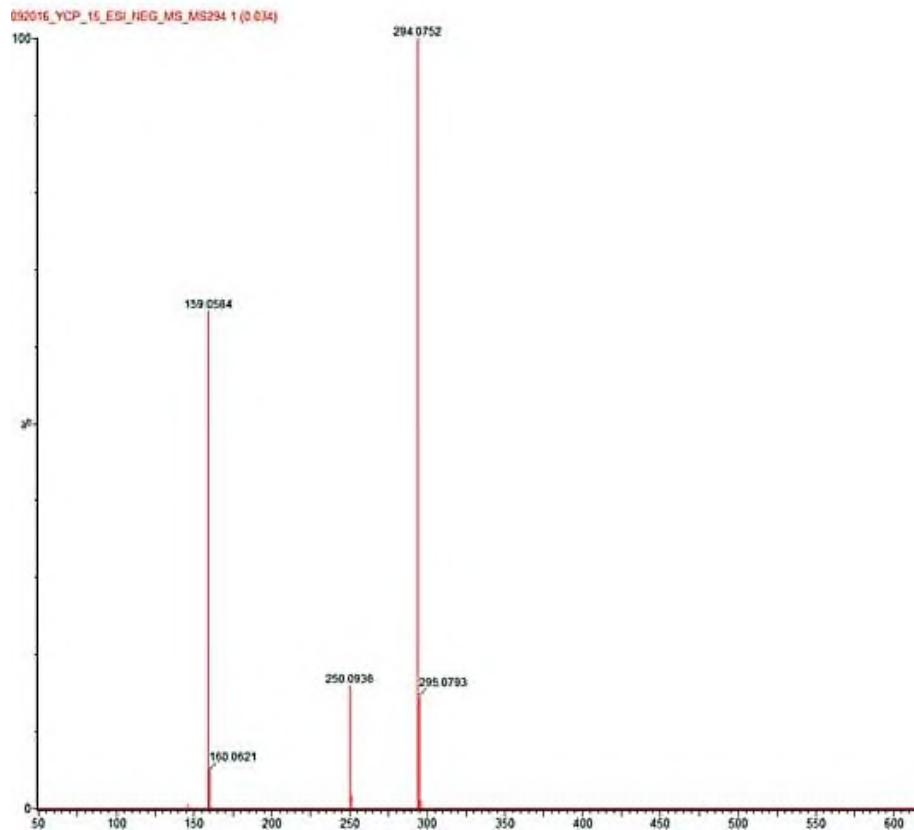
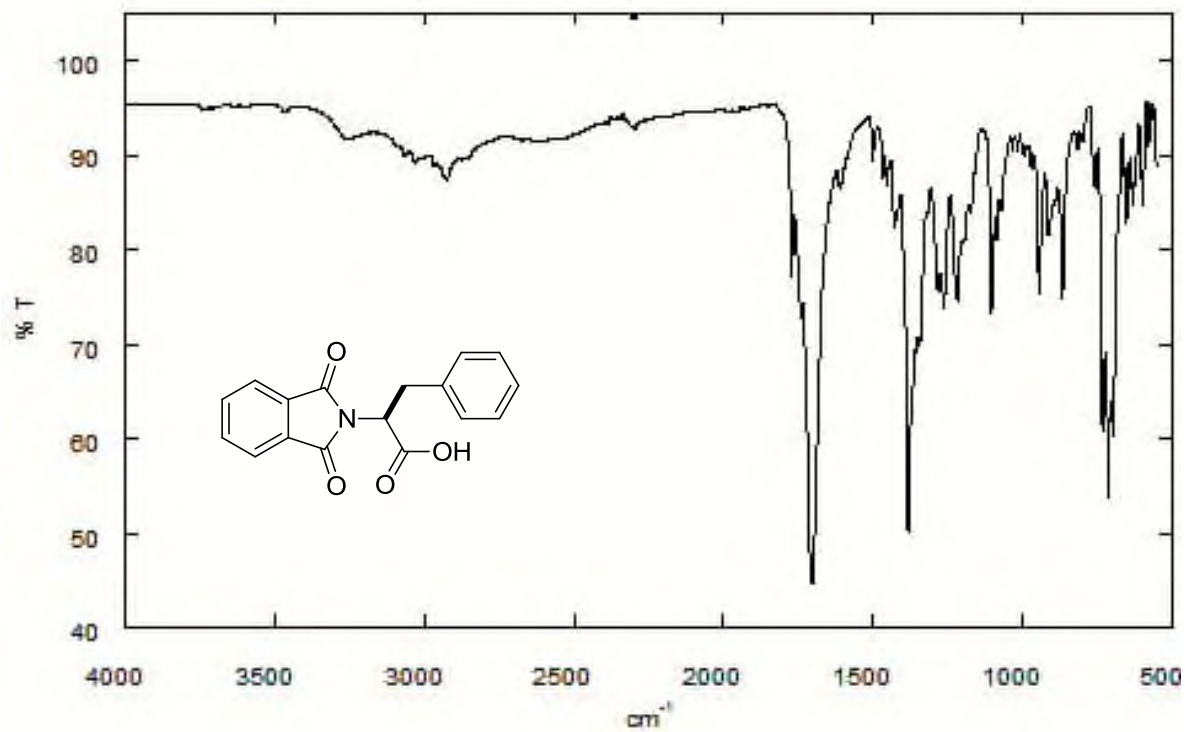
## COMPUESTO 58



