



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

***“Obtención de  $\beta$ -aminoácidos a partir de  
Reacciones de adición tipo Michael en ausencia de  
disolvente”***

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA**

PRESENTA:

**Alexa Berenice Arroyo Colin**

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jaime Escalante García

CUERNAVACA, MORELOS

2022

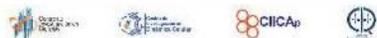


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Control Escolar de Licenciatura



### VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaría Ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

P r e s e n t e .

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó la C. **ARROYO COLÍN ALEXA BERENICE** con número de matrícula **20164000259** cuyo título es:

“Obtención de  $\beta$ -aminoácidos a partir de Reacciones de adición tipo Michael en ausencia de disolvente”

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA**.

Cuernavaca, Mor a 31 de mayo de 2022

Atentamente  
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

**DRA. MA. YOLANDA RIOS GÓMEZ**  
**DR. IVÁN OMAR ROMERO ESTUDILLO**  
**DR. JAIME ESCALANTE GARCÍA**  
**DRA. CAROLINA GODOY ALCÁNTAR**  
**DR. JOSÉ LUIS VIVEROS CEBALLOS**

**PRESIDENTE**  
**SECRETARIO**  
**VOCAL**  
**PRIMER SUPLENTE**  
**SEGUNDO SUPLENTE**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**JAIME ESCALANTE GARCIA | Fecha:2022-05-31 10:19:12 | Firmante**

h0b8G71GOHM2XqLk8N8bRxiSiHh11XO95xOPdMfjO0r3c/r9/AN65Yy1h28U97Y2RFdxV2LXyg35MTGPXB31rObgPw+cSBh9o0KLAS29g/ZM4JXP03ycYK5WY9ofgHMJqK4q+vIEktrPZC3KqORHZ5ATmvGm9ptR/SB1O9TbEiTG1EKQx.JWSJfwY13w0r/2G9Bs99n5bSpFK4zWmmv678BDv6EA+Zs0fo82tp8r5zxSKKHw6kvKU1YlvrNr0hL3OlwBlxkLaM1GlX9E3NEI4dbVuaikhqRWHjgqFqylraNOj3eX37/LTm9WprBvqVgmidt0e5xqaGNRfN7Gw==

**MA. YOLANDA RIOS GOMEZ | Fecha:2022-05-31 10:39:42 | Firmante**

FcZjAKnG4Yp9fpQ56LukBvnAHmlGnc6pChSLXxf+OeURRVXKm7fuMxLumyLO0luMr2GFQ4Gc/LM4zoozPp+da2dl5F34eSV9G97hyzw9WaeBj+svRx111hpy5/WtBCGhB07LwmoHTzQgacnwx1yzEICXUvU2PIkQsotKYVxzDBGGI6darfltv+Yd/l/q7i3si1cAkY9FIRDSTkIOTK5s4LnW08R/Jn0qgfZb6LotLAvOgpr4fdgrdWk5j2tN6EO5y+RST97HP+VfBLWDi9OY91+ll/L0xQg91DQjkWYNkUVQ6R3iu6LZ0VFWJlrA55sJFGBJtevxozNWHjeqiA==

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2022-05-31 11:10:49 | Firmante**

V5bHyyVgdp8f/96fcrGoKJLznwdWZfBqCXIYwxW1i7HIef6+xIBUQZu4+cUglpWIOQoXxhKfBZ4b7ahAuSudBuluYZlqB0cFU1is6yNofHZ3XHwT6dWC2HCQiP2Ga5V2b1tGM+0Oi3qZCzN6TdcT0hUGP+v6Msm7b/GcAm7/2vo+B/SF7Yef+6YyHfxu8IFuugFjQcmOwE1Z3SFHxZ3fjITgWcG5PAg2ZNUZnZat0tJCuflI5Azm3lhUTh9lZgHxjy0HIA1UDpvDm/Gt/BhTFqmbQuMrOY9OKeF9DMgmP85TsezcbSXM2TOYxbQABSGYSoma5TIYMqrGacyLA==

**CAROLINA GODOY ALCANTAR | Fecha:2022-05-31 12:06:47 | Firmante**

P99D1oM/o1aTjDcq5LkjbkSfZrBjC4psYgyFV5YInmfFan8igS/WUYyyHpLDQ/ohsv8I3sFoGPXctJ/CbPbBtJyNs8+EsSL6rWKKy3x2FGAMq6ZxP3BsmrTzji2wyNmJIXyKEylZ02fAfAdXSn1kbiixVDR/eETJjigq3+u7mXkBS6cy2Q30SSRDWBjCAEzSLH8TJUzaxELao5DwL9MeAPmZTEblDsqsqyYpTmQv6sLaVerQZHGQwiEx0ne5IU4AxxQcvVY3QFycf7Y8T8fjALJAYWE0Vfx/a6Y1e9d9paPKIB8NeNzllBhTKMxROGL3KNbSuFBmCTWuC1Npg==

**JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2022-05-31 12:42:59 | Firmante**

uAchmooW2xqiMvmk0OExWqoZbpah4+Z0kxoDNCX8oakvDsHwhy5oWdWQ6PDL5wa6VwpKR6864WQ2gE4Nuzy4OkwCEotHNej4Iw379+X1B9aekF1VdWkKcmt4N189lk0Z7hmfYWIZvR/bG5GKY5ultQKGVTCwe+U1q1qEWZbTCijKP1if4jp/F59ZerbvWRIR8iLK5yTO3ZAOPWQR6U5J9CR0hL52/4nLJvJd1xW0tMejAyo55zIMfwZa0kzStFWkrCPFxKkMhw8CCkM9b89kBDYcmy2kklUxir+uN1r32sUV4XnXcglqgCHvoEvHa0DerZyl7yiVH9I6/kAORaLw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



4Fvryiecn

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/b3LB7i45b5iRCUIU9cXPylS7bzdZv6w>



## DEDICATORIAS

En primer lugar, a Dios, por hacerme ver en cada paso que no estoy sola, por darme la fuerza y entendimiento para tomar las decisiones que hasta el día de hoy han definido mi camino y por ponerme en la vida a las personas correctas que comparten su amor, enseñanzas y vivencias que me hacen crecer día a día.

A mi mami Lety, por ser la mujer que más admiro, por celebrarme cada pequeño o gran logro, por ser mi ejemplo de entereza, fortaleza y valentía, por hacerme ver que todo en la vida es posible con mucho esfuerzo y dedicación, por creer en mi y ser mi fan, por cada regaño, consejo y cada peso que ha invertido en mi para ser la persona que tanto deseo. Te amo tanto y me siento la más afortunada y orgullosa de ser tu hija, no tienes idea de lo agradecida que estoy por todo lo que haz hecho por mi, espero llegue el día en que te pueda devolver al menos una pequeña parte de tanto.

A mi hermano Alexis, por ser mi compañero de vida en los malos y buenos momentos, por hacerme reír, llorar y no dejarme sola. Te amo porque eres tan auténtico y el más inteligente de los dos.

A mi abuelita Celia, por ser la base de lo que me ha forjado, por ser la mujer más luchona y entregada a los demás, por ser mi segunda mami y confidente. Te amo porque, aunque no debías nos brindaste tu amor y protección cuando más lo necesitábamos, no tengo palabras para agradecerte, por tanto.

A mi Armandito, por decidir compartir conmigo su amor, por acompañarme en los mejores momentos de mi vida, pero mejor aún en los más difíciles, por ser una persona que se preocupa por los demás y por estar ahí siempre. Te amo porque me inspiras a seguir creciendo, porque me retas y me motivas a ir por más, deseo que sigamos creciendo juntos, pues yo soy la más orgullosa de estar contigo.

# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime Escalante, por recibirme de la mejor manera en su grupo de investigación, por su apoyo y asesoría, por sus consejos y palabras de aliento, por compartirme sus enseñanzas y tenerme la paciencia. Gracias por su ejemplo y por motivarnos a crecer y aprender cada día más.

A la Dra. Carolina Godoy, por acompañarme a lo largo de la carrera como mi tutora, por su motivación, por sus palabras de apoyo y consejos. Gracias por preocuparse genuinamente por mi.

A mi comité, por brindarme su tiempo en cada etapa del proceso, por sus opiniones, observaciones y recomendaciones:

Dra. Carolina Godoy Alcántar

Dra. Ma. Yolanda Ríos Gómez

Dr. Iván Romero Estudillo

Dr. Jaime Escalante García

Dr. José Luis Viveros Ceballos

Al CONACyT, por la beca otorgada (No. 12633) durante el periodo de la realización de este proyecto.

