



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Síntesis de imidas incorporando L-ornitina y la evaluación de sus
propiedades fluorescentes”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. Betzabelt García Muñoz

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Mario Ordóñez Palacios

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Oscar García Barradas

CUERNAVACA, MORELOS

Noviembre, 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



DR. VICTOR BARBA LÓPEZ
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Síntesis de imidas incorporando L-ornitina y la evaluación de sus propiedades fluorescentes**” que presenta la alumna **Betzabel García Muñoz (10012809)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Victor Barba López CIQ-UAEM	Aprobado	
Dra. Irma Linzaga Elizalde CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Oscar García Barradas Universidad Veracruzana	Aprobado	
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Mario Ordóñez Palacios CIQ-UAEM	APROBADO	



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular y Síntesis de Compuestos de Interés Farmacológico del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM), bajo la dirección del Dr. José Mario Ordóñez Palacios en co-dirección con el Dr. Oscar García Barradas y con el apoyo de la beca de maestría No. 858554 y del proyecto 286614, otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Índice

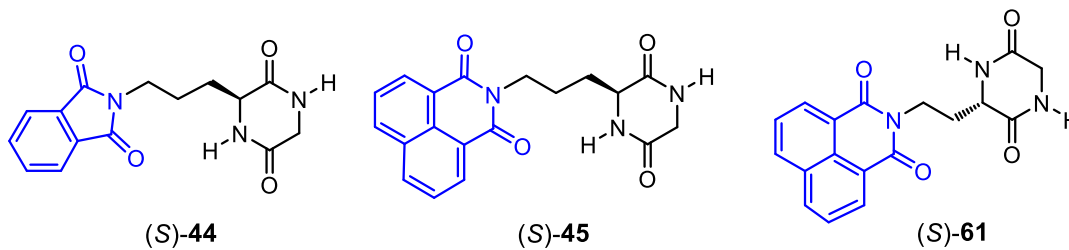
Resumen	IV
Índice de compuestos	VI
Abreviatura.....	IX
1. Introducción	1
2. Antecedentes	8
2.1. Obtención de ftalimidias	8
2.2. Obtención de naftalimidias.....	10
2.3. Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKP's)	11
2.4. Obtención de 2,5-dicetopiperazinas con propiedades fluorescentes.....	13
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivo general.	15
3.2. Objetivos específicos.....	15
4. Resultados y Discusión.....	16
4.1. Obtención de la ftalimida (S)- 45 y naftalimida (S)- 46	16
4.2. Obtención de los dipéptidos (S)- 51 y (S)- 52	17
4.3. Obtención de las 2,5-dicetopiperazinas (S)- 44 y (S)- 45	19
4.4. Obtención de los compuestos (S)- 53 -HCl, (S)- 54 y (S)- 55 -TFA.	21
4.5. Estudio de las propiedades fluorescentes de los compuestos obtenidos.....	22
4.6. Síntesis de la 2,5-dicetopiperazina (S)- 61	36
4.7. Análisis de la fluorescencia de las 2,5-dicetopiperazinas (S)- 45 , (S)- 61 , (S)- 62 y (S)- 63	39
5. Conclusiones	45
6. Parte experimental.....	47

6.1. Generalidades	47
6.2. Síntesis del ácido (S)-5-amino-2-(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-pentanoico (S)- 46 ...	48
6.3. Síntesis de la <i>N</i> - α -(<i>t</i> -butoxicarbonil)-L-glutamina (S)- 57	48
6.4. Síntesis del ácido (S)-4-amino-2-(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-butanoico (S)- 58	49
6.5. Síntesis del ácido (S)-2-[(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)]-pentanoico (S)- 47	49
6.6. Procedimiento general para la preparación de naftalimidias.....	50
6.6.4. Síntesis del ácido (S)-2-[(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin-2(3 <i>H</i>)-il)]-pentanoico (S)- 48	50
6.6.5. Síntesis del ácido (S)-2-[(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-4-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin-2(3 <i>H</i>)-il)]-butanoico (S)- 59	51
6.7. Síntesis del clorhidrato del glicinato de metilo 50 ·HCl.....	51
6.8. Procedimiento general para la preparación de los dipéptidos.....	52
6.8.1 Síntesis del glicinato de (S)-2-[(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)] de metilo (S)- 51	52
6.8.2 Síntesis del glicinato de (S)-2-[(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin-2(3 <i>H</i>)-il)pentanoil] de metilo (S)- 52	53
6.8.3 Síntesis del glicinato de (S)-[2-(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-4-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin-2(3 <i>H</i>)-il)-butanoil] de metilo (S)- 60	54
6.9. Procedimiento general para la preparación de 2,5-dicetopiperazinas.....	54
6.9.1 Síntesis de 2-[3-(3,6-dioxopiperazin-2-il)propil]-isoindolin-1,3-diona (S)- 44	55
6.9.2 Síntesis de la (S)-2-[3-(3,6-dioxopiperazin-2-il)propil]-1benzo[<i>de</i>]isoquinolin-1,3(2 <i>H</i>)-diona (S)- 45	56
6.9.3 Síntesis de la (S)-2-[2-(3,6-dioxopiperazin-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin-1,3(2 <i>H</i>)-diona (S)- 61	56

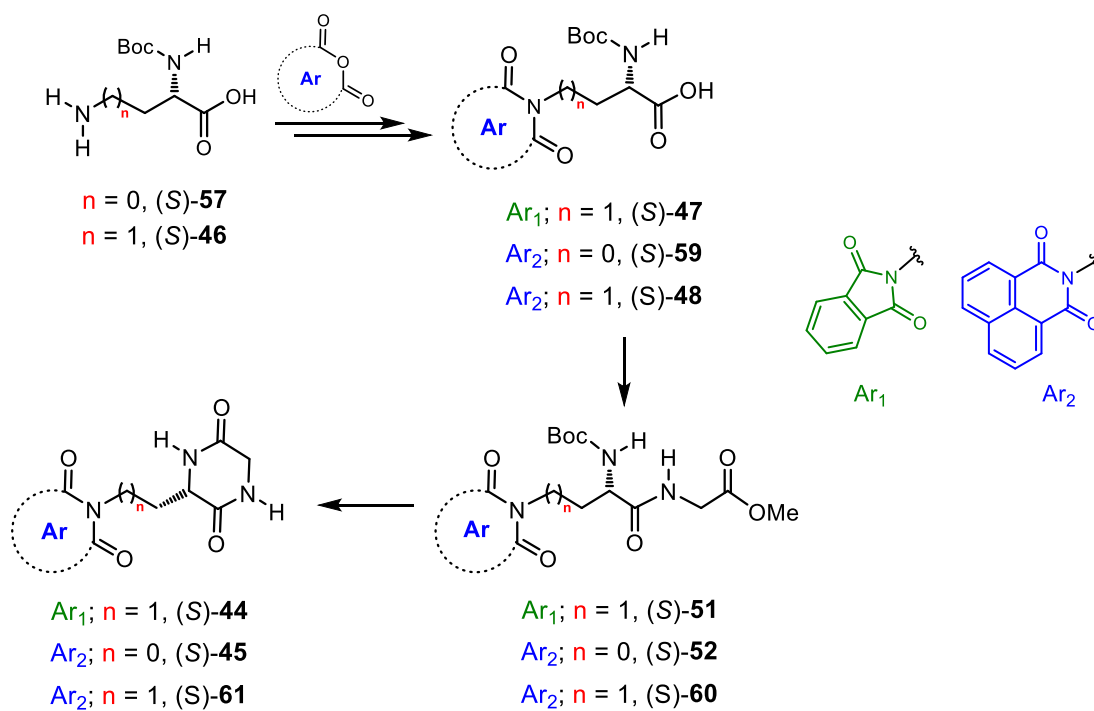
6.9.4	Síntesis del clorhidrato del pentanoato (S)-2-amino-5-[1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo 4[<i>de</i>]isoqui- nolin-2(3 <i>H</i>)] de metilo (S)- 53 ·HCl	57
6.10	Síntesis del trifluoroacetato del ácido (S)-2-amino-5-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]iso quinolin-2(3 <i>H</i>)-il)-pentanoico (S)- 55 ·TFA.	58
6.11	Síntesis del pentanoato (S)-2-benzamido-5-(1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]isoquinolin- 2(3 <i>H</i>)-il) de metilo (S)- 54	58
7	Anexos	60

Resumen

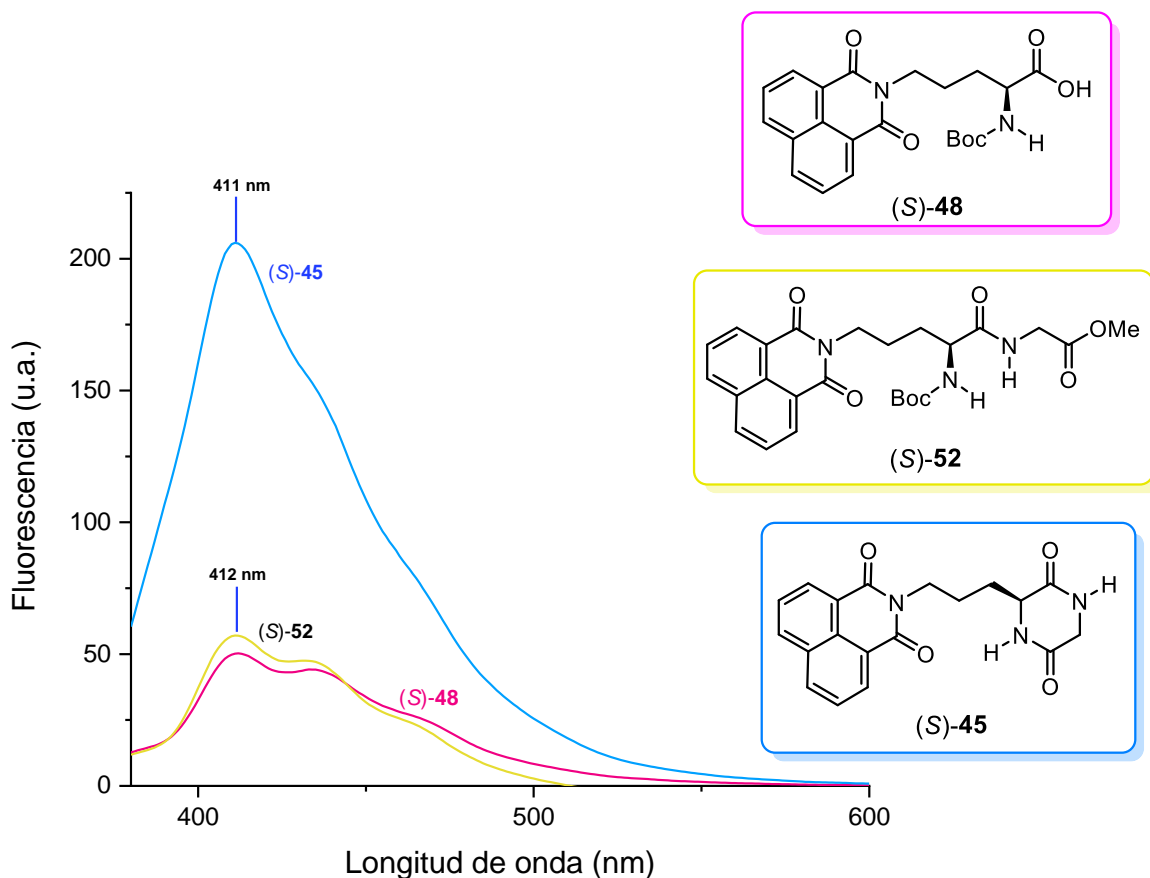
Debido a la importancia que tiene el diseño de moléculas fluorescentes y la aplicación farmacológica de las 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKP's), en este trabajo se presenta la síntesis de las nuevas imidas (S)-44, (S)-45 y (S)-61 que incorporan en su estructura una 2,5-dicetopiperazina derivada de L-ornitina-glicina y L-glutamina-glicina y el estudio de sus propiedades fluorescentes.



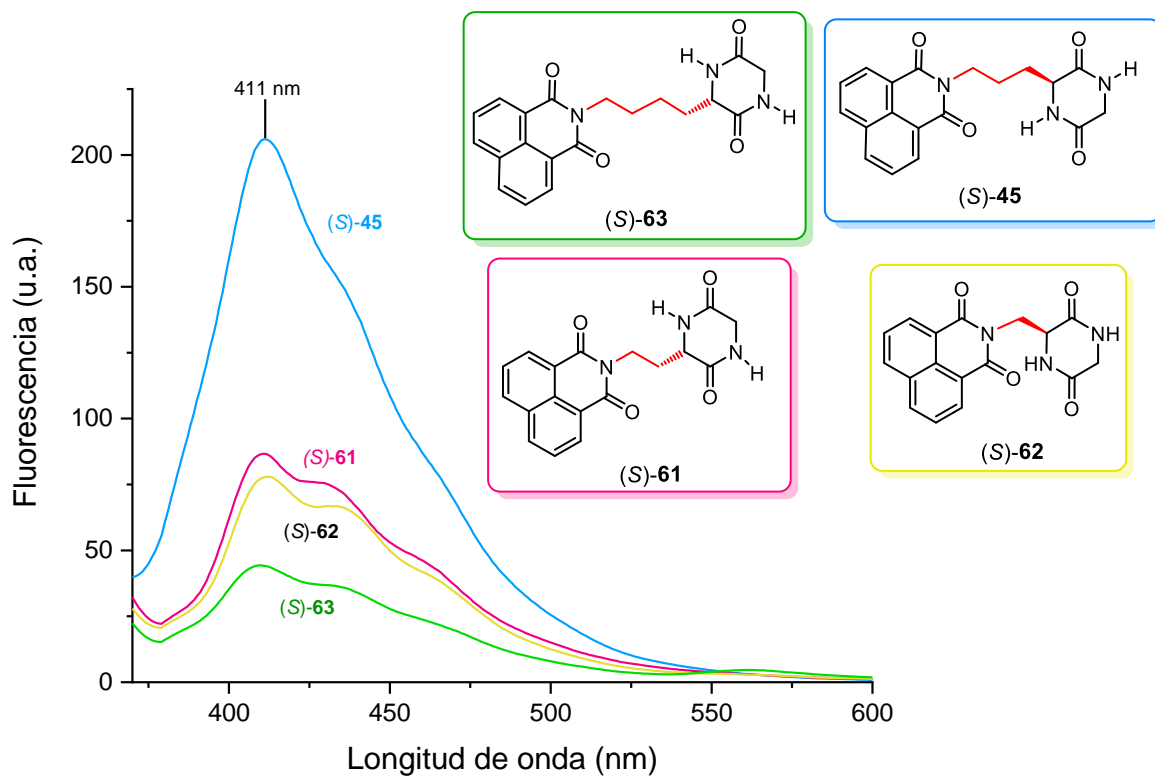
Para la síntesis de las moléculas objetivo (S)-44, (S)-45 y (S)-61, inicialmente, se llevó a cabo la reacción de los α -aminoácidos (S)-56 y (S)-57 con el anhídrido correspondiente obteniendo las imidas (S)-47, (S)-48 y (S)-59, que al hacerse reaccionar con el clorhidrato del glicinato de metilo (S)-50-HCl, generó los dipéptidos (S)-51, (S)-52 y (S)-60, los cuales se convirtieron en las 2,5-dicetopiperazinas (S)-44 y (S)-45 y (S)-61.



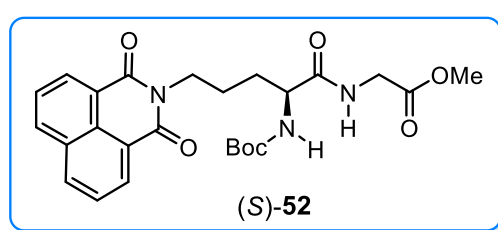
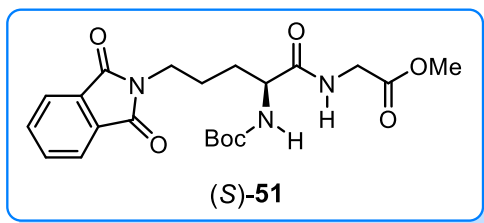
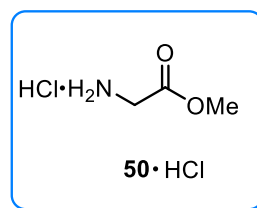
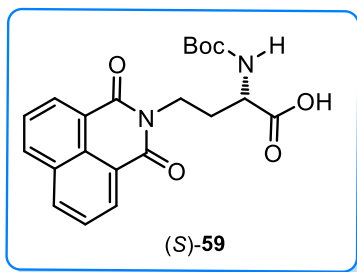
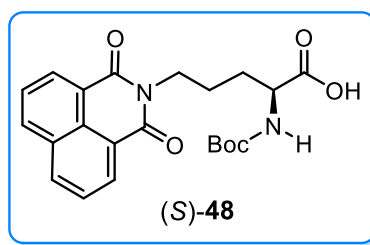
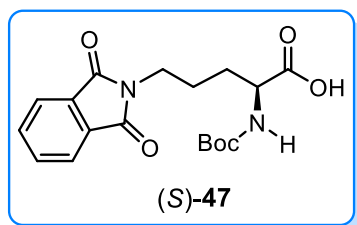
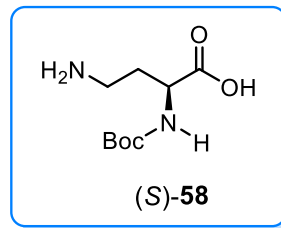
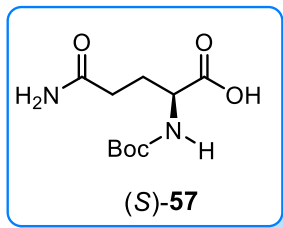
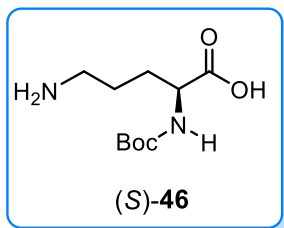
Una vez obtenidas las moléculas objetivo, se realizó el análisis de las propiedades fluorescentes, observándose que las 2,5-DKP's tienen una mayor intensidad de fluorescencia que sus intermediarios sintéticos, como se puede apreciar con las imidas (S)-48, (S)-52 y (S)-45.

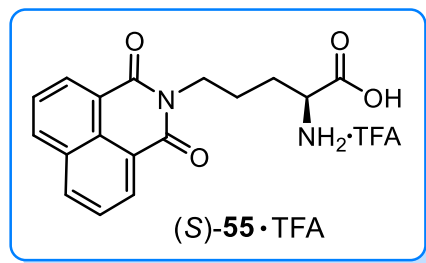
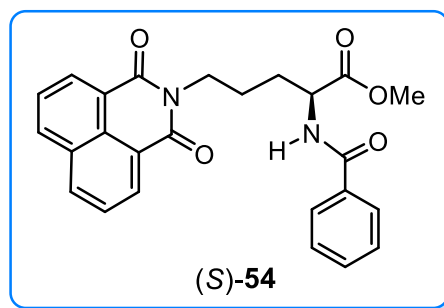
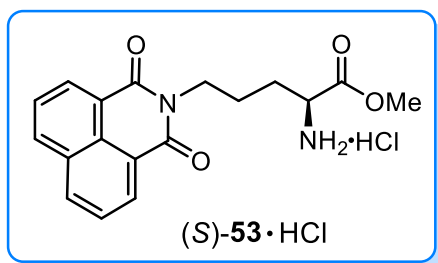
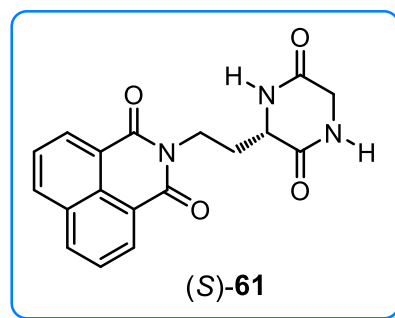
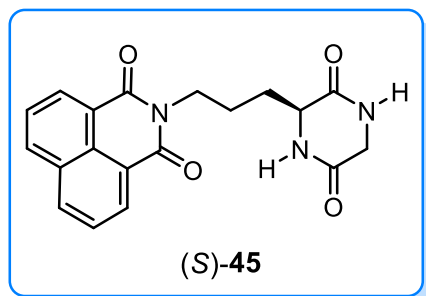
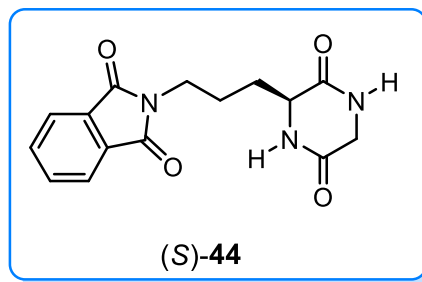
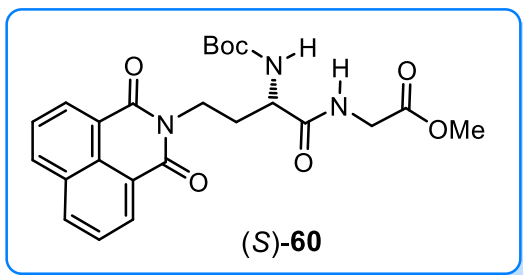


Además, se realizó el análisis de las propiedades fluorescentes de las 2,5-dicetopiperazinas (S)-45, (S)-61, (S)-61 y (S)-62, las cuales muestran una transferencia de electrones fotoinducida (PET) afectado por el número de metilenos (espaciador) que existe entre la porción naftílica y el núcleo de la 2,5-dicetopiperazina.



Índice de compuestos





Abreviatura

[α]	Rotación específica	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ac	Acetil	NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
ADN	Ácido desoxirribonucleico	PCC	Clorocromato de piridino
Ar	Aromático	PET	Transferencia de carga fotoinducida
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo	p.f.	Punto de fusión
CFIB	Cloroformiato de <i>iso</i> -butilo	ppm	Partes por millón
CYP	Citrocromo P450	TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida	TBDMS	<i>t</i> -Butidimetilsilano
DKP	Dicetopiperazina	TFA	Ácido trifluoroacético
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	TIC	Transferencia de carga interna
DMSO	Dimetilsulfóxido	THF	Tetrahidrofurano
EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estado Unidos	TMS	Trimetilsililo
Et	Etilo	u.a.	Unidades arbitrarias
Eq	Equivalentes	UV	Ultravioleta
g	Gramos	λ	Longitud de onda
Gly	Glicina		
h	Horas		
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución		
Hz	Hertz		
DIB	Diacetoxi iodobenceno		
<i>J</i>	Constante de acoplamiento		
MHz	Mega Hertz		
mL	Mililitros		
mmol	Milimoles		
N	Normal		

1. Introducción

La luminiscencia es la emisión de energía en forma luz que produce una sustancia cuando pasa de un estado excitado a un estado basal. La fluorescencia y la fosforescencia pertenecen a esta clase de evento físico, diferenciadas por la naturaleza del estado excitado y su tiempo de vida media. La fluorescencia tiene una vida media de nanosegundos, mientras que la fosforescencia de milisegundos a segundos.¹ Por lo tanto, la fluorescencia es la propiedad de un compuesto para emitir luz sin un retraso notable cuando se irradia. Esto sucede cuándo una molécula, es irradiada para provocar un estado excitado y consecuentemente el regreso al estado basal transfiere el exceso de energía produciendo la emisión de un fotón, conocido como fluorescencia o fosforescencia.²

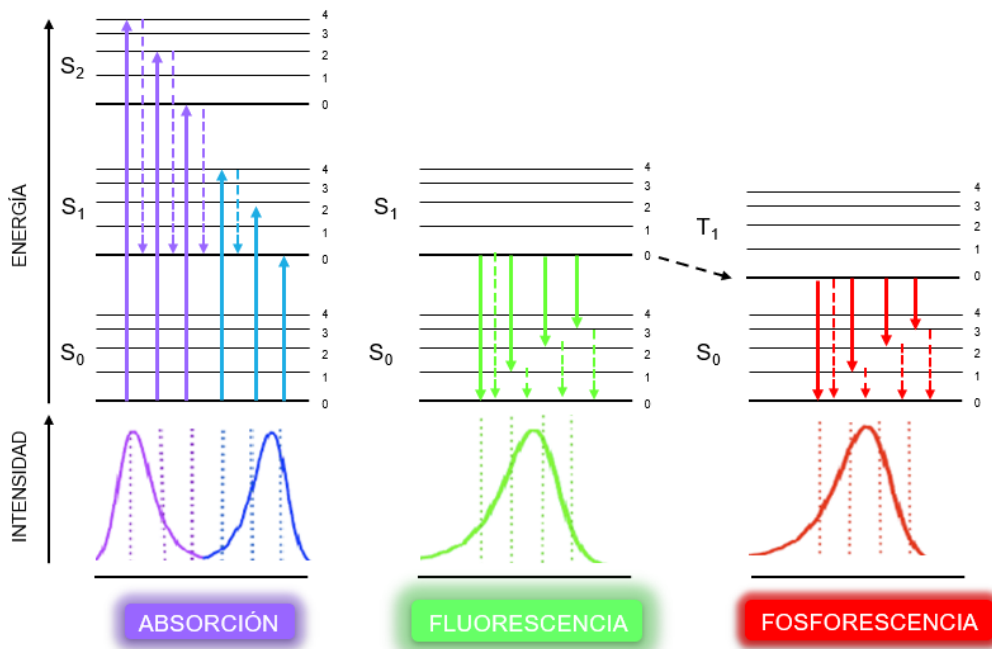
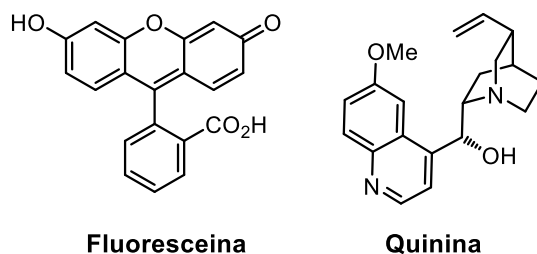


Figura 1. Diagrama de Jablonski

¹ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3th ed., Springer Science & Business Media: Baltimore, Maryland, USA, **2013**, Cap. 1, 1-25.

² Geavlete, B.; Geavlete, P. A.; Georgescu, D.; Multescu, R.; Jecu, M. *Fluorescence cystoscopy. Endoscopic diagnosis and treatment in urinary bladder pathology*, Academic Press: Reino Unido, **2016**, Cap. 2, 25-61.

Este proceso producido entre la absorción y la emisión de energía es usualmente ilustrado por el diagrama de Jablonski (Figura 1), donde se representan las distintas transiciones electrónicas de una molécula al ser excitada con energía, ocurriendo diversos procesos. En primer lugar, la parte de la molécula encargada de la fluorescencia, llamada fluoróforo es excitado a un nivel energético alto denominado como S_n , seguido de una conversión interna a un estado energético y vibracional térmicamente equilibrado S_1 (las moléculas se relajan rápidamente); por último, al terminar el tiempo de excitación, la molécula regresa a su estado basal S_0 (paso conocido como relajación) emitiendo la energía en forma de fotones, produciendo fluorescencia. Además, las moléculas en el estado S_1 también pueden sufrir una conversión al primer estado triplete T_1 y la emisión se denomina fosforescencia, desplazada a longitudes de onda más largas en relación con la fluorescencia. Generalmente la fluorescencia es producida a partir de moléculas aromáticas, por ejemplo, la fluoresceína y la quinina.¹



Así mismo las ftalimidas son moléculas obtenidas a partir del anhídrido ftálico, las cuales presentan fluorescencia y son andamios clave para la síntesis de compuestos con interés biológico. Por ejemplo, la α -N-ftalimido-glutarimida (talidomida), es un compuesto que presenta propiedad sedante, pero que, en los años 60's provocó el nacimiento de niños con una serie de malformaciones congénitas,³ ahora es aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de primera elección del eritema nudoso leproso,⁴ o la pomalidomida,⁵ un derivado de la talidomida. Adicionalmente la ftalimida **1** tiene

³ Casanova S. J.; Baradad, B. M.; Matí, L. M. *Piel, formación continua en dermatología* **2003**, *18*, 446-458.

⁴ Teo, S.; Resztak, K. E.; Scheffler, M. A.; Kook, K. A.; Zeldis, J. B.; Stirling, D. I.; Thomas, S. D. *Microbes Infect.* **2002**, *11*, 1193-1202.

⁵ Shimizu, M.; Suemizu, H.; Mitsui, M.; Shibata, N.; Guenrerich, P.; Yamazaki, H. *Xenobiotica* **2016**, 1-5.

actividad anticancerígena,⁶ **2** actúa como anticonvulsivo⁷ y la ftalimida **3** es una sonda óptica utilizada para la detección de hidrazina,⁸ la cual fue identificada por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) como potencial carcinógeno.⁹

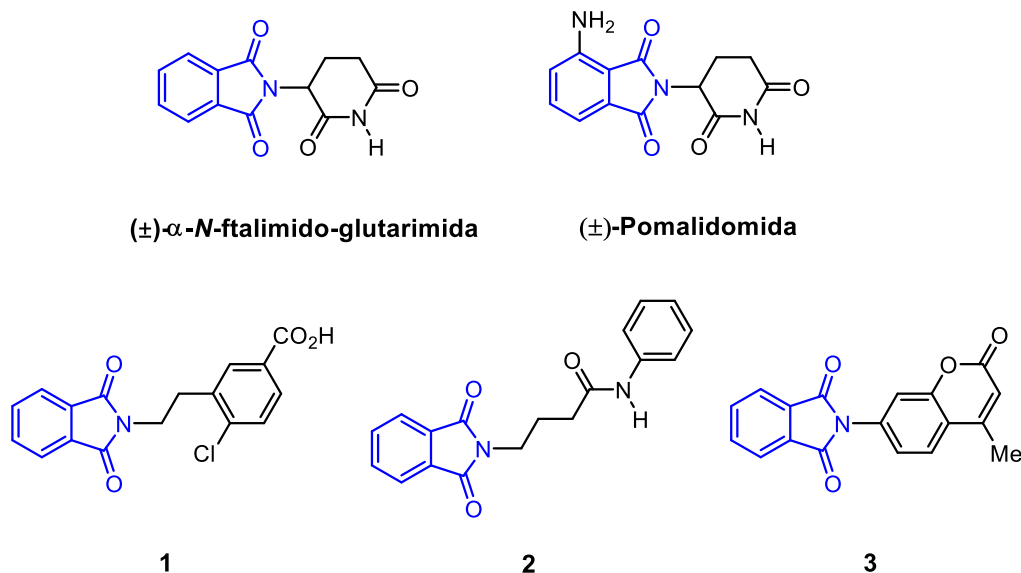


Figura 3. Ftalimidias con actividad biológica.

Además, las ftalimidias juegan un papel importante como biomarcadores o fotocatalizadores,¹⁰ han mostrado tener actividad antimicrobiana,¹¹ antipsicótica,¹² antiinflamatoria,¹³ y se han utilizado como grupos protectores,¹⁴ entre otras aplicaciones.

⁶ Singh, J.; Singha, T.; Naskar, A.; Kundu, M.; Kumar, H.; Mondal, A.; Ghosh, T.; Maity, T. K. *Pharmacologyonline* **2011**, *2*, 976-987.

⁷ Ragavendran, J. V.; Sriram, D.; Patel, S. K.; Reddy, I. V.; Bharathawajan, N.; Stables, J.; Yogeewari, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 146-151.

⁸ Cui, L.; Ji, C.; Peng, Z.; Zhong, L.; Zhou, C.; Yan, L.; Qu, S.; Zhang, S.; Huang, C.; Qian, X.; Xu, Y. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 4611-4617.

⁹ Reilly, C.; Aust, S. D. *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 328-334.

¹⁰ (a) Pérez-Ruiz, R.; Fichtler, R.; Miara, Y. D.; Nicuol, M.; Schaniel, D.; Neumann, H.; Beller, M.; Blunk, D.; Griesbeck, A. G.; Wangelin, A. J. *J. Fluoresc.* **2010**, *20*, 657-664; (b) Griesbeck, A. G.; Hoffmann, N.; Warzecha, K. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 128-140.

¹¹ Suvaikin, M. Y.; Sabastiyani, A. *Int. J. Chemtech. Res.* **2012**, *2*, 805-815.

¹² Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149-157.

¹³ Collin, X.; Robert, J. M.; Wielgosz, G.; Le Baut, G.; Bobin-Dubigeon, C.; Grimaud, N.; Petit, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-649.

¹⁴ Litty, F.; Girreser, U.; Clemtent, B.; Schade, D. *Synthesis* **2016**, *48*, 723-729.

Así, Weinberger y colaboradores,¹⁵ sintetizaron la ftalimida **4** incorporando un nucleósido artificial y fluorescente para la sustitución de una base de ADN, además de mostrar un comportamiento solvatofluorocrómico e intensidad de fluorescencia desplazada hacia el rojo en disolventes de alta polaridad y con capacidad de formar puentes de hidrógeno (Figura 4).

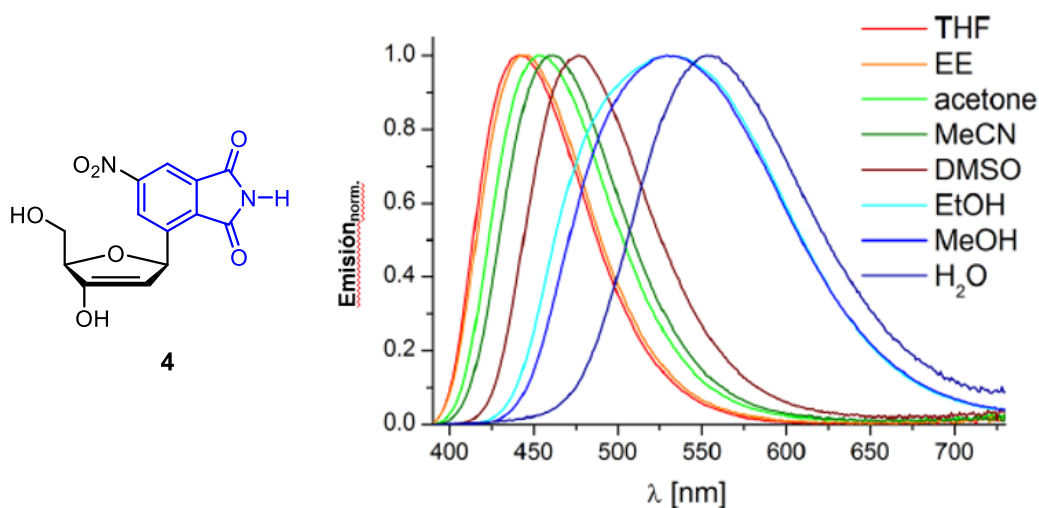


Figura 4. Solvatofluorocromismo del nucleósido ftalimida **4**, $\lambda_{\text{exc}} = 385 \text{ nm}$.¹⁵

Otro ejemplo de moléculas fluorescentes son las naftalimidias, moléculas derivadas del anhídrido naftálico que, además de mostrar intensa fluorescencia, tienen diversas aplicaciones como marcadores biológicos,¹⁶ diodos emisores de luz,¹⁷ materiales electroluminiscentes¹⁸ y también se han utilizados para la determinación de cationes y aniones, entre otras aplicaciones.¹⁹ Por ejemplo, las naftalimidias **5** y **6**, las cuales mostraron actividad anticancerígena.²⁰

¹⁵ Weinberger, M.; Berndt, F.; Mahrwald, R.; Ernsting, N. P.; Wangenknecht, H.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2589-2599.

¹⁶ (a) Scutaru, A. M.; Kruger, M.; Wenzel, M.; Richter, J.; Gust, R. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 2222-2226; (b) Stewart W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7615-7620.

¹⁷ Zhu, W.; Hu, C.; Chen, K.; Tian, H. *Synth. Met.* **1998**, *96*, 151-154.

¹⁸ Zhu, W.; Hu, M.; Yao, R.; Tian, H. *J. Photochem. Photobiol., A* **2003**, *154*, 169-177.

¹⁹ Bojinov, V. B.; Simeonov, D. B. *Poly. Degrad. Stab.* **2010**, *95*, 43-52.

²⁰ Braña, M. F.; Ramos, A. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *1*, 237-255.