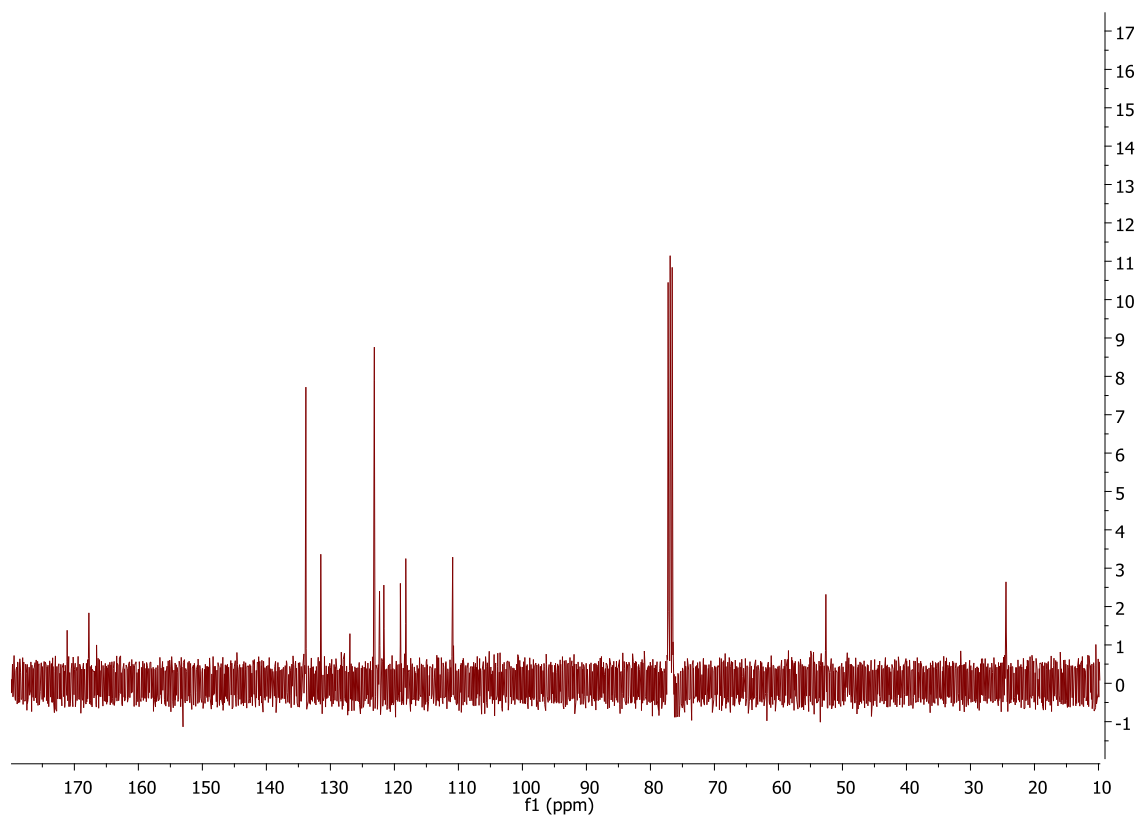
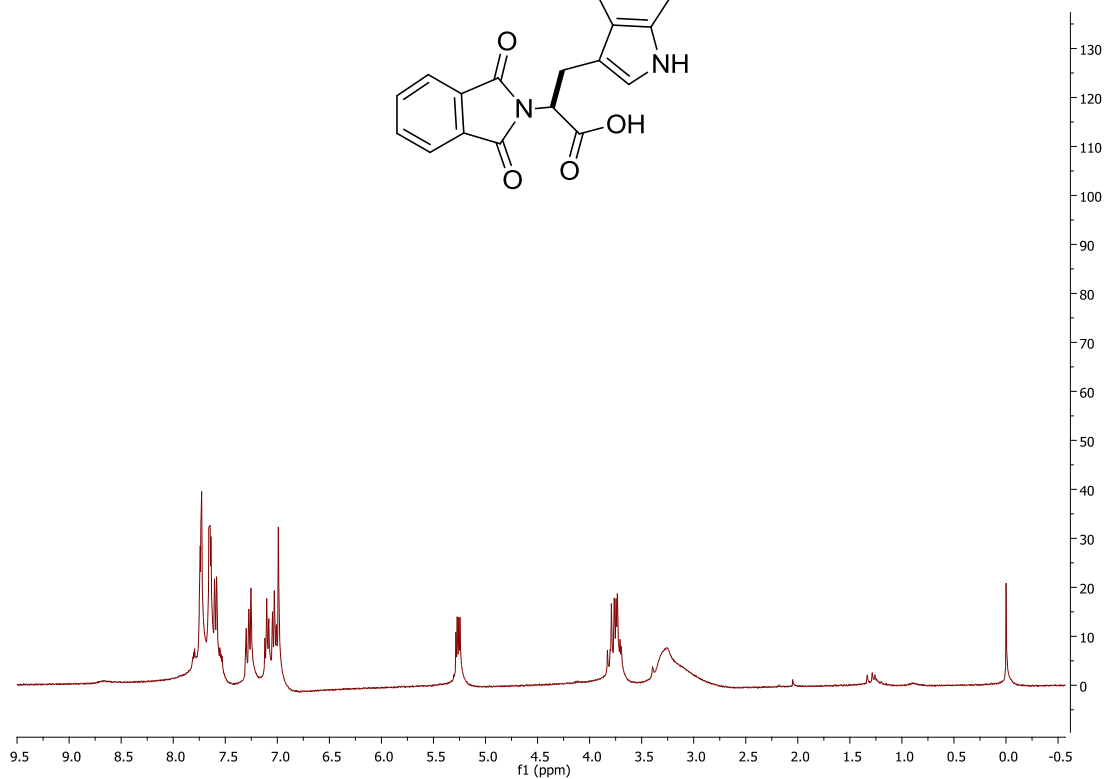
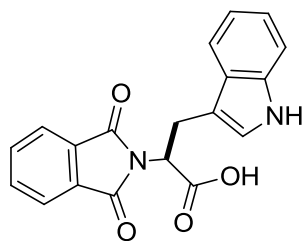