Al personal técnico y administrativo del CIQ por hacer más fácil mi recorrido por la licenciatura y el desarrollo del proyecto.

A mi mami Lety, por brindarme su amor y por cada uno de los esfuerzos que ha hecho por mi en todo este camino, por aconsejarme y darme ánimos para no rendirme y dar ese extra en cada paso que doy.

A mi hermano, por su apoyo incondicional, por su cariño y compañía en cada momento de mi vida.

A mi abuelita Celia y a mi hermosa familia, por ser mi lugar seguro, por apoyarme en cada decisión y ser mi respaldo siempre. Gracias por ser y estar.

A mi Armandito y a la familia Román-Fernández, por brindarme su cariño sincero, por motivarme y apoyarme en cada decisión. Gracias por permitirme compartir con ustedes cada momento especial y también los momentos difíciles, por recibirme en su familia como una hija más.

A mis santas, Brenda y Jenni, por acompañarme en cada momento de este camino, por ser mis cómplices, por estar ahí para mí cuando más lo necesito. Gracias por brindarme su amor y amistad sincera, las amo y estoy orgullosa de ustedes.

A mis compañeros de generación, pero especialmente al *team* orgánicos: Carelly, Charly, Iván, Israel, Kevin y Ulises, por el gran trabajo en equipo que hicimos y porque las risas nunca faltaron.

A mis compañeros del Lab-219, Dani, Grecia, Johny, Lety y Mitzi, por su apoyo incondicional, por celebrarme y por animarme a creer en mí misma, por ser ejemplo de dedicación e inteligencia. Gracias por todas sus enseñanzas, los admiro mucho.

El presente proyecto se llevó a cabo en el Laboratorio de Síntesis Asimétrica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección del Dr. Jaime Escalante García, con apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través del proyecto Exp. 12633.

## Resumen

La química orgánica por mucho tiempo se definió como el diseño racional de nuevos compuestos con el objetivo de resolver necesidades de la época, sin tomar mayor cuidado en los métodos o sustancias que se utilizaban en el proceso.

Sin embargo, a partir de los años 90's con la concientización del cambio climático se crea el concepto de *Química Verde* y se postularon 12 principios por Paul Anastas, provocando la necesidad de concientizar los procesos químicos.

Antes del concepto de *Química Verde*, los químicos habían valorado el éxito de una reacción o proceso utilizando casi exclusivamente el concepto de *rendimiento*, posteriormente un avance significativo para cuantificar los residuos químicos fue el concepto de *economía atómica*.<sup>1</sup>

Actualmente son más los aspectos que califican una síntesis eficaz tales como la creación de procesos que involucran transformaciones eficientes en poco tiempo, con pocos recursos y un mínimo impacto al medio ambiente,<sup>1</sup> lo anterior puede implicar procesos libres de disolventes, empleo de fuentes alternas de energía, reacciones asistidas y uso de catalizadores. Dicha filosofía se ha implementado en muchas investigaciones; sin embargo, el estudio de adiciones de Michael en estas condiciones es un área poco explorada y cuyos procesos siguen en etapas de comprensión y desarrollo.

La adición de Michael es versátil para el acoplamiento eficiente de olefinas pobres en electrones con una amplia gama de nucleófilos. Estas adiciones son una estrategia de síntesis para prometedoras aplicaciones en tecnologías emergentes que incluyen productos biomédicos y farmacéuticos, entre otros.

La adición de Michael se ha planteado como uno de los mecanismos favoritos para la obtención de  $\beta$ -aminoácidos por lo que su innovación y optimización es un área de estudio en crecimiento.

Los  $\beta$ -aminoácidos resultan de gran interés para los químicos pues son precursores de grandes moléculas con actividad biológica importante y que inclusive ya se encuentran en el mercado, como las  $\beta$ -lactamas y derivados, los cuales fungen como importantes antibióticos. El interés en estos aminoácidos ha tomado gran relevancia pues se ha observado que las estructuras peptídicas de  $\beta$ -aminoácidos son potenciales peptidomiméticos en interacciones proteína-péptido como lo hacen sus análogos los  $\alpha$ -péptidos, además los  $\beta$ -péptidos forman estructuras secundarias similares a los  $\alpha$ -aminoácidos, pero también estructuras secundarias únicas que no se ven en sus análogos estructurales. Dichas estructuras secundarias arrojan un sinfín de aplicaciones biológicas posibles.

En este trabajo, se presenta el estudio de la adición de Michael para la obtención de  $\beta$ -aminoácidos con un enfoque dirigido a la química verde. Se diseñó un método de síntesis enfocado en la reducción del gasto energético, el cual genera un impacto considerable a nuestro medio ambiente. Dicha reacción, se propuso en condiciones *solvent-free* asistida por radiación de microondas y el uso de DBU como catalizador.

# Índice

<b>Sección 1: Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Sección 2: Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
2.1 Aminoácidos.....	4
2.2 Enlace Peptídico.....	7
2.3 $\beta$ -Aminoácidos.....	8
2.4 $\beta$ -Aminoácidos. Propiedades y aplicaciones que cautivan.....	11
2.5 Síntesis de $\beta$ -aminoácidos.....	14
2.6 Adición de Michael.....	17
2.7. Química Verde.....	19
2.8 Reacciones asistidas por Microondas.....	21
2.9 Catálisis: DBU.....	23
<b>Sección 3: Justificación.....</b>	<b>24</b>
<b>Sección 4: Objetivos.....</b>	<b>25</b>
4.1 Objetivo General.....	25
4.2 Objetivos Específicos.....	25
<b>Sección 5: Metodología.....</b>	<b>26</b>
5.1 Proceso Experimental.....	26
5.1.1 Selección de compuestos de estudio.....	26
5.1.2 Mecanismo de Reacción.....	28
5.2 Proceso de Caracterización.....	30
5.2.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	30
5.2.2 Espectrometría de Masas de Alta Resolución.....	32
<b>Sección 6: Resultados y discusión.....</b>	<b>35</b>
6.1 Adición de bencilamina a acrilato de metilo.....	35
6.2 Adición de bencilamina a metacrilato de metilo.....	41
6.3 Adición de bencilamina a 2-fenilacrilato de etilo.....	44
6.4 Adición de bencilamina a crotonato de metilo.....	47
6.5 Adición de bencilamina a cinamato de metilo y ter-Butilo.....	50
6.6 Adición de bencilamina a 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de metilo.....	55
6.7 Adición de bencilamina a 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de ter-butilo.....	60

6.8 Adición de bencilamina a 2-eno-3-(metoxifenil)propanoato de metilo (7) y de ter-butilo (8) .....	63
<b>Sección 8: Conclusiones .....</b>	<b>71</b>
<b>Sección 9: Perspectivas .....</b>	<b>76</b>
<b>Sección 7: Caracterización de compuestos.....</b>	<b>73</b>
<b>Sección 8: Bibliografía.....</b>	<b>77</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Clasificación estructural de los $\beta$ -aminoácidos.....	1
<b>Figura 2:</b> (a) $\beta$ -Alanina, (b) ácido-(R)-(+)-pantoténico. ....	2
<b>Figura 3:</b> Estructura general de los aminoácidos.....	6
<b>Figura 4:</b> Estructura general de $\beta$ -aminoácidos.....	8
<b>Figura 5:</b> (a) Ácido (R)-2-metil-3-aminopropionico (b) Criptoficina, potente antitumoral. (c) (R)- $\beta$ -(3-4-dihidroxifenil)- $\beta$ -alanina. ....	9
<b>Figura 6:</b> Estructura Paclitaxel (Taxol®). (a) (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina..	11
<b>Figura 7:</b> (a) Apstatina (b) Bestatina.....	12
<b>Figura 8:</b> El uso de $\beta$ -lactamas como bloques de construcción en la química orgánica.....	12
<b>Figura 9:</b> Estructura de la penicilinas y derivados con actividad antibiótica. ....	13
<b>Figura 10:</b> Síntesis de $\beta$ -aminoácidos. <b>A.</b> Adición de Michael, <b>B.</b> Aminación reductiva, <b>C.</b> Rearreglos (Curtius o Hofmann), <b>D.</b> Apertura de anillos $\beta$ - lactámicos, <b>E.</b> Reacción de Mannich, <b>F.</b> Adición de enolatos a ter-butansulfinil iminas, <b>G.</b> Cicloadiciones, <b>H.</b> Condensación de Knoevenagel modificada, <b>I.</b> Amido metilación, <b>J.</b> Oxidación, <b>K.</b> Hidrogenación del ácido aminoacrilico, <b>L.</b> Homologación de Arndt-Eistert, <b>M.</b> Hidrólisis de nitrilos, <b>N.</b> Reducción de nitrilos, <b>O.</b> Método de Juaristi.....	14
<b>Figura 11:</b> Los 12 principios de la Química Verde. ....	20
<b>Figura 12:</b> Estructura de DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).....	23
<b>Figura 13:</b> (1) Acrilato de metilo, (2) Metacrilato de metilo, (3) 2-fenilacrilato de etilo, (4) Crotonato de metilo, (5) Cinamato de Metilo, (6) Cinamato de ter-butilo, (7) 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de ter-butilo, (8) 2-eno-3(metoxifenil)propanoato de metilo, (9) 2-eno-3(metoxifenil)propanoato de ter-butilo.....	27
<b>Figura 14:</b> Izquierda; espines sin campo magnético inducido (organizados de manera aleatoria. Derecha: espines con campo magnético inducido (organizados en forma paralela o antiparalela).....	31
<b>Figura 15:</b> Formación del ion molecular después del bombardeo de electrones de alta energía dentro de la EM. ....	33
<b>Figura 16:</b> Esquema de un espectrometro de masas. ....	33
<b>Figura 17:</b> Eje de simetría C <sub>2</sub> en el compuesto (13). ....	38