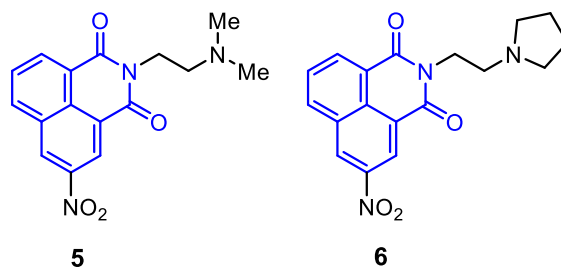


Figura 5. Naftalimidias anticancerígenas.

Por otro lado, la naftalimida **7** es una sonda fluorescente para la detección de citocromo P450 1A (CYP1A), la cual es una de las enzimas metabolizadoras de fármacos en humanos, y desempeña un papel importante en la activación metabólica de los compuestos carcinogénicos.²¹

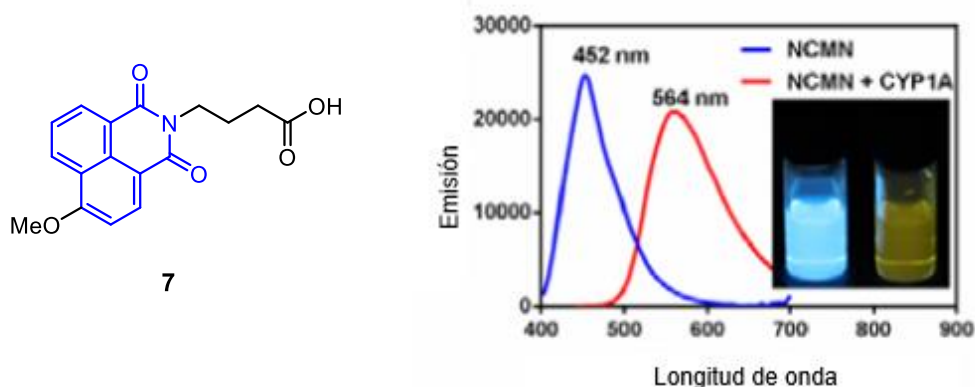


Figura 6. Espectros de emisión de la naftalimida **7** después de la adición de CYP1A.²¹

De manera similar, la naftalimida **8** es útil como sensor fluorescente, debido a que es inversamente proporcional al aumento de pH (Figura 7), además mostró sensibilidad por el ion Pb^{+2} . Este tipo de moléculas es de interés para el monitoreo del medio ambiente, análisis clínicos, control y monitoreo de reacciones bioquímicas y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.²²

²¹ Dai, Z.; Ge, G.; Feng, L.; Ning, J.; Hu, L.; Jin, Q.; Wang, D.; Lv, X.; Dou, T.; Cui, J.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14488–14495.

²² Pina-Luis, G.; Martínez-Quiroz, M.; Ochoa-Terán, A.; Santacruz-Ortega, H.; Méndez-Valenzuela, E. *J. Lumin.* **2013**, *134*, 729–738.

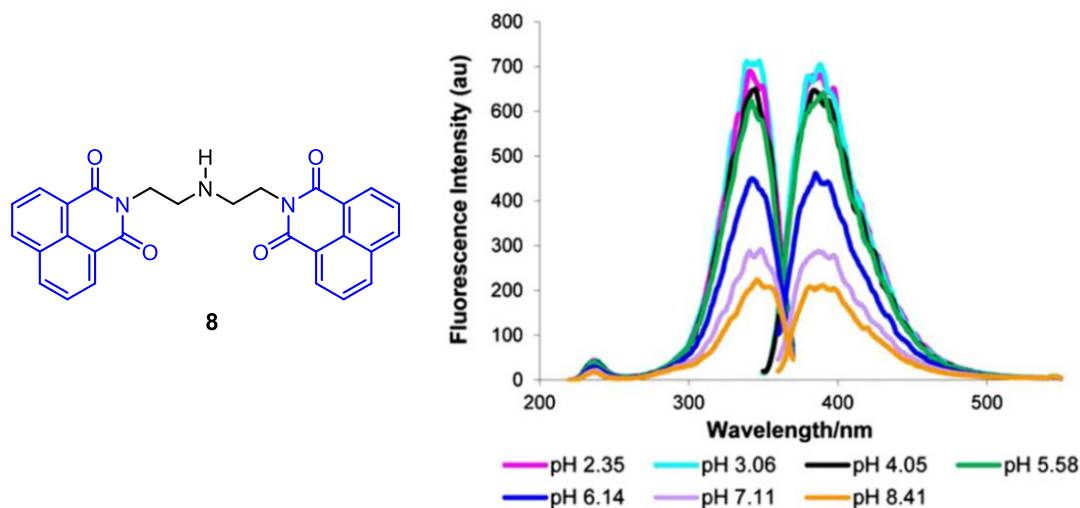


Figura 7. Espectro de fluorescencia de la naftalimida **8** en disolución acuosa a diferentes valores de pH.

$$\lambda_{\text{exc}} = 343\text{nm y } \lambda_{\text{em}} = 390 \text{ nm, } [\mathbf{8}] = 1 \times 10^{-5}.$$

Por otra parte, las 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKP's) son los dipéptidos cíclicos más pequeños que existen, obtenidos a partir de la condensación de dos α -aminoácidos y poseen características químicas y biológicas asociadas con su rigidez conformacional, ya que pueden imitar una conformación peptídica preferencial; además, poseen grupos aceptores y donadores para la formación de puentes de hidrógeno y son capaces de unirse a una amplia gama de receptores.²³ Por lo anterior, estas moléculas son de interés en la química de materiales,²⁴ medicinal,²⁵ síntesis orgánica²⁶ y productos naturales.²⁷ Por ejemplo, el Tadalafilo cuyo núcleo es una 2,5-DKP, se utiliza en el tratamiento de

²³ Borthwick, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641-3716.

²⁴ (a) Brown, Z.; Schafmeister, C. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1436-1439; (b) Levins, C. G.; Schafmeister, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4702-4703.

²⁵ (a) McClelland, K.; Milne, P. J.; Lucieto, F. R.; Frost, C.; Brauns, S. C.; Van De Venter, M.; Plessis D. J.; Dyason, K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1143-1153; (b) Liu, J.; Brahimi, F.; Saragovi, H. U.; Burgess, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5044-5048.

²⁶ Ando, S.; Amy, L.; Kazunoriz, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1155-1158.

²⁷ (a) Zheng, C.; Kim, C.; Bae, K. S.; Kim, Y.; Kim, W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1816-1819; (b) Gardiner, D.; Waring, P.; Howlett, B. J. *Microbiology* **2005**, *151*, 1021-1032.

disfunción eréctil;²⁸ la DKP **9** demostró tener actividad anticancerígena;²⁹ la DKP **10** tiene actividad antiviral contra el virus de influenza H₁N₁³⁰ y la DKP **11** fue aislado de la bacteria marina *Pseudomona sp* y es un inhibidor de la quinasa.³¹

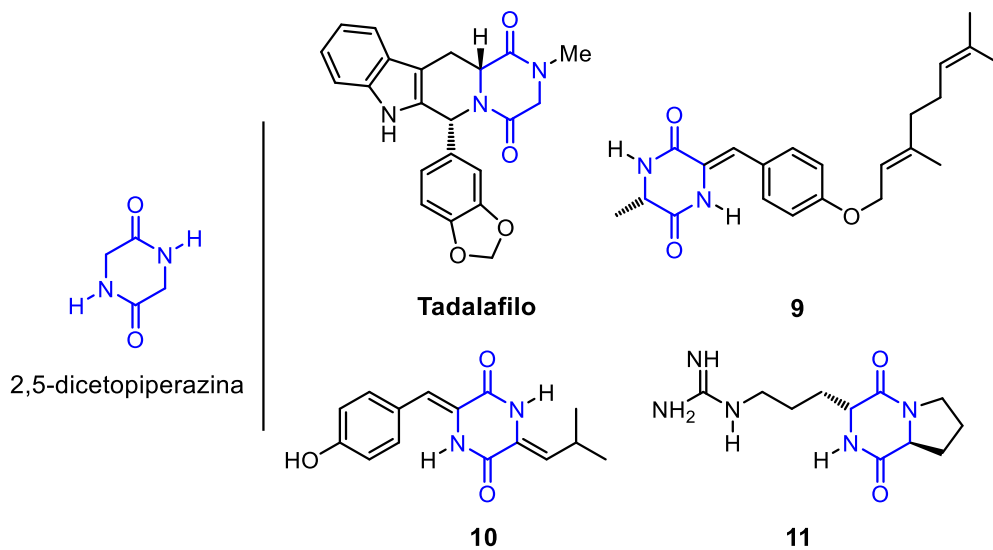


Figura 8. DKP's con propiedades biológicas.

Debido a las propiedades fluorescentes y a la amplia gama de aplicaciones que presentan las imidas y la importancia farmacológica de las 2,5-DKP's, en este trabajo se presenta la síntesis de las 2,5-diketopiperazinas (S)-**44**, (S)-**45** y (S)-**61** (L-ornitina-glicina y L-glutamina-glicina) y el estudio de sus propiedades fluorescentes.

²⁸ (a) Brock, G. B.; McMahon, C. G.; Chen, K. K.; Costigan, T.; Shen, W.; Watkin, V.; Anglins, G.; Whitaker, S.; *J. Uro.* **2002**, *168*, 1332-1336; (b) Fogue, T.; Patterson, B. E.; Bedding, A. W.; Payne, C. D.; Phillips, D. L.; Wrishko, R. E.; Mitchell, M. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *61*, 280-288.

²⁹ Mollica, A.; Constante, R.; Fiorito, S.; Genovese, S.; Stefaucci, A.; Mathieu.; Kiss, R.; Epifano, F. *Fitoterapia* **2014**, *98*, 91–97.

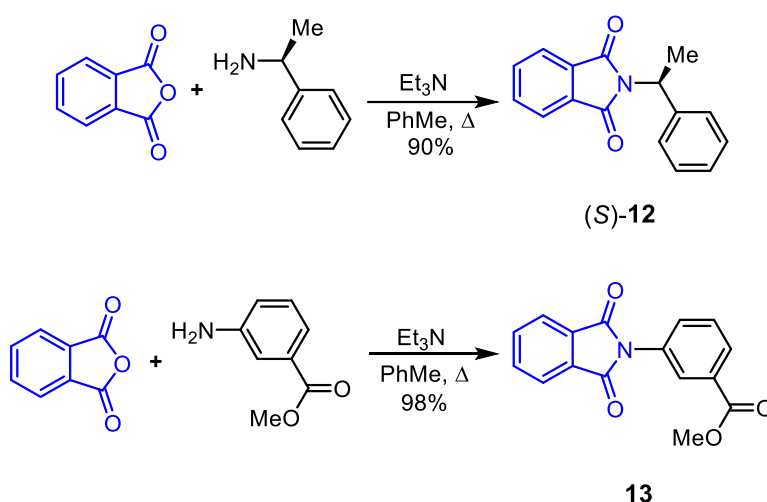
³⁰ Huang, R. M.; Yi, X. X.; Zhou, Y.; Su, X.; Peng, Y.; Gao, C. H. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 6213-6235.

³¹ Houston, D. R.; Synstad, B.; Eijsink, V. G. H.; Stark, M. J. R.; Eggleston, I. M.; Aalten, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5713-5720.

2. Antecedentes

2.1. Obtención de ftalimidas

Como se mencionó anteriormente, las ftalimidas son compuestos de relevancia química y sus síntesis es un área de gran importancia. Por ejemplo, Ordoñez y col.³² llevaron a cabo la reacción del anhídrido ftálico con (S)- α -metilbencilamina y Et₃N en tolueno a reflujo, obteniendo la ftalimida (S)-**12** con un rendimiento del 90%. De manera similar, la reacción del anhídrido ftálico con aminobenzoato de metilo y Et₃N, produjo la ftalimida **13** con un rendimiento del 98%, la cual se evaluó como posible agente fluorescente.³³



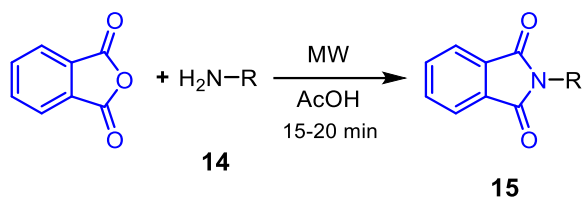
Esquema 1.

De manera similar, Al-Hazimi y col.³⁴ describieron un método para la obtención de una serie de ftalimidas, reemplazando la metodología convencional por el uso de microondas, haciendo reaccionar los aminoácidos **14a-c** con anhídrido ftálico en presencia de ácido acético (AcOH), reduciendo los tiempos de reacción de 15 a 20 min y generando las ftalimidas **15a-c** con buenos rendimientos químicos (Esquema 2).

³² Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordoñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1479-1484.

³³ Solis-Santos, M. Tesis de Maestría "Síntesis de isoindolinas, isoindolin-1-onas y ftalimidas: evaluación como posibles agentes fluorescentes" Maestría en Ciencias, UAEM, **2016**

³⁴ Al-Hazimi, H. M.; El-Faham, A.; Ghazzali, M.; Al-Farhan, K. *Arab. J. Chem.* **2012**, *5*, 285-289.



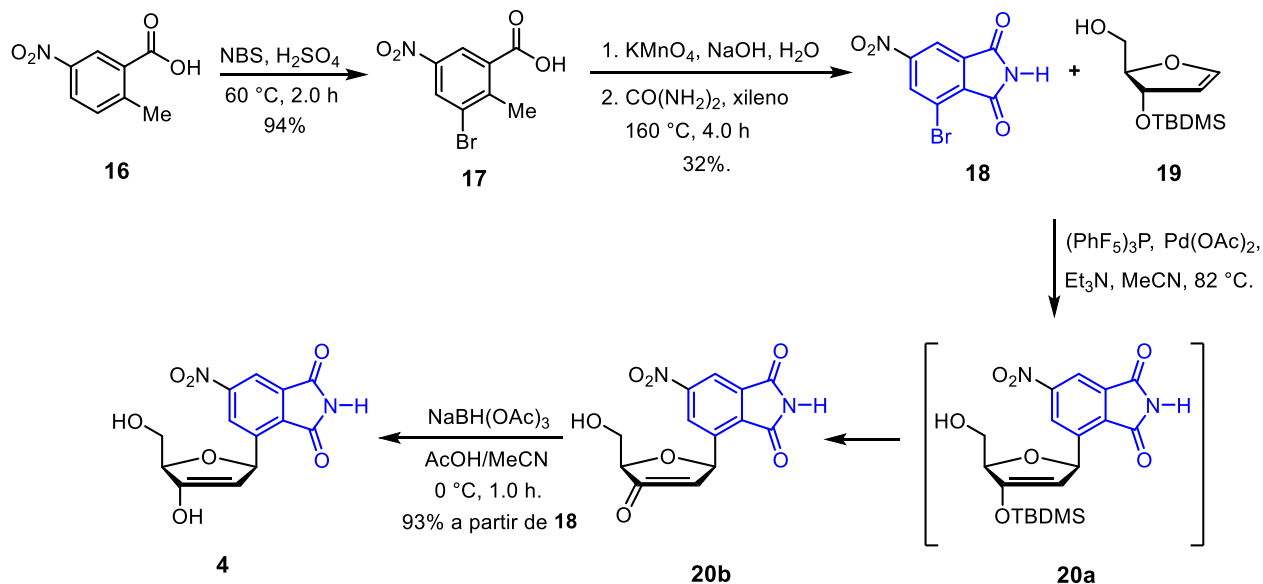
15a; R = CH₂CO₂H, 95%

15b; R = CH₂CH₂CO₂H, 99%

15c; R = CH(CH₃)CO₂H, 92%

Esquema 2.

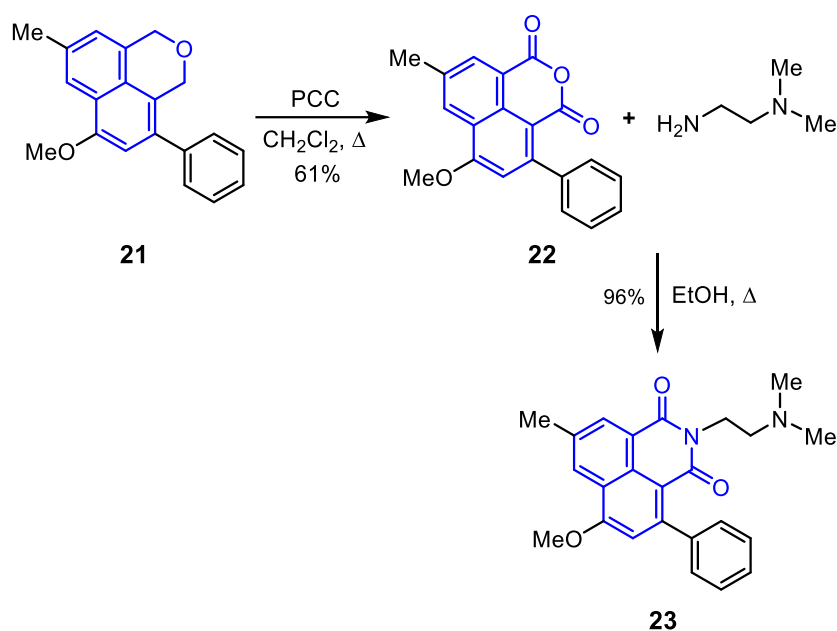
Por otro lado, Weinberger y col.¹⁵ hicieron reaccionar el ácido 2-metil-5-nitrobenzoico **16** con *N*-bromosuccinimida (NBS) y ácido sulfúrico, generando el producto bromado **17** con un rendimiento del 94%, el cual al hacerse reaccionar con KMnO₄ en condiciones básicas seguido de la condensación con urea, proporcionó la ftalimida **18** con un rendimiento del 32%. Posteriormente, la reacción de Heck entre la ftalimida **18** y el 2,3-dihidrofurano **19**, proporcionó el intermediario **20b**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con triacetoxiborhidruro de sodio en ácido acético en acetonitrilo, generando el nucleósido ftalimida **4** con un rendimiento del 93% (Esquema 3).



Esquema 3.

2.2. Obtención de naftalimidias.

Dada la importancia que tienen las naftalimidias, se han desarrollado también múltiples métodos para su preparación. Por ejemplo, Prévost y col.³⁵ realizaron la síntesis de la naftalimida **23**. Para lograrlo, llevaron a cabo una doble oxidación bencílica del compuesto **21** con clorocromato de piridinio (PCC) en CH₂Cl₂ a 60 °C, obteniendo el anhídrido **22** con un rendimiento del 61%, el cual al hacerse reaccionar con *N,N*-dimetiletilendiamina en EtOH a reflujo, proporcionó la naftalimida **23** con un rendimiento del 96%, la cual tiene actividad anticancerígena (Esquema 4).



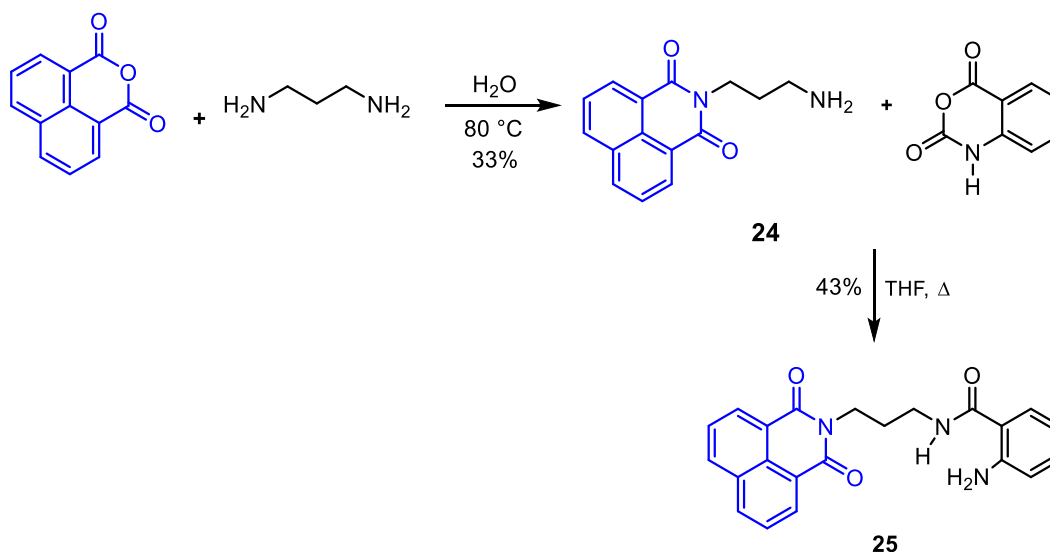
Esquema 4.

Por otra parte, Ochoa-Terán y col.³⁶ prepararon la naftalimida **25**, la cual se evaluó como receptor supramolecular fluorescente del ión Hg(ClO₄)₂. Para lograr lo anterior, el anhídrido naftálico se hizo reaccionar con 1,3-diaminopropano en medio acuoso, obteniendo la naftalimida **24** con un rendimiento del 33%, que al hacerse reaccionar con

³⁵ Prévost, S.; Dezaire, A.; Escargueil, A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4871–4881.

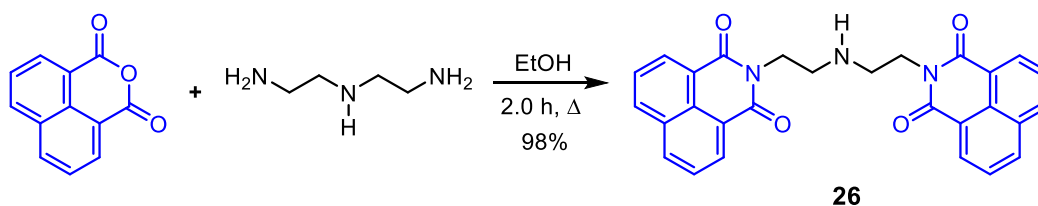
³⁶ Landey-Álvarez, M. A.; Ochoa-Terán, A.; Pina-Luis, G.; Martínez-Quiroz, M.; Aguilar-Martínez, M.; Elías-García, J.; Miranda-Soto, V.; Ramírez, J.; Machi-Lara, L.; Labastida-Galván, V.; Ordoñez, M. *Supramol. Chem.* **2016**, 1-15.

anhídrido isotóico en THF a reflujo, proporcionó la naftalimida **25** con un rendimiento del 43% (Esquema 5).



Esquema 5.

De manera similar, Grabchev y col.³⁷ prepararon la bis-naftalimida **26** con un rendimiento del 98%, al hacer reaccionar el anhídrido naftálico con dietilentriamina en etanol a reflujo (Esquema 6).



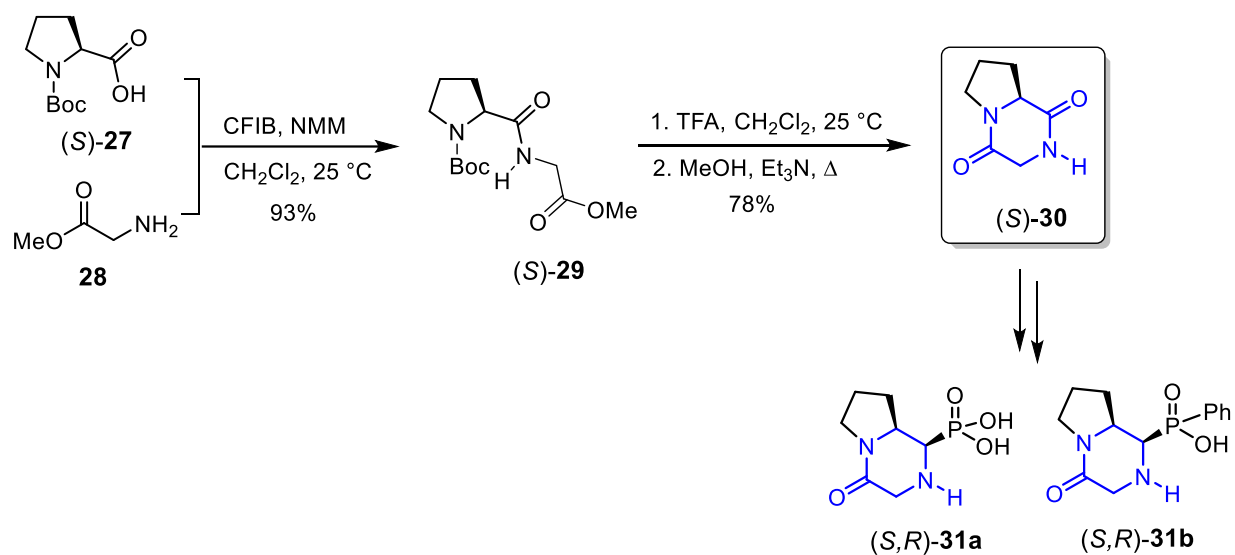
Esquema 6.

2.3. Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKP's).

Debido a la importancia de las 2,5-DKP's, se han desarrollado diversos métodos para su preparación, sin embargo, uno de los métodos más comunes para su síntesis, es la formación de un enlace intramolecular N₁-C₂, partiendo del plegamiento y ciclación cabeza-cola entre el nitrógeno y el carbono terminal de dos aminoácidos de un dipéptido

³⁷ Grabchev, I.; Petkov, C.; Bojinov, V. *Dyes and Pigments* **2001**, *48*, 239-244.

lineal.^{19,38} Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo el acoplamiento entre la *N*-Boc (*S*)-prolina **27** y el glicinato de metilo **28** en presencia de cloroformiato de isobutilo (CFIB) y *N*-metilmorfolina (NMM) en CH₂Cl₂, obteniendo el dipéptido protegido (*S*)-**29** con un rendimiento del 93%, que al hacerse reaccionar con TFA en CH₂Cl₂ seguido de la adición de Et₃N en MeOH a reflujo, proporcionó la 2,5-DKP (*S*)-**30** con un rendimiento del 78%, la cual es un intermediario clave para la síntesis de los ácidos α-aminofosfónicos y α-aminofosfínicos bicíclicos (*S,R*)-**31a** y (*S,R*)-**31b** (Esquema 7).³⁹



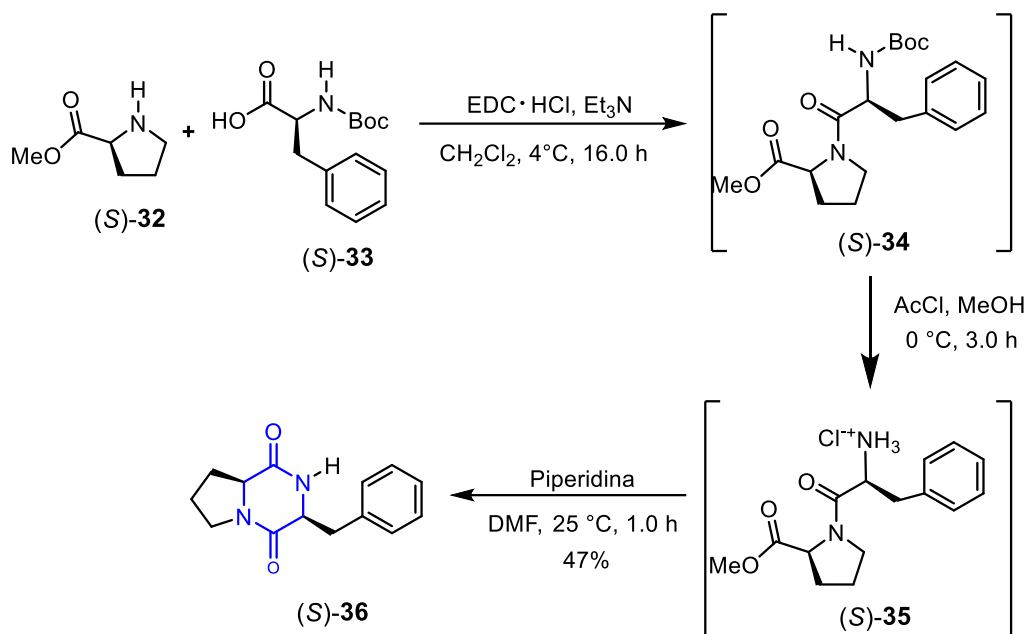
Esquema 7.

Por otra parte, Campbell y col.⁴⁰ lograron la síntesis de la 2,5-DKP (*S*)-**34** y su estudio en la inhibición de la proteína LuxR. Inicialmente, llevaron el acoplamiento los aminoácidos protegidos (*S*)-**32** y (*S*)-**33** utilizando cloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y Et₃N en CH₂Cl₂, obteniendo el dipéptido (*S*)-**34**, el cual por la remoción del grupo protector Boc bajo condiciones ácidas en presencia de cloruro de acilo (AcCl) y MeOH, seguido de la ciclación intramolecular inducida por el tratamiento con piperidina en DMF, generó la 2,5-DKP (*S*)-**36** con un rendimiento del 47% (Esquema 8).

³⁸ (a) Lambert, J. N.; Mitchell, J. P.; Robert, K. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 471–484; (b) Dinsmore, C. J.; Beshore, D. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3297- 3312.

³⁹ Ordoñez, M.; Torres-Hernández, F.; Viveros-Ceballos, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* 10.1002/ejoc.201901439.

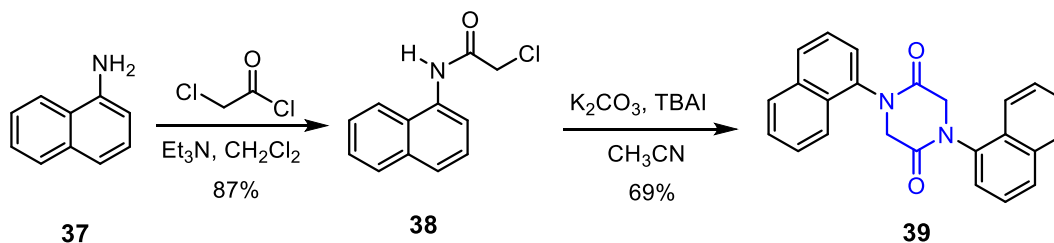
⁴⁰ Campbell, J.; Lin, Q.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 1051-1059.



Esquema 8.

2.4. Obtención de 2,5-diketopiperazinas con propiedades fluorescentes.

La síntesis de compuestos fluorescentes que cuenta con enlaces de hidrógeno como donantes y aceptores funcionan como receptores para la interacción con cationes o aniones.⁴¹ Por ejemplo, Ghos y Sen⁴² publicaron la síntesis de la 2,5-DKP **39** a base de naftaleno, donde hicieron reaccionar la naftilamina **37** con cloruro de cloroacetilo obteniendo la cloroamida **38** con un rendimiento del 87%, que al hacerse reaccionar con K_2CO_3 , yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) en acetonitrilo, proporcionó la 2,5-DKP **39** con un rendimiento del 69% (Esquema 9).

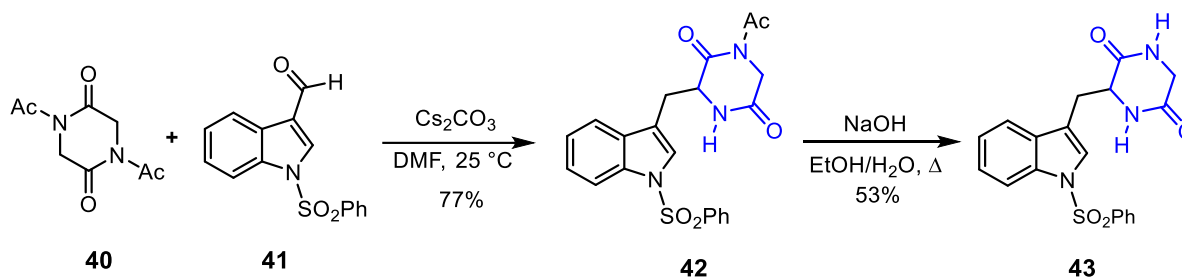


Esquema 9.

⁴¹ Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419-4476.

⁴² Ghos, K.; Sen, T. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *68*, 447-452.

Por otro lado, Johnson y col.⁴³ realizaron la condensación de la 2,5-DKP **40** con el carbaldehído **41** utilizando carbonato de cesio, obteniendo la 2,5-DKP **42** con un rendimiento del 77%, la cual por eliminación de ambos grupos protectores usando NaOH obtuvieron la DKP **43** con un rendimiento del 53% (Esquema 10).



Esquema 10.

Es importante mencionar que el diseño de nuevas moléculas fluorescentes es actualmente un campo de investigación de gran interés debido a sus diversas aplicaciones en medicina,⁴⁴ en optoelectrónica⁴⁵ y química supramolecular.³⁶ Así mismo, el descubrimiento de moléculas pequeñas biológicamente activas como las 2,5-DKP's han adquirido cada vez más importancia para la generación de nuevos fármacos. Por lo anterior, en esta tesis se propone la síntesis de nuevas imidas incorporando 2,5-dicetopiperazinas y la evaluación de sus propiedades fluorescentes.

⁴³ Johnson, A. L.; Janosik, T.; Bergman, J. *Arkivoc* **2002** (viii), 57-61.

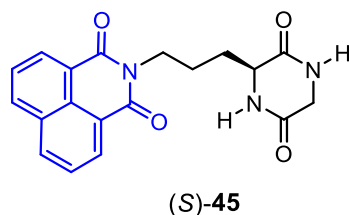
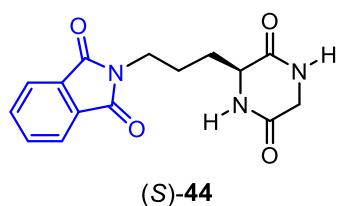
⁴⁴ Corbani, M.; Trueba, M.; Stoev, S.; Murat, B.; Mion, J.; Boulay, V.; Guillon, G.; Manning, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2864–2877.

⁴⁵ Dickson, R. M.; Lee, T. H.; González, J. I.; Zheng, J. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 534-541.

3. Objetivos

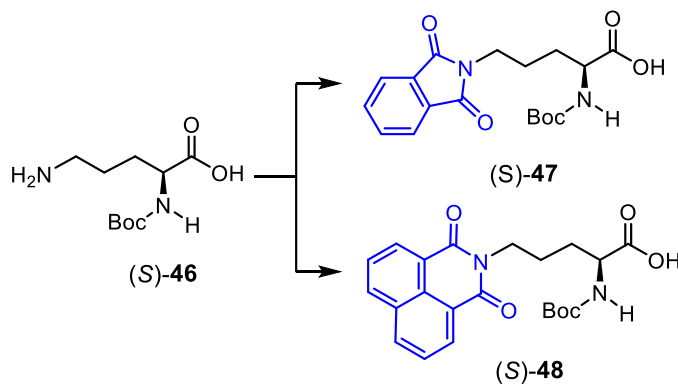
3.1. Objetivo general.

Desarrollar un método eficiente para la síntesis de la ftalimida (S)-**44** y la naftalimida (S)-**45** incorporando la 2,5-DKP (L-ornitina-glicina) y la evaluación preliminar de sus propiedades fluorescentes.

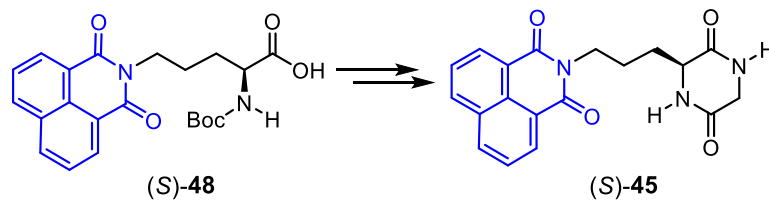
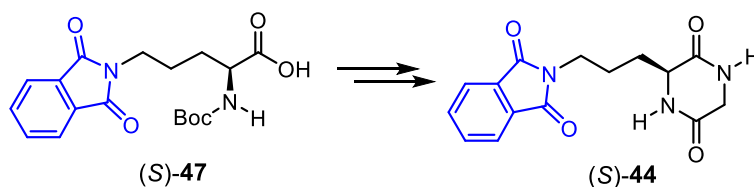


3.2. Objetivos específicos

- I. Preparar las imidas (S)-**47** y (S)-**48** a partir de la L-ornitina monoprotendida (S)-**46**.



- II. Establecer un método eficiente para la obtención de las 2,5-DKP's (S)-**44** y (S)-**45** a partir de las imidas (S)-**47** y (S)-**48** respectivamente.