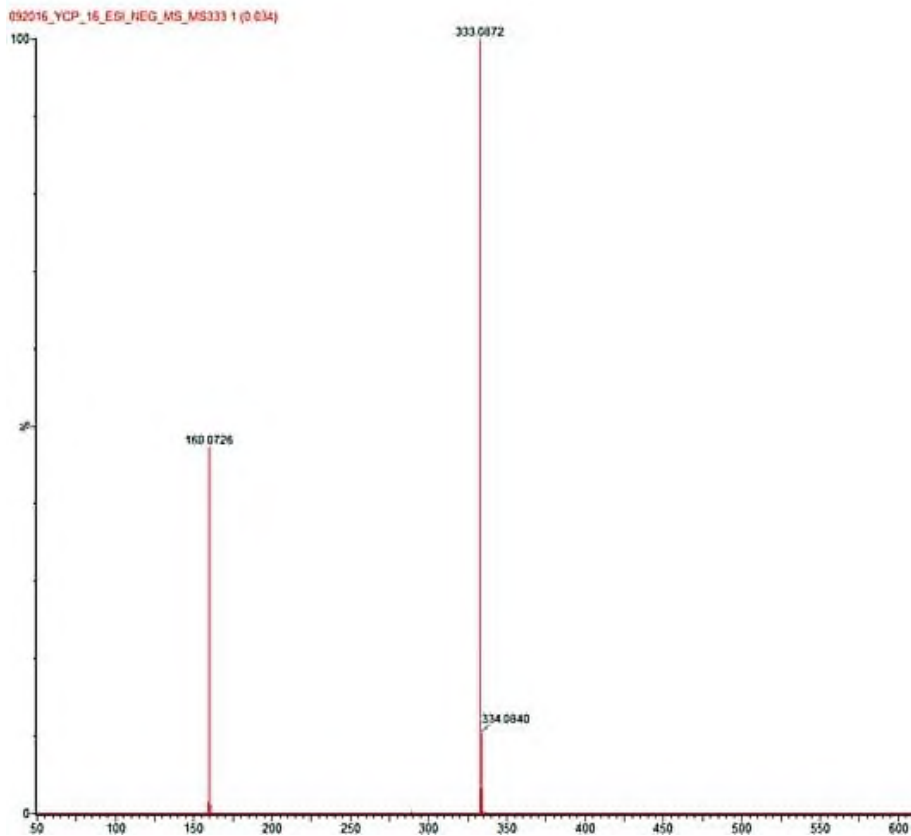
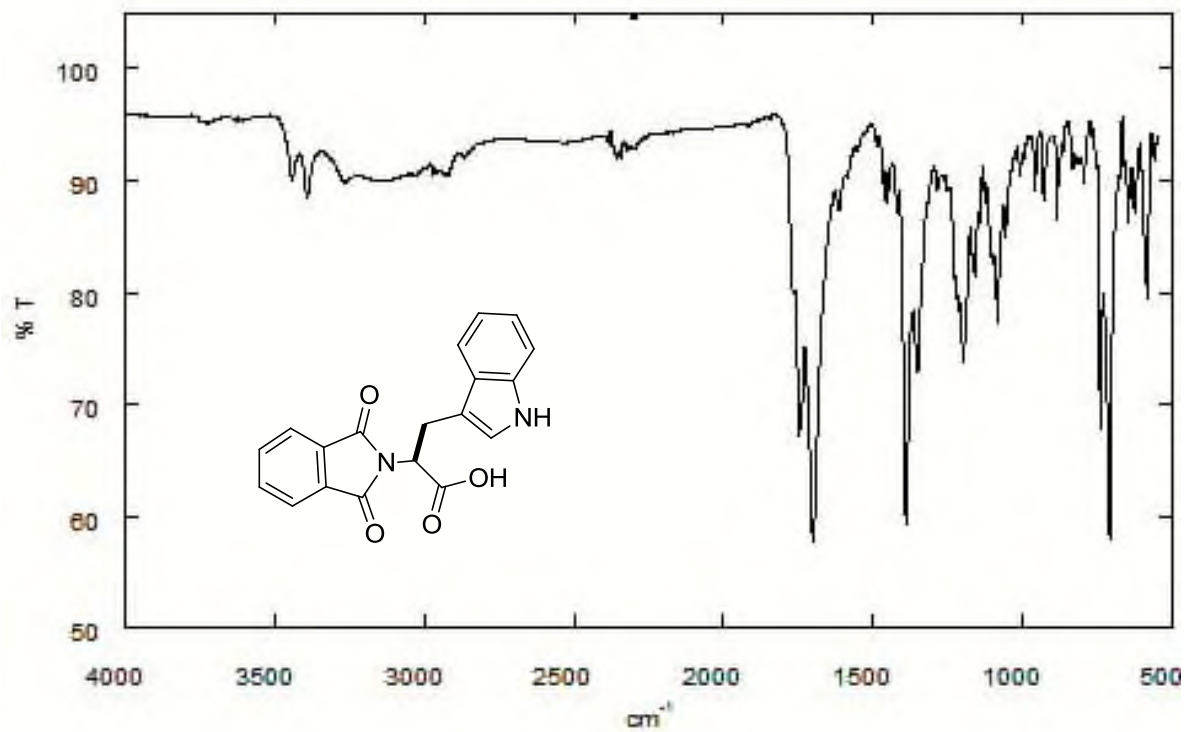
## COMPUESTO 59



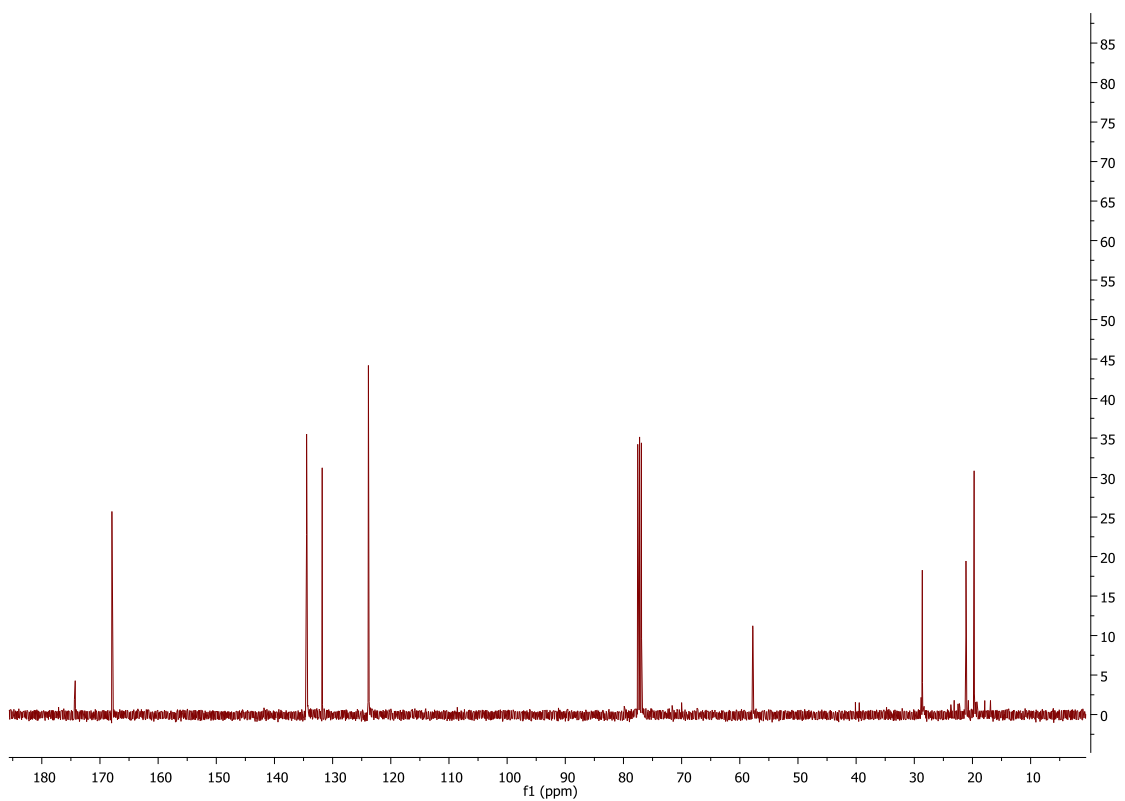