## Índice de tablas

<b>Tabla 1:</b> Aminoácidos, composición y porcentaje de estos en las proteínas. ....	5
<b>Tabla 2:</b> Clasificación de los 20 aminoácidos esenciales según sus características electrónicas. ....	7
<b>Tabla 3:</b> Optimización de las condiciones de reacción de la Adición de Michael..	18
<b>Tabla 4:</b> Optimización de la descarboxilación del derivado <b>3e</b> del ácido malónico. ....	22
<b>Tabla 5:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a acrilato de metilo ( <b>1</b> ). ....	35
<b>Tabla 6:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a metacrilato de metilo ( <b>2</b> ). ....	41
<b>Tabla 7:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a 2-fenilacrilato de etilo ( <b>3</b> ).....	44
<b>Tabla 8:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a crotonato de metilo ( <b>4</b> ). ....	47
<b>Tabla 9:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a cinamato de metilo ( <b>5</b> ) / ter-Butilo ( <b>6</b> ).....	50
<b>Tabla 10:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a 2-eno-3-(nitrofenil) propanoato de metilo ( <b>a</b> ).....	55
<b>Tabla 11:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a 2-eno-3-(nitrofenil) propanoato de ter-butilo ( <b>7</b> ).....	60
<b>Tabla 12:</b> Adición de bencilamina ( <b>10</b> ) a 2-eno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo ( <b>8</b> )/ter-butilo ( <b>9</b> ). ....	63

# Índice de esquemas

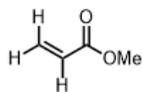
<b>Esquema 1:</b> Adición de bencilamina a sistemas $\alpha,\beta$ -insaturados.....	15
<b>Esquema 2:</b> Adiciones de Michael catalizadas por CaL-B. ....	16
<b>Esquema 3:</b> Adición de Michael. ....	17
<b>Esquema 4:</b> DBU, promotor de la adición de Michael. ....	23
<b>Esquema 5:</b> Ruta de síntesis para $\beta$ -aminoácidos. ....	25
<b>Esquema 6:</b> Mecanismo de reacción de la Adición de Michael.....	29
<b>Esquema 7:</b> Experimentos unidimensionales y bidimensionales dentro de la Resonancia Magnética Nuclear.....	32
<b>Esquema 8:</b> Mecanismo de reacción de la doble adición de Michael.....	40
<b>Esquema 9:</b> Mecanismo de adición 1,2.....	51

# Índice de espectros

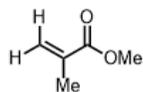
<b>Espectro 1:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 3-(bencilamino)propanoato de metilo (12).....	37
<b>Espectro 2:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 3-(bencilamino) propanoato de metilo (12).....	37
<b>Espectro 3:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del (bis)-3-(bencilamino) propanoato de metilo (13).....	38
<b>Espectro 4:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del (bis)-3-(bencilamino) propanoato de metilo (13).....	39
<b>Espectro 5:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo ( $\pm$ )-14.....	43
<b>Espectro 6:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-2-fenilpropanoato de etilo ( $\pm$ )-15.....	45
<b>Espectro 7:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-2-fenilpropanoato de etilo ( $\pm$ )-15.....	46
<b>Espectro 8:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)butanoato de metilo ( $\pm$ )-16.....	48
<b>Espectro 9:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino) butanoato de metilo ( $\pm$ )-16.....	49
<b>Espectro 10:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del N-bencilcinamida (18).....	52
<b>Espectro 11:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-fenilpropanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-19.....	53
<b>Espectro 12:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-fenilpropanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-19.....	54
<b>Espectro 13:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo ( $\pm$ )-(b).....	57
<b>Espectro 14:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo (b).....	58
<b>Espectro 15:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del N-bencil-3-(4-nitrofenil) acrilamida (22).....	59
<b>Espectro 16:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-20.....	61
<b>Espectro 17:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-20.....	62
<b>Espectro 18:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo ( $\pm$ )-21.....	64
<b>Espectro 19:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo ( $\pm$ )-21.....	65
<b>Espectro 20:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del N-bencil-3-(4-metoxifenil) acrilamida (22).....	66

<b>Espectro 21:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del N-bencil-3-(4-metoxifenil) acrilamida (22).....	67
<b>Espectro 22:</b> $^1\text{H}$ RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-23.....	68
<b>Espectro 23:</b> $^{13}\text{C}$ RMN (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-23.....	69

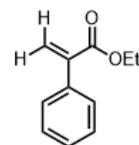
## Índice de compuestos



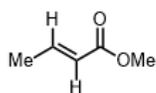
(1)



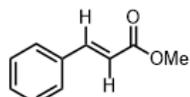
(2)



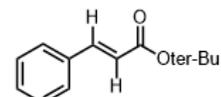
(3)



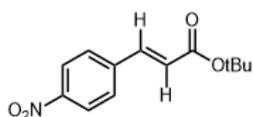
(4)



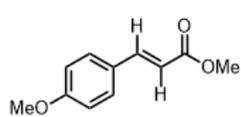
(5)



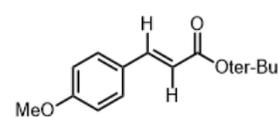
(6)



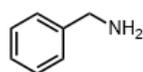
(7)



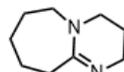
(8)



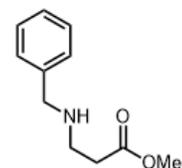
(9)



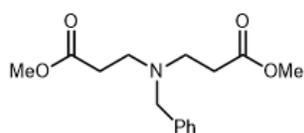
(10)



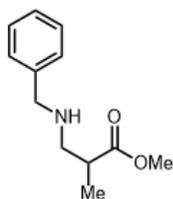
(11)



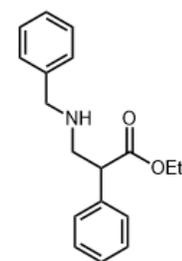
(12)



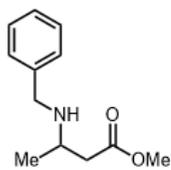
(13)