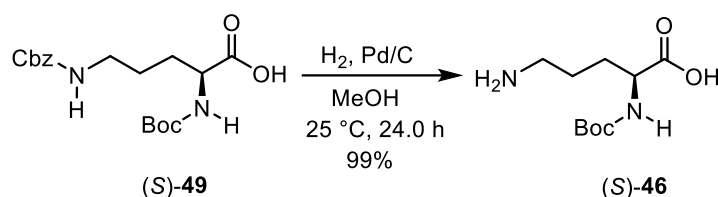


- III. Realizar el análisis de las propiedades de absorción y emisión de los compuestos obtenidos.

4. Resultados y Discusión

4.1. Obtención de la ftalimida (S)-45 y naftalimida (S)-46.

Para la síntesis de la ftalimida (S)-47, inicialmente se llevó a cabo la remoción del grupo protector Cbz de la L-ornitina diprotegida (S)-49 comercialmente disponible, a través de una hidrogenólisis con H₂ y cantidades catalíticas de Pd/C en metanol, obteniendo el α-aminoácido monoprotegido (S)-46 con un rendimiento del 99% (Esquema 12).

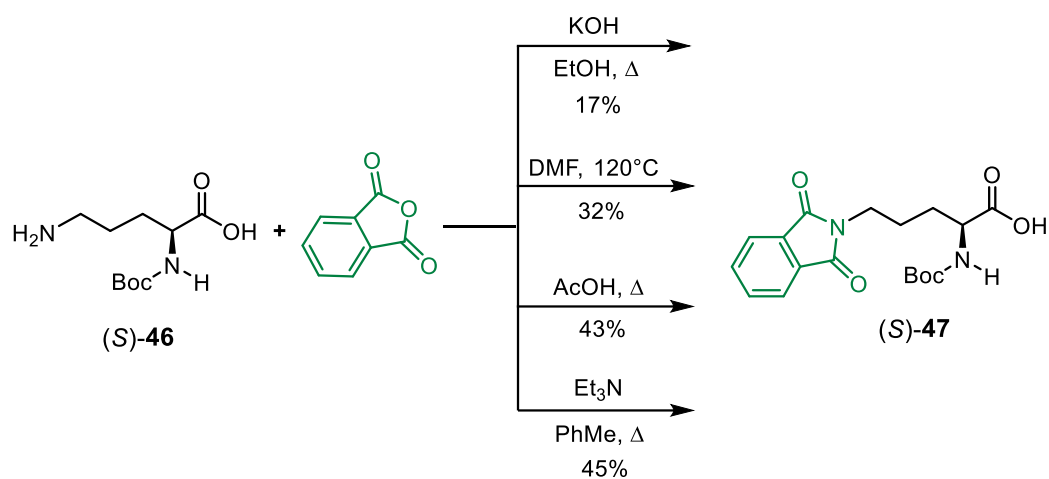


A continuación, se llevó a cabo la condensación entre el α-aminoácido monoprotegido (S)-46 y el anhídrido ftálico para así obtener la ftalimida (S)-45. Para lograr lo anterior, la N-Boc L-ornitina (S)-46 se hizo reaccionar con anhídrido ftálico e hidróxido de potasio (KOH) en una disolución de EtOH/H₂O a reflujo, de acuerdo a lo descrito en la literatura;⁴⁶ sin embargo, el rendimiento de la reacción fue poco favorable, obteniendo el producto con un rendimiento del 17%. En un segundo ensayo, las condiciones de reacción se cambiaron, haciendo reaccionar el aminoácido monoprotegido (S)-46 con el anhídrido ftálico disueltos en DMF a 120 °C durante 24 horas, obteniendo la ftalimida (S)-47 con un rendimiento del 32%. En un tercer intento, el α-aminoácido monoprotegido (S)-46 se hizo reaccionar con anhídrido naftálico y ácido acético (AcOH) a reflujo, con base en lo descrito por Collin y col.,⁴⁷ generando la ftalimida (S)-47 con un rendimiento del 43%. Con la finalidad de mejorar el rendimiento, en un cuarto ensayo se tomaron en cuenta las condiciones de reacción descritas por Ordoñez y col.,³² donde la L-ornitina N-Boc (S)-46

⁴⁶ (a) d'Agostino, S.; Grepioni, F.; Braga, D.; Moreschi, D.; Fattori, V.; Delchiaro, F.; Di Motta, S.; Negri, F. *CrystEngComm*. **2013**, *15*, 10470-10480; (b) Reger, D. L.; Debreczeni, A.; Hoger, J. J.; Smith, M. D. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 4068-4079.

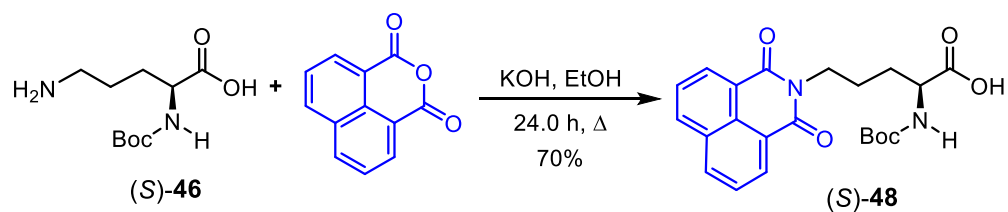
⁴⁷ Collin, X.; Robert, J.; Wielgosz, G.; Le Baut, G.; Robin-Dubigeon, C.; Grinmaud, N.; Petit, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-649.

y el anhídrido ftálico se hicieron reaccionar en presencia de Et₃N en tolueno a reflujo, obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 45% (Esquema 13).



Esquema 13.

Una vez obtenida la ftalimida (S)-47, esta se hizo reaccionar con *N*-Boc L-ornitina (S)-46, anhídrido 1,8-naftálico y KOH en una disolución EtOH/H₂O a reflujo, generando la naftalimida (S)-48 con un rendimiento del 70% (Esquema 14).



Esquema 14.

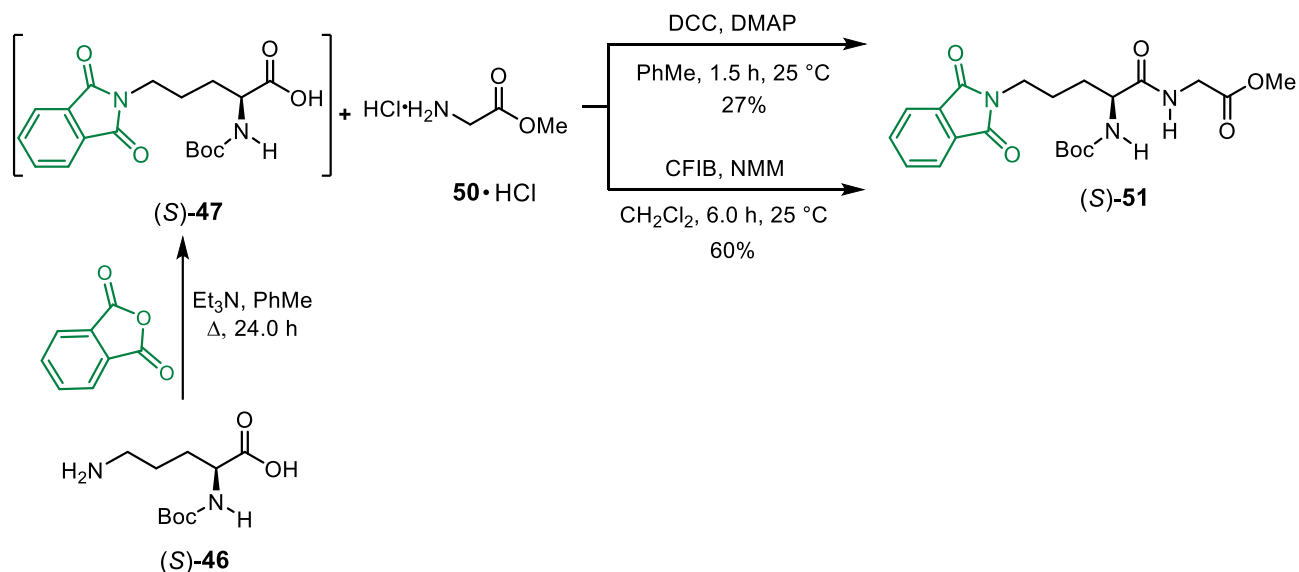
4.2. Obtención de los dipéptidos (S)-51 y (S)-52.

La segunda etapa del trabajo consistió en la obtención de los dipéptidos (S)-51 y (S)-52. Para lograr lo anterior, inicialmente, se llevó a cabo la esterificación de la glicina y así evitar reacciones secundarias en el siguiente paso de reacción. Para ello, la glicina se hizo reaccionar con cloruro de trimetilsilano (TMSCl) en metanol a temperatura ambiente durante 24.0 horas, generando el clorhidrato de glicinato de metilo **50**·HCl con un rendimiento del 90% (Esquema 15).



Esquema 15.

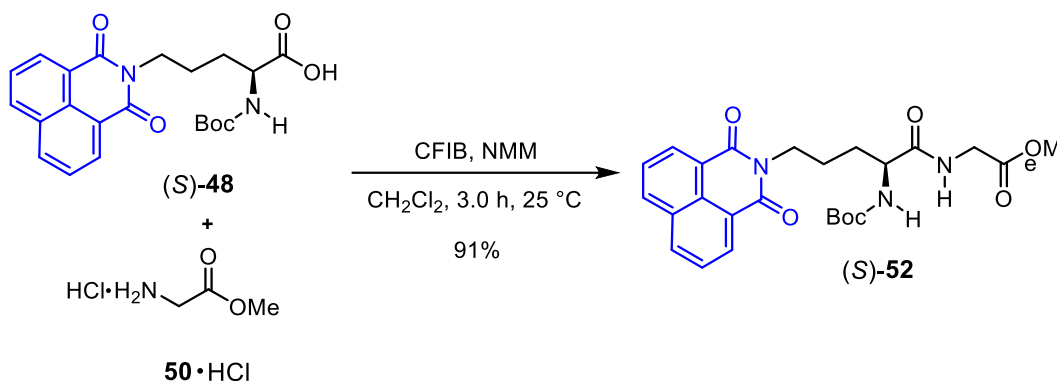
El siguiente paso de reacción consistió en el acoplamiento del clorhidrato del glicinato de metilo **50**·HCl y la ftalimida (S)-**47** o la naftalimida (S)-**48**. Así, la condensación entre el aminoácido monoprotegido (S)-**46** y el anhídrido ftálico en presencia de Et₃N en tolueno a reflujo, proporcionó la ftalimida (S)-**47**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con el clorhidrato del glicinato de metilo **50**·HCl utilizando como agente acoplante la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en tolueno,⁴⁸ obteniendo el dipéptido (S)-**51** con un rendimiento del 27%. Para mejorar el rendimiento, la ftalimida se hizo reaccionar con el clorhidrato del glicinato de metilo **50**·HCl utilizando cloroformiato de isobutilo (CFIB) y *N*-metilmorfolina (NMM) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, generando el dipéptido (S)-**51** con un rendimiento del 60% a partir de (S)-**46** (Esquema 16).



Esquema 16.

⁴⁸ Nagaranja, K.; Kumar, V.; Grover, P.; Ghai, R.; Rai, P. K.; Alam, S.; Bajaj, U. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 2752–2772.

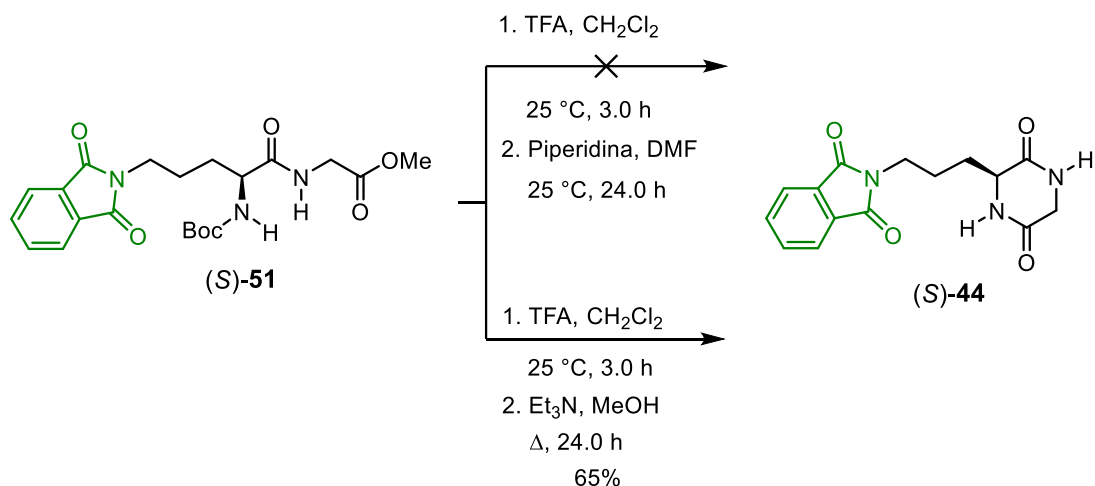
De manera similar, la naftalimida (*S*)-**48** se hizo reaccionar con el clorhidrato de glicinato de metilo **50**·HCl, CFIB como agente acoplante y NMM como base en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el dipéptido (*S*)-**52** con un rendimiento del 91% (Esquema 17).



Esquema 17.

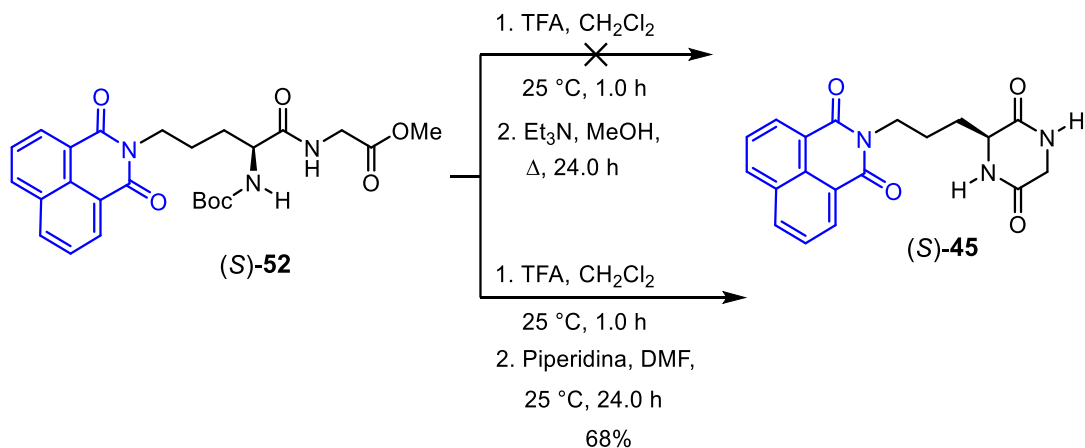
4.3. Obtención de las 2,5-dicetopiperazinas (*S*)-**44** y (*S*)-**45**.

A continuación, se llevó a cabo la preparación de las moléculas objetivo, las DKP's (*S*)-**44** y (*S*)-**45**. Para lograr lo anterior, el dipéptido (*S*)-**51**, se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, para la remoción del grupo protector Boc, seguido de la ciclación intramolecular utilizando piperidina como base en *N,N*-dimetilformamida (DMF);⁴⁰ sin embargo, la reacción no procedió, recuperándose los reactivos de partida. Por consiguiente, el dipéptido (*S*)-**51** se hizo reaccionar con TFA en CH₂Cl₂, seguido del tratamiento con Et₃N en MeOH a reflujo, generando la 2,5-DKP (*S*)-**44** con un rendimiento del 65% (Esquema 18).



Esquema 18.

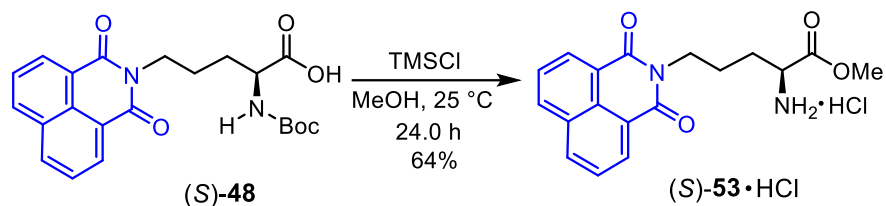
Como último paso de reacción para la formación de la segunda molécula objetivo, fue la ciclación del dipéptido (S)-52, para lograr lo anterior, la remoción del grupo protector Boc se llevó a cabo bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente, utilizando TFA en CH₂Cl₂, seguido del tratamiento con Et₃N en MeOH a reflujo; sin embargo, bajo estas condiciones no posible obtener el producto deseado, obteniendo el intermediario desprotegido. En un segundo intento, el dipéptido (S)-52 se hizo reaccionar con TFA, seguido del tratamiento con piperidina como base en DMF obteniendo la DKP (S)-45 con un rendimiento del 68% (Esquema 19).



Esquema 19.

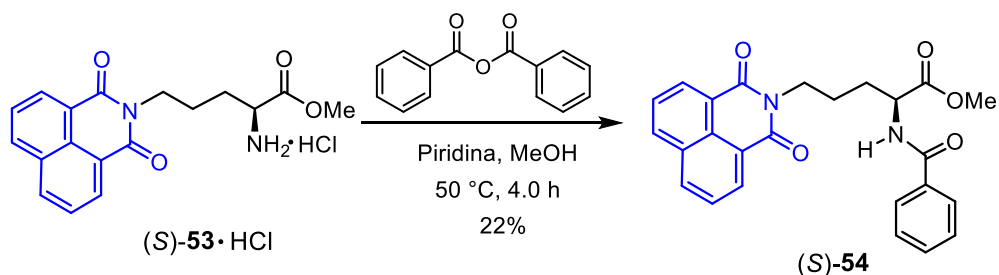
4.4. Obtención de los compuestos (S)-53·HCl, (S)-54 y (S)-55·TFA.

Con la finalidad de comparar las propiedades fluorescentes de los intermediarios; la naftalimida (S)-48 se hizo reaccionar con TMSCl en MeOH, obteniendo éster metílico correspondiente como clorhidrato con un rendimiento del 64% (Esquema 20).



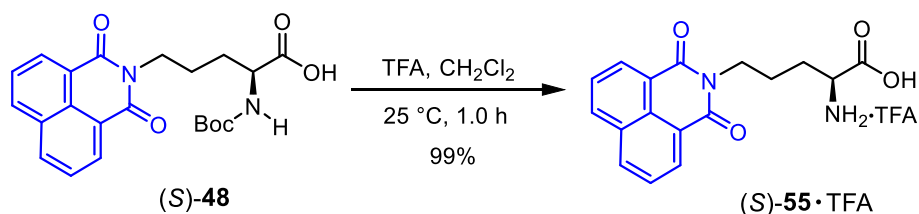
Esquema 20.

Adicionalmente, el éster metílico (S)-53·HCl se hizo reaccionar con anhídrido benzóico y piridina en metanol a 50 °C,⁴⁹ obteniendo el producto benzoilado (S)-54 con un rendimiento del 22% (Esquema 21).



Esquema 21.

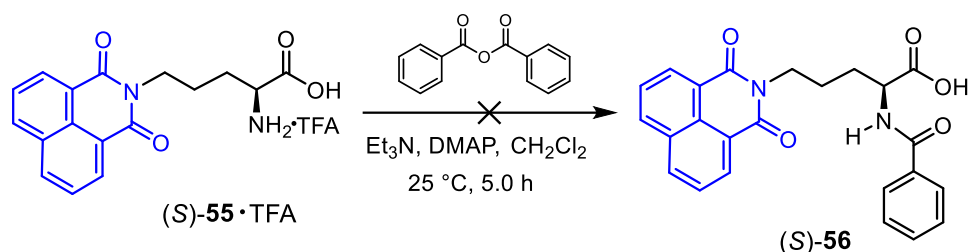
Por otro lado, la reacción de la naftalimida (S)-48 con TFA en CH₂Cl₂, proporcionó el trifluoroacetato del α-aminoácido (S)-55·TFA con un rendimiento del 99% (Esquema 22).



Esquema 22.

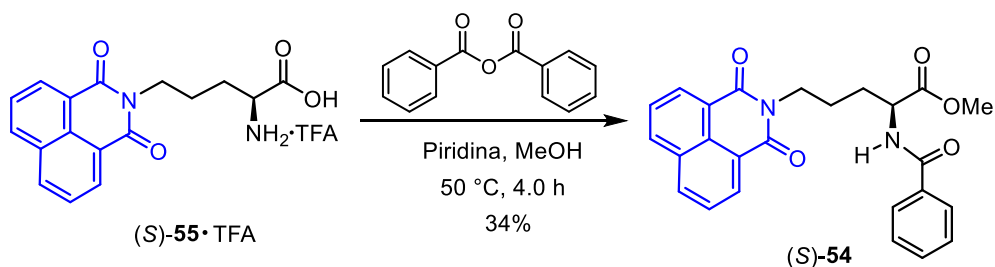
⁴⁹ Griesbeck, A. G.; Heckroth, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 396-403.

Con el objetivo de obtener el ácido benzoilado (S)-56, la naftalimida (S)-55 se hizo reaccionar con anhídrido benzoico en presencia de Et₃N y DMAP en CH₂Cl₂ a 25 °C; sin embargo, la reacción no procedió, generando una mezcla difícil de purificar (Esquema 23).



Esquema 23.

En un segundo ensayo el aminoácido (S)-55·TFA se hizo reaccionar con anhídrido benzoico en presencia de piridina en MeOH; sin embargo, el producto generado fue el éster metílico *N*-benzoilado (S)-54 con un rendimiento del 34% (Esquema 25). Todo esto, puede ser atribuido a que el ácido carboxílico reaccionó con el anhídrido benzoico generando un anhídrido mixto que al reaccionar con MeOH, produjo el éster metílico correspondiente.



Esquema 25.

4.5. Estudio de las propiedades fluorescentes de los compuestos obtenidos.

Como se mencionó anteriormente, las ftalimidias y naftalimidias presentan propiedades fluorescentes, esto se debe a la transferencia de energía entre los anillos aromáticos y los oxígenos carboxílicos del grupo imida, misma que se ve favorecida por la planaridad de la molécula.⁵⁰ Por lo tanto, otro de los objetivos específicos en esta tesis es el análisis

⁵⁰ Martín, E.; Coronado, J. L. G.; Camacho, J. J.; Pardo, A. *Óptica pura y aplicada* **2004**, 37, 65-70.

de las propiedades fluorescentes de los compuestos sintetizados. Para lograr lo anterior, se llevó a cabo un gradiente de concentración de todos los compuestos obtenidos y con ello se encontró que la concentración óptima para este estudio es una disolución en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

En primer lugar, se obtuvieron los espectros de absorción de las imidas (S)-47 y (S)-48. Cabe mencionar, que una banda de absorción es causada por la promoción de un electrón de un orbital en estado basal a un orbital de mayor energía (Figura 8).⁵¹ Estos espectros se utilizaron para establecer la absorción máxima (λ_{abs}) que es, la banda de menor energía, la cual corresponde a la transición del estado basal S_0 al estado excitado S_1 .⁵²

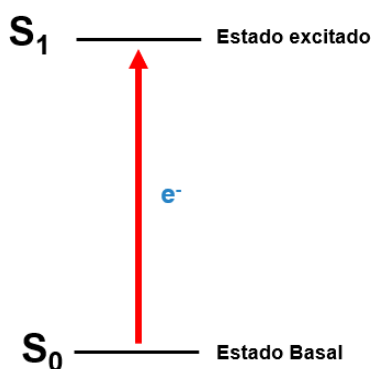


Figura 8. Absorción de un electrón.

La ftalimida (S)-47 muestra dos bandas, una en $\lambda = 295$ nm y otra de menor intensidad en $\lambda = 350$ nm, la cual es correspondiente a la absorción máxima (λ_{abs}). De manera similar, la naftalimida (S)-48, tiene una banda de absorción en $\lambda = 335$ nm y una absorción máxima en $\lambda_{\text{abs}} = 350$ nm, esta última muy similar a la ftalimida (S)-47 (Figura 9). Además, en los espectros de excitación de las moléculas (S)-47 y (S)-48, se localizó una banda a $\lambda_{\text{exc}} = 350$ nm para ambos casos y esta longitud de onda es la misma que en los espectros

⁵¹ Smith, M. B. Irradiation Processes in Organic Chemistry. *March's Advanced Organic Chemistry*, 7th ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, **2013**, Cap. 7, 289-306

⁵² Grabchev, I.; Chovelon, J. M.; Qian, X. *J. Photochem. Photobiol. A* **2003**, *158*, 37-43.

de absorción. Con base en la literatura,⁵³ las transiciones involucradas en las imidas (S)-**47** y (S)-**48**, podrían ser de tipo $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$, ya que la energía necesaria para estos procesos produce bandas en un rango de 200 a 700 nm. Además, los compuestos que contienen grupos C=O dan lugar por lo menos a dos bandas de absorción,⁵³ por otro lado, Mumtaz y col.⁵⁴ mencionan que las ftalimidias tienen una banda de absorción $\lambda = 295$ nm que corresponde a interacciones $n-\pi^*$. Así mismo, los espectros de hidrocarburos aromáticos se caracterizan por tener transiciones $\pi-\pi^*$,⁴⁹ y Martin y col.⁵⁵ mencionan que los derivados de las naftalimidias muestran una transición electrónica $\pi-\pi^*$, y que existe un alto grado de coplanaridad entre la imida y el sistema π del anillo de naftaleno.

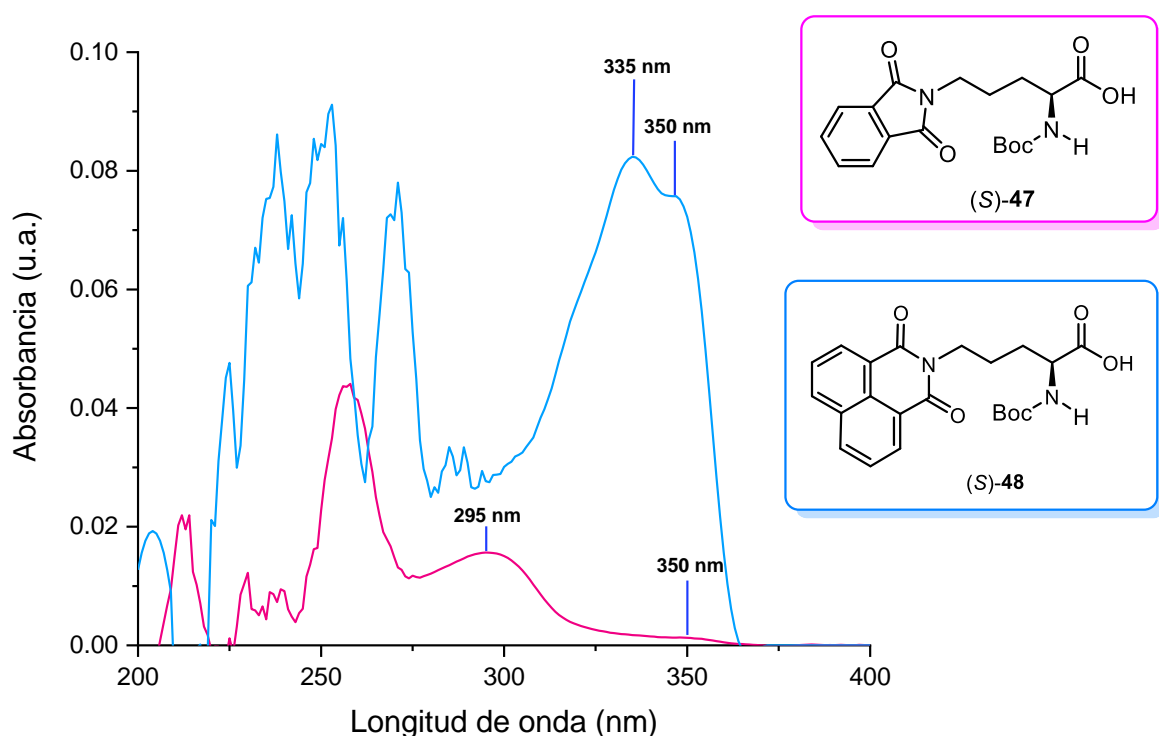


Figura 9. Espectro de absorción de la imidas (S)-**47** y (S)-**48** en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

⁵³ Skoog, D.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. *Principles of instrumental analysis*. CENCAGE Learning, Boston, U.A. **2018**, Cap. 14, 331-360

⁵⁴ Mumtaz, S.; Robertson, M.; Oelgemöller, M. *Aust. J. Chem.* **2018**, 71, 634-648.

⁵⁵ Martín, E.; Weigand, R.; Pardo, A. *J. Lumin.* **1996**, 68, 157-164.

Una vez excitada la molécula con una $\lambda_{\text{abs}} = 350 \text{ nm}$, las transiciones desde diferentes niveles vibracionales regresan al estado basal, generando un espectro de fluorescencia estructurado (Figura 10), lo que significa que se observan los diferentes estados vibracionales involucrados, además, este espectro tiene una energía menor a la absorbida (Figura 11).⁵⁶ Cabe señalar, que rara vez se observa fluorescencia debida a transiciones $\sigma^*-\sigma$, esto debido a que estas transiciones requieren mayor energía para desactivar los estados excitados (una absorción a una longitud de onda menor a 250 nm). Sin embargo, las transiciones $\pi^*-\pi$ y $n^*-\pi$ son procesos menos energéticos involucrados en la emisión.⁵⁵

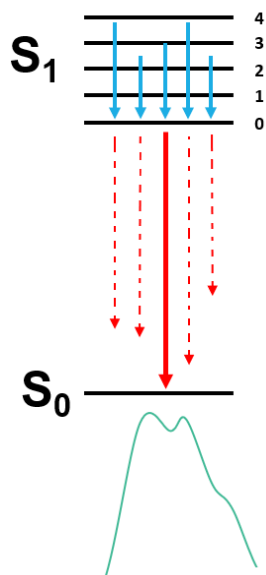


Figura 10. Espectro estructurado debido a los diferentes niveles vibracionales.

⁵⁶ Albani, R. N. *Structure and dynamics of macromolecules: Absorción and fluorescence studies*; Elsevier, Amsterdam, **2004**, Cap. 2, 55-98.

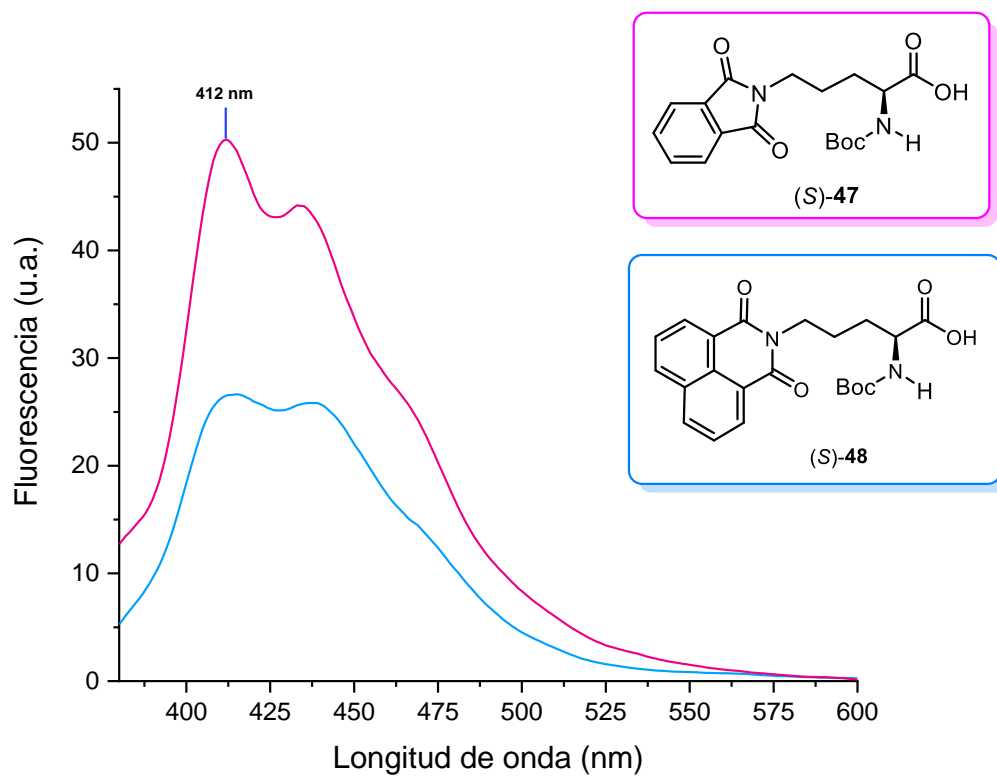


Figura 11. Espectro de fluorescencia de la imidas (S)-47 y (S)-48 en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M, $\lambda_{\text{abs}} = 350$ nm.

Como se ha mencionado con anterioridad, la energía de emisión es menor que la de absorción,¹ por ello, los fotones emitidos se desplazan a longitudes de onda mayores tal como se muestra en la Figura 12.

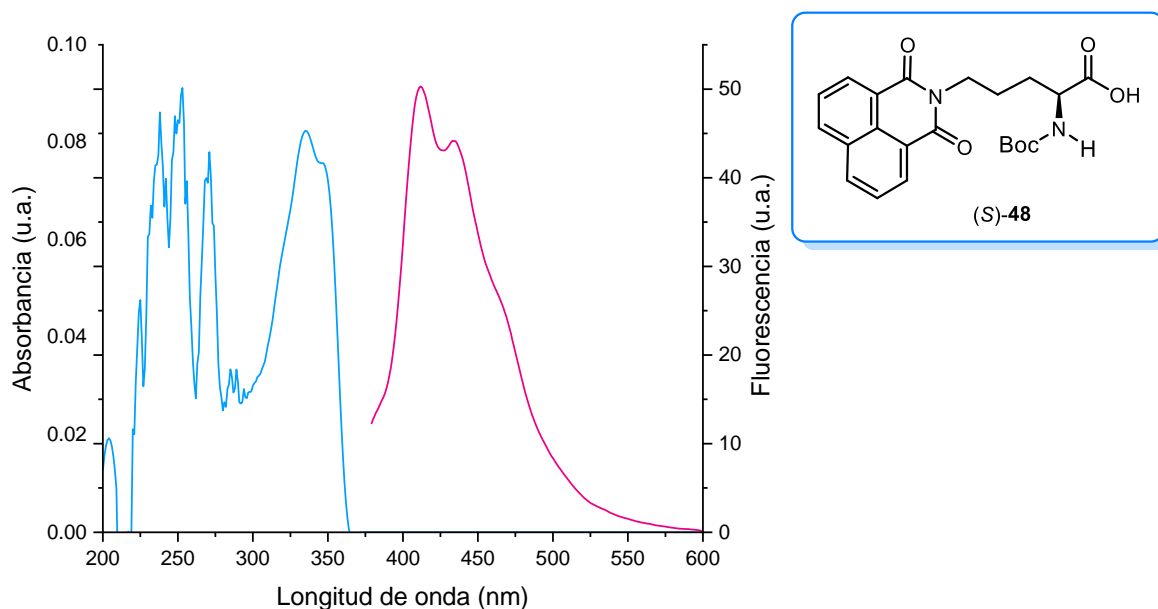


Figura 12. Espectro de absorción y fluorescencia de la imida (S)-48 en DMSO, a una concentración de 1×10^{-5} M.

Por otro lado, se obtuvo la diferencia entre la banda de absorción máxima (λ_{\max}) y la banda de emisión (λ_{em})⁵⁷ de la imida (S)-48, conocido como desplazamiento de Stokes, un parámetro que indica las diferencias en las propiedades y la estructura entre el estado fundamental S_0 y el primer estado excitado S_1 ; y es calculado por la siguiente ecuación (Ec. 1).⁵⁸ El desplazamiento de Stokes para la naftalimida (S)-48 es de 4968 cm^{-1} .

$$(v_A - v_F) = \left(\frac{1}{\lambda_A} - \frac{1}{\lambda_F} \right) \times 10^7 \quad \text{Ec. 1}$$

Una vez obtenidas las moléculas objetivo, las DKP's (S)-44 y (S)-45, se obtuvieron los espectros de emisión de todos sus intermediarios sintéticos, cabe resaltar que la λ_{\max} de los compuestos obtenidos fue de 350 nm. Además, las DKP's tienen una mayor intensidad de emisión que sus intermediarios sintéticos. En el espectro de emisión de la familia de las ftalimidias, se observa una diferencia de intensidad de 112 u.a. (Figura 13); similarmente, en el espectro de emisión de las naftalimidias existe una diferencia de

⁵⁷ Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 885-866.