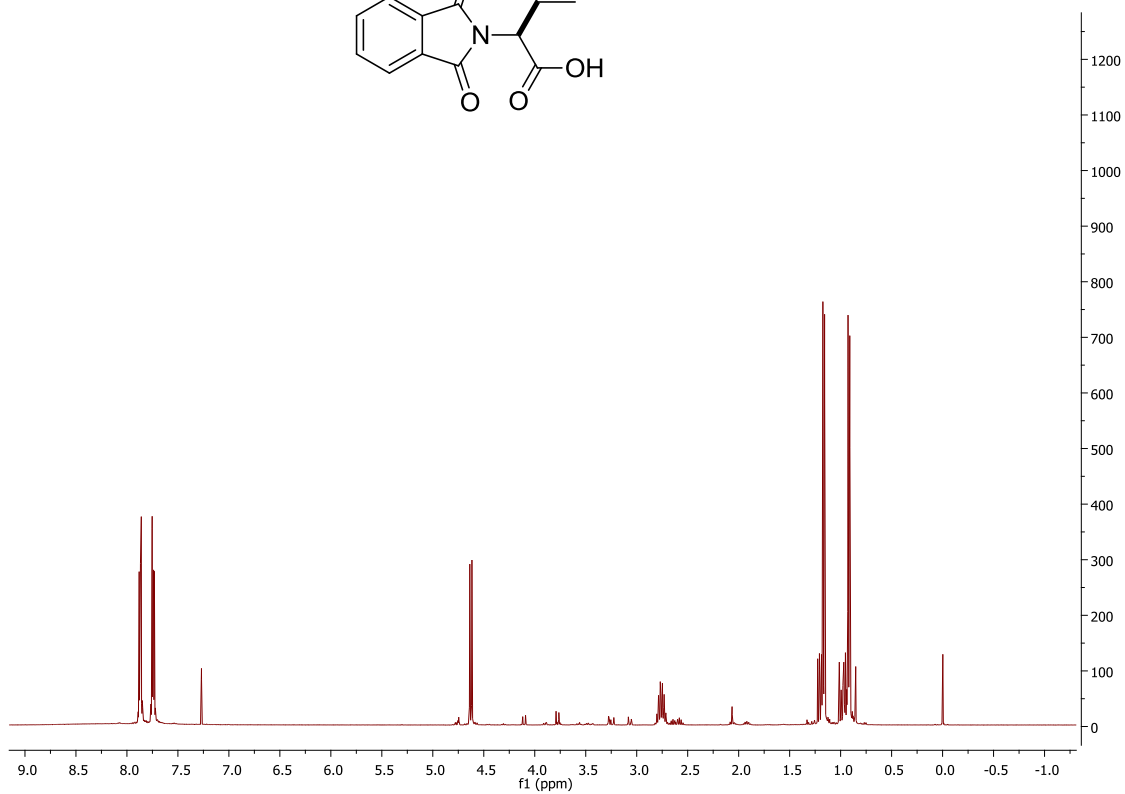
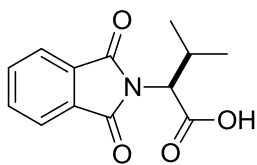


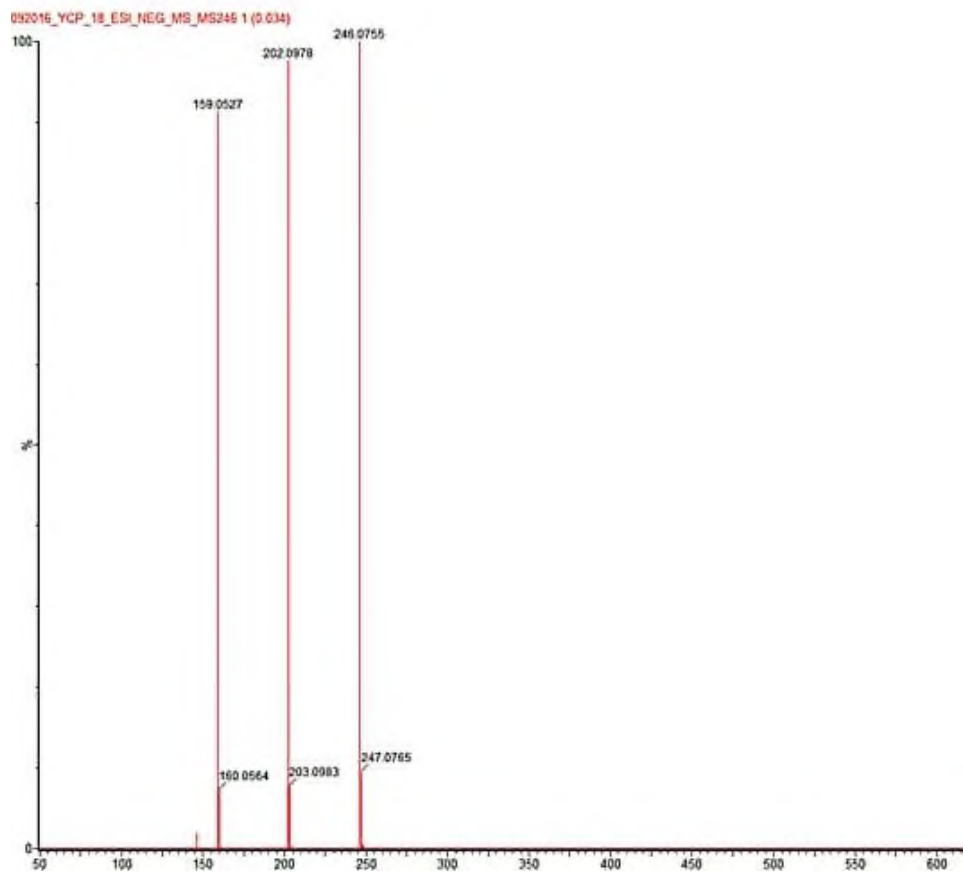