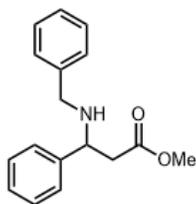
(±)-14



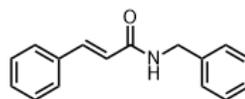
(±)-15



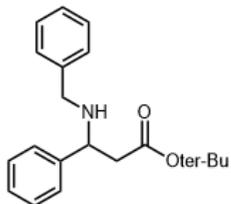
(±)-16



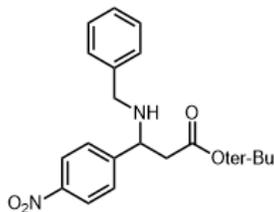
(±)17



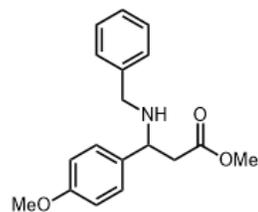
18



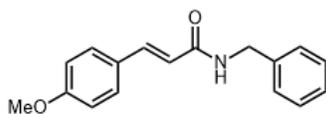
(±)19



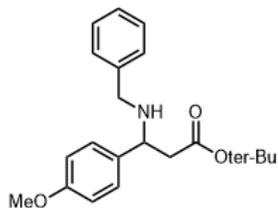
(±)-20



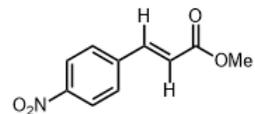
(±)-21



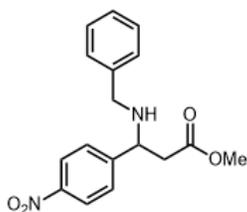
(22)



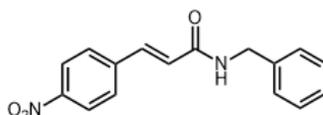
(±)-23



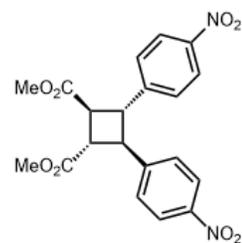
A



(±)-B



C

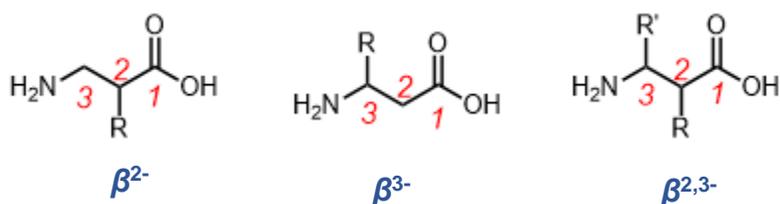


D

## Sección 1: Introducción

El desarrollo de nuevos compuestos a partir de la síntesis química tiene como objetivo la obtención de nuevas moléculas que prometan más y mejores beneficios para la humanidad, en áreas como la medicina y las nuevas tecnologías. Sin embargo, en los últimos años esta búsqueda no solo se centra en la obtención de compuestos novedosos, sino que también, buscan el desarrollo de procesos y rutas de síntesis, pero con un impacto menor a la naturaleza y con un gasto mínimo de recursos principalmente energéticos. Dicha concientización en el área de la química orgánica se hizo más formal en los años 1990's cuando surgen los 12 postulados de la Química Verde propuestos por Paul Anastas.<sup>2</sup>

Los  $\beta$ -aminoácidos son homólogos superiores de los  $\alpha$ -aminoácidos ya que también presentan un grupo amino y un grupo ácido carboxílico terminales. Sin embargo, en los  $\beta$ -derivados estos grupos se encuentran separados por dos átomos de carbono. De acuerdo con la clasificación propuesta por Seebach y colaboradores,<sup>3</sup> los  $\beta$ -aminoácidos se subdividen en  $\beta^2$ ,  $\beta^3$  y  $\beta^{2,3}$ -aminoácidos dependiendo de la posición del sustituyente en la cadena principal del ácido 3-aminocarboxílico (**Figura 1**).

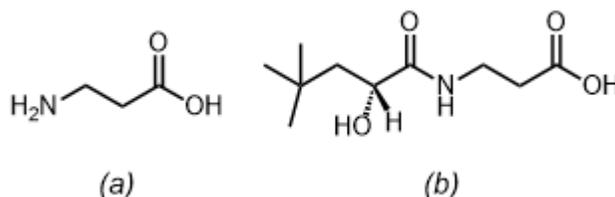


**Figura 1:** Clasificación estructural de los  $\beta$ -aminoácidos.

## INTRODUCCIÓN

Los  $\beta$ -aminoácidos han atraído notablemente la atención debido a sus potenciales aplicaciones biológicas y a que se han encontrado presentes en una gran variedad de productos en la naturaleza.<sup>4,5</sup>

El  $\beta$ -aminoácido más simple es el ácido  $\beta$ -aminopropionico ( $\beta$ -alanina, **Figura 2, a**), que no es un aminoácido proteinogénico, pero es un componente esencial en muchos compuestos relevantes y biológicamente activos, como la vitamina B<sub>3</sub> (el ácido pantoténico, **Figura 2, b**).<sup>6</sup>



**Figura 2:** (a)  $\beta$ -Alanina, (b) ácido-(R)-(+)-pantoténico.

Una característica que ha llamado mucho la atención de los  $\beta$ -aminoácidos es la capacidad de constituir estructuras interesantes. Por ejemplo, Seebach y colaboradores mencionan que el interés por el estudio de los  $\beta$ -péptidos se debe a las implicaciones para futuras perspectivas peptidomiméticas pues tienen una alta estabilidad biológica.<sup>3</sup>

La facilidad de los  $\beta$ -péptidos para adoptar estructuras secundarias bien definidas,<sup>7,8,9</sup> abre las puertas a un enorme margen para el diseño molecular y manipulación de los fenómenos de biorreconocimiento y el uso de  $\beta$ -aminoácidos representa un nuevo enfoque para el diseño molecular que puede ir desde pequeñas moléculas hasta grandes sistemas macromoleculares.<sup>3,9</sup>

La importancia de los  $\beta$ -aminoácidos y lo novedoso de implementar el concepto de *Química Verde* en importantes rutas de síntesis, son motivo para el desarrollo de este proyecto, el cual es un área de crecimiento y cuyos procesos siguen en etapas de comprensión y desarrollo.

## INTRODUCCIÓN

En este trabajo se muestran los resultados del estudio de la adición de Michael para la obtención de  $\beta$ -aminoácidos, adicionando bencilamina a diferentes sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, implementado la filosofía de la *Química Verde*. Se evaluó el efecto de diferentes condiciones, como: (a) Efectividad de la reacción en condiciones *solvent-free*; (b) Efectividad de la reacción al ser asistida por microondas; (c) Efectividad de la reacción en presencia y ausencia de catalizador (DBU) y (d) Efectividad de la reacción según las características estructurales de los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Estos análisis brindaron las bases para encontrar una metodología sustentable para las reacciones de adición tipo Michael y así mismo encontrar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los análogos  $\beta$ -aminoésteres, precursores de nuestras estructuras de interés, los  $\beta$ -aminoácidos.

## Sección 2: Antecedentes

### 2.1 Aminoácidos

A lo largo de muchos años, el secreto más importante que el ser humano ha intentado conocer y entender es, el origen de la vida. Para saber cómo se formó el primer organismo vivo es indispensable conocer el origen del Universo. En lo que a este tema se refiere, la ciencia ha avanzado a pasos agigantados, consiguiendo conocimiento a partir de investigaciones sobre nuestra galaxia, planetas, sistema solar, estrellas, meteoritos, etc., inclusive en este contexto también el humano se ha cuestionado la existencia de vida en otros planetas.

Gracias a todas las investigaciones que se han llevado a cabo en esta búsqueda de descubrir de dónde venimos, es que ahora podemos aseverar que los aminoácidos son moléculas primitivas que se han visto implicadas en el origen de la vida que hoy conocemos, puesto que, son los bloques de construcción de proteínas y enzimas, incluyendo ácidos nucleicos (ADN y ARN), carbohidratos y lípidos,<sup>10</sup> compuestos primordiales en un organismo vivo.<sup>11</sup> Las proteínas tienen algo especial pues son las ejecutores de las funciones celulares.<sup>10</sup>

En la naturaleza, los aminoácidos son bloques de construcción independientes y su información, función, metabolismo y síntesis se efectúa conforme al organismo en el que se encuentra,<sup>12</sup> en tal sentido los aminoácidos existentes probables son cientos o miles, los cuales van variando según la etapa de metabolización, incluyendo intermediarios hasta modificaciones estructurales que pueden ocurrir dentro de la ruta metabólica. Cada aminoácido tiene una función específica en la ruta metabólica, algunos de estos son utilizados en la farmacología como antibióticos.<sup>13</sup>

A pesar de que el número de aminoácidos posibles y funciones es grande (podría ir de cientos a miles), se ha reducido el número a 20 aminoácidos<sup>14</sup> (**Tabla 1**), que son los bloques primordiales para la vida, en particular para la catálisis enzimática y la codificación del ADN y ARN. Al menos un par de estos 20 aminoácidos son primordiales en estas funciones.