⁵⁸ Georgiev, N. I.; Bojinov, V. B.; Nikolov, P. S. *Dyes and Pigments* **2011**, *88*, 350-357.

intensidad de 152 u.a. (Figura 14). Se propone que este comportamiento pudiera ser debido a que la fluorescencia se ve favorecida por la rigidez estructural,⁵⁵ la cual hace que exista una menor pérdida de energía por mecanismos asociados a la rotación de las moléculas o colisiones intermoleculares.

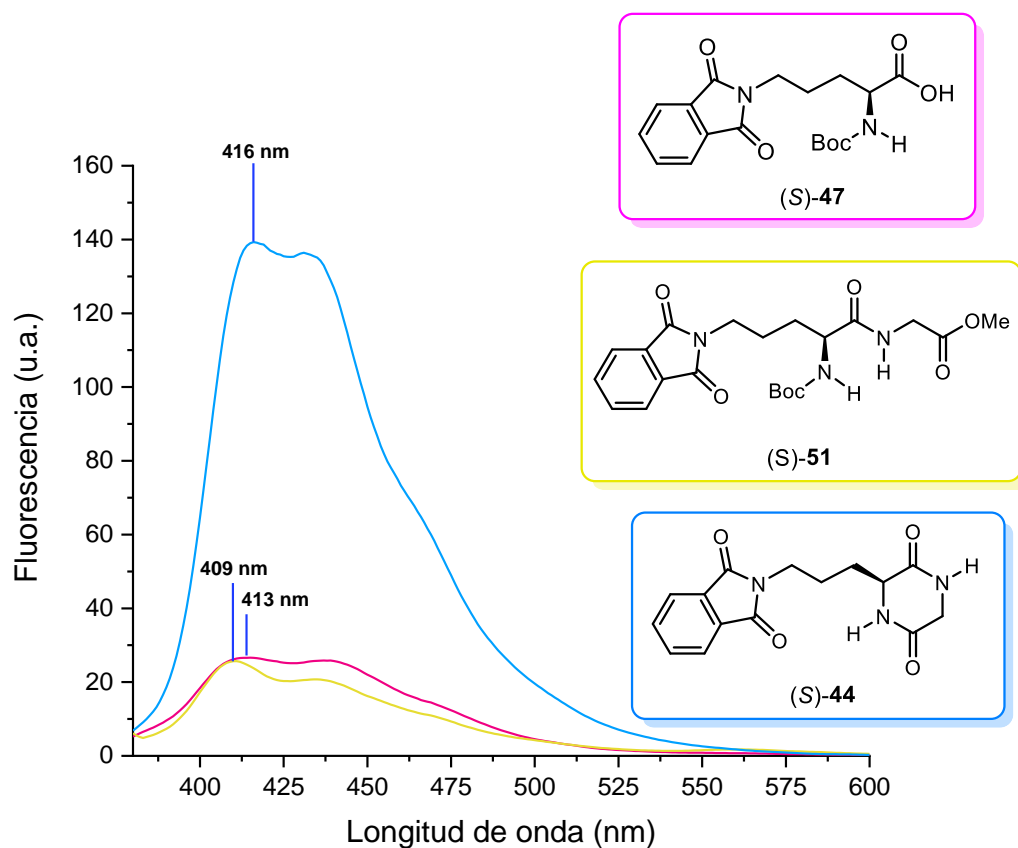


Figura 13. Fluorescencia de las ftalimidas (S)-47, (S)-51, (S)-44, $\lambda_{\text{abs}} = 350$ nm en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

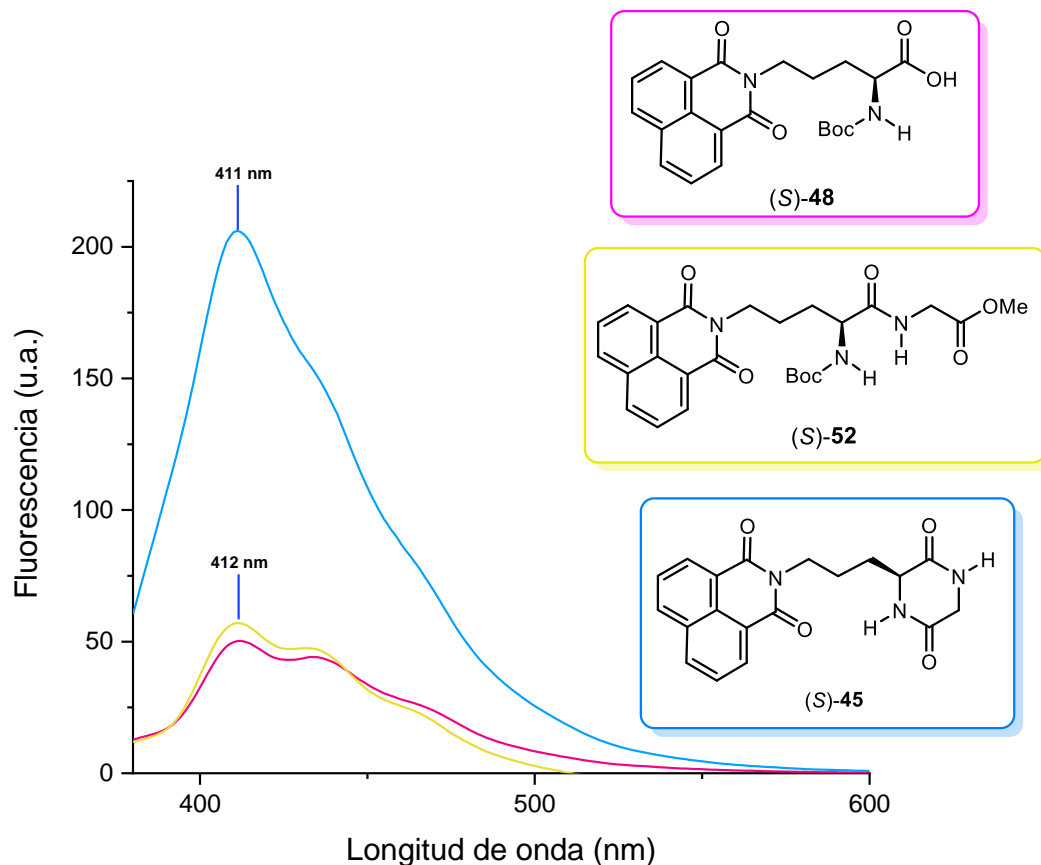


Figura 14. Fluorescencia de las naftalimidias (S)-48, (S)-52, (S)-45, $\lambda_{\text{abs}} = 350 \text{ nm}$ a DMSO en una concentración de $1 \times 10^{-5} \text{ M}$.

Por otro lado, las 2,5-DKP's (S)-44 y (S)-45 muestran un comportamiento similar en la absorción y emisión (Figura 15 y 16); sin embargo, en la DKP (S)-45 no se observa la banda en $\lambda = 295 \text{ nm}$ que podría ser atribuido a las interacciones $n-\pi^*$ que se mencionaron con anterioridad,⁴⁸ además la 2,5-DKP (S)-45 tiene una mayor intensidad en ambos casos, esto se justifica debido a la presencia de dos anillos aromáticos, a diferencia de la ftalimida que sólo cuenta con uno.

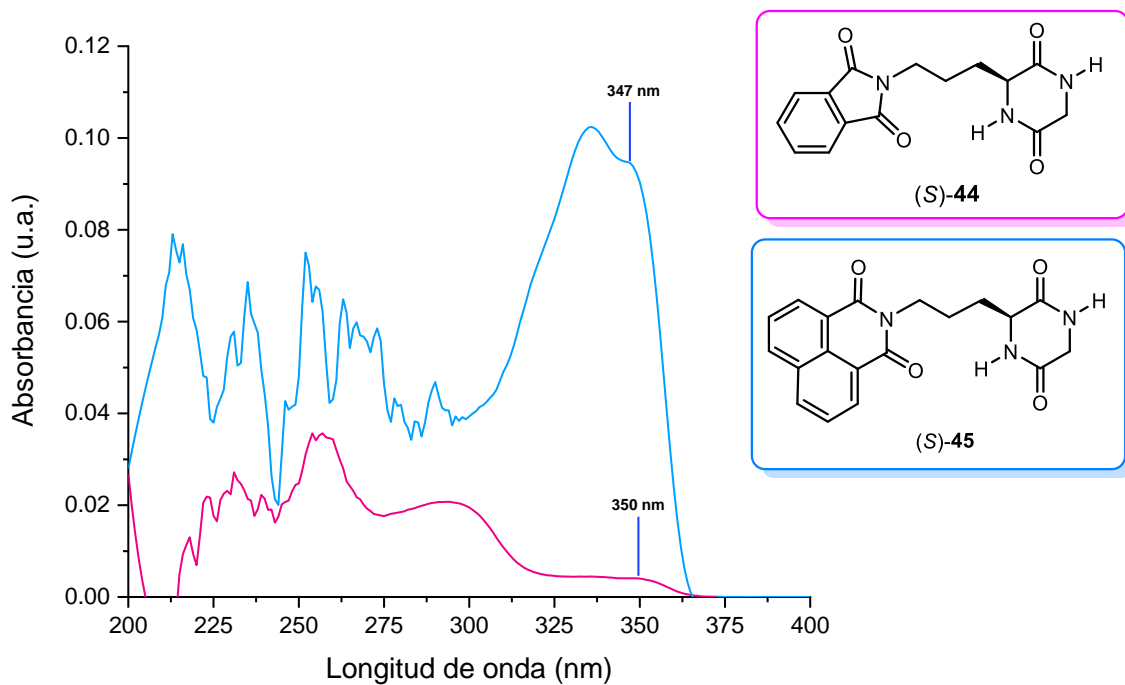


Figura 15. Espectro absorción de las DKP's (S)-44 y (S)-45 en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

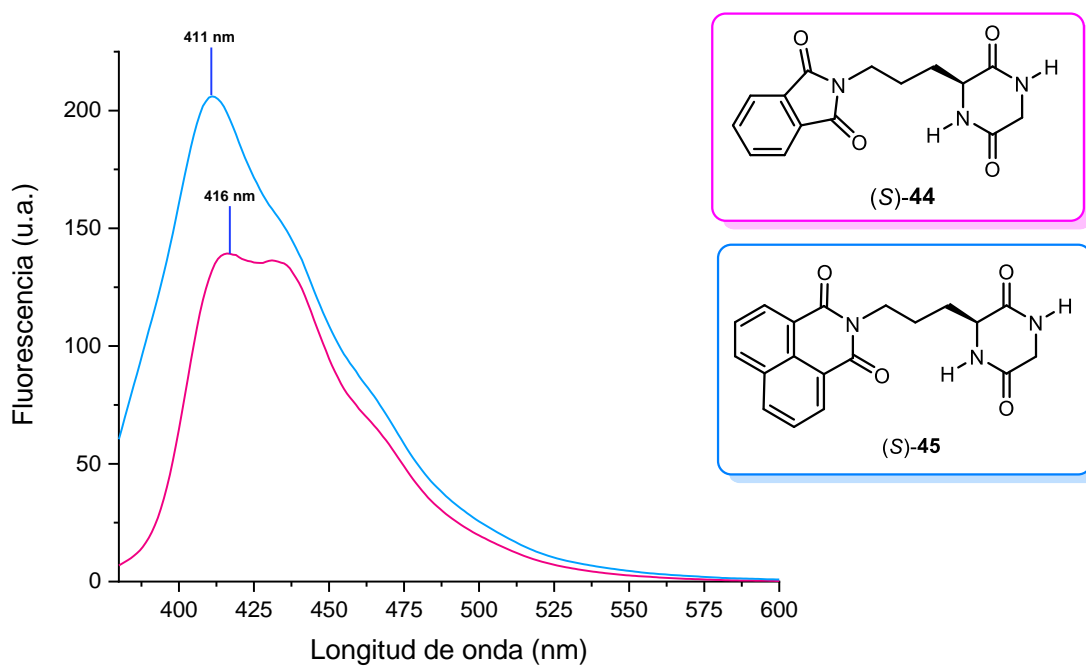


Figura 16. Espectro de emisión de las DKP's (S)-44 y (S)-45 en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

Con base en los resultados obtenidos, se realizó un gradiente de concentración para la 2,5-DKP (S)-**45**. En el espectro de absorción, se encontró que la intensidad es directamente proporcional a la concentración de la muestra, también se puede observar que la 2,5-DKP (S)-**45** a una concentración de 1×10^{-3} M limita la ubicación de la absorción máxima (Figura 17).

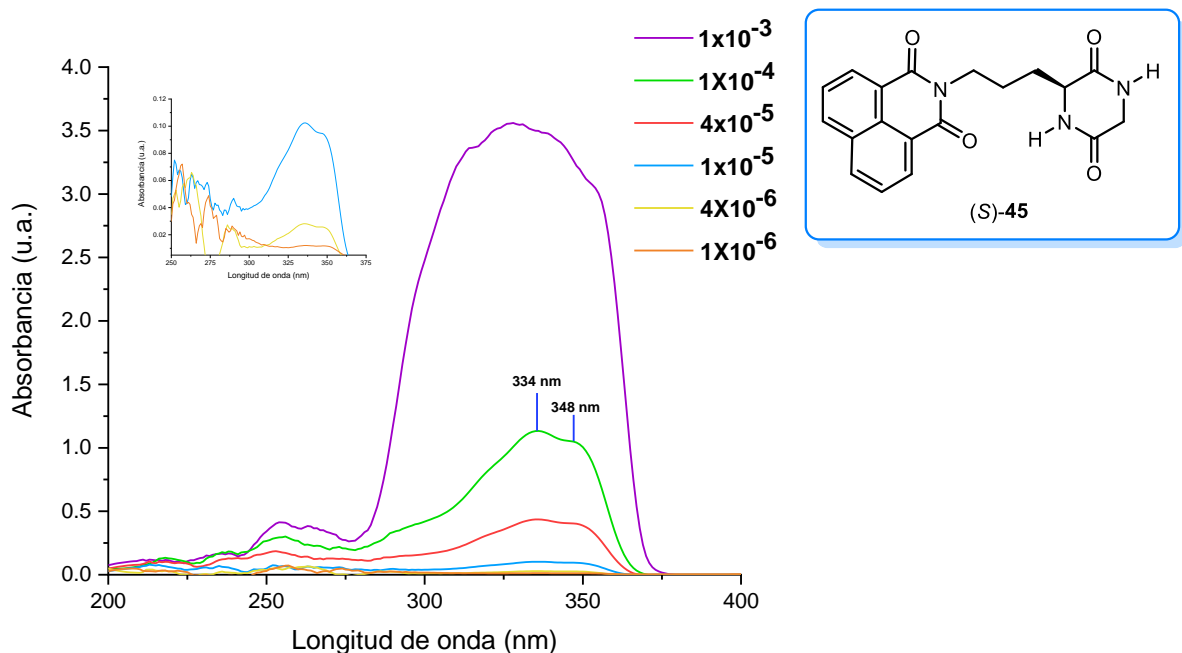


Figura 17. Espectro de absorción de la 2,5-DKP (S)-**45** en DMSO a diferentes concentraciones.

Por otro lado, el comportamiento de la emisión cambia de manera considerable, ya que la concentración a 1×10^{-3} tiene una emisión menor a las demás concentraciones, se propone que es un abatimiento de fluorescencia debido a colisiones intermoleculares, mientras que a concentraciones de 1×10^{-4} y 4×10^{-5} M, muestran una banda a 385 nm, que desaparece conforme la solución va disminuyendo de concentración, esto sugiere que las moléculas forman agregados que desaparecen conforme la concentración va disminuyendo. Además, es notoria que la concentración óptima para este compuesto es de 1×10^{-5} M como ya se había mencionado anteriormente (Figura 18).

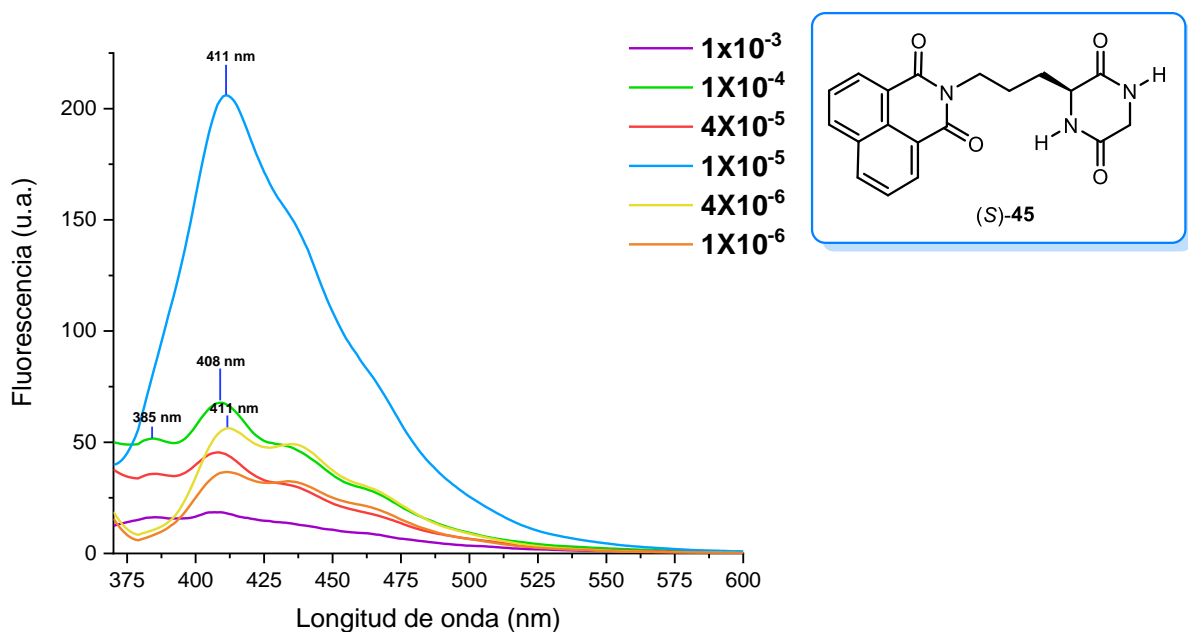


Figura 18. Espectro de fluorescencia de la 2,5-DKP (S)-**45** en DMSO a diferentes concentraciones.

Además, la 2,5-DKP (S)-**43** muestra un comportamiento solvatofluocrómico,⁵⁹ esto quiere decir que la polaridad del disolvente afecta la posición de las bandas de fluorescencia,⁵⁹ provocando un cambio en el desplazamiento, intensidad o forma en el espectro. En este caso, se muestra un desplazamiento batocrómico cuando se encuentra en un disolvente más polar (Figura 19).

⁵⁹ Ryu, H. G.; Mayther M. F.; Tamayo, J.; Azharias, C.; Espinoza, E. M.; Bansiewicz, M.; Lukasiewicz, L. G.; Ponorik, Y. M.; Jezewski, A.; Clark, J.; Derr, J. B.; Ahn, K. H.; Gryko, D. T.; Jacquemin, D.; Vullev, V. I. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 13424–13434.

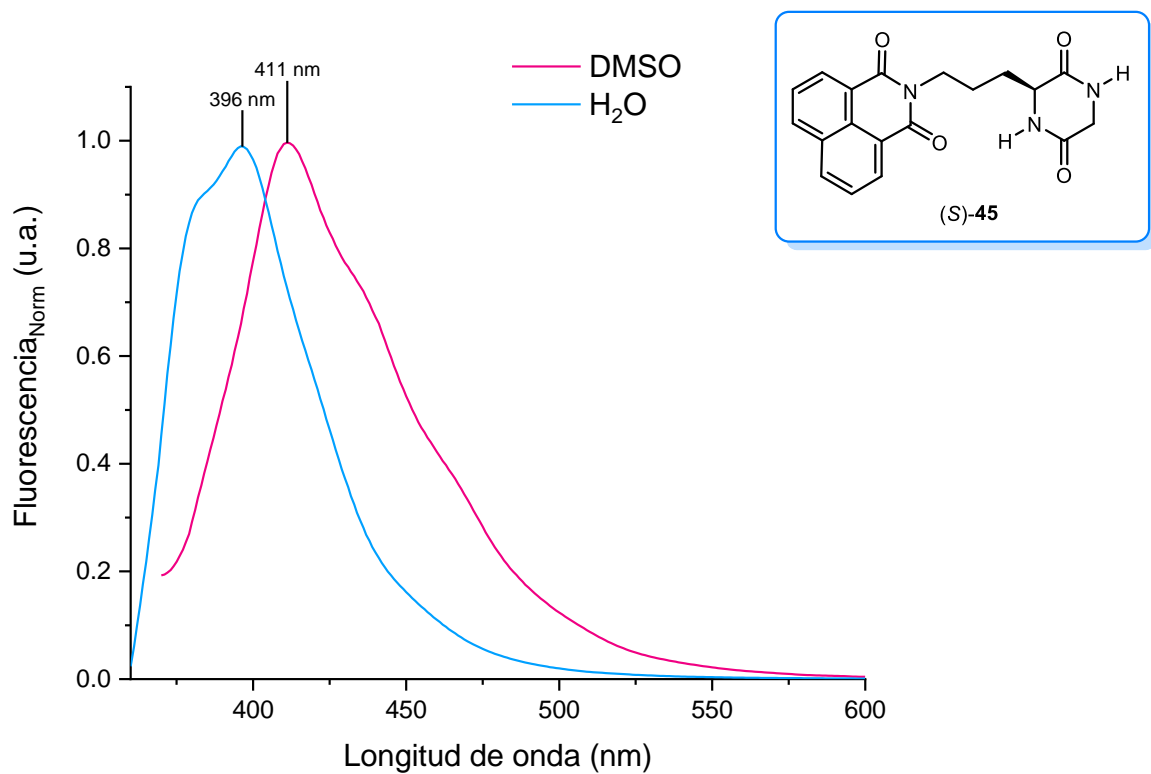


Figura 19. Espectro de emisión normalizado, efecto solvatofluorocrómico de la 2,5-DKP (S)-45.

Adicionalmente, los derivados de la naftalimida (S)-48, muestran un cambio de intensidad en la absorción y emisión. Por ejemplo, la adición de un grupo aromático en una posición diferente a la parte naftílica contribuye a una mayor intensidad de absorción como en la naftalimida (S)-54 (Figura 20).

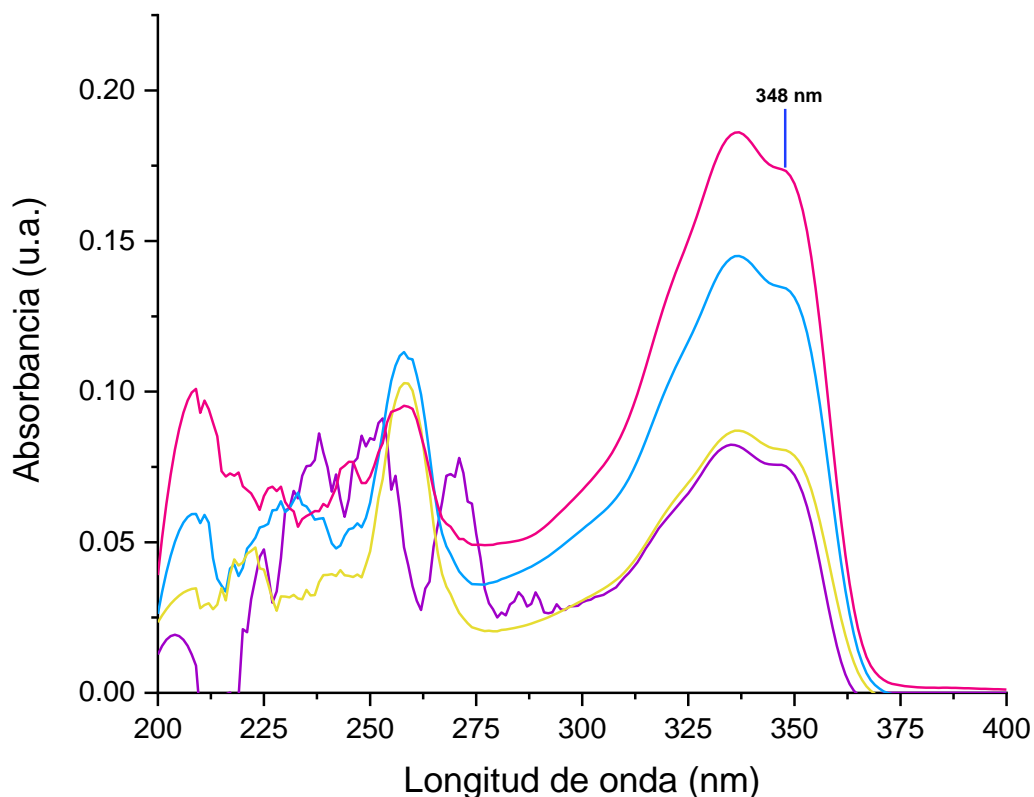
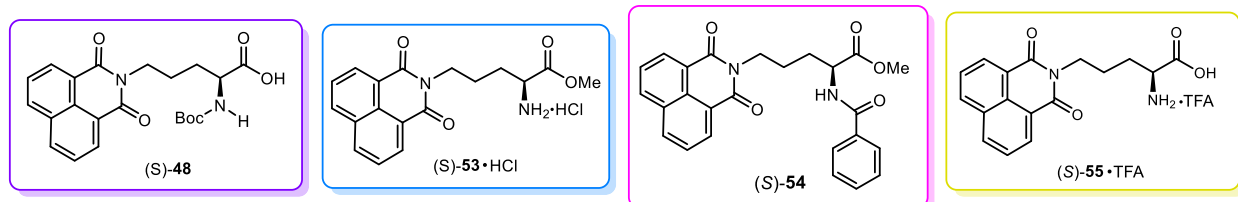


Figura 20. Espectro absorción de las naftalimidias (S)-48, (S)-53·HCl, (S)-54 y (S)-55·TFA en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

De manera similar, las naftalimidias (S)-53·HCl y (S)-55·TFA tienen un mayor rendimiento cuántico en comparación a (S)-54 y (S)-48 (Figura 21), esto podría deberse a algún fenómeno fotofísico que presentan las naftalimidias como una transferencia de carga interna (TIC) o una transferencia de electrones fotoinducida (PET).⁶⁰

⁶⁰ Jang, E.; Ding, T.; Xie, M.; Cao, H. *J. Photochem. Photobiol. A* **2018**, *364*, 145-150.

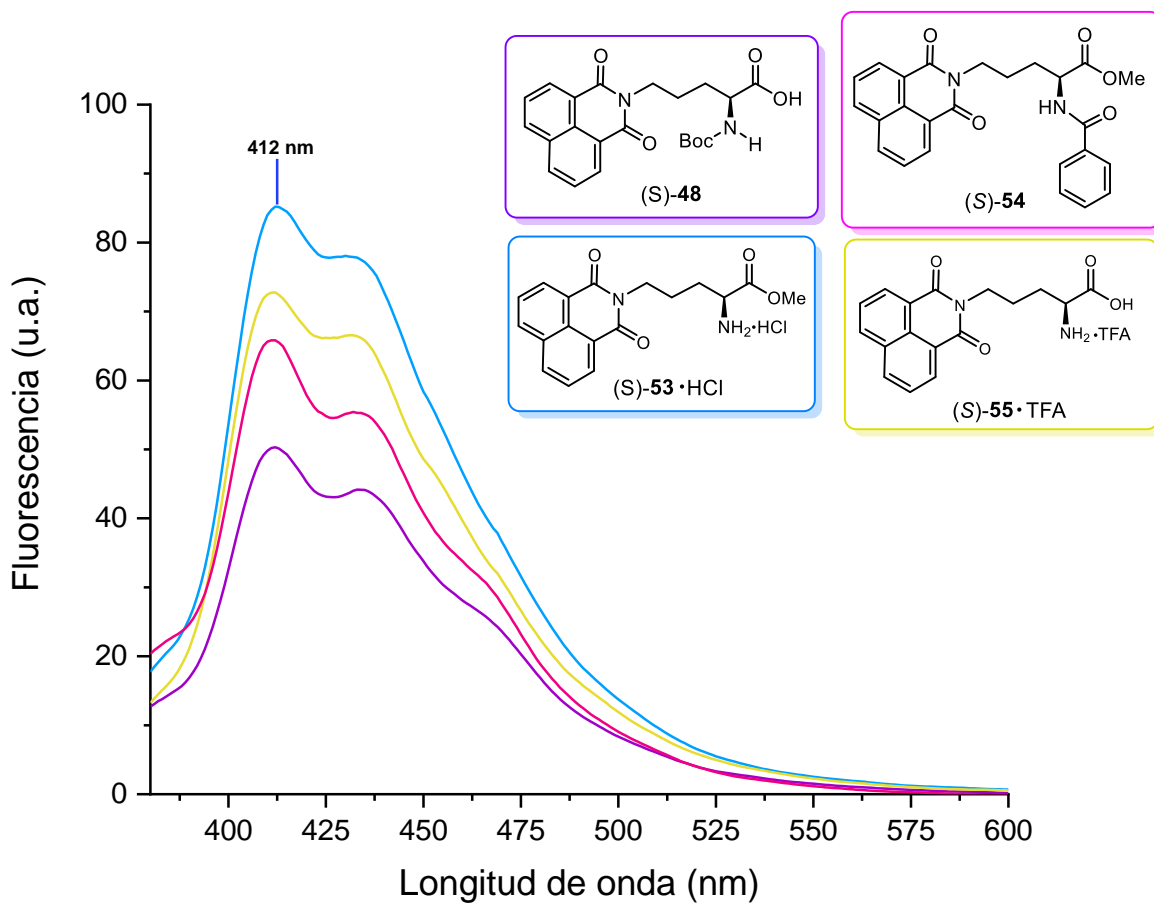


Figura 21. Espectro de emisión de las naftalimidias (S)-48, (S)-53·HCl, (S)-54 y (S)-55·TFA en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

Con base en la literatura, la información que las iminas (S)-53·HCl y (S)-55·TFA presentan es una transferencia de electrones fotoinducida. El PET, es un mecanismo utilizado para el diseño de sensores fluorescentes,⁶¹ y de interruptores moleculares basados en una arquitectura receptor-espaciador-fluoróforo y las naftalimidias suelen mostrar este fenómeno, donde el electrón migra del receptor no protonado e ingresa al espacio del fluoróforo.⁶² Además, el receptor generalmente contiene uno o más grupos amino que, al unirse a un huésped, compromete su par electrónico, impidiendo la comunicación PET.⁶³ Adicionalmente, este tipo de moléculas al reconocer especies como los cationes,

⁶¹ Ramachandram, R.; Saroja, G.; Sankaran, N. B.; Samanta A. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 11824-11832.

⁶² Georgiev, N. I.; Dimitrova, M. D.; Mavrova, A. Ts.; Bojinov, V. B. *Spectrochim. Acta Part A* **2007**, *183*, 7-16.

el potencial de oxidación del receptor aumenta y esto hace que la transferencia de electrones se "apague" y, a su vez, la emisión se "encienda".⁶³ Debido a que las naftalimidias tienen la propiedad aceptora de electrones,³⁷ y el grupo amino produce una transferencia de carga del N a la porción naftílica en el estado excitado, provocando una disminución en la intensidad de la fluorescencia, tal es el caso de la naftalimida (S)-48; sin embargo, si se tiene un ambiente ácido, el H⁺ bloquea el par de electrones en el N y el PET no procede, generando un aumento de la fluorescencia, como en la naftalimida (S)-55•TFA⁶⁴ (Figura 22).

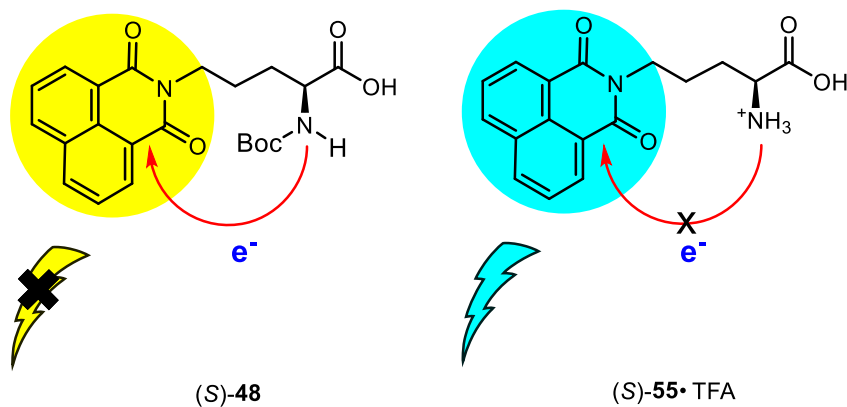


Figura 22. Efecto en la fluorescencia por el fenómeno PET en las imidas (S)-48 y (S)-55•TFA.

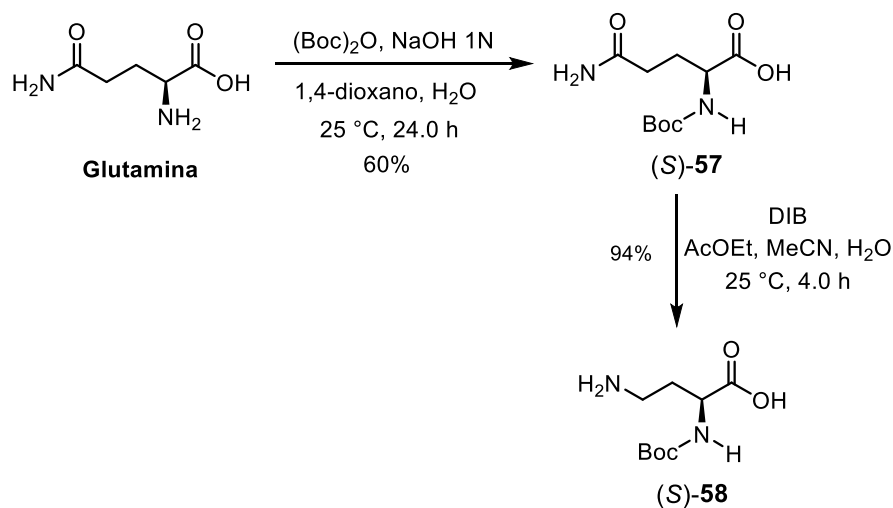
4.6. Síntesis de la 2,5-dicetopiperazina (S)-61.

De forma complementaria y fuera del objetivo general se decidió estudiar el comportamiento de los espaciadores entre la porción fluorescente y la dicetopiperazina; para ello, se realizó la síntesis de una segunda naftalimida, incorporando L-glutamina en su estructura. Para lograr lo anterior, en primer lugar, se llevó a cabo la protección del grupo amino con (Boc)₂O en una disolución de NaOH 1N en 1,4-dioxano, generando la *N*-Boc glutamina (S)-57 con un rendimiento del 75%, que al hacerse reaccionar con diacetoxi iodobenceno (DIB), AcOEt, MeCN y H₂O para generar un reordenamiento de

⁶³ Bojinov, V. B.; Georgiev, N. I.; Nikolov, P. S. *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, 193, 129-138.

⁶⁴ Pardo, A.; Martín E.; Poyato, J. M. L.; Camacho, J. J. *J. Photochem. Photobiol. A* **1989**, 48, 259-263.