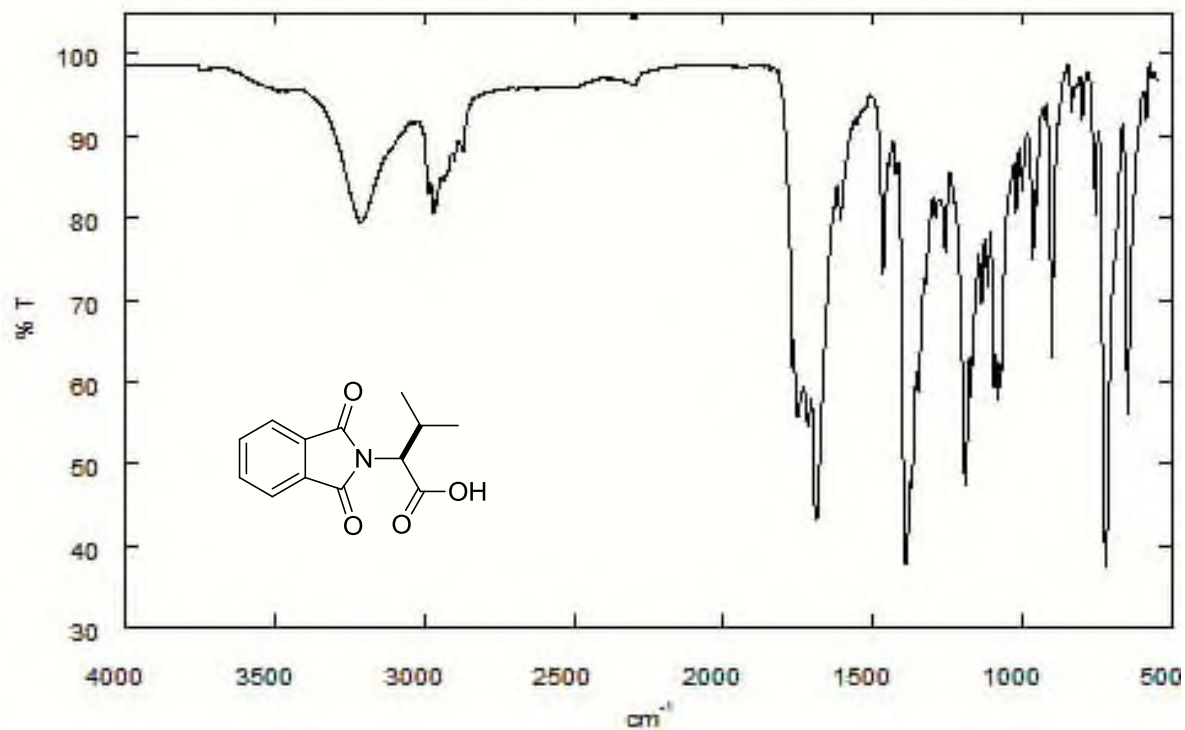
## COMPUESTO 60





## COMPUESTO 61





## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Wade, L.; Pedrero, Á. M. M.; García, C. B., *Química orgánica*. Pearson Educación: 2004.