El primer aminoácido que se aisló fue la Glicina (Gly) de la gelatina, en 1820.<sup>15</sup>

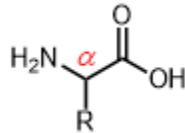
## ANTECEDENTES

**Tabla 1:** Aminoácidos, composición y porcentaje de estos en las proteínas.

<b>AMINOÁCIDOS ESENCIALES</b>					
<b>Nombre</b>	<b>Composición/ Ocurrencia en proteínas (%).</b>		<b>Nombre</b>	<b>Composición/ Ocurrencia en proteínas (%).</b>	
<i>Alanina (Ala, A)</i>	$C_3H_5NO$	8.3	<i>Leucina (Leu, L)</i>	$C_6H_{11}NO$	9.0
<i>Arginina (Arg, R)</i>	$C_6H_{12}N_4O$	5.7	<i>Lisina (Lys, K)</i>	$C_6H_{12}N_2O$	5.7
<i>Asparagina (Asn, N)</i>	$C_4H_6N_2O_2$	4.4	<i>Metionina (Met, M)</i>	$C_5H_9NOS$	2.4
<i>Ácido Aspártico (Asp, D)</i>	$C_4H_6N_2O_2$	5.3	<i>Fenilalanina (Phe, F)</i>	$C_9H_9NO$	3.9
<i>Cisteina (Cys, C)</i>	$C_3H_5NOS$	1.7	<i>Prolina (Pro, P)</i>	$C_5H_7NO$	5.1
<i>Ácido Glutámico (Glu, E)</i>	$C_5H_7NO_3$	6.2	<i>Serina (Ser, S)</i>	$C_3H_5NO_2$	6.9
<i>Glutamina (Gln, Q)</i>	$C_5H_8N_2O_2$	4.0	<i>Treonina (Thr, T)</i>	$C_4H_7NO_2$	5.8
<i>Glicina (Gly, G)</i>	$C_2H_3NO$	7.2	<i>Triptofano (Trp, W)</i>	$C_{11}H_{10}NO_2$	1.3
<i>Histidina (His, H)</i>	$C_6H_7N_3O$	2.2	<i>Tirosina (Tyr, Y)</i>	$C_9H_9NO_2$	3.2
<i>Isoleucina (Ile, I)</i>	$C_6H_{11}NO$	5.2	<i>Valina (Val, V)</i>	$C_5H_9NO$	6.6

## ANTECEDENTES

Un aminoácido es un compuesto orgánico que contiene un grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) y un ácido carboxílico ( $\text{COOH}$ ) unidos por un carbono que funciona como puente de conexión entre los dos grupos funcionales (**Figura 3**).<sup>16</sup> Los aminoácidos difieren entre sí por sus cadenas laterales, o grupos R, que varían en estructura, tamaño y carga eléctrica, y lo cual influye en sus propiedades bioquímicas.<sup>17</sup>



**Figura 3:** Estructura general de los aminoácidos.

Los aminoácidos de cadena abierta se pueden clasificar con respecto al número de carbonos que separan el carbonilo (ácido carboxílico) y el grupo amino, es decir, un  $\alpha$ -aminoácido tiene un solo carbono de distancia entre ambos grupos funcionales y a ese carbono que une a ambos se le llama carbono  $\alpha$ .

Los  $\alpha$ -aminoácidos son blancos y cristalinos, sin puntos de fusión definidos y no volátiles, relativamente estables al calentarse, se descomponen a 250-300 °C.<sup>18</sup>

Las proteínas dentro del organismo están en su mayoría constituidas por este tipo de aminoácidos y se dice que son 20 principalmente, los cuales se pueden clasificar en tres grupos que son: hidrofóbicos, polares y cargados. Esta agrupación se basa en la interacción que tiene cada uno de sus residuos con el disolvente en el que estén, comúnmente  $\text{H}_2\text{O}$  (**Tabla 2**).

**Tabla 2:** Clasificación de los 20 aminoácidos esenciales según sus características electrónicas.

Clase	Aminoácidos
No Polares	<i>Al, Val, Phe, Pro, Met, Ile, Leu, Trp</i>
Polares	<i>Ser, Thr, Tyr, Cys, Asn, Gln, Gly</i>
Con carga eléctrica	<i>Asp, Glu, Lys, Arg, His</i>

## 2.2 Enlace Peptídico.

Los aminoácidos se pueden describir claramente como bloques de construcción de estructuras moleculares más complejas y con una amplia diversidad funcional.<sup>19</sup>

Los aminoácidos son capaces de unirse en secuencia por un enlace peptídico (enlace tipo amida) y generar estructuras proteicas, dicha secuencia se forma de manera estratégica, con el objetivo de cumplir funciones específicas como: función enzimática, soporte estructural, almacenamiento y transporte e inmunoglobulinas (anticuerpos).<sup>20</sup>

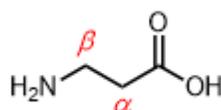
El enlace peptídico puede estar presente en compuestos biológicamente activos, como péptidos, oligocarbamatos, oligoamidas,  $\beta$ -lactamas, polienamidas, benzodiazepinas, dicetopiperazinas e hidantoinas. De entre estos compuestos, los péptidos tienen una mayor relevancia, los cuales pueden clasificarse en oligopéptidos (2-20 unidades de aminoácidos) y polipéptidos (más de 20 unidades de aminoácidos).<sup>21,22</sup>

Los dipéptidos se forman a partir de la condensación de dos aminoácidos a través de un enlace de tipo amídico, en el cual el grupo amino de uno de los aminoácidos se condensa con el ácido carboxílico del otro. Estos enlaces de tipo amida son a los que nombramos enlaces peptídicos, los cuales son de carácter covalente y presentan una estructura de resonancia con carácter de doble enlace parcial C-N, por lo cual el enlace peptídico va a presentar una estructura plana, esta estructura es una ventaja pues reduce los números de conformaciones posibles en estructuras más complejas como por ejemplo en las proteínas.<sup>23</sup> De manera análoga la unión de tres aminoácidos formarían un tripéptido y así sucesivamente.

## 2.3 $\beta$ -Aminoácidos

En el estudio de los aminoácidos ha sido relevante hacer modificaciones estructurales para conocer cómo cambia su funcionalidad según su constitución estructural. Durante mucho tiempo se hicieron variaciones en la cadena lateral R, con lo cual, se obtuvieron las características y funciones que presentaban cada uno de los  $\alpha$ -aminoácidos. Al hacer estudios estructura-actividad, se analiza cada estructura de los distintos aminoácidos en aspectos de como contribuyen a la actividad sus residuos, estas variaciones sintéticas en esta cadena lateral logran aportar conocimiento de las aplicaciones que se podrían obtener y de cierta manera recabar datos que permitan estandarizar las funciones con las características de los residuos de  $\alpha$ -aminoácidos. Todos estos estudios permitieron avanzar en la síntesis de nuevos  $\alpha$ -aminoácidos modificados, con el objetivo de incrementar el alcance y áreas de aplicación de estos compuestos.

A pesar de que los avances y nuevos conocimientos sobre análogos de  $\alpha$ -aminoácidos fueron muy relevantes para esta etapa de la química, en los últimos años se ha propuesto un nuevo estudio en referencia a la relación estructura-actividad. Si bien en primera instancia se proponía hacer este estudio modificando los residuos de los  $\alpha$ -aminoácidos, las nuevas propuestas son: observar cómo varía dicha actividad si se cambia la posición del grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), en otras palabras, alejarnos más del grupo carboxílico ( $\text{COOH}$ ) como en los  $\beta$ -aminoácidos (**Figura 4**).