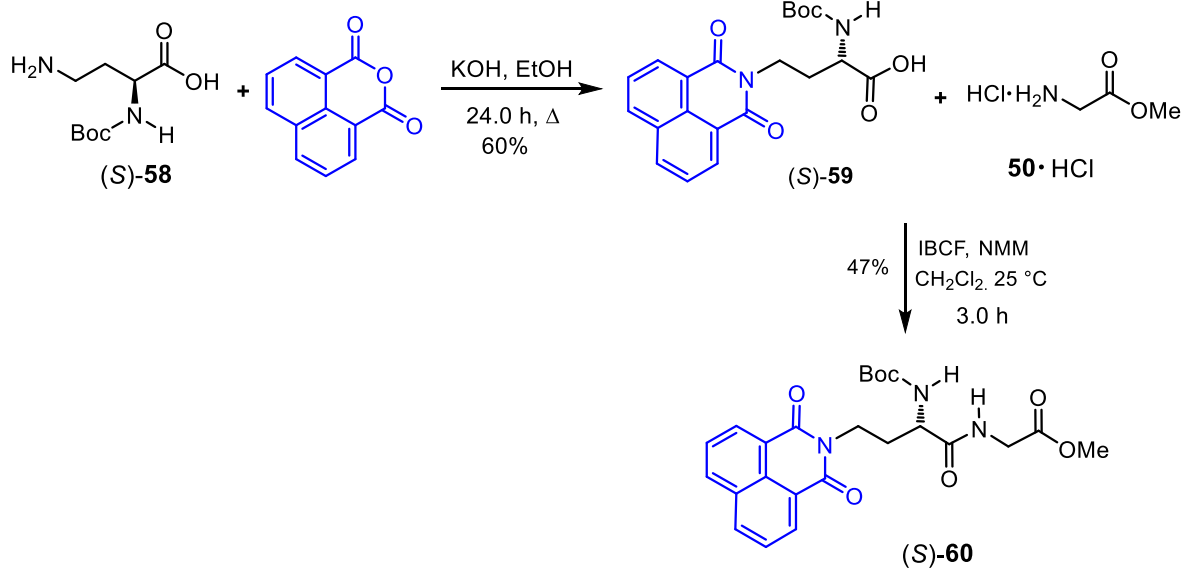
Hoffman,⁶⁵ proporcionó el diaminoácido (S)-**58** con un rendimiento del 94% (Esquema 26).



Esquema 26.

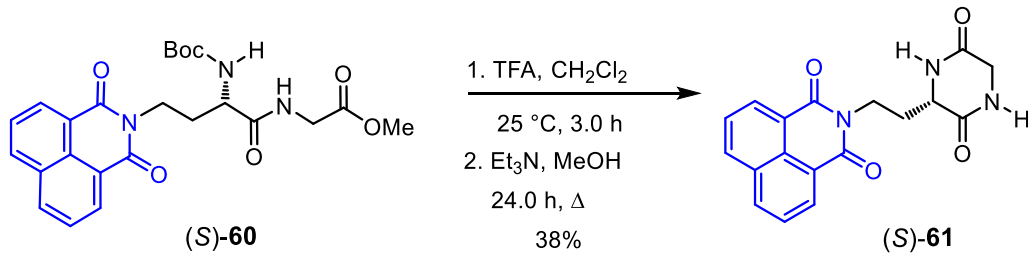
Posteriormente, la reacción de la amina (S)-**58** con anhídrido naftálico y KOH en una disolución EtOH/ H_2O , proporcionó la naftalimida (S)-**59** con un rendimiento del 60%; que al hacerse reaccionar con el clorhidrato del glicinato de metilo **50**·HCl en presencia de CFIB y NMM en CH_2Cl_2 , generó el dipéptido (S)-**60** con un rendimiento del 47% (Esquema 27).

⁶⁵ Zhang, L. H.; Kuaffman, G. S.; Pesti, J. A.; Yin, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6918-6920.



Esquema 27.

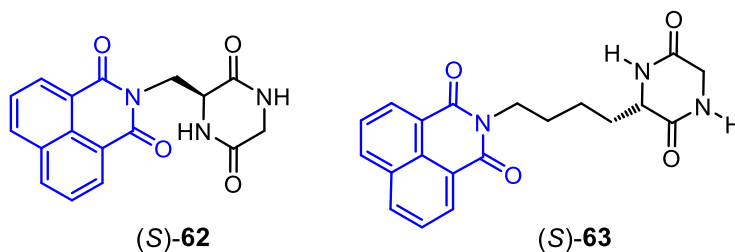
Finalmente, la remoción del grupo protector Boc en el dipéptido (S)-60 bajo condiciones ácidas con TFA en CH₂Cl₂ y la ciclación intramolecular con Et₃N en MeOH a reflujo, proporcionó la DKP (S)-61 con un rendimiento del 38% (Esquema 28).



Esquema 28.

4.7. Análisis de la fluorescencia de las 2,5-dicetopiperazinas (S)-45, (S)-61, (S)-62 y (S)-63.

Una vez obtenidas las 2,5 DKP's (S)-45 y (S)-61, se evaluaron las propiedades fluorescentes de estas, además se realizó una comparación con las DKP's (S)-62 y (S)-63 sintetizadas por García y col.⁶⁶ Para lograr lo anterior, se obtuvieron los espectros de emisión y absorción de las naftalimidias (S)-45, (S)-61, (S)-62 y (S)-63.



En los espectros de absorción se puede observar que la DKP (S)-61 tienen una mayor absorción (Figura 22); sin embargo, (S)-45 tiene una mayor intensidad o rendimiento cuántico (Figura 23), el cual es el número de fotones emitidos en relación con el número de fotones absorbidos.¹

⁶⁶ Resultados preliminares fueron descritos por García-Barradas, O.; Bello-Vargas, E.; García-Muñoz, B.; Martínez-Rojas, B.; Trujano- Pulido, L. M. UV-SARA, 2017.

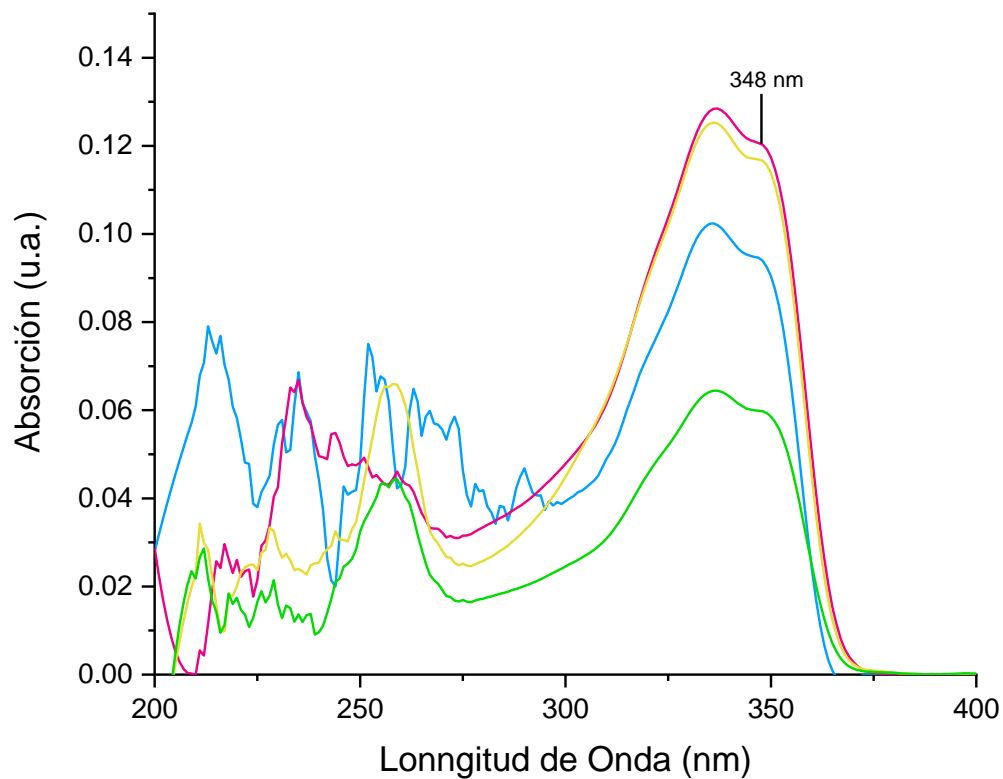
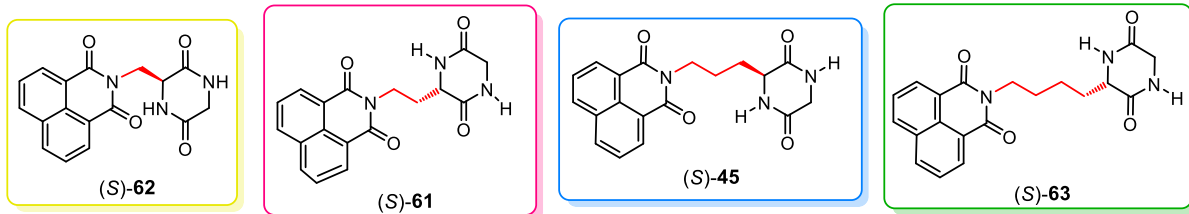


Figura 22. Espectro de absorción de las 2,5-DKP's (S)-45, (S)-61, (S)-62 y (S)-63 en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

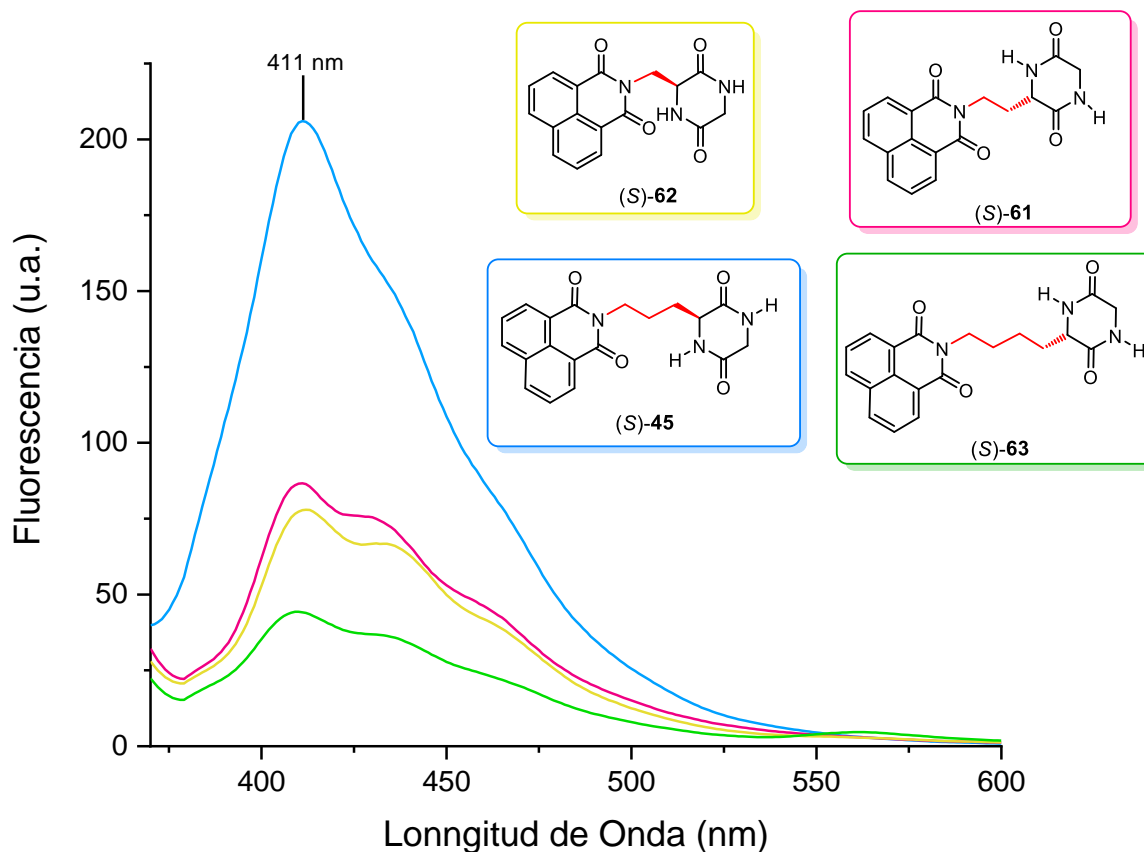


Figura 23. Espectro de emisión de las DKP's (S)-45, (S)-61, (S)-62 y (S)-63 en DMSO a una concentración de 1×10^{-5} M.

La intensidad de la fluorescencia es atribuido a que las 2,5-DKP's muestran un efecto PET, siendo moléculas que se comporta como un sistema multicomponente, donde existe un fluoróforo y un receptor, el cual se ve afectado por la distancia entre ellos (espaciador).⁶⁴ Así mismo, Landey y col,³⁶ hacen referencia a que el apagado de fluorescencia por efecto PET es mucho más efectivo con espaciadores más cortos, ya que con un espaciado grande el efecto PET no es tan fuerte. Esto explica el comportamiento de las DKP's (S)-45, (S)-61 y (S)-62 (Figura 24).

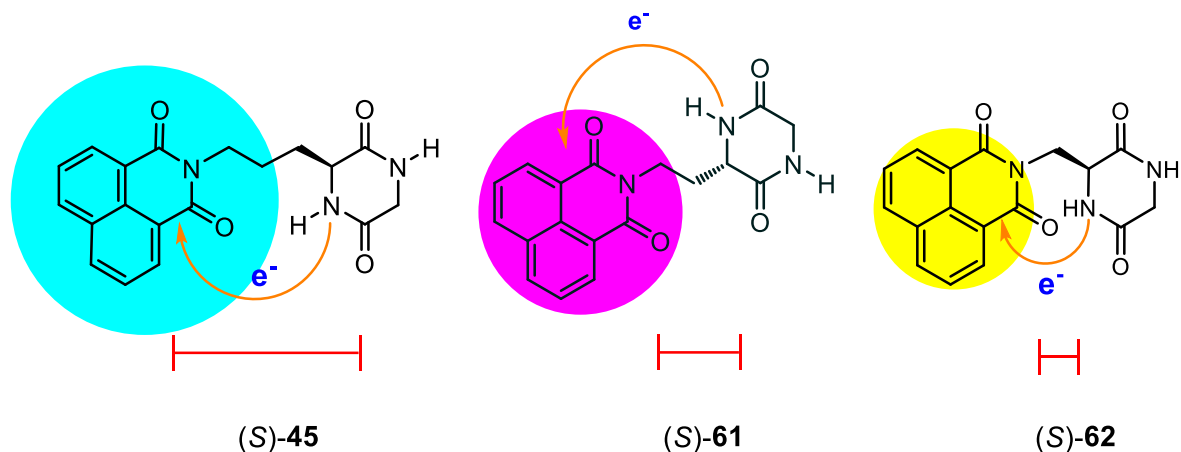


Figura 24. Efecto PET en las DKP's (S)-45, (S)-60 y (S)-61.

Sin embargo, (S)-63 tienen un menor rendimiento cuántico respecto a las demás DKP's, esto puede atribuirse a que las 2,5-DKP's con cadenas laterales aromáticas tienen conformaciones que están influenciadas por los sustituyentes aromáticos al traslaparse con el anillo de la DKP,^{19,67} provocando un PET mucho mayor en comparación con las demás moléculas.

Por otro lado, se obtuvieron los espectros de emisión de las DKP's disueltas en H₂O. Los resultados muestran un comportamiento similar, a lo observado en los espectros de emisión en DMSO; sin embargo, la diferencia de intensidad es menor (Figura 25).

⁶⁷ Pérez-Mellor, A.; Alata, I.; Lepère, V.; Zehnacker, A. *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 6023-6033.

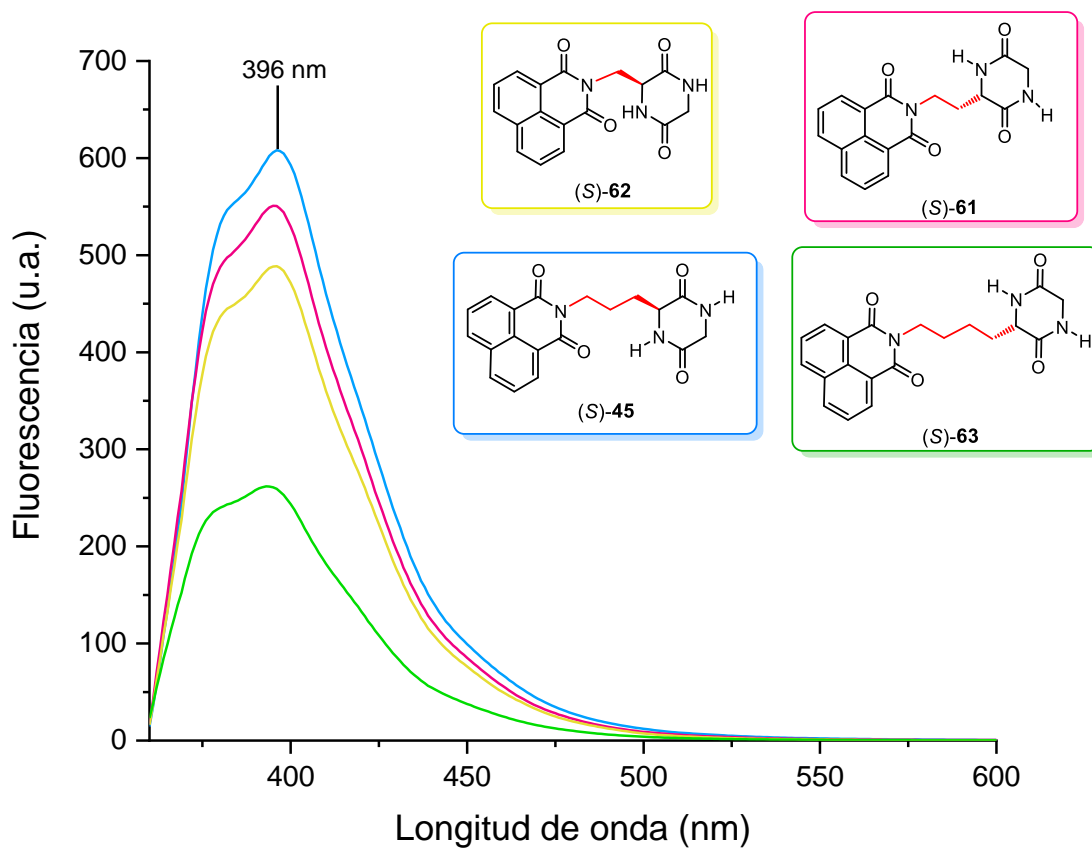


Figura 25. Espectro de emisión de las 2,5-DKP's (S)-45, (S)-61, (S)-62 y (S)-63 en H₂O a 1x10⁻⁵ M; $\lambda_{\text{abs}} = 344$ nm.

Para comprobar que las 2,5-DKP's, producen un fenómeno PET, que como se mencionó con anterioridad es generada a partir de una transferencia de carga del N al fluoróforo en el estado excitado, y que provoca la disminución de fluorescencia;⁶³ la 2,5-DKP'(S)-45 se sometió a un ambiente básico con una solución saturada de NaOH, hasta un pH de 14.0 (Figura 26).

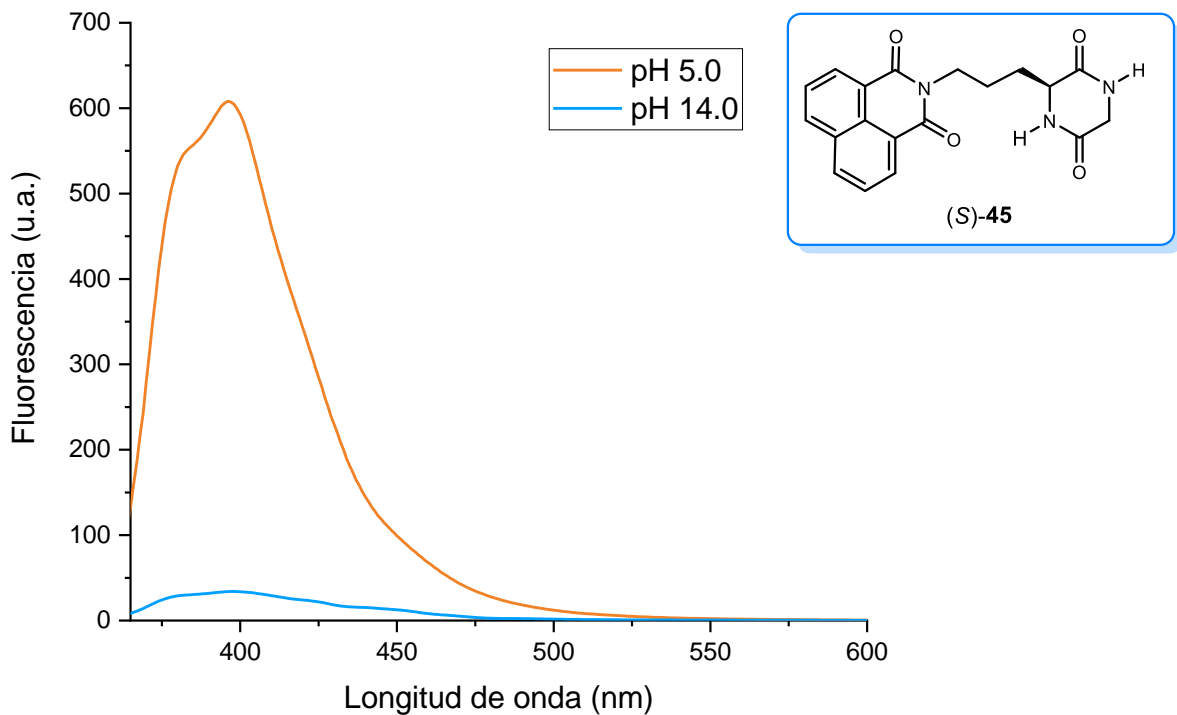


Figura 26. Espectro de emisión de la DKP (S)-45 en un ambiente ácido y básico en H₂O a una concentración de 1×10^{-5} M; $\lambda_{\text{abs}} = 344$ nm.

Con este experimento, se comprobó el cambio en la intensidad de fluorescencia debido, a que el NaOH abstrae los protones sobre el nitrógeno amídico, generando una carga formal negativa, provocando la transferencia fotoelectrónica (Figura 27).

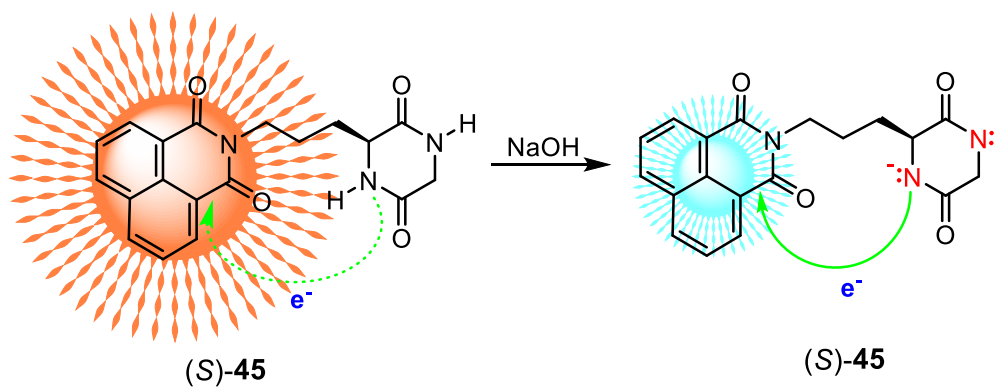
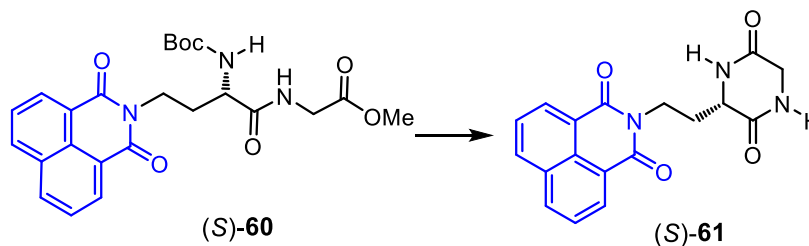
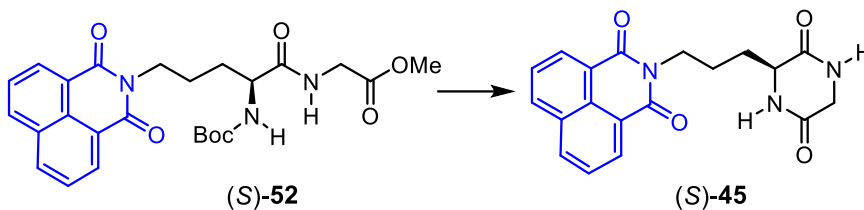
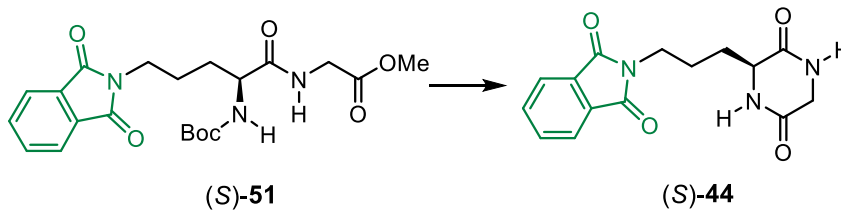


Figura 27. Efecto PET para la 2,5-DKP (S)-45.

5. Conclusiones

1. Se logró la síntesis de 2,5-dicetopiperazinas (S)-44, (S)-45 y (S)-61 que incorporan los aminoácidos L-ornitina, L-glutamina y glicina en su estructura.



2. Se realizó el análisis de las propiedades de absorción, excitación y emisión de todos los compuestos obtenidos.
3. Se observó que las 2,5 DKP's (S)-44 y (S)-45 tienen una mejor intensidad de fluorescencia que los demás intermediarios sintéticos.
4. Se comprobó que el espaciador entre el núcleo de la DKP y la porción naftílica influye en la intensidad de fluorescencia, debido a que presentan un efecto PET, estableciendo que el espaciador de 3 carbonos el mejor.

5. Se logró establecer que las 2,5-DKP (S)-**45** es sensible a un ambiente básico, provocando un apagamiento de la fluorescencia, atribuido a un efecto PET; convirtiéndola en una molécula interesante como futuro interruptor molecular.

6. Se demostró que las 2,5-DKP unidas a una porción naftílica son moléculas que podrían tener un amplio potencial para el desarrollo de nuevos sensores fluorescentes.

6. Parte experimental

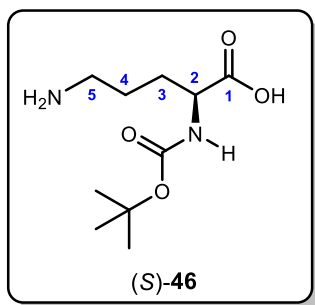
6.1. Generalidades

El material de vidrio, agujas, barras de agitación, entre otros materiales utilizados en la síntesis fueron secados en una estufa a 100 °C, durante 24 horas antes de ser utilizados. Los disolventes como acetato de etilo, metanol, diclorometano y hexano fueron purificados por destilación. Todos los reactivos comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich fueron utilizados sin purificación adicional. La purificación de los productos se realizó en cromatografía en columna utilizando sílica gel 60® de malla 230-400 y como reveladores se utilizaron radiación ultravioleta, ninhidrina en solución y disoluciones de KMnO_4 .

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns y no están corregidos. Los análisis de masas de alta resolución se determinaron en un equipo marca Waters, modelo Acquity Synapt G2-SI, acoplado a un cromatógrafo de líquidos de ultra alta resolución (UPLC) marca Waters modelo Acquity Clase I, empleando ionización por electrospray (ESI) con adición de iones sobre el ion molecular ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$ o $[\text{M}+\text{Na}]^+$) o sin adición del mismo $[\text{M}-\text{H}]^-$ y el análisis elemental se determinó en un equipo Elemental Vario EL. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en los espectrofotómetros Varían Mercury 200 MHz Y Bruker 500 MHz para ^1H , ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna del tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales está dada de la siguiente manera: s: singulete, d: doblete, t: triplete, dd: doble de dobles, sa: señal ancha, m: multiplete. Fueron utilizados CDCl_3 , H_2O , $\text{DMSO}-d_6$ y MeOD como disolventes deuterados durante el análisis de RMN.

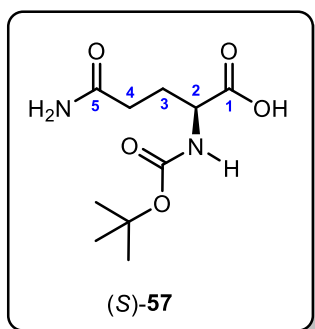
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Pek-Elmer modelo 241, utilizando la línea D de sodio a 589 nm a temperatura ambiente y celdas de 10 cm de longitud. Las mediciones UV se realizaron en un espectrofotómetro Genesys 105 UV-vis y las mediciones de fluorescencia se realizaron con un fluorómetro Cary-Eclipser (Agilent), utilizando disolventes grado HPLC J.T.Baker®.

6.2. Síntesis del ácido (S)-5-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (S)-46.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocó 1.0 g (2.730 mmol) del ácido (S)-5(benziloxicarbonil amino)-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (S)-49 disuelto en 23 mL de MeOH y 29 mg (0.027 mmol) de Pd/C. La mezcla de reacción resultante se colocó bajo atmosfera de N₂, seguido de agitación continúa bajo atmosfera de H₂ a temperatura ambiente durante 24.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el producto se filtró sobre celita y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 0.624 g (99%) del ácido (S)-5-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (S)-46 como un polvo blanco, p.d.= 195-197 °C. $[\alpha]_D^{20} = -4.34$ (c 1.0, H₂O). **RMN ¹H** (500 MHz, D₂O): δ 1.17 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.34-1.56 (m, 4H, H-3, H-4); 2.75 (t, *J* = 7.15 Hz, 2H, H-5); 3.60-3.66 (m, 1H, H-2); **RMN ¹³C** (125 MHz, D₂O): δ 23.58 (C-4); 27.85 [C(CH₃)₃]; 29.01 (C-3); 39.25 (C-5); 55.59 (C-2); 81.29 (C(CH₃)₃); 157.78 (C=O); 179.43 (C=O). **HRMS [ESI]**: Calculado para C₁₀H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺, *m/z* 233.14; encontrado [M+H]⁺, *m/z* 233.1501 *m/z*.

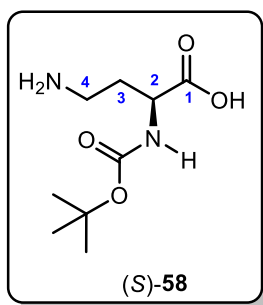
Síntesis de la *N*-α-(*t*-butoxicarbonil)-L-glutamina (S)-57.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.500 g (3.421 mmol) de L-glutamina disueltos en 2.43 mL de 1,4-dioxano. El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron 7.33 mL de NaOH 1N y 1.120 g (5.132 mmol) de (Boc)₂O disueltos en 1 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y 18.0 horas a temperatura ambiente. Pasado el tiempo, la mezcla de reacción resultante se lavó con AcOEt y la fase acuosa se colectó y acidifico a un pH de 3.0 - 4.0 y se extrajo con AcOEt (2x15 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato anhídrido y se concentró en rotavapor a sequedad, obteniendo 0.501 g (60%) del compuesto (S)-57 como un semisólido incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +2.18$ (c 1.0, H₂O). **RMN ¹H** (200 MHz, D₂O): δ 1.26 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.68-1.83 (m, 1H, H-3); 1.87-2.07 (m, 1H, H-3); 2.23 (t, *J* = 7.15 Hz, 2H, H-4); 3.95 (dd, *J* = 9.2, 5.0 MHz, 1H, H-2). **RMN ¹³C** (50 MHz, D₂O): δ 28.85 [C(CH₃)₃];

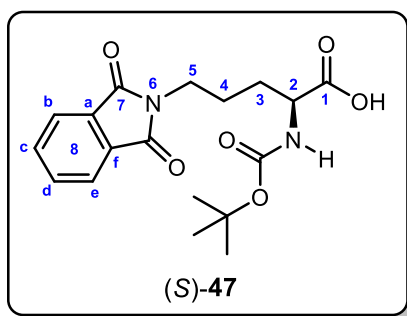
32.89 (C-3); 54.67 (C-4); 68.28 (C-2); 79.16 (C(CH₃)₃); 158.28 (C=O); 175.83 (C=O); 177.99 (C=O). **HRMS** [ESI] Calculado para C₁₀H₁₈N₂O₅ [M-H]⁻, *m/z* 246.122; encontrado 246.1199 [M-H]⁻, *m/z*.

6.3. Síntesis del ácido (S)-4-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-butanóico (S)-58.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.222 g (0.901 mmol) de *N*-α-(*t*-butoxicarbonil)-L-glutamina (S)-57, 1.06 mL de AcOEt, 1.06 mL de MeCN y 0.53 mL de H₂O; seguido de la adición de 0.348 g (1.081 mmol) de diacetoxi iodobenceno en 2 o 3 porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 4.0 horas a temperatura ambiente. Terminando el tiempo de reacción el disolvente se evaporó a sequedad y se agregaron 10 mL AcOEt para precipitar el producto deseado y se concentró a sequedad en un rotavapor, obteniéndose 0.184 g (94%) de ácido (S)-4-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-butanóico (S)-58 como un sólido blanco, p.f. = 183-184 °C. $[\alpha]_D^{20} = +3.45$ (c 1.0, H₂O). **RMN** ¹H (500 MHz, D₂O): δ 1.18 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.67-1.90 (m, 2H, H-3); 2.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4); 3.66-3.73 (m, H-2); **RMN** ¹³C (125 MHz, D₂O): δ 27.82 [C(CH₃)₃]; 30.04 (C-3); 37.03 (C-4); 53.78 (C-2); 81.50 (C(CH₃)₃); 157.78 (C=O); 178.23 (C=O). **HRMS** [ESI] Calculado para C₉H₁₈N₂O₄ [M-H]⁻, *m/z* 218.127; encontrado 218.1279 [M-H]⁻, *m/z*.

6.4. Síntesis del ácido (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)]-pentanoíco (S)-47.



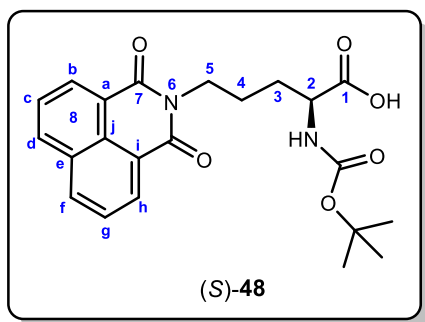
En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.214 g (0.928 mmol) del ácido (S)-5-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoíco (S)-46; 0.125 g (0.843 mmol) de anhídrido ftálico y 0.473 mL (3.374 mmol) de Et₃N disueltos en 40 mL de tolueno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6.0 horas a reflujo. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se concentró a sequedad, seguido de la adición de 15 mL de AcOEt y lavados

con disoluciones de NH₄Cl, NaCl y agua, la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente con un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con un sistema CH₂Cl₂/MeOH 95:05, obteniéndose 0.152 g (45%) de la ftalimida (S)-**47** como un sólido blanco-amarillo, p.f.= 58-60 °C. $[\alpha]_D^{20} = -6.77$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 1.40 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.69-1.90 (m, 4H, H-3,H-4); 3.70 (a, 2H, H-5); 4.14* (s, 1H, H-2), 4.30 (s, 1H, H-2), 5.26 (s, 1H, NH); 7.70 (dd, J= 3.07, 5.68 Hz, 2H, H-8_{c,d}); 7.82 (dd, J= 3.1, 5.6 Hz, 2H, H-8_{b,e}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 24.95 (C-4); 28.51 [C(CH₃)₃]; 29.92 (C-3); 37.67 (C-5); 53.49 (C-2); 80.31 [C(CH₃)₃]; 123.51 (C-8_{b,e}); 132.23 (C-8_{a,f}); 134.19 (C-8_{c,d}); 156.00 (C=O); 168.69 (C=O); 176.73 (C=O).

6.5. Procedimiento general para la preparación de naftalimidias.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.0 eq del aminoácido *N*-Boc protegido y 1.1 eq de KOH disueltos en H₂O. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de 0.9 eq de anhídrido naftálico disueltos en EtOH. La mezcla resultante fue sometida a reflujo y agitación durante 24.0 horas. Pasado el tiempo de reacción, se adicionaron 10 mL de H₂O y se llevó a un pH de 4.0. Se realizaron 3 extracciones, con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y AcOEt (1 x10 mL). La fase orgánica se colectó y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con sistemas CH₂Cl₂/MeOH 95:05.

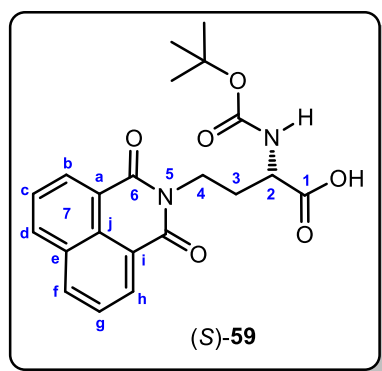
6.5.4. Síntesis del ácido (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo [*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il)]-pentanoico (S)-**48**.