2. Fuhrhop, J. H.; Li, G., *Organic synthesis: Concepts and Methods*. John Wiley & Sons: 2003.
3. Bodanszky, M, *Principles of peptide synthesis*. Springer Science and Business Media, **2012**.
4. Seppala, M.; Rose, M., *Prescription Painkillers: History, Pharmacology, and Treatment*. Hazelden: 2011.
5. Valiante, V.; Macheleidt, J.; Föge, M.; Brakhage, A. A., The *Aspergillus fumigatus* cell wall integrity signaling pathway: drug target, compensatory pathways, and virulence. *Frontiers in Microbiology* **2015**, 6, 325.
6. Romani, L., Immunity to fungal infections. *Journal Nature Reviews Immunology* **2011**, 11 (4), 275.
7. Pfaller, M.; Wenzel, R., Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **1992**, 11 (4), 287.
8. Enoch, D. A.; Ludlam, H. A.; Brown, N. M., Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal Medical Microbiology* **2006**, 55, 809.
9. Gregorí Valdés, B. S., Estructura y actividad de los antifúngicos. *Revista Cubana de Farmacia* **2005**, 39, 1.

10. Levit, G. L.; Anikina, L. V.; Vikharev, Y. B.; Demin, A. M.; Safin, V. A.; Matveeva, T. V.; Krasnov, V. P., Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of Naproxen amides with amino acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2002**, 36, 232.
11. Prakasha, K.; Raghavendra, G.; Harisha, R.; Gowda, D. C., Design, synthesis and antimicrobial screening of amino acids conjugated 2-amino-4-arylthiazole derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2011**, 3, 120.
12. Imramovsky, A.; Vinšová, J.; Monreal Ferriz, J.; Buchta, V.; Jampílek, J.; Salicylanilide esters of *N*-protected amino acids as novel antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 348.
13. Parekh, J.; Inamdhar, P.; Nair, R.; Baluja, S.; Chanda, S., Synthesis and antibacterial activity of some Schiff bases derived from 4-aminobenzoic acid. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2004**, 70, 1155.
14. Khattab, S. N., Synthesis and biological activity of novel amino acid-(*N*'-Benzoyl) hydrazide and amino acid-(*N*'-Nicotinoyl) hydrazide derivatives. *Molecules* **2005**, 10, 1218.
15. Al-Masoudi, N. A.; Al-Masoudi, I. A.; Ali, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Saeed, B.; La Colla, P., Amino acid derivatives. Part I. Synthesis, antiviral and antitumor evaluation of new alpha-amino acid esters bearing coumarin side chain. *Acta Pharmaceutica* **2006**, 56, 175.
16. Rajic, Z.; Zorc, B.; Raic-Malic, S.; Ester, K.; Kralj, M.; Pavelic, K.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Mintas, M., Hydantoin derivatives of L- and D-amino acids: synthesis and evaluation of their antiviral and antitumoral activity. *Molecules* **2006**, 11, 837.

17. Brady, S. F.; Clardy, J.; Long, C., *N*-acyl amino acid antibiotics isolated from heterologously expressed environmental DNA. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 12903.
18. Palego, L.; Betti, L.; Rossi, A.; Giannaccini, G., Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. *Journal of Amino Acids* **2016**, *2016*, ID 8952520.
19. Abdel-Rahman, A. A. H., Amino acid derivatives, VII: Synthesis and antiviral evaluation of  $\alpha$ -amino acid esters bearing and indazole side chain. *Monatshefte für Chemie* **2008**, *139*, 289.
20. Shivakumara, K. N.; Prakasha, K. C.; Gowda, D. C., Synthesis and antimicrobial activity of amino acids conjugated diphenylmethylpiperazine derivatives. *E-Journal of Chemistry* **2009**, *6* (S1), S473.
21. Svendsen, J. S.; Haug, B. E.; Marko, I.; Rekdal, Ø.; Skar, M. L.; Stensen, W.; Strøm, M. B., Antimicrobial compounds and formulations. Patent 2007.
22. Krátký, M.; Vinšová, J.; Novotná, E.; Mandíková, J.; Wsól, V.; Trejtnar, F.; Ulmann, V.; Stolaříková, J.; Fernandes, S.; Bhat, S., Salicylanilide derivatives block *Mycobacterium tuberculosis* through inhibition of isocitrate lyase and methionine aminopeptidase. *Tuberculosis* **2012**, *92*, 434.
23. Prakasha, K.; Raghavendra, G.; Harisha, R.; Gowda, D. C., Design, synthesis and antimicrobial screening of amino acids conjugated 2-amino-4-arylthiazole derivatives. *International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2011**, *3*, 120.
24. Cascieri, M. A.; Macleod, A. M.; Underwood, D.; Shiao, L. L.; Ber, E.; Sadowski, S.; Yu, H.; Merchant, K. J.; Swain, C. J.; Strader, C. D., Characterization of the interaction of *N*-acyl-L-tryptophan benzyl ester

- neurokinin antagonists with the human neurokinin-1 receptor. *The Journal of Biological Chemistry* **1994**, *269*, 6587.