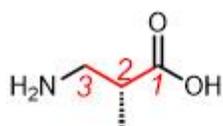


**Figura 4:** Estructura general de  $\beta$ -aminoácidos

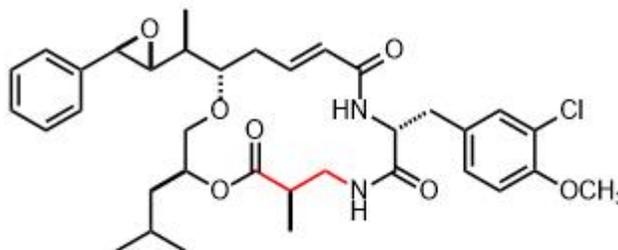
En este aspecto Seebach y colaboradores lograron describir dos clasificaciones estructurales de los  $\beta$ -aminoácidos. Ellos describieron los  $\beta^2$  y  $\beta^3$  aminoácidos.<sup>24</sup>

## ANTECEDENTES

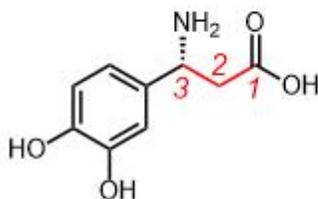
Los  $\beta^2$  se describen como los aminoácidos donde el grupo  $\text{NH}_2$  está soportado por el  $\text{C}_3$  ( $\text{C}_\beta$ ) y la cadena lateral por  $\text{C}_2$  dentro de su estructura. Un ejemplo relevante son los  $\beta^2$ -alquil- $\beta$ -aminoácidos, como el ácido (*R*)-2-metil-3-aminopropiónico (**Figura 5, a**), el cual es un residuo de Criptoficina, un potente antitumoral (**Figura 5, b**).<sup>6</sup>



(a)



(b)



(c)



**Figura 5:** (a) Ácido (*R*)-2-metil-3-aminopropionico (b) Criptoficina, potente antitumoral. (c) (*R*)- $\beta$ -(3-4-dihidroxifenil)- $\beta$ -alanina.

Por otro lado, en los  $\beta^3$ -aminoácidos tanto el  $\text{NH}_2$  y la cadena lateral están soportados por el  $\text{C}_3$  ( $\text{C}_\beta$ ). Von Nussbaum y colaboradores descubrieron el (*R*)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)- $\beta$ -alanina, un  $\beta^3$ -aminoácido natural encontrado en el hongo *Cortinarius violaceus* como complejo de Fe (III), el cual le brinda su color violeta-azul característico (**Figura 5, c**).<sup>6</sup>

## ANTECEDENTES

La estructura base de los  $\beta$ -aminoácidos brinda un sinnúmero de oportunidades para la síntesis orgánica en el diseño de nuevos derivados, lo cual genera un amplio e interesante campo de estudio para los mismos en áreas como la química médica por las variables aplicaciones terapéuticas.

Aunque son menos abundantes que sus análogos  $\alpha$ , los  $\beta$ -aminoácidos se encuentran libres en la naturaleza o unidos a péptidos, los oligómeros compuestos exclusivamente por  $\beta$ -aminoácidos, se llaman  $\beta$ -péptidos, y podrían ser los peptidomiméticos más prometedores.<sup>25</sup>

Encontramos distintas funciones respecto a la serie base que forma a los péptidos procedentes de  $\alpha$ -aminoácidos, con este antecedente se cree en la posibilidad de generar nuevos péptidos que cumplan distintas funciones, las cuales se propone que de la misma manera como en los  $\alpha$ -aminoácidos, dependerán mucho de la estructura base de la serie de  $\beta$ -aminoácidos utilizados para la formación de  $\beta$ -péptidos, por lo cual el diseño debe ser racional. Debido a estas expectativas para dichas estructuras peptídicas es que la síntesis racional de  $\beta$ -aminoácidos se ha convertido en un área de gran interés para la farmacología, química sintética y química médica.

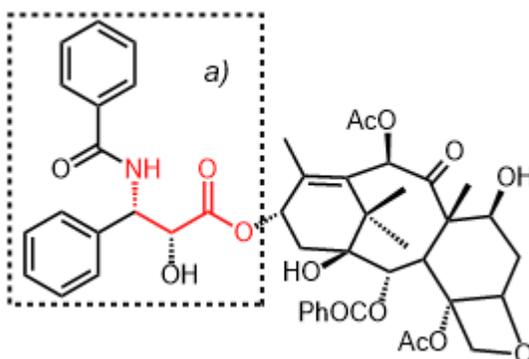
También se ha observado que las estructuras complejas de  $\beta$ -aminoácidos pueden ser biodegradadas por algunos microorganismos, lo cual suena interesante como propuesta para materiales que puedan biodegradarse y aportar así un avance en el cuidado al medio ambiente.<sup>26</sup>

Con lo comentado previamente, se puede demostrar que estas estructuras pueden interactuar con el mundo natural, es decir se podría lograr que estos interactúen con algunos receptores o sitios catalíticos del organismo, lo cual potencia significativamente la gama de posibilidades de aplicación de estos péptidos. Un ejemplo de estas aplicaciones son los oligómeros de  $\beta$ -péptidos, los cuales son potentes antimicrobianos de amplio espectro, debido a que mimetizan a los péptidos de defensa y pueden interrumpir selectivamente las membranas bacterianas, así pueden funcionar como secuestradores catiónicos y causar la muerte celular.<sup>27</sup>

## 2.4 $\beta$ -Aminoácidos. Propiedades y aplicaciones que cautivan

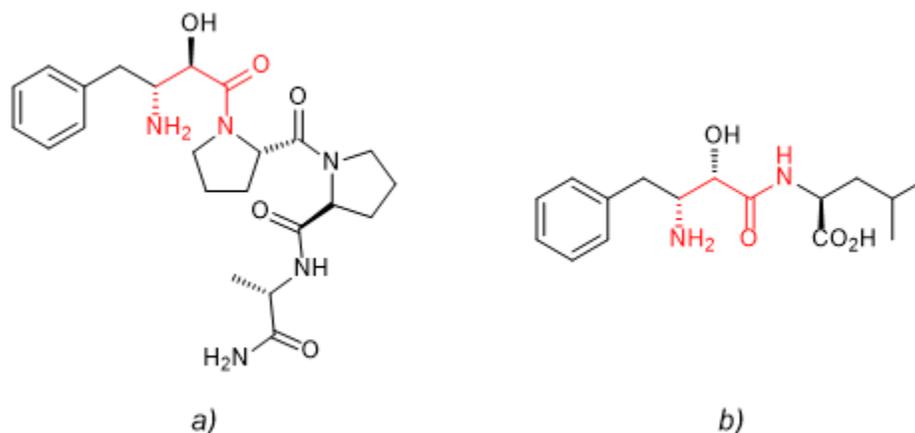
Durante las últimas décadas los  $\beta$ -aminoácidos y sus derivados han tomado gran significado para la química moderna, atrayendo a los químicos debido a sus relevantes efectos biológicos.

Un descubrimiento relevante e histórico de los años 70's para la química sintética y de productos naturales, así como la farmacología, fue el paclitaxel (Taxol®), que en la actualidad es el fármaco mayormente utilizado para distintos tipos de cáncer. Fue aislado de *Taxus brevifolia* y su componente esencial es la (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoerina, que contiene un  $\beta$ -aminoéster en su estructura (**Figura 6**).<sup>28</sup>



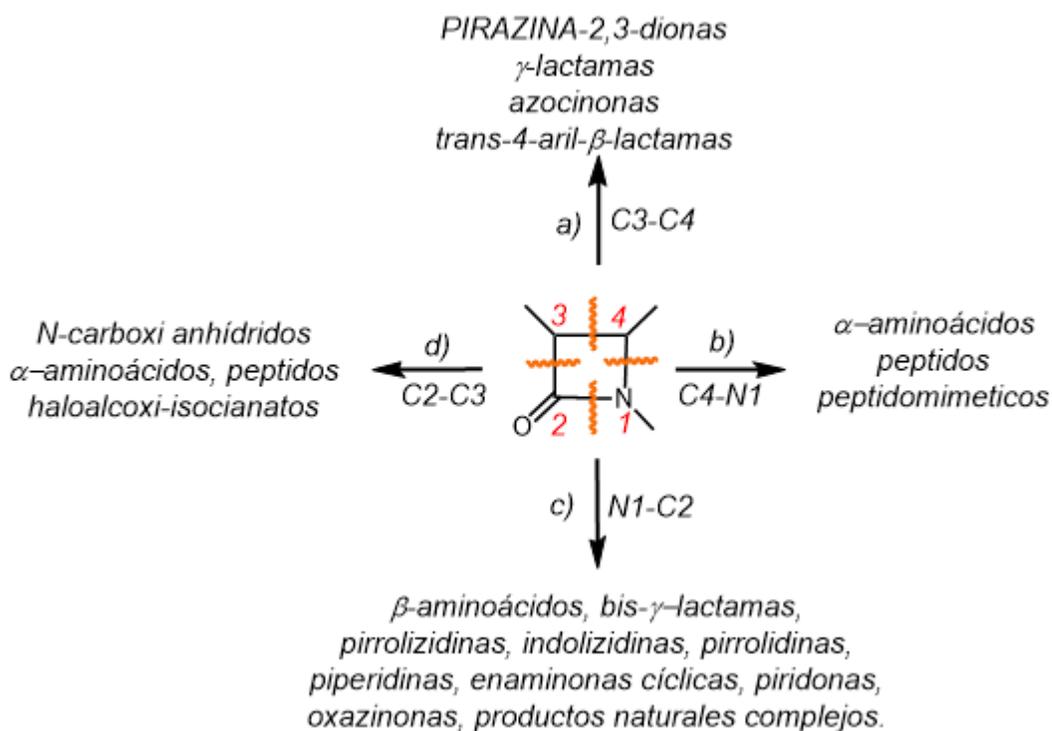
**Figura 6:** Estructura Paclitaxel (Taxol®). (a) (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoerina.