Siguiendo el procedimiento general, se hicieron reaccionar 0.480 g (2.07 mmol) del ácido (S)-5-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (S)-**46** y 0.116 g (1.88 mmol) de KOH en 9.00 mL de agua, seguido de la adición de 0.378 g (1.88 mmol) de anhídrido naftálico disueltos en 10.5 mL de EtOH. El residuo se purificó por

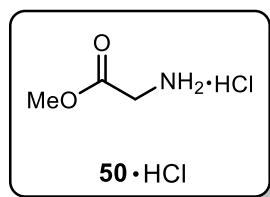
cromatografía en columna con un sistema CH₂Cl₂: MeOH 95:05, obteniéndose 0.542 g (70%) de la naftalimida (S)-**48** como un sólido blanco, con un p.f. = 95-97 °C. $[\alpha]_D^{20} = +10.04$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, MeOD): δ 1.12 (s, 2H, H-4); 1.24 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.95 (m, 1H, H-3, H-4), 2.10 (m, 3H, H-3, H-4); 4.06 (m, 3H, H-2, H-5); 7.56 (m, 2H, H_{c,g}); 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 2H, H_{d,f}); 8.29 (d, J= 7.5 Hz, 2H, H_{b,h}). **RMN ¹³C** (125 MHz, MeOD): δ 27.53 [C(CH₃)₃]; 30.03 (C-4); 37.27 (C-3); 52.95 (C-2); 79.22 [C(CH₃)₃]; 122.33 (C-8_{a,i}); 126.87 (C-8_{c,g}); 127.196 (C-8_e); 130.95 (C-8_{d,f}); 131.85 (C_j); 134.22 (C-8_{b,h}); 156.70 (C=O); 164.31 (C=O); 176.08 (C=O). **HRMS** [ESI]: Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₆ [M+Na]⁺, *m/z* 412.16; encontrado 435.1532 [M+Na]⁺, *m/z*.

6.5.5. Síntesis del ácido (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo [de]isoquinolin -2(3*H*)-il)]-butanóico (S)-**59**.



Seguendo el procedimiento general, se hicieron reaccionar 0.150 g (0.713 mmol) del ácido (S)-4-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-butanóico (S)-**57** y 0.044 g (0.7847 mmol) de KOH en 3.0 mL de agua, seguido de la adición de 0.128 g (0.648 mmol) de anhídrido naftálico disueltos en 3.67 mL de EtOH. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema CH₂Cl₂/MeOH 95:05, obteniéndose 0.148 g (60%) de la naftalimida (S)-**59** como un sólido blanco, p.f. = 87- 88 °C. $[\alpha]_D^{20} = +8.67$ (c 1.0, CHCl₃). **HRMS** [ESI]: Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₆ [M+H]⁺, *m/z* 398.147; encontrado 398.1469 [M+H]⁺, *m/z*.

6.6. Síntesis del clorhidrato del glicinato de metilo **50**·HCl.



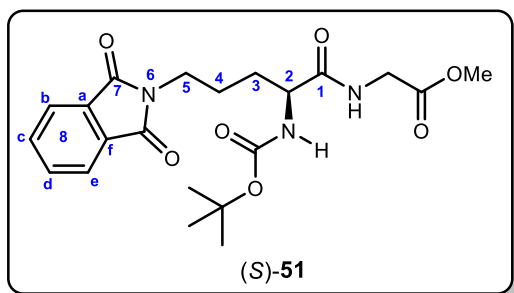
En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.500 g (6.66 mmol) de glicina disuelta en 5 mL de MeOH, a continuación, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C, seguido de la adición de 1.69 mL (13.33 mmol) de cloruro de trimetilsilano (TMSCl). Terminada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto se secó en una bomba de alto vacío, obteniendo 0.750 g

(90%) del compuesto **48**•HCl como un sólido blanco y con un p.f. = 175 °C Lit.⁶⁸ 174-175 °C. **RMN ¹H** (200 MHz, CD₃OD): δ 3.71 (s, 3H, CH₃); 3.75 (s, 2H, CH₂); 8.64 (a, 3H, NH₂); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃): δ 39.5 (CH₂); 52.6 (CH₃); 168.1 (C=O).

6.7. Procedimiento general para la preparación de los dipéptidos.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.0 eq del α-aminoácido disuelto en CH₂Cl₂. La solución fue enfriada en baño de hielo a 0°C, seguido de la adición de 1.0 eq de CFIB y 1.2 eq de NMM. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregaron 1.2 eq del éster metílico de glicina en 1.0 eq de NMM. La mezcla de reacción permaneció en agitación constante a temperatura ambiente, hasta consumir la materia prima. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se lavó con soluciones saturada de NH₄Cl, NaHCO₃ y NaCl y la fase orgánica se secó sobre sulfato anhidro y se concentró a sequedad en rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con sistemas CH₂Cl₂/MeOH 95:05 y/o AcOEt/Hex 7:3.

6.8.1 Síntesis del glicinato de (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)] de metilo (S)-**51**.

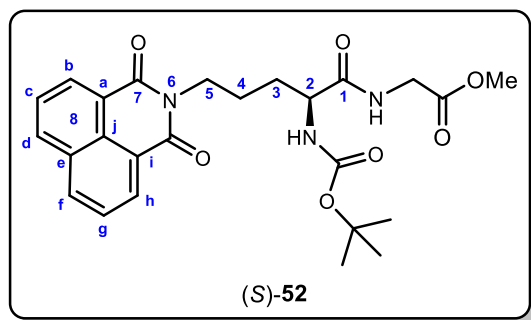


En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.200 g (0.864 mmol) del ácido (S)-5-amino-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (**47**); 0.127 g (0.864 mmol) de anhídrido ftálico y 0.484 mL (3.456 mmol) de Et₃N disueltos en 25 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante 7.0 horas a reflujo. Transcurrido el tiempo, la mezcla resultante se concentró a sequedad, seguido de la adición de 15 mL de AcOEt y lavados con NH₄Cl, NaCl y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el exceso de disolvente se evaporó con un rotavapor. A continuación, con base en el procedimiento general, el producto obtenido, se hizo reaccionar con 0.112 mL (0.864 mmol) de CFIB, 0.113 mL

⁶⁸ Gros, L.; Lorente, S. O.; Jiménez-Jiménez, C.; Yardley, V.; Rattray, L.; Wharton, H.; Little, S.; Croft, S. L.; Ruiz-Pérez, L. M.; González-Pocanowska, D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6094-6103.

(1.03 mmol) de NMM en 5 mL de CH₂Cl₂ y 0.116 g (1.03 mmol) clorhidrato de glicinato de metilo **50**·HCl con 0.094 mL (0.864 mmol) de NMM, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 6.0 horas a temperatura ambiente, obteniendo 0.221 g (61%) del dipéptido (S)-**51** como un sólido blanco, p.f. = 106-108 °C. $[\alpha]_D^{20} = +12.11$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.27 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.46 (m, 1H, H-3, H-4); 1.59-1.66 (m, 3H, H-3, H-4); 3.55 (s, 3H, OCH₃); 3.60 (m, 1H, H-5); 3.67 (m, 1H, H-5); 3.83 [dd, *J* = 5.1, 18.2 Hz, 1H, NHCH₂]; 3.92 (dd, *J* = 5.7, 18.2 Hz, 1H, NHCH₂); 4.22 (s, 1H, H-2), 5.04 (d, *J* = 8.52, 1H, NH); 6.66 (s, 1H, NH); 7.55 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 2H, H-8_{c,d}); 7.68 (dd, *J* = 3.0, 5.4 Hz, 2H, H-8_{b,e}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 24.91 (C-4); 28.51 [C(CH₃)₃]; 30.50 (C-3); 37.03 (C-5); 41.39 (NHCH₂); 52.52 (OCH₃); 53.14 (C-2); 80.27 [C(CH₃)₃]; 123.53 (C-8_{b,e}); 132.27 (C-8_{a,f}); 134.42 (C-8_{c,d}); 155.98 (C=O); 168.91 (C=O); 170.20 (C=O); 172.53 (C=O). Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₇N₃O₇: C, 58.19; H, 6.28; N, 9.69; encontrado: C, 58.42; H, 6.00; N, 9.46.

6.8.2 Síntesis del glicinato de (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo [*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il)pentanoil] metilo (S)-**52**.

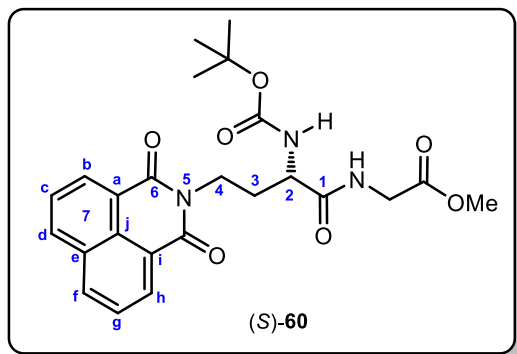


Siguiendo el procedimiento general, se hicieron reaccionar 0.200 g (0.484 mmol) del α-aminoácido (S)-**48** con 0.063 mL (0.4849 mmol) CFIB y 0.063 mL (0.5819 mmol) de NMM disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂, seguido de la adición de 0.065 g (0.5719 mmol) del clorhidrato de glicinato de metilo **50**·HCl con 0.0532 mL

(0.4849 mmol) de NMM, la mezcla de reacción se agitó durante 3.0 h a temperatura ambiente, obteniendo 0.121 g (91%) del dipéptido (S)-**52** como un polvo blanco, p.f. = 208-210 °C. $[\alpha]_D^{20} = +37.53$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 1.69 (m, 1H, H-3, H-4), 1.86-1.93 (m, 3H, H-3, H-4); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 4.01 (dd, *J* = 18.2, 5.0 Hz, 1H, NHCH₂); 4.11 (dd, *J* = 18.2, 5.7 Hz, 1H, NHCH₂); 4.25 (m, 1H, H-5); 4.35 (m, 1H, H-5); 4.51 (a, 1H, H-2); 5.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH); 7.04 (a, 1H, NH); 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-8_{c,f}); 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-8_{d,f}); 8.60 [d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{b,h}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 24.16 (C-4); 28.34 [C(CH₃)₃]; 30.60 (C-3); 39.14 (NHCH₂);

41.25 (C-5); 52.24 (OCH₃); 53.06 (C-2); 79.89 [C(CH₃)₃]; 122.53 (C-8_{a,i}); 126.96 (C-8_{c,g}); 128.18 (C-8_e); 131.44 (C-8_{d,f}); 131.56 (C-8_j); 134.10 (C-8_{b,h}); 155.80 (C=O); 164.56 (C=O); 170.02 (C=O); 172.53 (C=O). **HRMS** [ESI]: Calculado para C₂₅H₂₉N₃O₇ [M+Na]⁺, *m/z* 483.52; encontrado 506.1897 [M+Na]⁺, *m/z*.

6.8.3 Síntesis del glicinato de (S)-[2-(*t*-butoxicarbonilamino)-4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il-butanoil)] de metilo (S)-**60**.



Seguendo el procedimiento general, se hicieron reaccionar 0.150 g (0.376 mmol) del α-aminoácido (S)-**59** con 0.048 mL (0.376 mmol) CBIF y 0.049 mL (0.451 mmol) de NMM disueltos en 4 mL de CH₂Cl₂, seguido de la adición de 0.050 g (0.451 mmol) de glicinato de metilo **50**·HCl con 0.041 mL (0.376 mmol) de NMM, la mezcla de

reacción de agito a temperatura ambiente durante 3.0 h; obteniendo 0.082 g (47%) del dipéptido (S)-**59** como un polvo blanco, p.f. = 87- 88 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 8.67$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1.48 [s, 9H, (CH₃)₃C]; 2.24-2.34 (m, 4H, H-3); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (dd, *J* = 5.3, 18.5 Hz, 1H, NHCH₂); 4.20 (dd, *J* = 5.9, 18.1 Hz, 1H, NHCH₂); 4.29-4.50 (m, 3H, H-2, H₄); 5.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH); 7.72 (a, 1H, NH); 7.84 (*t*, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-8_{c,f}); 8.31 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 2H, H-8_{d,f}); 8.68 [dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 2H, H_{b,h}). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 28.25 [C(CH₃)₃]; 31.55 (C-3); 37.08 (C-4); 41.23 (NHCH₂); 54.26 (OCH₃); 79.06 [C(CH₃)₃]; 122.36 (C-8_{a,i}); 126.94 (C-8_{c,g}); 128.18 (C-8_{e,j}); 131.54 (C-8_{d,f}); 134.22 (C-8_{b,h}); 155.40 (C=O); 164.62 (C=O); 170.08 (C=O); 171.86 (C=O). **HRMS** [ESI]: Calculado para C₂₄H₂₇N₃O₇ [M+H]⁺, *m/z* 469.184 encontrado 469.184 [M+H]⁺, *m/z*.

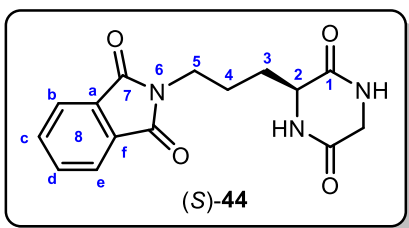
6.9 Procedimiento general para la preparación de 2,5-dicetopiperazinas.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocó 1.0 eq del dipéptido disuelto en CH₂Cl₂, posteriormente la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de TFA y se agitó a temperatura ambiente, hasta consumir la materia prima.

Método A: Terminado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se concentró a sequedad en un rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en MeOH seguido de la adición de 4.0 eq de Et₃N; la mezcla resultante se agitó durante 24.0 horas a reflujo. Por último, la mezcla se filtró y el sólido obtenido se lavó con MeOH y AcOEt.

Método B: Terminado el tiempo de reacción, la mezcla resultante se concentró a sequedad en un rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en DMF, seguido de la adición de 2.0 eq de piperidina; la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Por último, la mezcla resultante se concentró a sequedad y el producto obtenido se lavó con CH₂Cl₂, MeOH y AcOEt.

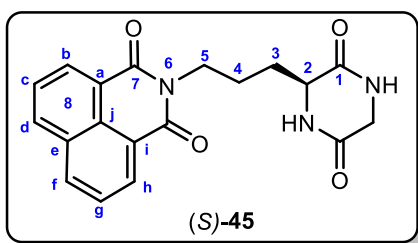
6.9.1 Síntesis de 2-[3-(3,6-dioxopiperazin-2-il)propil]-isoindolin-1,3-diona (S)-**44**.



Siguiendo el procedimiento general se hicieron reaccionar 0.189 g (0.450 mmol) del glicinato de (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)] de metilo (S)-**51** en 5 mL de CH₂Cl₂ con 0.485 mL de TFA, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3.0 h. A continuación, siguiendo el método A, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL MeOH con 0.251 mL (1.80 mmol) de Et₃N; obteniéndose 0.055 g (65%) de la 2,5-DKP (S)-**44** como un sólido blanco, p.d = 238 °C. $[\alpha]_D^{20} = -9.96$ (c 1.0, DMSO). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.43-1.56 (m, 4H, H-3, H-4); 3.40 (dd, *J* = 2.4, 6.5 Hz, 2H, NHCH₂); 3.49 (dd, *J* = 2.5, 17.4 Hz, 1H H-5); 3.59 (dd, *J* = 1.8, 17.4 Hz, 1H H-5); 3.62-3.62 (m, 1H, H-2); 7.65-7.67 (m, 2H, H-8_{c,d}); 7.68-7.70 (m, 2H, H-8_{b,e}); 7.83 (a, 1H, NH); 7.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, NH). **RMN ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆): δ 23.99 (C-4); 30.60 (C-3); 37.83 (C-5); 44.93 (NHCH₂); 54.33 (C-2); 123.67 (C-8_{b,e}); 132.34 (C-8_{a,f}); 135.02 (C-8_{c,d}); 166.76 (C=O); 168.29 (C=O); 168.65 (C=O). Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₅N₃O₄; C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95; encontrado: C, 59.73; H, 4.87; N, 14.23.

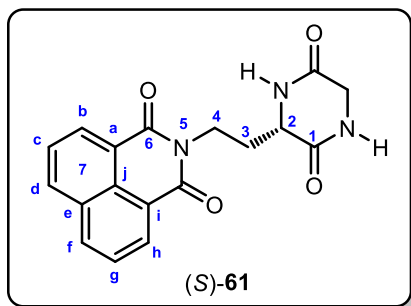
6.9.2 Síntesis de la (S)-2-[3-(3,6-dioxopiperazin-2-il)propil]-1-benzo[de]isoquinolin-1,3(2H)-diona (S)-45.



Siguiendo el procedimiento general se hicieron reaccionar 0.200 g (0.413 mmol) de glicinato del (S)-2-[(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2-(3*H*)-il)pentanoil] metilo (S)-52 disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂, con 0.450 mL de TFA, la mezcla de

reacción se dejó en agitación continua durante 1.0 h. A continuación, se siguió el método B y el residuo obtenido se disolvió en 5 mL de DMF y se agregaron 0.081 mL (0.8272 mmol) de piperidina. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24.0 horas; obteniéndose 0.099 g (68%) de la 2,5-DKP (S)-45 como un sólido blanco, p.d. = 259-260 °C. $[\alpha]_D^{20} = -11.05$ (c 1.0, DMSO). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.73 (m, 4H, H-3, H4); 3.64 (dd, *J* = 2.6, 17.54 Hz, 1H, NHCH₂); 3.77 (d, *J* = 17.54 Hz, 1H, NHCH₂); 3.80 (a, 1H, H-2); 4.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-5); 7.86 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, H-8_{c,g}); 7.99 (s, 1H, NH); ; 8.21 (s, 1H, NH); 8.21 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 2H, H-8_{d,f}); 8.48 (dd, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 2H, H_{b,h}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 24.06 (C-4); 31.55 (C-3); 45.44 (NHCH₂); 55.12 (C-2); 123.31(C-8_{a,i}); 128.42 (C-8_{c,g}); 128.60 (C-8_e); 131.93 (C-H_{d,f}); 132.50 (C-8_j); 135.49 (C-8_{b,h}); 164.68 (C=O); 167.17 (C=O); 168.82 (C=O). **HRMS [ESI]**: Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₄ [M+H]⁺, *m/z* 351.1259; encontrado 352.1292 [M+H]⁺, *m/z*.

6.9.3 Síntesis de la (S)-2-[2-(3,6-dioxopiperazin-2-il)etil]-1*H*-benzo[de]isoquinolin-1,3(2*H*)-diona (S)-61.

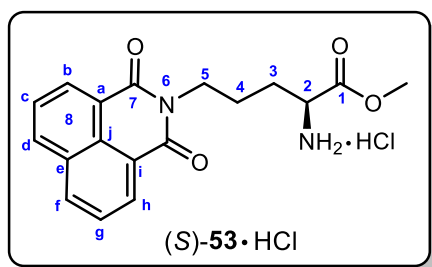


Siguiendo el procedimiento general se hicieron reaccionar 0.100 g (0.212 mmol) del glicinato de metil-(S)-[2-(*t*-butoxicarbonilamino)-4-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2(3*H*)-il)-butanoil] (S)-60 en 2.5 mL de CH₂Cl₂ con 0.230 mL de TFA, la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3.0 h. A

continuación, se siguió el método A y el residuo obtenido se disolvió en 5 mL MeOH con 0.118 mL (0.848 mmol) de Et₃N; obteniéndose 0.027 g (38%) de la 2,5-DKP (S)-61 como un sólido blanco, p.d. = 233 – 235 °C. $[\alpha]_D^{20} = +7.54$ (c 1.0, DMSO). **RMN ¹H** (500 MHz,

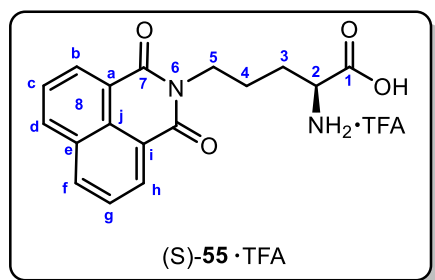
DMSO-d₆): δ 2.09 (m, 2H, H-3); 3.70 (d, J = 17.4 Hz, 1H, NHCH₂); 3.83 (d, J = 17.4 Hz, 1H, NHCH₂); 3.90 [a, 1H, H-2); 4.14 (dt, J = 7.1, 13.4 Hz, 1H, H-4); 4.22 (dt, J = 7.1, 13.6 Hz, 1H, H-4); 7.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-7_{c,g}); 8.02 (s, 1H, NH)]; 8.21 (s, 1H, NH); 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-7_{d,f}); 8.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-7_{b,h}). **RMN** ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 31.47 (C-3); 36.66 (C-4); 44.77 (NHCH₂); 53.15 (C-2); 122.60 (C-7_{a,i}); 127.65 (C-7_{c,g}); 127.86 (C-7_e); 131.14 (C-7_{d,f}); 131.73 (C-7_j); 134.71 (C-8_{b,h}); 163.97 (C=O); 166.32 (C=O); 167.82 (C=O). **HRMS** [ESI]: Calculado para C₁₈H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺, m/z 337.106; encontrado 337.1058 [M+H]⁺, m/z .

6.9.4 Síntesis del clorhidrato del pentanoato (*S*)-2-amino-5-[1,3-dioxo-1*H*-benzo[de]isoqui-nolin2(3*H*)] de metilo (*S*)-53·HCl



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.250 g (0.606 mmol) de la naftalimida (*S*)-48 disueltos en 5 mL de MeOH, seguido de la adición de 0.153 mL (0.4821 mmol) de TMSCl. La mezcla de reacción se agitó durante 24.0 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto obtenido se lavó con CH₂Cl₂; obteniéndose 0.126 g (64%) de éster (*S*)-53·HCl como un sólido blanco, p.f. = 113-114 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +6.46 (c 1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (m, 1H, H-3, H-4), 1.84-1.90 (m, 3H, H-3, H-4); 3.53 (dd, J = 4.3, 7.8 Hz, 1H, H-2); 3.71 (s, 1H, OCH₃); 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-5); 7.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{c,g}); 8.21 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H, H_{d,f}); 8.59 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2H, H_{b,h}). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 24.45 (C-4); 32.30 [(C-3); 39.87 (C-5); 52.02 (OCH₃); 54.21 (C-2); 122.62 (C-8_{a,i}); 126.94 (C-8_{c,g}); 128.185 (C-8_e); 131.25 (C-8_{d,f}); 131.58 (C-8_j); 133.96 (C-8_{b,h}); 164.18 (C=O); 176.31 (C=O).

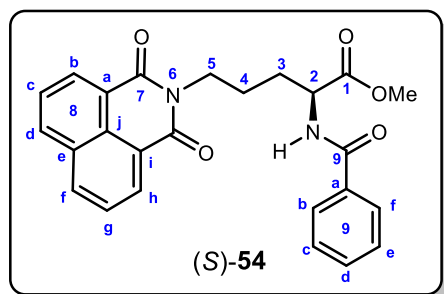
6.10 Síntesis del trifluoroacetato del ácido (*S*)-2-amino-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il)-pentanoico (*S*)-55•TFA.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.200g (0.4849 mmol) de la naftalimida (*S*)-48 disueltos en 5 mL de CH₂Cl₂, el matraz se colocó en baño de hielo a 0 °C, seguido de la adición de 0.450 mL de TFA, la reacción se agitó durante 1.0 hora a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de

reacción, el disolvente fue evaporado en un rotavapor y el producto obtenido se lavó con CH₂Cl₂, obteniéndose 0.204 g (99%) de la naftalimida desprotegida (*S*)-55•TFA como un sólido blanco, p.f. = 180-181 °C. $[\alpha]_D^{20} = +2.94$ (c 1.0, DMSO). **RMN ¹H** (500 MHz, D₂O): δ 1.34-1.45 (m, 2H, H-4), 1.69-1.73 (m, 2H, H-3), 3.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-5); 5.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2); 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-8_{c,g}); 7.40-7.42 [m, 4H, H-8_{d,f,b,h}]. **RMN ¹³C** (125 MHz, D₂O): δ 23.10 (C-4); 27.76 (C-3); 39.80 (C-5); 53.29 (C-2); 119.75 (C), H-8_{a,i}); 126.00 (C-8_{c,f}); 126.87 (C-8_e); 130.27 (C-8_{d,f}); 131.20 (C-8_j); 135.00 (C-8_{b,h}); 164.62 (C=O); 172.82 (C=O).

6.11 Síntesis del pentanoato (*S*)-2-benzamido-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il) de metilo (*S*)-54.



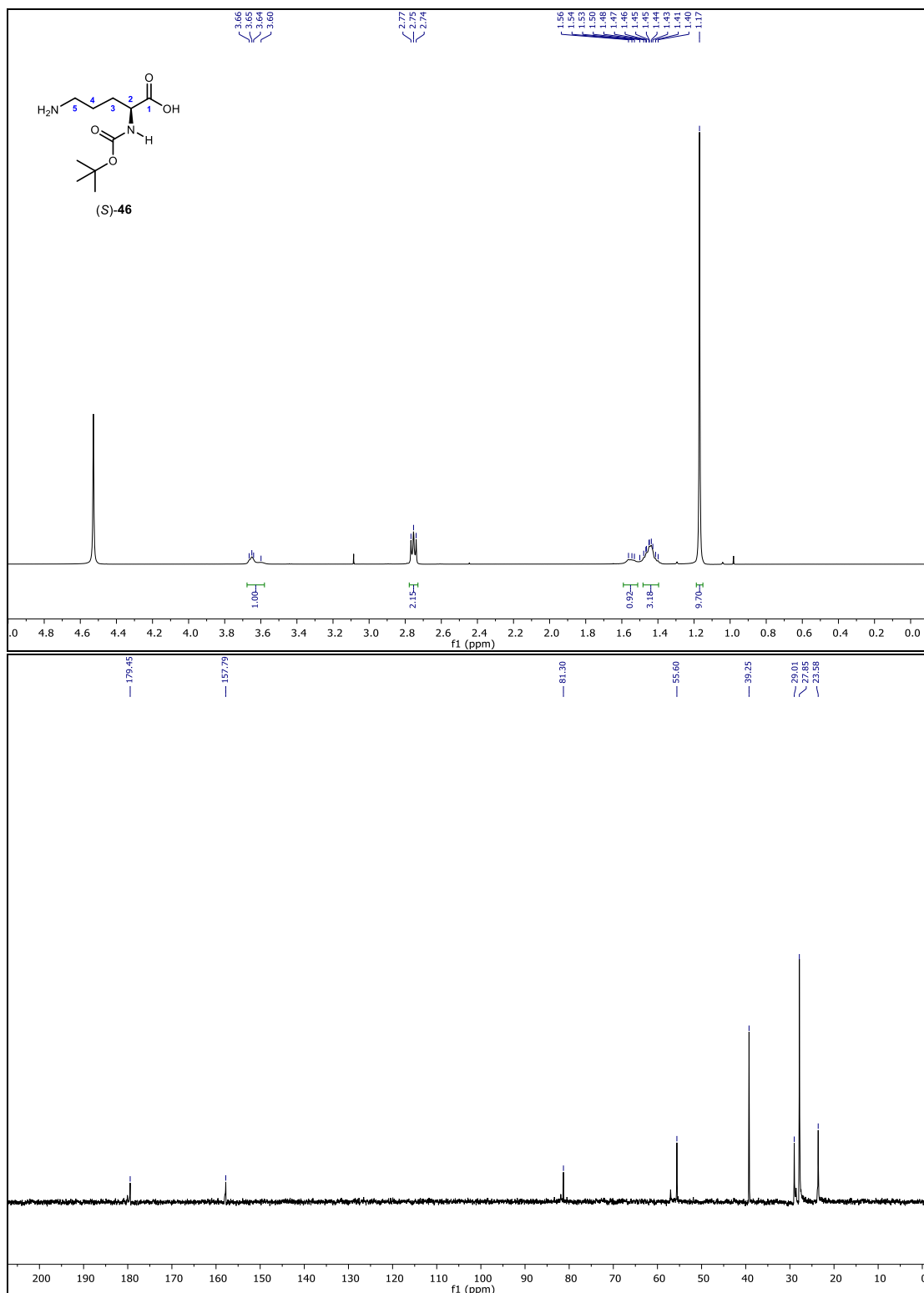
Método General: En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.0 eq de naftalimida disueltos en 5 mL de MeOH, seguido de la adición de 1.0 eq de piridina y 2.0 eq. de anhídrido benzoico. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 °C hasta consumir la materia prima. Pasado el

tiempo de reacción, la mezcla resultante se concentró a sequedad en un rotavapor, seguido de la adición de 10 mL de una solución saturada de NaHCO₃; se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (2x10 mL) y AcOEt (1x10 mL), la fase orgánica se colectó y se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se concentró en rotavapor. El residuo resultante de purificó por cromatografía en columna con un sistema AcOEt/Hex 6:4.

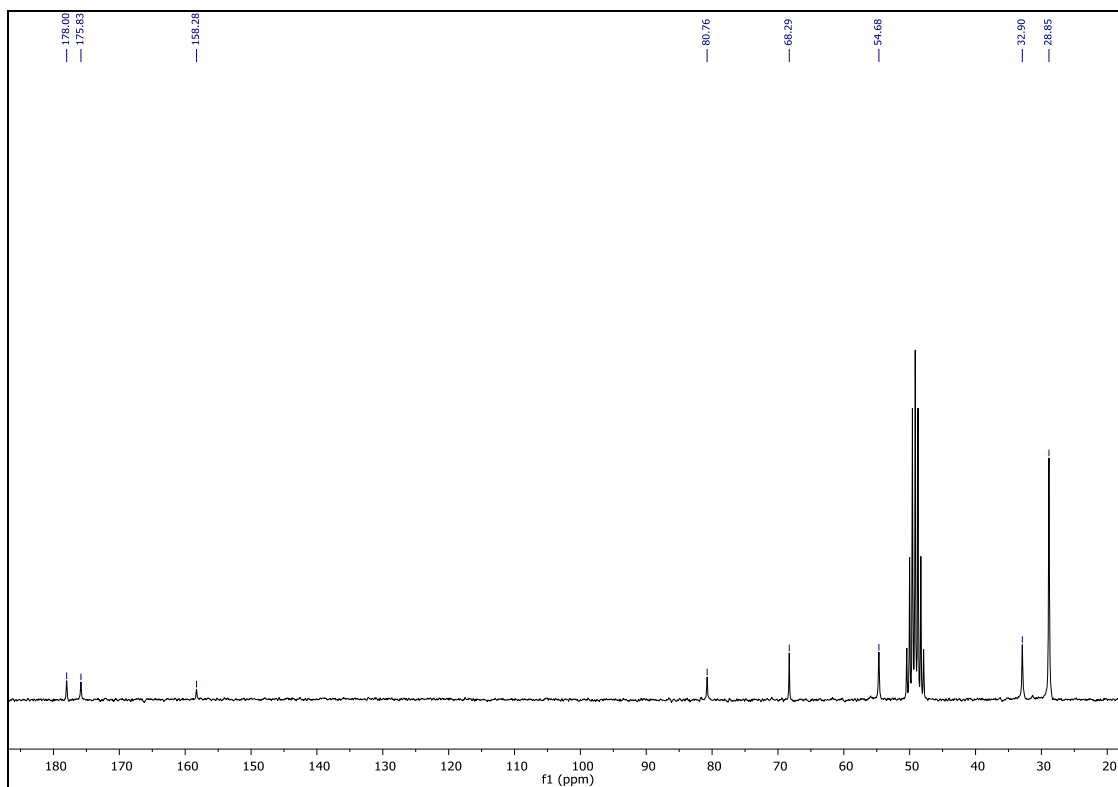
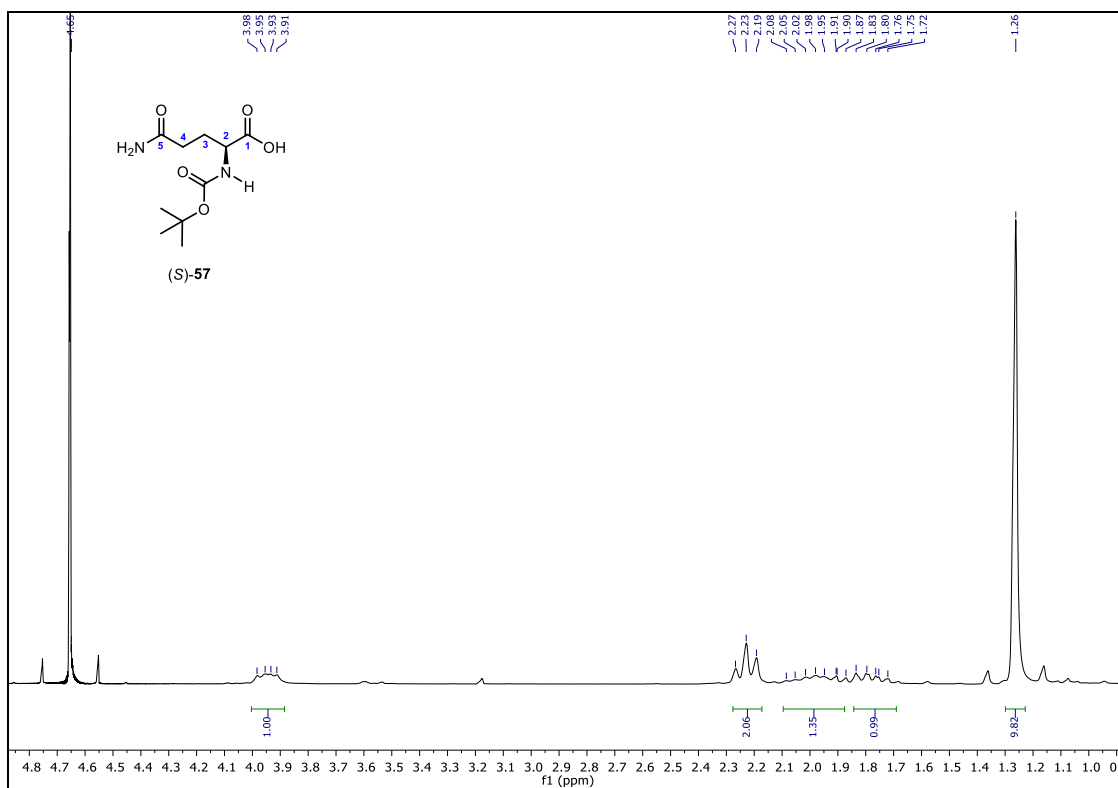
Método A: Siguiendo el procedimiento general se hicieron reaccionar 0.050 g (0.117 mmol) del trifluoroacetato del ácido (S)-2-amino-5-(1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-il) pentanoico (S)-**55**·TFA disueltos en 5 mL de MeOH, 0.010 mL (0.1173 mmol) de piridina y 0.053 (0.2346 mmol) de anhídrido benzoico, obteniéndose 0.017 g (34%) de la naftalimida (S)-**50** como un sólido blanco.

Método B: Siguiendo el procedimiento general se hicieron reaccionar 0.068 g (0.208 mmol) del clorhidrato de (S)-2-amino-5-[1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)] pentanoato de metilo (S)-**53**·HCl disueltos en 5 mL de MeOH, 0.016 mL (0.208 mmol) de piridina y 0.094 (0.416 mmol) de anhídrido benzoico, obteniéndose 0.020 g (22%) de la naftalimida (S)-**52** como un sólido blanco, p.f. = 189-190 °C. $[\alpha]_D^{20} = +35.94$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.83-1.93 (m, 3H, H-3, H-4); 2.11 (m, 2H, H-3, H-4); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.21-4.24 (m, 2H, H-5); 4.90 (m, 1H, H-2); 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH); 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-9_{b,f}); 7.49 (m, 1H, H-9_{c,e}); 7.74 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 2H, H-8_{c,f}); 7.84 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H, H-9_a); 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H, H-8_{d,f}); 8.57 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H, H-8_{b,g}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 24.52 (C-4); 29.93 (C-3); 40.01 [(C-5); 53.73 (C-2); 53.79 (OCH₃); 127.70 (C-8_{a,i}); 127.12 (C-8_{c,g}); 127.40 (C-8_{d,f}); 128.32 (C-8_e); 128.71 (C-9_{c,e}); 131.51 (C-9_d); 131.75 (C-8_j); 131.88 (C-9_{b,f}); 134.88 (C-9_a); 134.23 (C-8_{b,h}); 164.40 (C=O); 167.37 (C=O); 173.14 (C=O). Análisis elemental calculado para C₂₅H₂₂N₂O₅; C, 69.76; H, 5.15; N, 6.51; encontrado: C, 69.41; H, 5.39; N, 6.10.