25. Wright, S.; Larrick, J.; Wang, Y., Novel amino acid and peptide inhibitors of *Staphylococcus virulence.*, patente US20030050248 A1
26. Hassan, H. M.,and Farrag A. A., Synthesis, and phytopathological application of some novel amino acid, dipeptide and diphenylphosphonic acid derivatives of 2-aminopyrimidine. *Journal of Chemical and Pharmaceutical* **2011**, 776-785.
27. Usifoh, C. O.; Lambert, D. M.; Wouters, J.; Scriba, G. K., Synthesis and anticonvulsant activity of *N,N*-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids. *Archiv der Pharmazie* **2001**, *334*, 323.
28. Asgatay, S.; Champion, C.; Marloie, G.; Drujon, T.; Senamaud-Beaufort, C.; Ceccaldi, A.; Erdmann, A.; Rajavelu, A.; Schambel, P.; Jeltsch, A.; Lequin, O.; Karoyan, P.; Arimondo, P. B.; Guianvarc'h, D., Synthesis and evaluation of analogues of *N*-phthaloyl-L-tryptophan (RG108) as inhibitors of DNA methyltransferase 1. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 421.
29. Matijevic-Sosa, J.; Cvetnic, Z., Antimicrobial activity of *N*-phthaloylamino acid hydroxamates. *Acta Pharmaceutica* **2005**, *55*, 38.
30. Tella, A. C.; Oguntoye, S. O.; Osunniran, W. A.; Arise, R. O., Coordination compounds of *N*-phthaloylglycine and *N*-phthaloyltyrosine and their antimicrobial activities. *Elixir Applied Chem* **2012**, *45*, 7620.
31. Espinel-Ingroff, A., *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of Clinical Microbiology* **1998**, *36*, 198.

32. Manzano-Gayosso, P.; Méndez-Tovar, L. J.; Arenas, R.; Hernández-Hernández, F.; Millán-Chiu, B.; Torres-Rodríguez, J. M.; Cortés-González, E.; Fernández, R.; López-Martínez, R., Levaduras causantes de onicomycosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. *Revista Iberoamericana de Micología* **2011**, *28*, 32.
33. Hurtado, A. I. R. Búsqueda de actividad antimicrobiana en *N*-acilaminoésteres, dipéptidos y derivados del ácido 3-fenil láctico. Instituto Politécnico Nacional., Mexico, D.F, 2015.
34. Li, J.; Sha, Y., A convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules* **2008**, *13*, 1111.
35. (a) Karnik, A. V.; Kamath, S. S., Enantioselective benzylation of  $\alpha$ -amino esters using (*S*)-1-benzoyl-2-( $\alpha$ -acetoxyethyl)benzimidazole, a chiral benzimidazolide. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 7435; (b) Applewhite, T. H.; Waite, H.; Niemann, C., The  $\alpha$ -chymotrypsin-catalyzed hydrolysis of acetyl-, chloroacetyl- and benzoyl-L-valine methyl ester. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 1465.
36. SciFinder data base, accesado 23 julio del 2016.
37. Yoo, W. J.; Li, C. J., Highly efficient oxidative amidation of aldehydes with amine hydrochloride salts. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 13064.
38. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2923.

39. Zav'yalov, S. I.; Dorofeeva, O. V.; Rumyantseva, E. E.; Kulikova, L. B.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Zavozin, A. G., Synthesis of *N*-phthaloyl derivatives of amino acids. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2002**, *36*, 440.
40. Gómez, E. D.; Duddeck, H., A new method proposed for the determination of absolute configurations of  $\alpha$ -amino acids. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2009**, *47*, 222.
41. Leite, A. C. L.; Barbosa, F. F.; Cardoso, M. V. d. O.; Moreira, D. R. M.; Coêlho, L. C. D.; da Silva, E. B.; Filho, G. B. d. O.; de Souza, V. M. O.; Pereira, V. R. A.; de C. Reis, L.; Ferreira, P. M. P.; Pessoa, C.; Wanderley, A. G.; Mota, F. V. B.; da Silva, T. G., Phthaloyl amino acids as anti-inflammatory and immunomodulatory prototypes. *Medicinal Chemistry Research* **2014**, *23*, 1701.
42. (a) Homsí, A.; Kasideh, A., Synthesis of some *N*-phthalimide amino acids derivatives and evaluation their biological activity. *Synthesis* **2015**, *8*, 1817;  
(b) Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G., Highly efficient stereoconservative amidation and deamidation of  $\alpha$ -amino acids. *Organic Letters* **2004**, *6*, 3675.
43. Severino, B.; Fiorino, F.; Esposito, A.; Frecentese, F.; De Angelis, F.; Perissutti, E.; Caliendo, G.; Santagada, V., Efficient microwave-assisted synthesis of 4-amino-2-benzazepin-3-ones as conformationally restricted dipeptide mimetics. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 206.