Otros ejemplos de derivados de  $\beta$ -aminoácidos son las  $\beta$ -aminoamidas, como ejemplos están: la Apstatina<sup>3</sup> (**Figura 7, a**) y la Bestatina<sup>3</sup> (**Figura 7, b**), ambos inhibidores de las aminopeptidasas, enzimas que degradan el residuo *N* terminal de los oligopéptidos, función relevante debido a que muchas enfermedades se deben a la mala degradación proteica.<sup>29</sup>



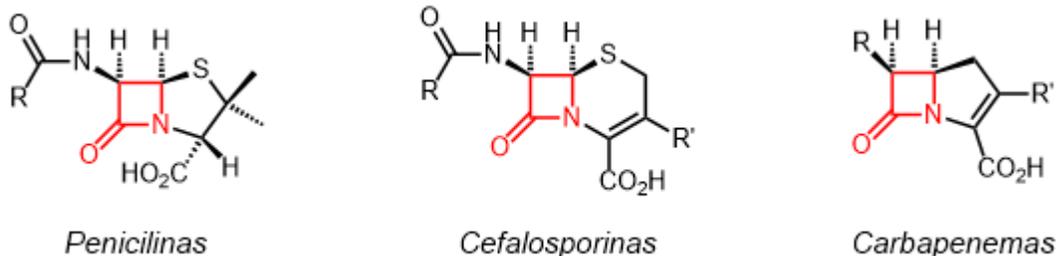
**Figura 7:** (a) Apstatina (b) Bestatina

Otra particularidad que presentan los  $\beta$ -aminoácidos es que pueden ser precursores de otras moléculas como  $\beta$ -lactamas (**Figura 8**), las cuales son compuestos esenciales para la función antibiótica, siendo la penicilina el primer antibiótico descubierto (Alexander Fleming, 1928)<sup>30</sup> a través de serendipia (**Figura 9**), posteriormente caracterizado y sintetizado años más tarde. Así mismo, son precursores de otros compuestos con interés terapéutico como: antifúngicos, inhibidores enzimáticos y neuromoduladores.<sup>31,32</sup>



**Figura 8:** El uso de  $\beta$ -lactamas como bloques de construcción en la química orgánica.

## ANTECEDENTES



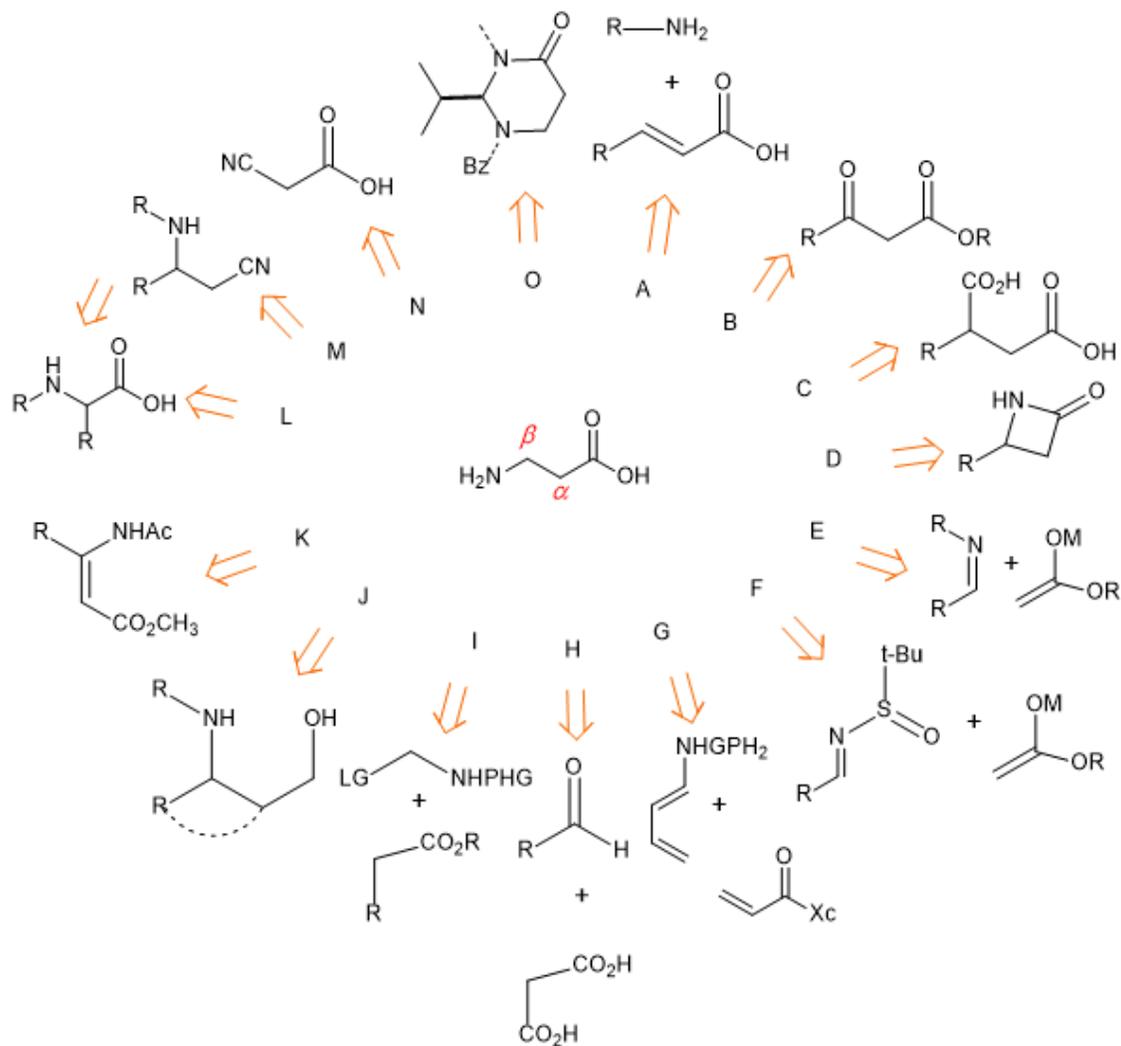
**Figura 9:** Estructura de la penicilinas y derivados con actividad antibiótica.

Además, de los hechos que son más estables al metabolismo, presentan una lenta degradación microbiana y son intrínsecamente estables a las proteasas y peptidasas, se pliegan en estructuras secundarias bien ordenadas que consisten en hélices, giros y láminas.<sup>25</sup>

Hoy en día existen muchos avances en estudios donde los  $\beta$ -aminoácidos se han utilizado en el diseño de nuevos ligandos de unión para receptores específicos.<sup>3</sup> El potencial de éstos en el diseño de agonistas fue reconocido a finales de los años 60's y principios de los 70's, uno de estos informes describió la sustitución por  $\beta$ -aminoácidos y el estudio de la función estructural de oxitocina.<sup>33</sup> Desde entonces, se han estudiado varias clases de ligandos, incluyendo neuropéptidos y factores de agregación plaquetaria.

## 2.5 Síntesis de $\beta$ -aminoácidos

Gracias a las potenciales aplicaciones de los  $\beta$ -aminoácidos, no es de extrañarse que en la actualidad se hayan ya propuesto muchos métodos de síntesis para obtener dichos compuestos (**Figura 10**).