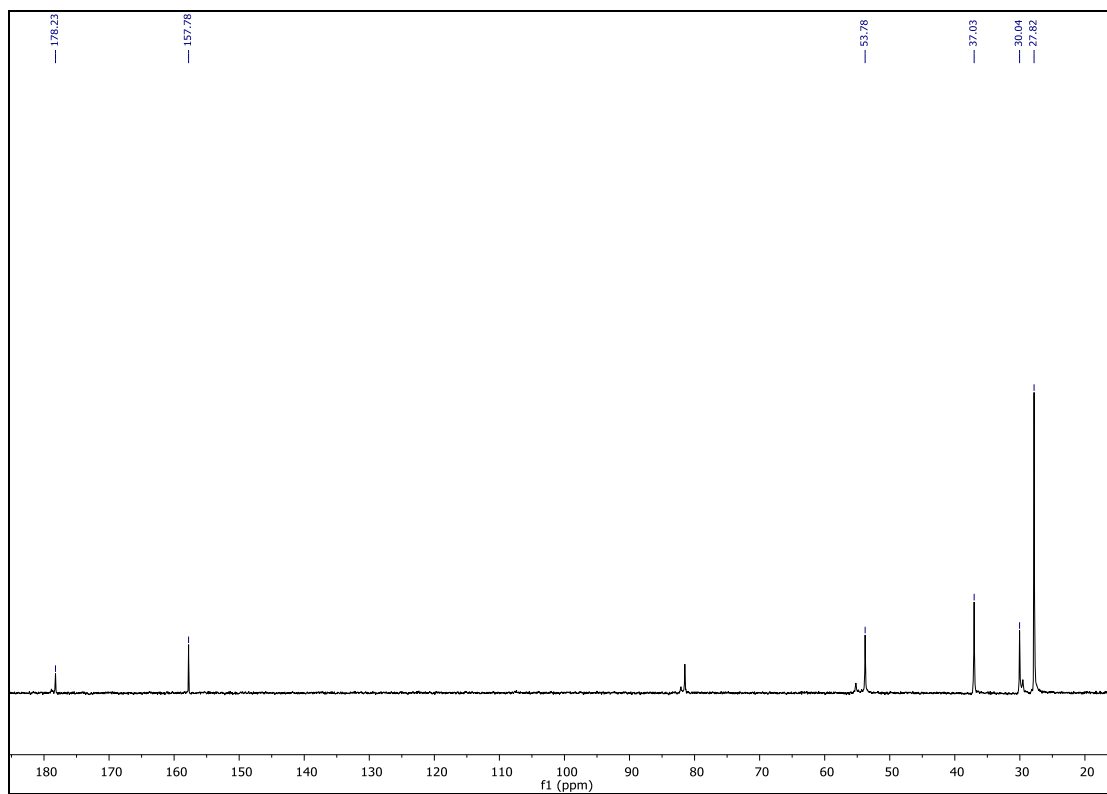
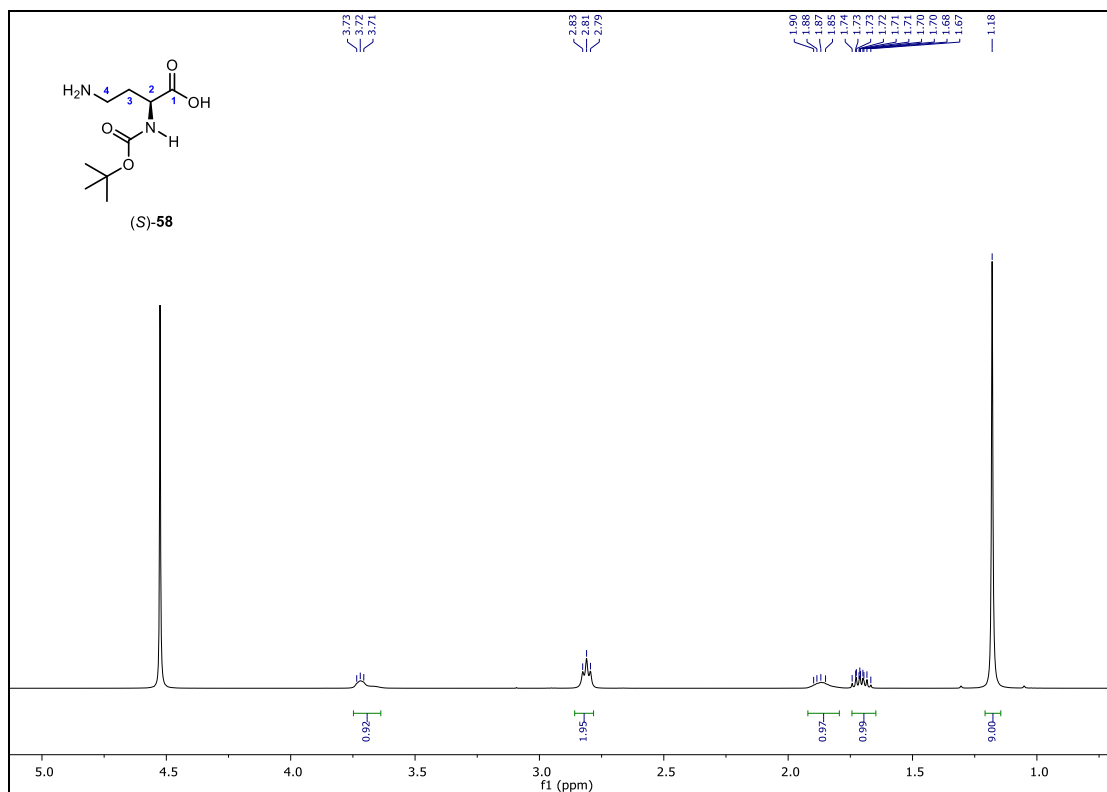
7 Anexos



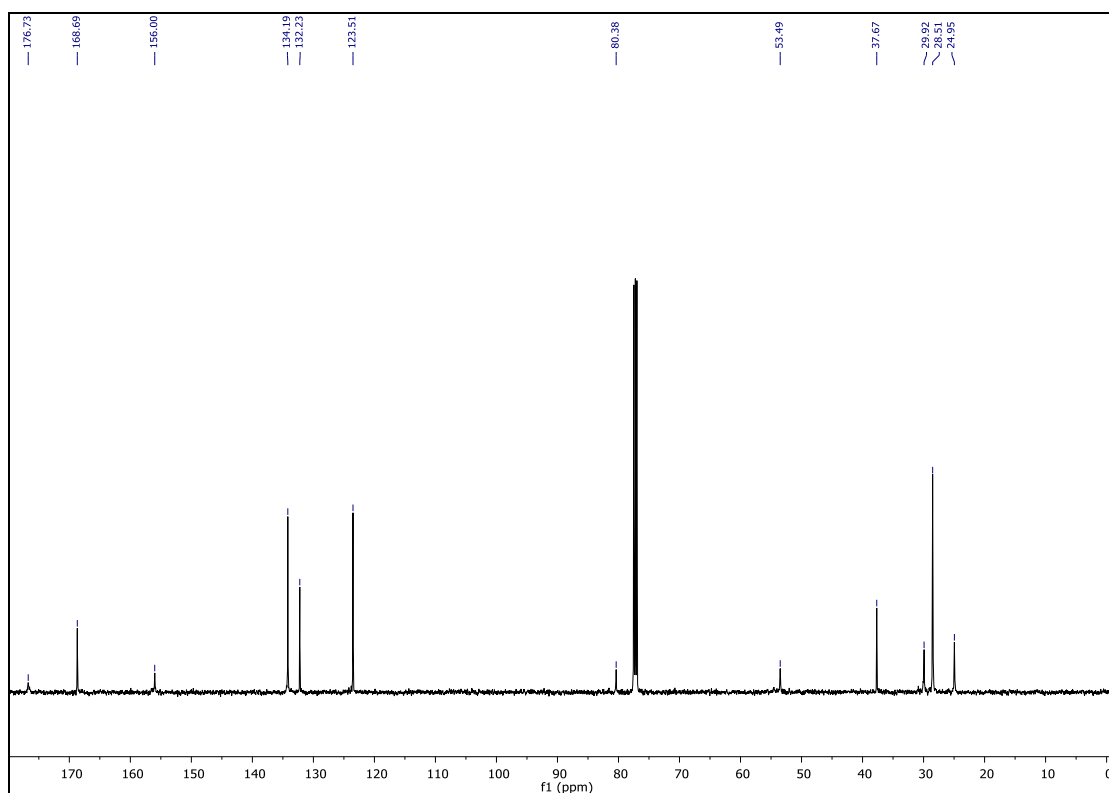
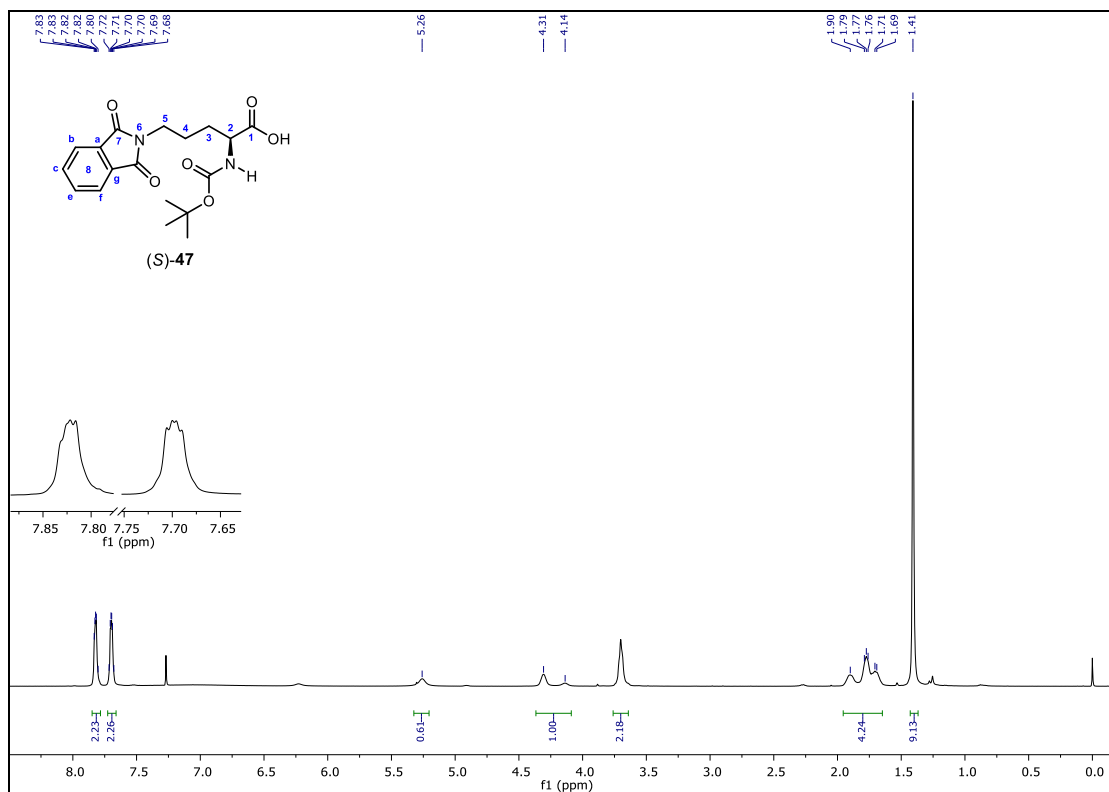
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, D₂O) y ¹³C (125 MHz, D₂O) para (S)-46.



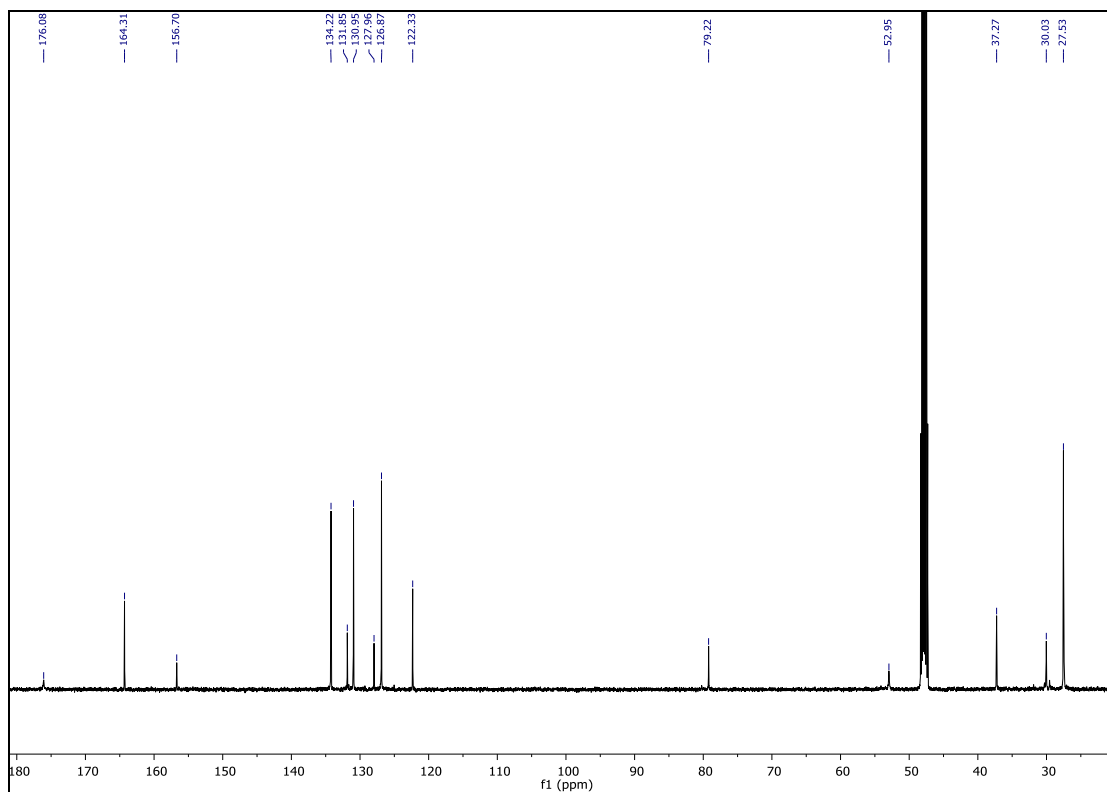
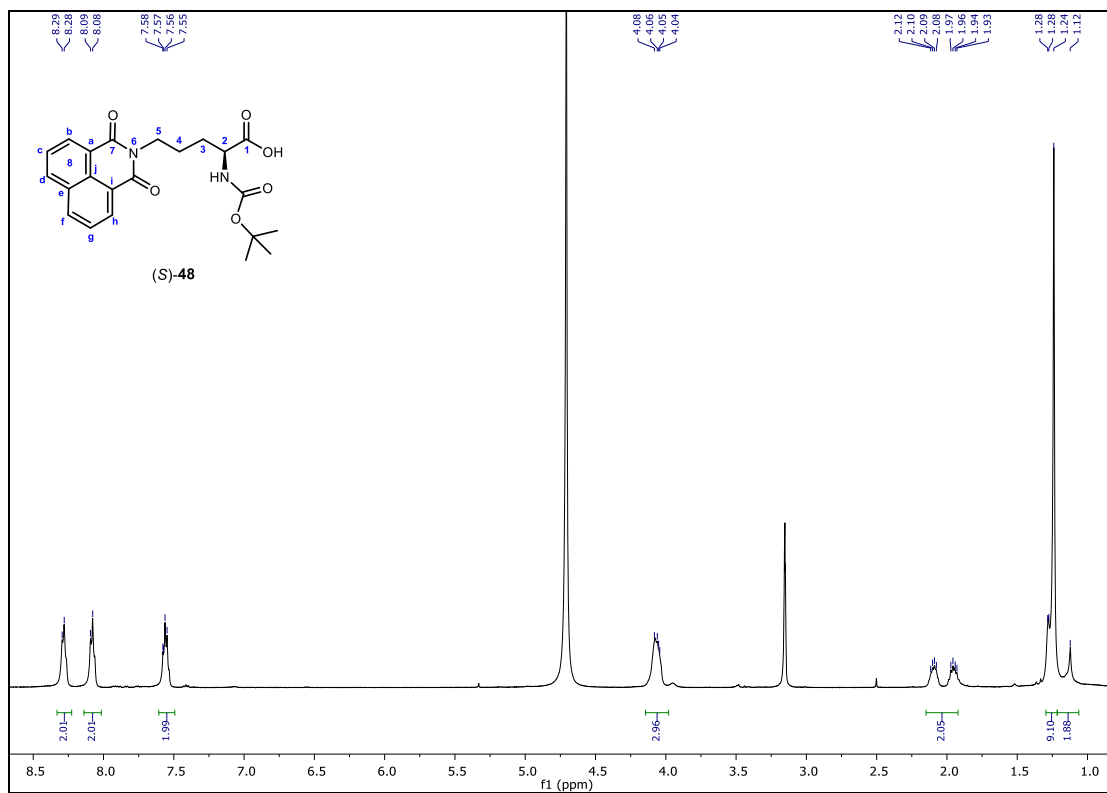
Espectro de RMN ¹H (200 MHz, D₂O) y ¹³C (50 MHz, D₂O) para (S)-57.



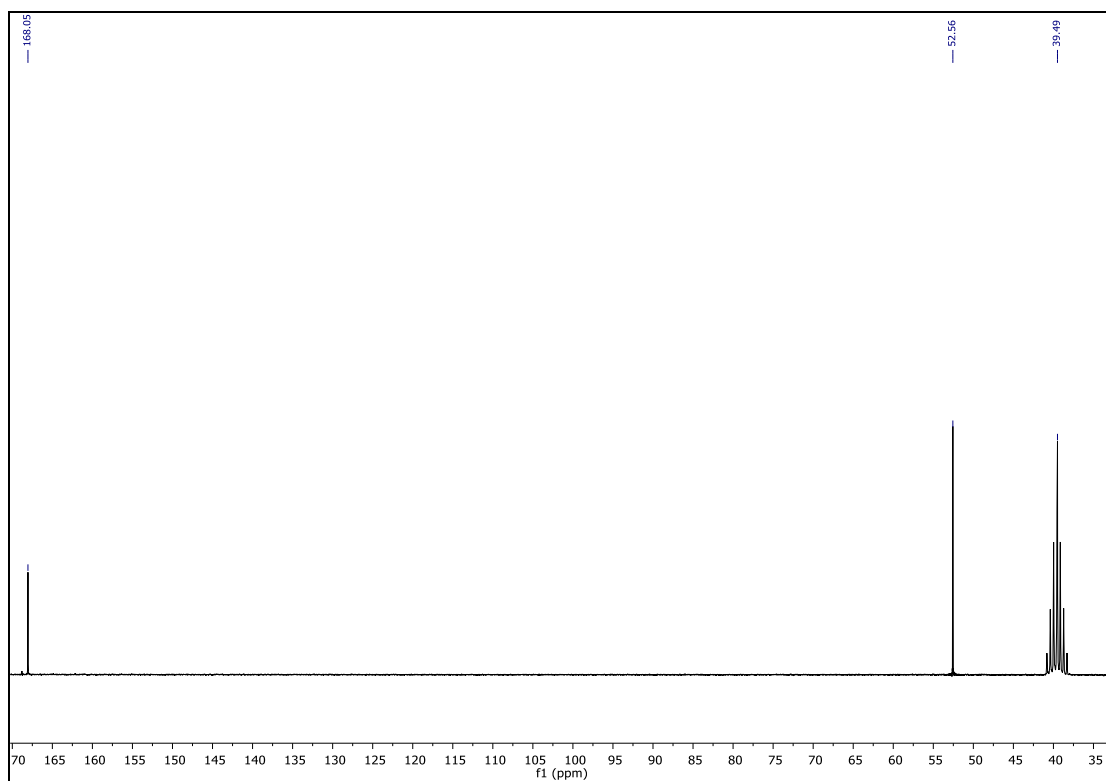
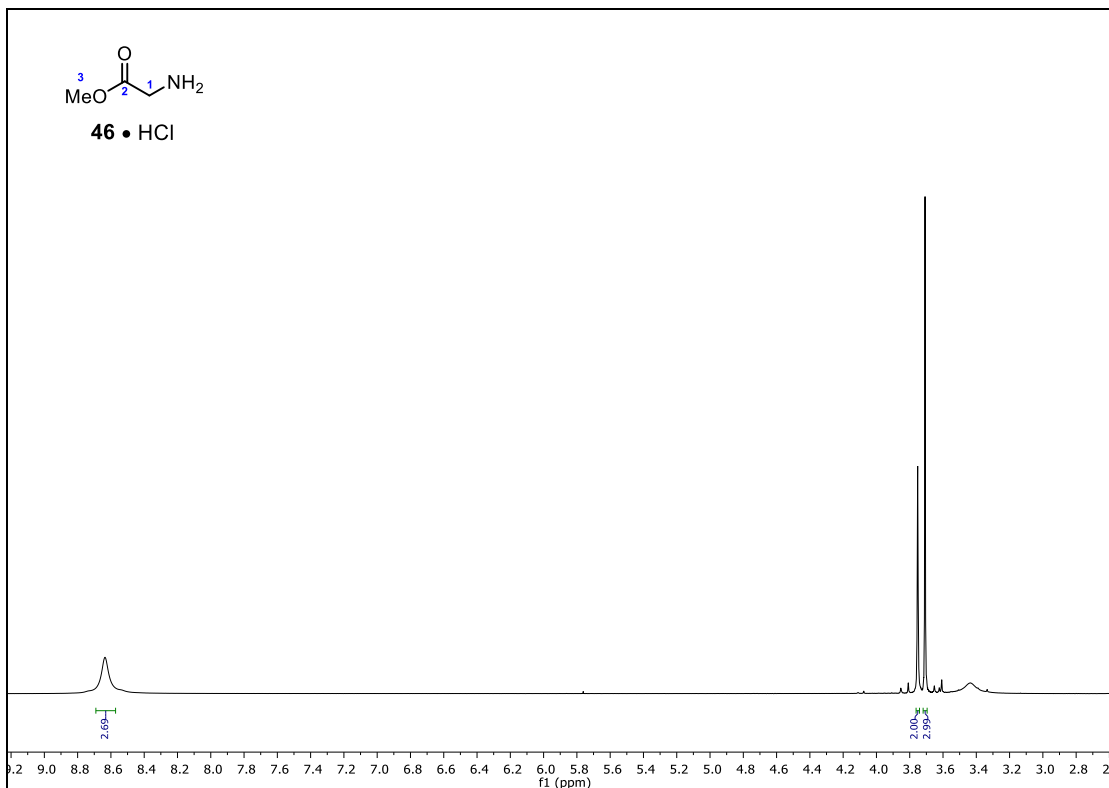
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, D_2O) y ^{13}C (125 MHz, D_2O) para (S)-58.



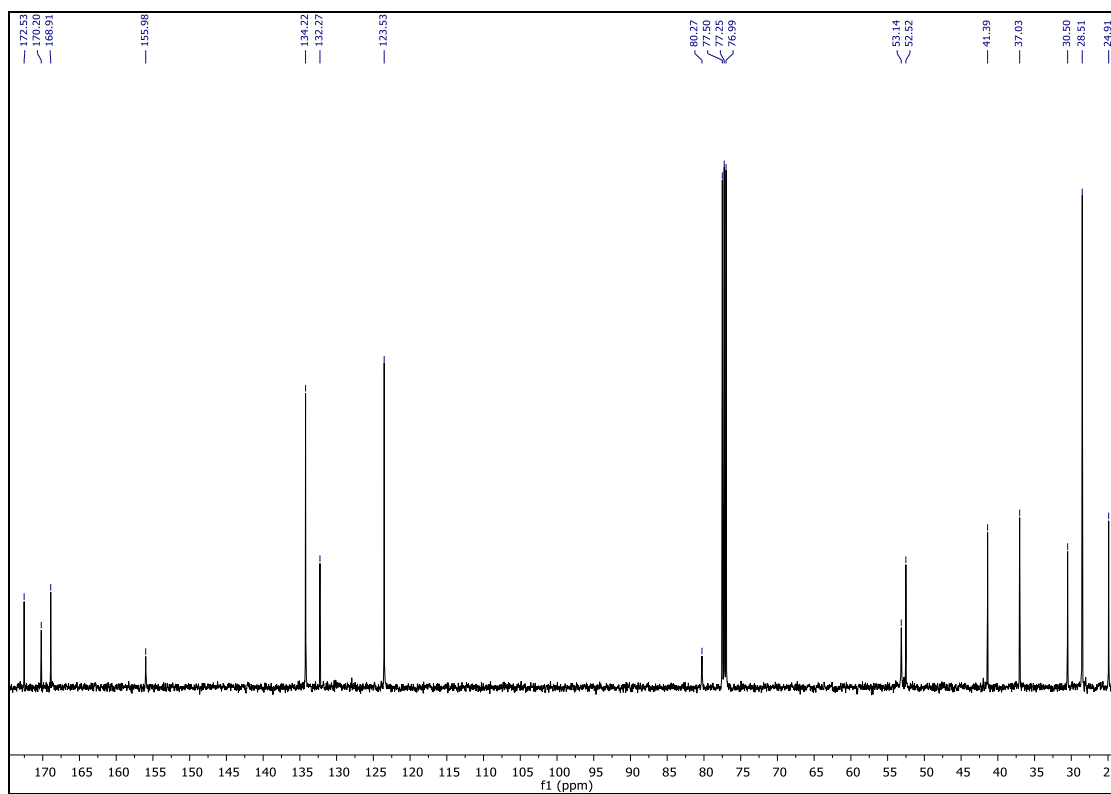
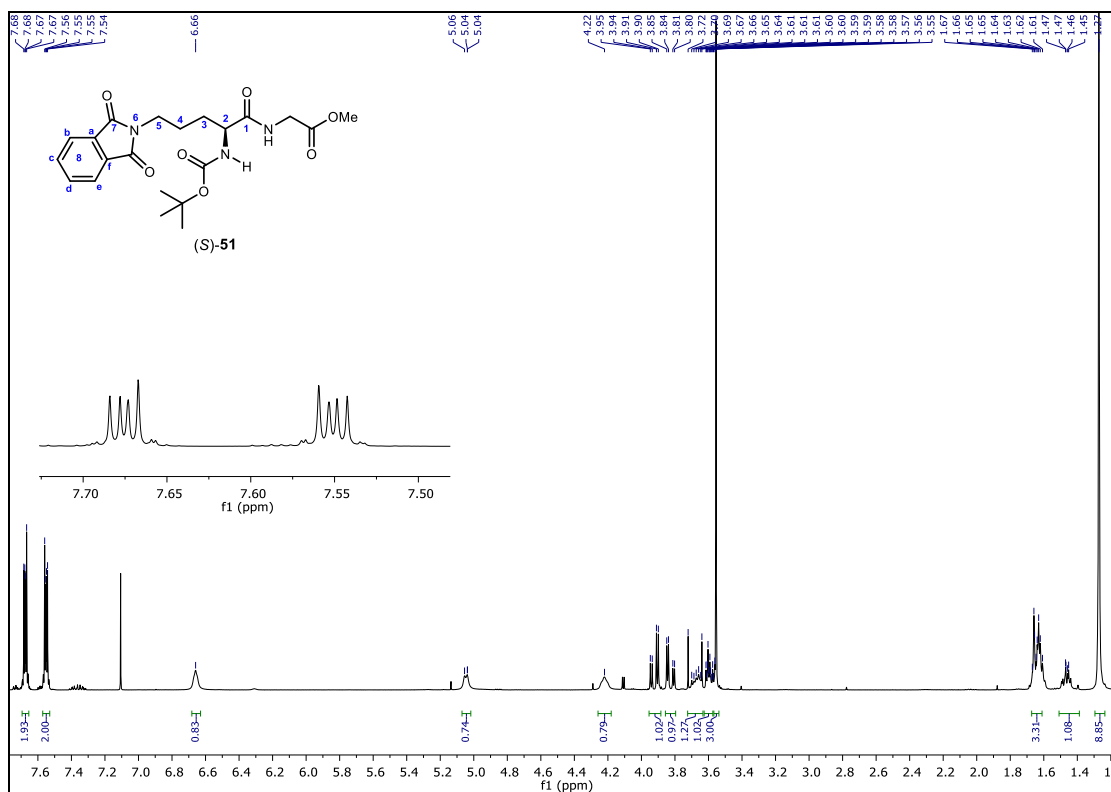
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) y ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para (S)-47.



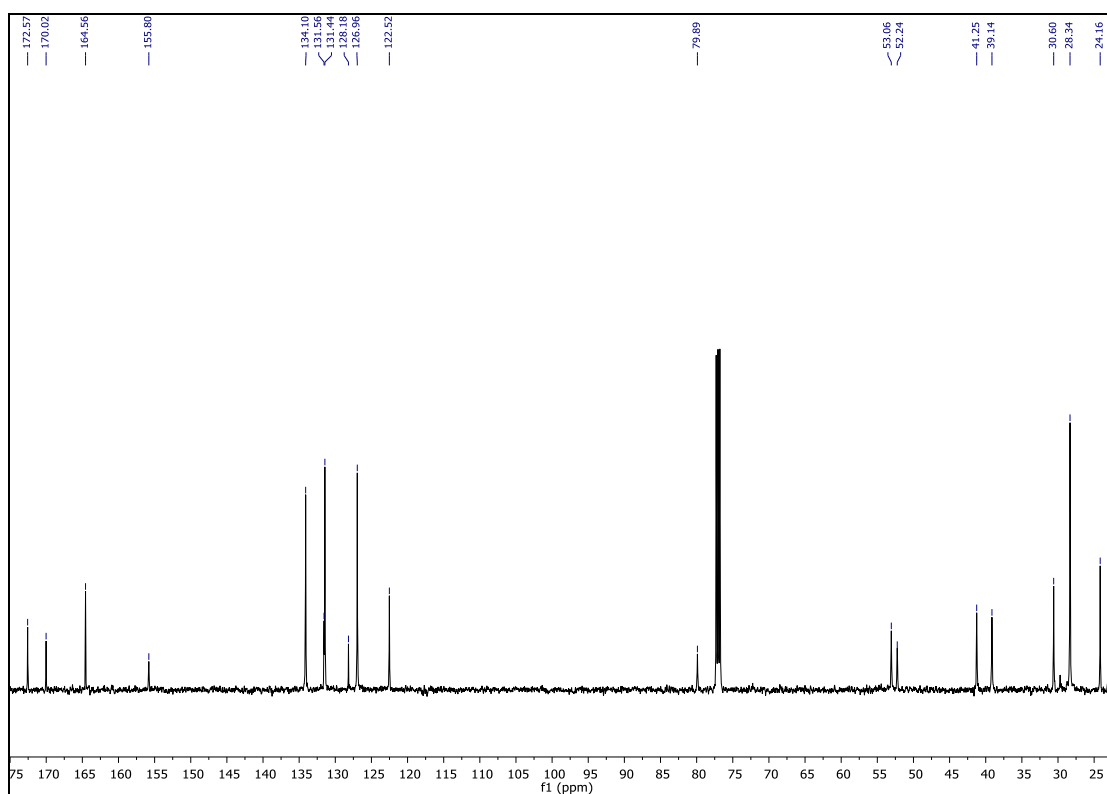
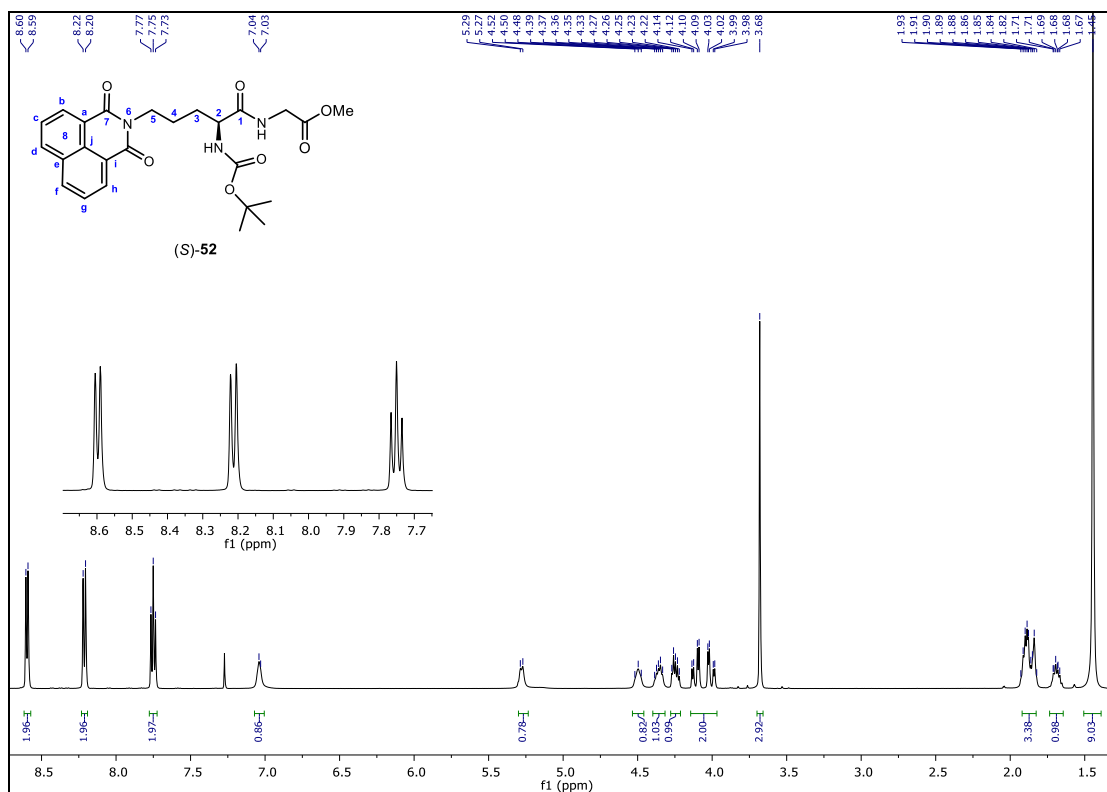
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, MeOD) y ^{13}C (125 MHz, MeOD) para (S)-48.



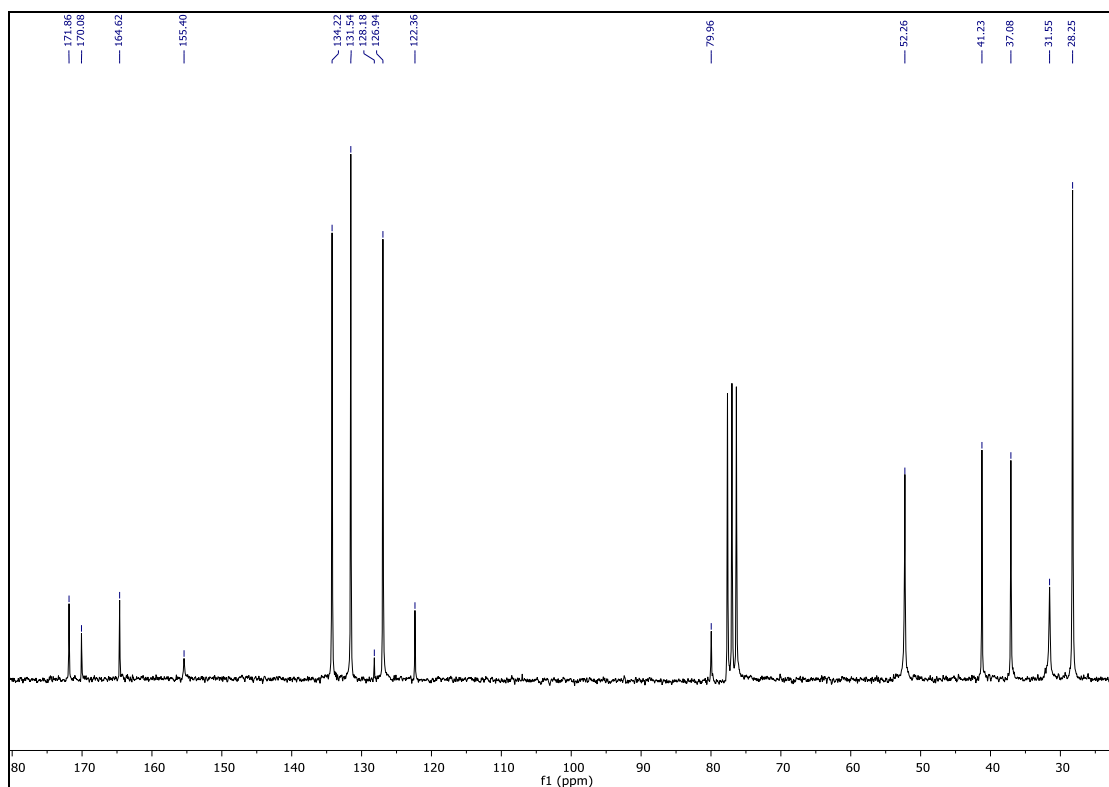
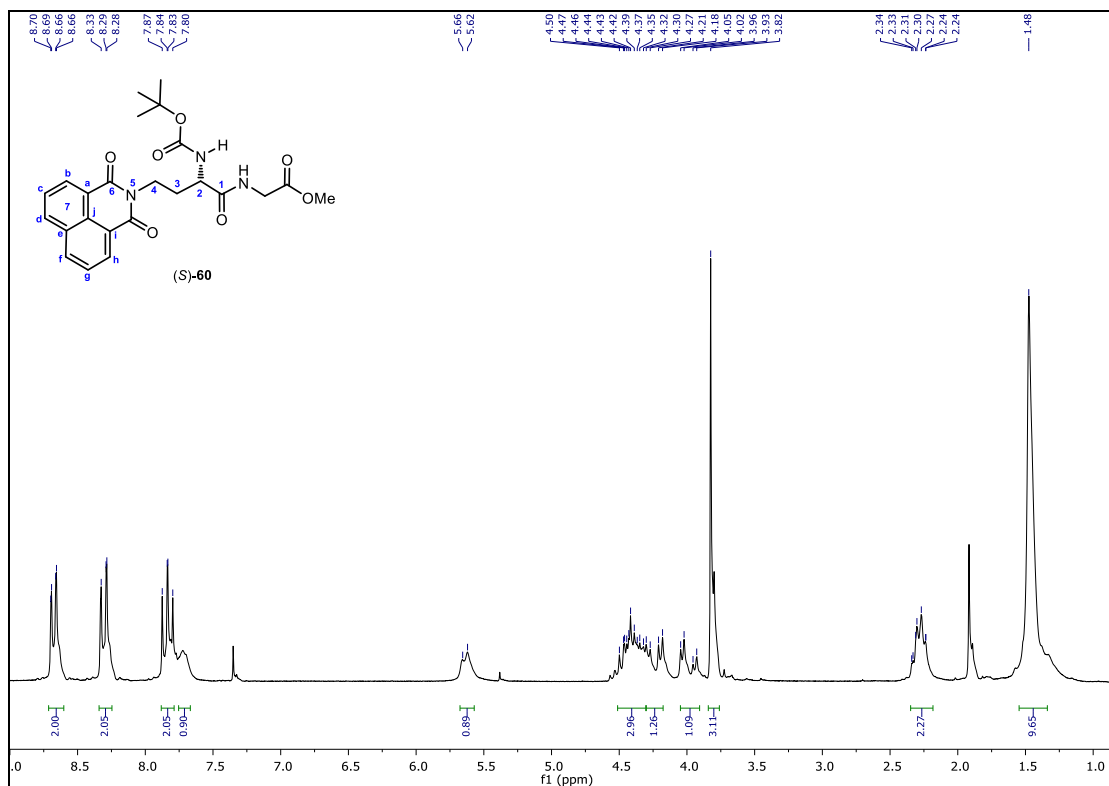
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) y ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) para **46**•HCl.



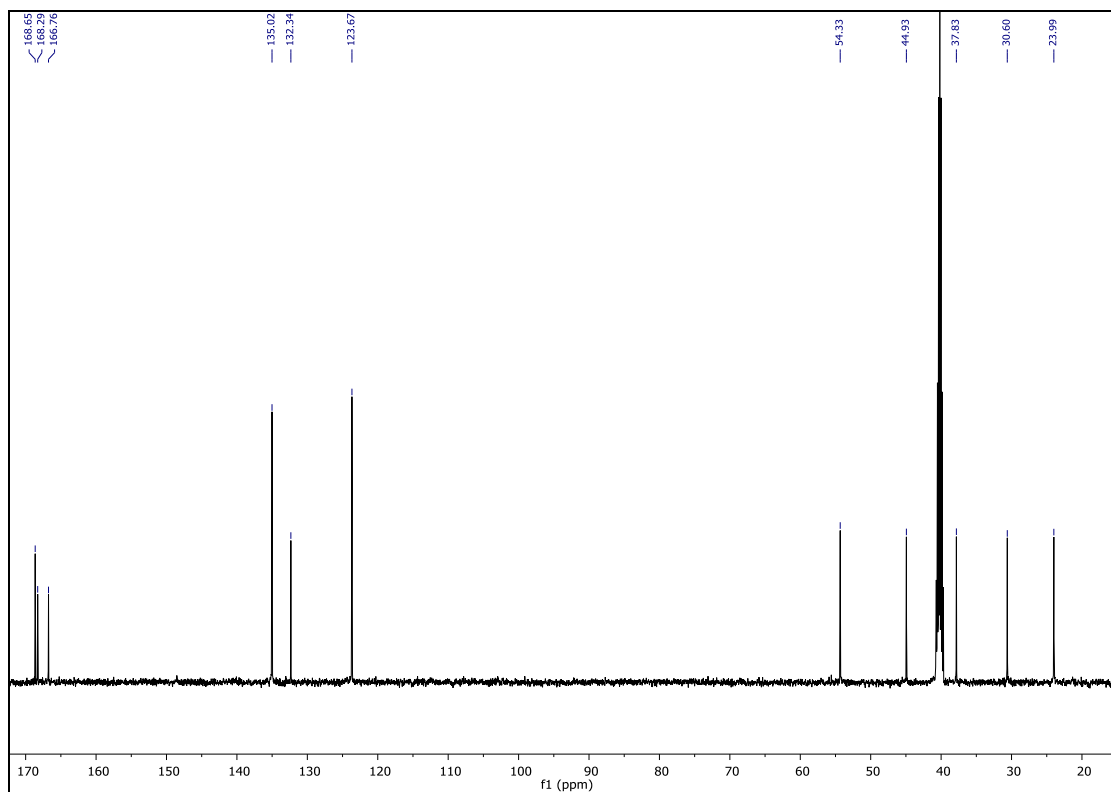
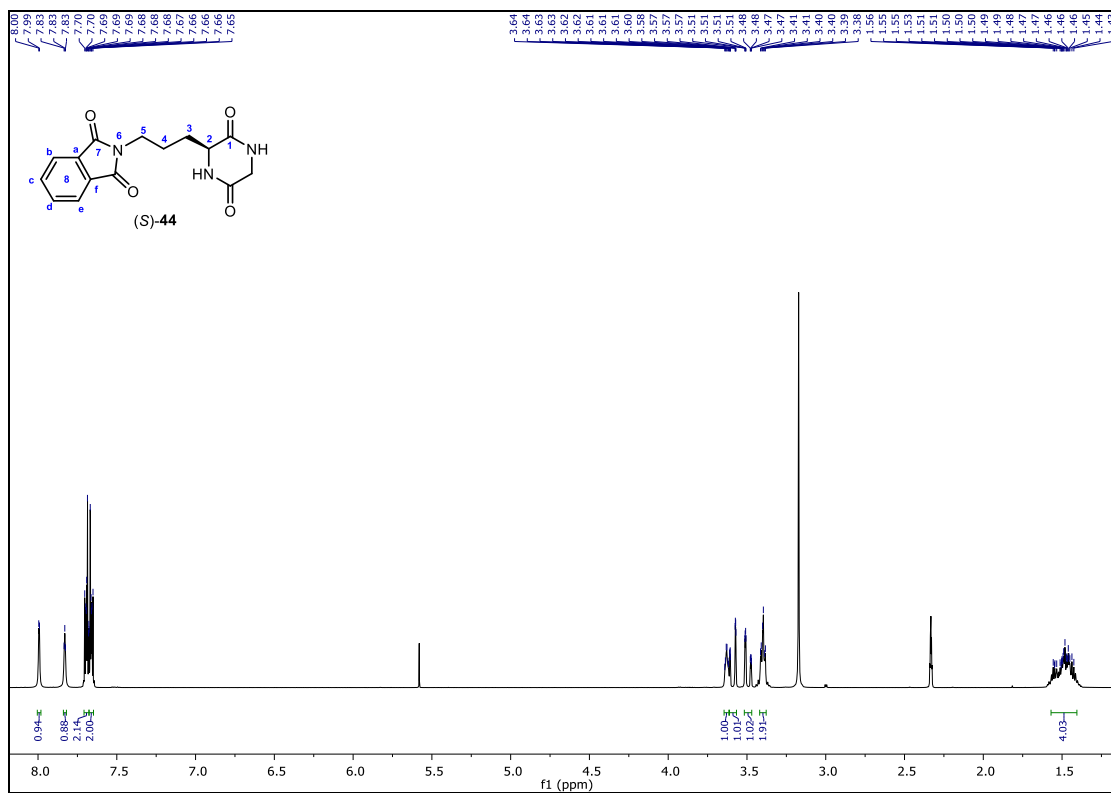
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) y ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para (S)-51.



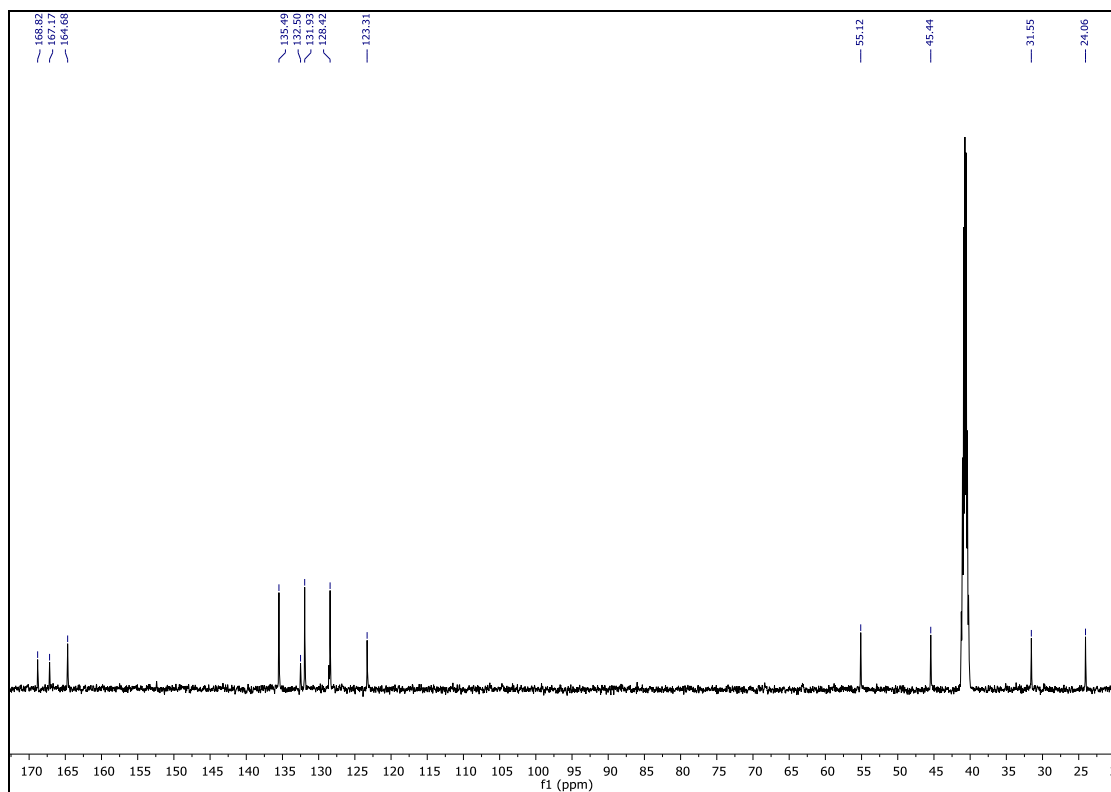
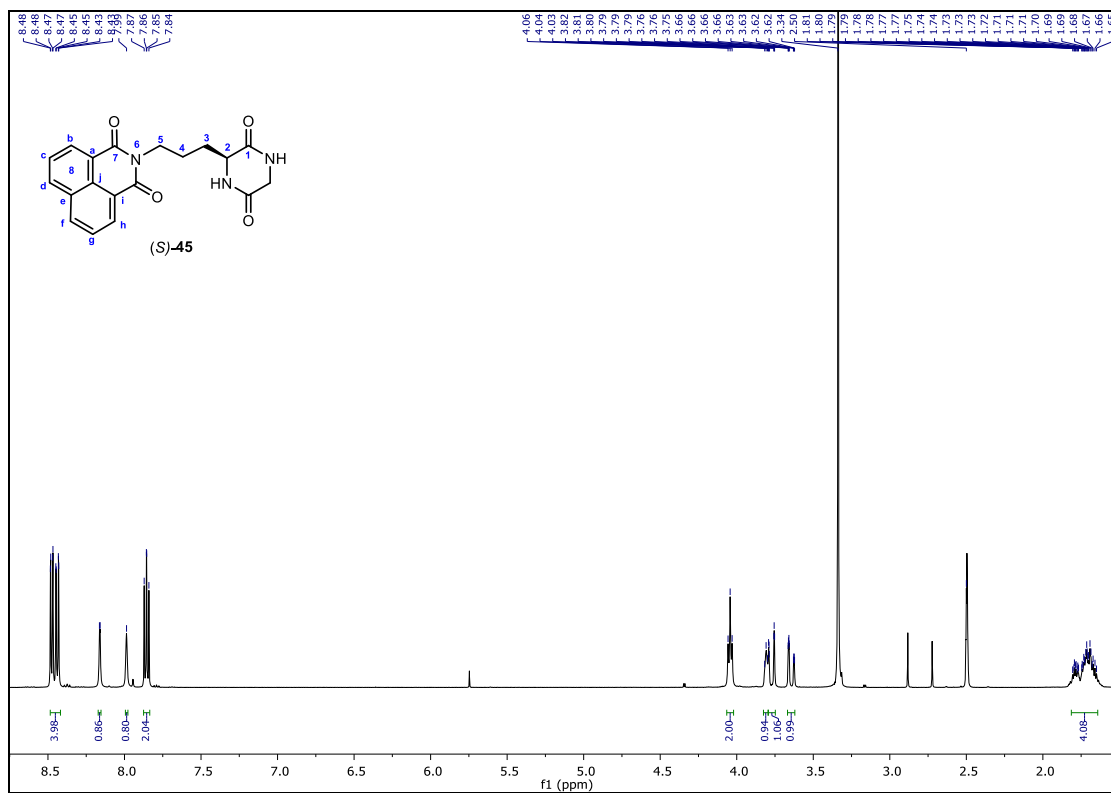
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) y ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para (S)-52.



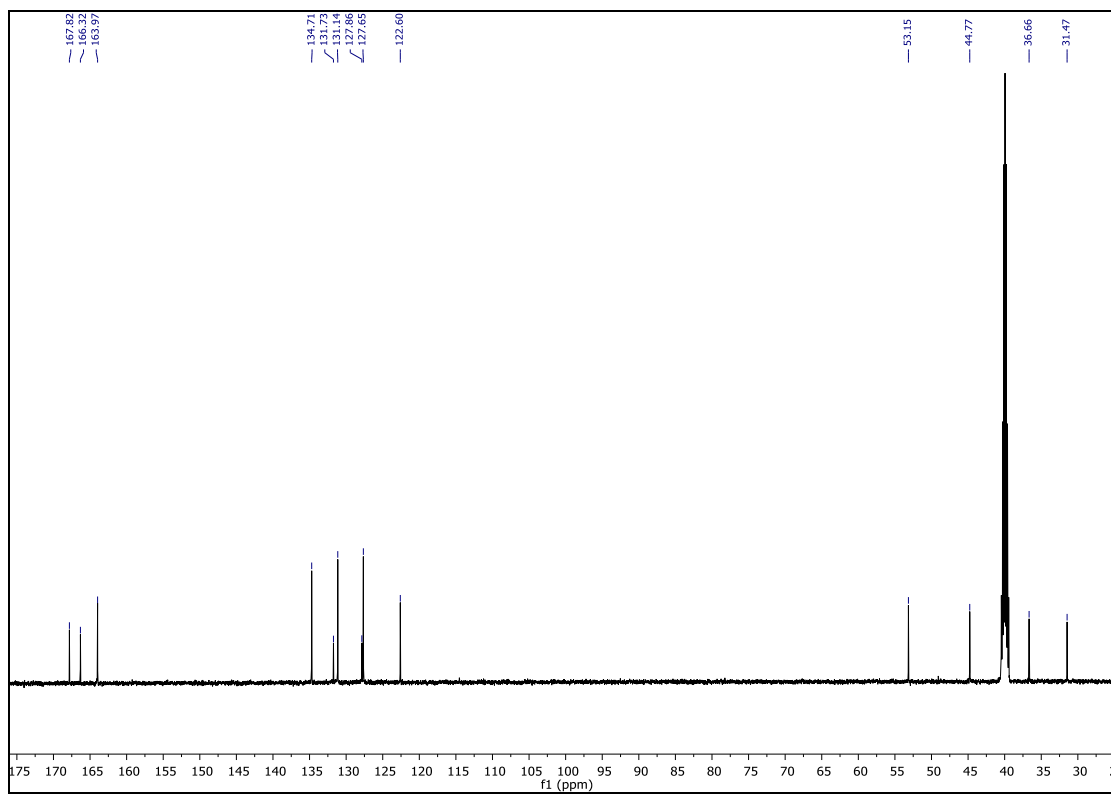
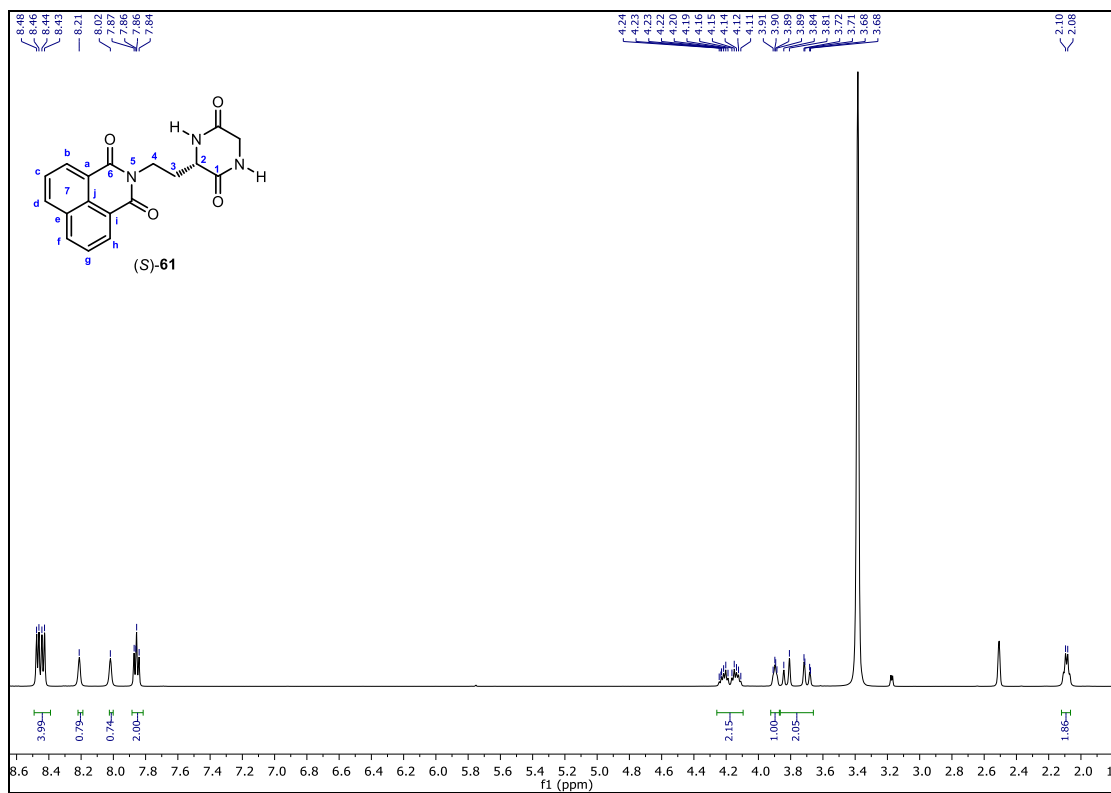
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) y ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) para (S)-60.



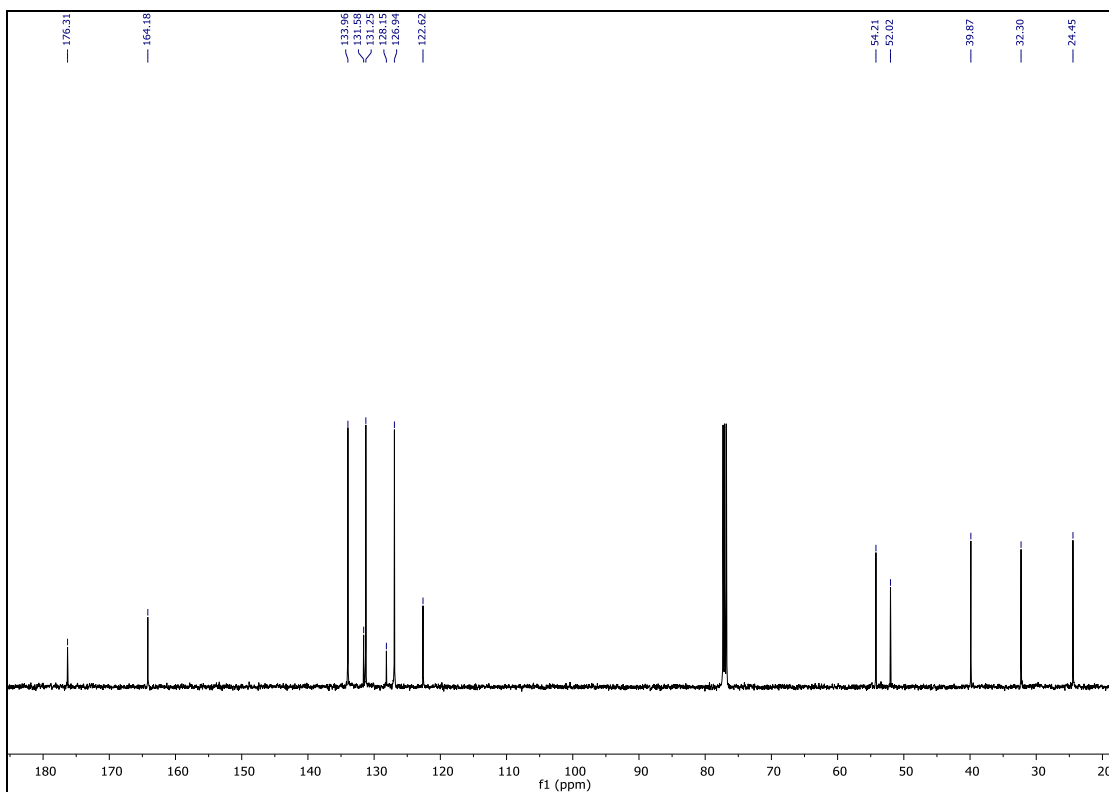
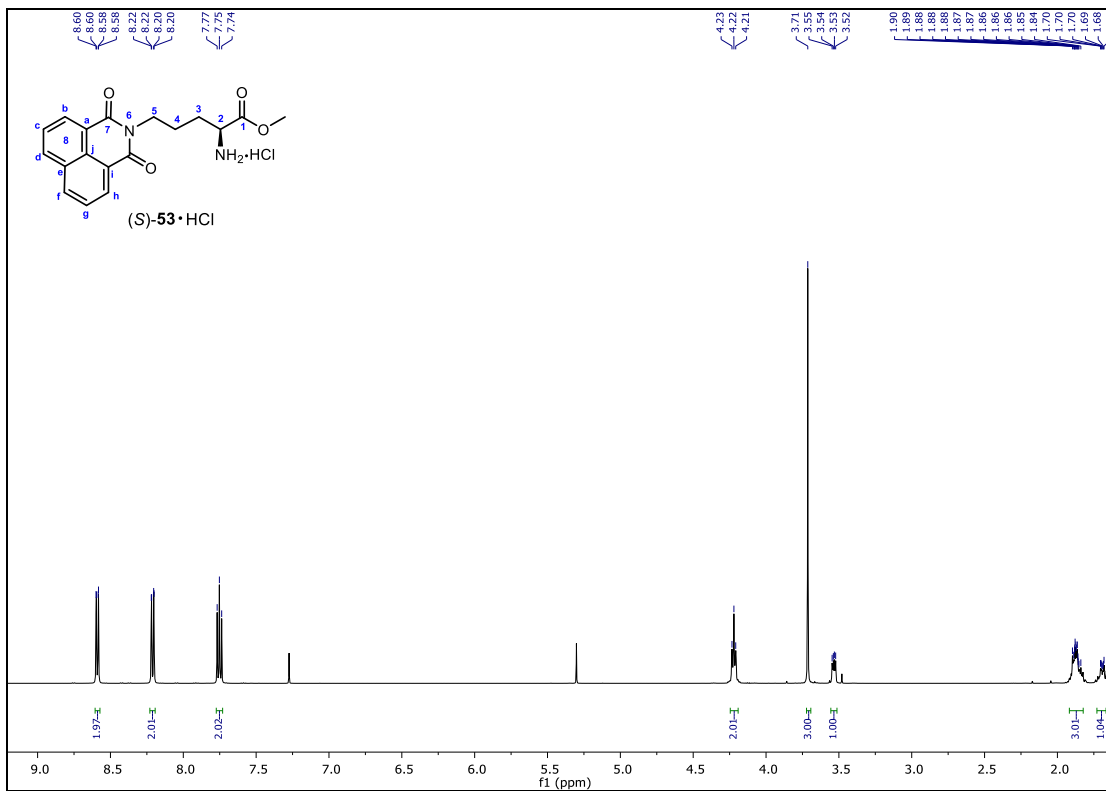
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) y ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) para (S)-44.



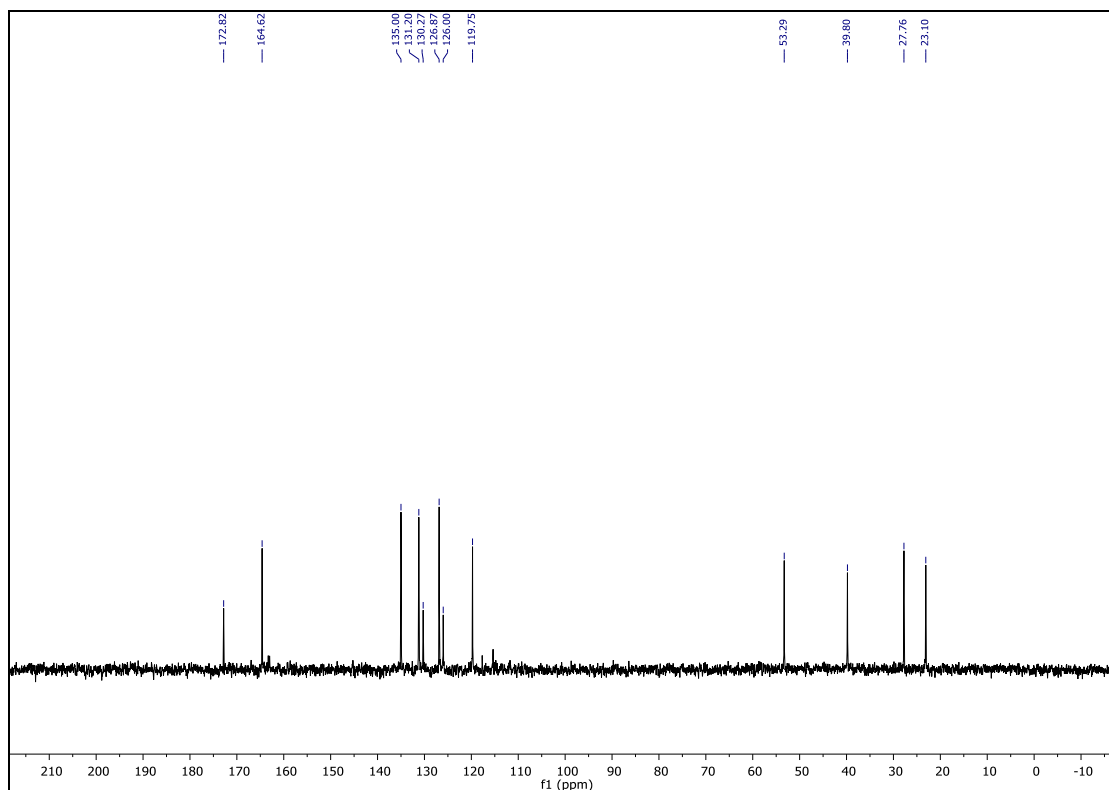
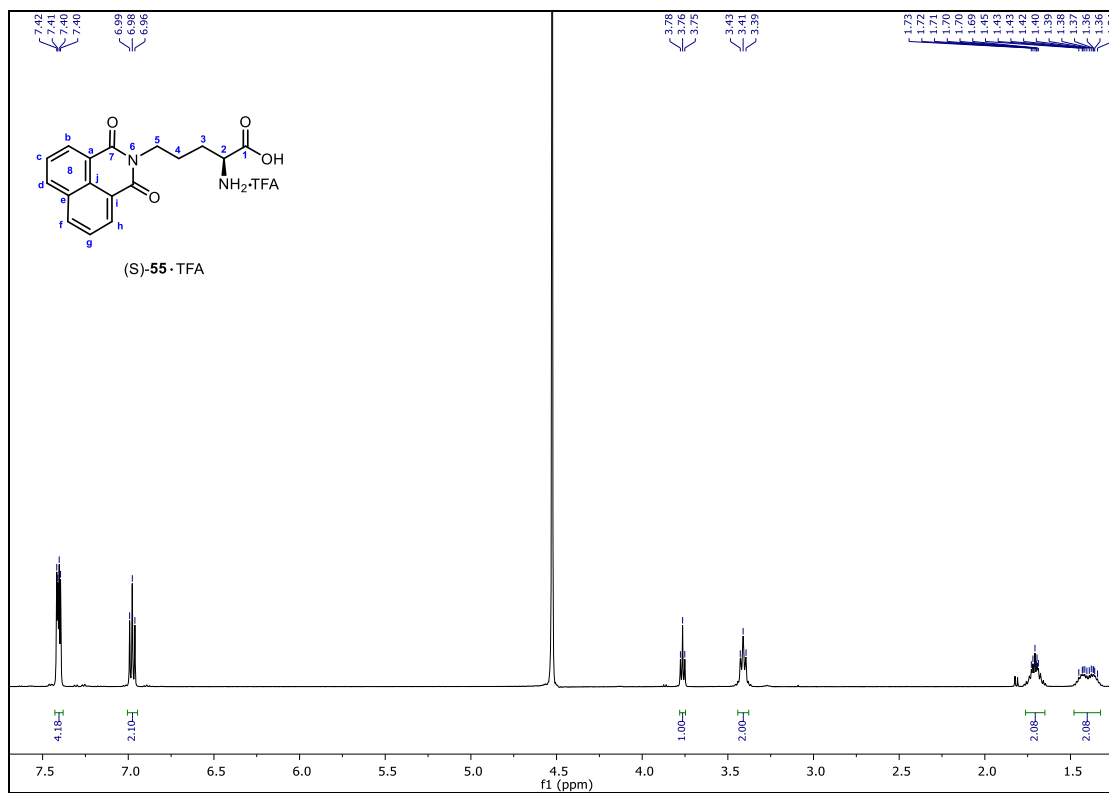
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) y ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) para (S)-45



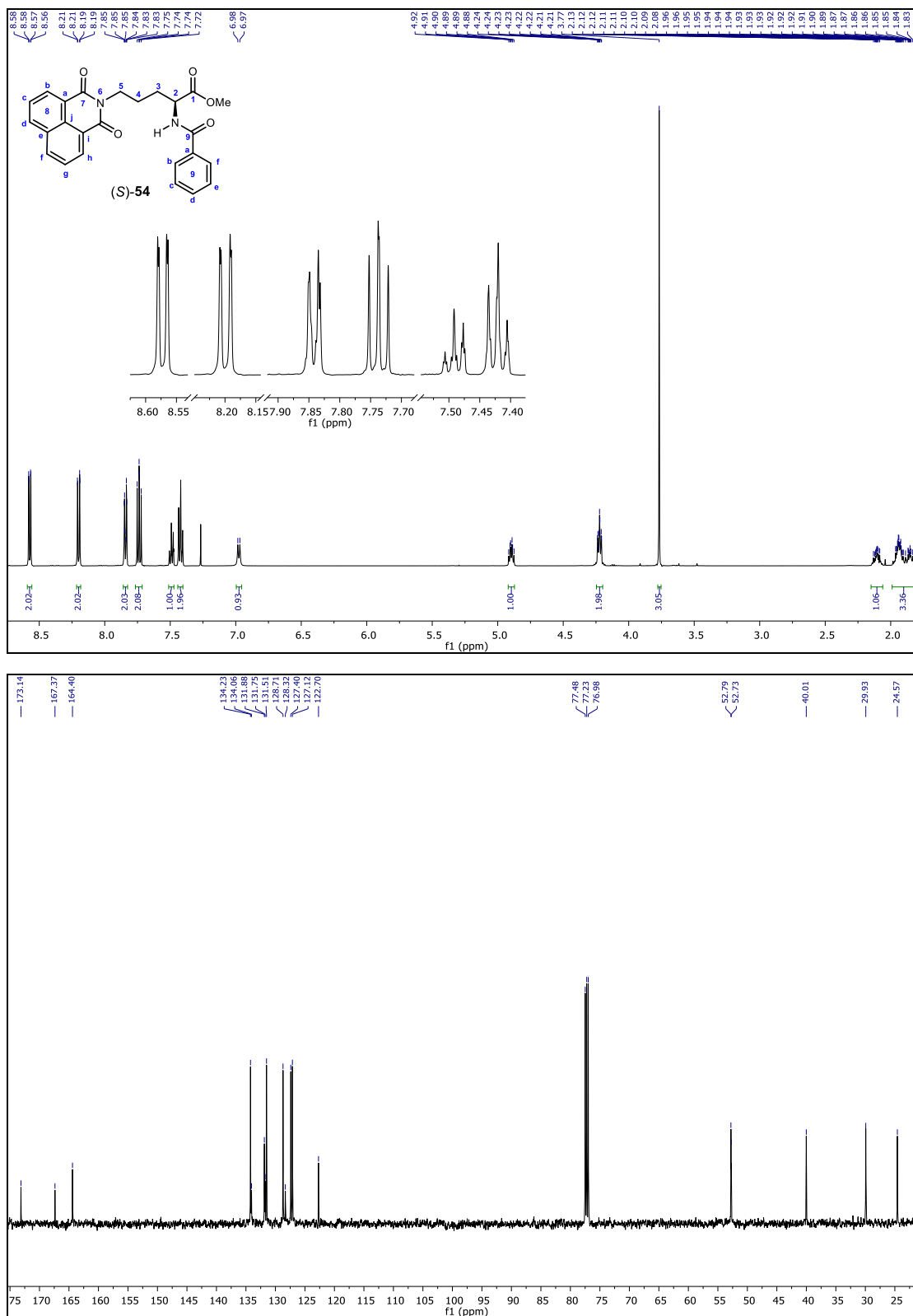
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) y ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) para (S)-61.



Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) y ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para (S)-53·HCl.



Espectro de RMN ¹H (500 MHz, D₂O) y ¹³C (125 MHz, D₂O) para (S)-55-TFA.



Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) y ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para (S)-54.