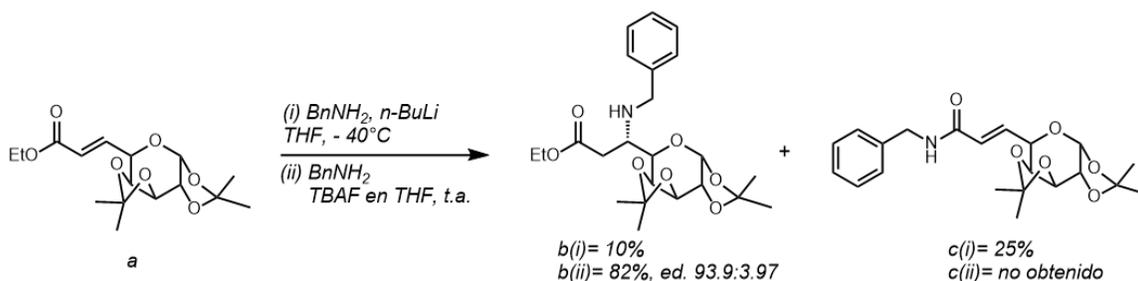
**Figura 10:** Síntesis de  $\beta$ -aminoácidos. **A.** Adición de Michael,<sup>63</sup> **B.** Aminación reductiva,<sup>64</sup> **C.** Rearreglos (Curtius o Hofmann),<sup>65</sup> **D.** Apertura de anillos  $\beta$ -lactámicos,<sup>66</sup> **E.** Reacción de Mannich,<sup>67</sup> **F.** Adición de enolatos a ter-butansulfinil iminas,<sup>68</sup> **G.** Cicloadiciones,<sup>69</sup> **H.** Condensación de Knoevenagel modificada,<sup>70</sup> **I.** Amido metilación,<sup>71</sup> **J.** Oxidación, **K.** Hidrogenación del ácido aminoacrílico,<sup>72</sup> **L.** Homologación de Arndt-Eistert,<sup>73</sup> **M.** Hidrólisis de nitrilos,<sup>74</sup> **N.** Reducción de nitrilos,<sup>75</sup> **O.** Método de Juaristi.<sup>76</sup>

Muchos de estos métodos brindan buenos rendimientos y resuelven casi cualquier necesidad estructural y estérica; sin embargo, la búsqueda sigue en constante avance pues estos métodos suelen requerir y generar compuestos que pueden llegar a ser tóxicos y en la actualidad mucho se habla ahora de la concientización sobre el medio ambiente, en consecuencia se busca implementar nuevos requerimientos en las cuales se favorezca esta nueva filosofía de cuidado ambiental como lo es la química verde.<sup>34</sup>

Como se puede ver en el Esquema 1, de los métodos más útiles de síntesis de  $\beta$ -aminoácidos en un sólo paso es la adición de grupos amino al carbono  $\beta$  de un sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado, la adición de Michael (**A**). Esta vía de síntesis ha sido ya bien estudiada; sin embargo, los requerimientos necesarios para llevarla a cabo en ocasiones no han sido de los más sustentables.

Sharma y colaboradores en el artículo “Tetra-*n*-butylammonium fluoride: an efficient base for aza-Michael addition-synthesis of glycosyl  $\beta$ -amino acid esters”, describen el análisis de la adición aza-Michael sobre sistemas  $\alpha, \beta$ -insaturados para la obtención de los correspondientes  $\beta$ -aminoésteres (derivados de  $\beta$ -aminoácidos).<sup>35</sup>

Para referenciar este trabajo se ha tomado el ensayo número dos, en donde los resultados mostraron que a partir del compuesto **a**, adicionando bencilamina como nucleófilo y *n*-BuLi como base en THF (**Esquema 1, i**) se obtiene el producto **b(i)** con un bajo rendimiento (10%), a demás, del producto **c(i)** que es el mayoritario (25%). Los bajos rendimientos en los resultados llevaron a los autores a buscar una base distinta para lograr una formación del enlace C-N más exitosa, en ese sentido a partir de una búsqueda bibliográfica se encontró que el ión fluoruro del TBAF es una base más fuerte.



**Esquema 1:** Adición de bencilamina a sistemas  $\alpha, \beta$ -insaturados.

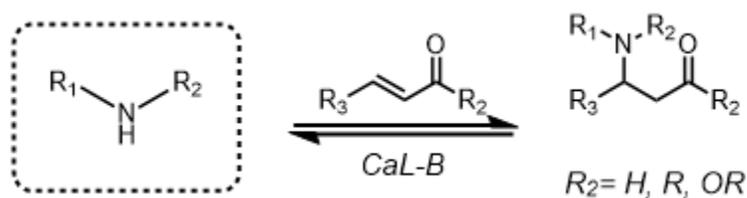
## ANTECEDENTES

Los resultados mostrados bajo la segunda ruta de síntesis (**Esquema 1, ii**) arrojaron que es posible llevar a cabo una síntesis más selectiva ya que se obtuvo como único producto el compuesto aunque si bien es cierto que las aportaciones de estos grupos de investigación son muy relevantes, pues permiten hacer una síntesis más selectiva, el uso de compuestos fluorados como TBAF resulta preocupante en cuestiones ambientales, aunado a eso, el uso de disolventes volátiles incrementa la falta de una química sostenible.

Otra de las estrategias para la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos es el uso de enzimas. La catálisis enzimática es una herramienta que facilita e inclusive puede reducir rutas sintéticas y, además, son compuestos biogénicos reutilizables.<sup>6,36,37</sup>

En nuestro grupo de investigación se tiene el antecedente de adiciones tipo Michael catalizadas por enzimas.<sup>38</sup> Adicionalmente, las enzimas presentan la ventaja de trabajar en condiciones suaves a temperaturas generalmente inferiores a 60 °C y a presión atmosférica, evitando así el uso de condiciones de reacción más extremas que suelen causar problemas.

Una de las enzimas más estudiadas dentro del grupo de investigación es CaL-B, pues ha mostrado ser flexible y fácil de usar en las adiciones de Michael, pues facilita la adición de aminas secundarias a acrilonitrilo,<sup>39</sup> aldehídos<sup>40</sup> y ésteres,<sup>41</sup> entre otros (**Esquema 2**).



**Esquema 2:** Adiciones de Michael catalizadas por CaL-B.

Nuestro grupo de investigación se ha inclinado en implementar en su mayoría la química verde, por lo cual muchas de las reacciones que se han llevado a cabo se asisten con Microondas pues permite reducir los tiempos de reacción, obtener mayores rendimientos, evitar los subproductos y, por tanto, reducir los procesos de purificación, así como llevar a cabo transformaciones novedosas y realizar reacciones que no podrían tener lugar en condiciones térmicas convencionales,<sup>42</sup> dentro de las cuales se encuentran las adiciones de Michael.<sup>43,44</sup>

Evidentemente existen muchos métodos de síntesis para la obtención de  $\beta$ -aminoácidos y por mucho tiempo la adición de Michael ha sido la favorita.<sup>45</sup> En este sentido, siguen en constante cambio y la búsqueda de mejores condiciones no termina.<sup>46</sup>

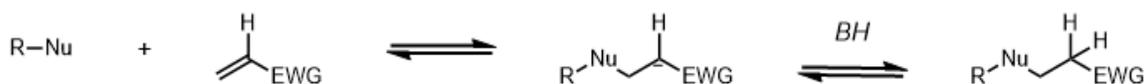
Por lo expuesto anteriormente, el presente proyecto busca optimizar dichas condiciones de reacción, esperando desarrollar una metodología a partir de la filosofía de química verde, de forma que presentamos adiciones de Michael para la obtención de  $\beta$ -aminoésteres, precursores de  $\beta$ -aminoácidos, empleando condiciones *solvent-free*, asistencia de microondas y uso de catalizador, con lo cual se espera una mayor selectividad y un menor gasto energético en la reacción.

### 2.6 Adición de Michael

La reacción de adición de Michael nombrada así por Arthur Michael, es una metodología sintética versátil para el acoplamiento eficiente de olefinas pobres en electrones con una amplia gama de nucleófilos.<sup>47</sup> Las adiciones pueden clasificarse en adiciones 1,2 (cuando el nucleófilo se adiciona en el carbonilo del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado) y adiciones 1,4 (cuando el nucleófilo se adiciona al carbono  $\beta$  del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado).

La reacción de adición 1,4 recibe también el nombre de adición conjugada y sus beneficios son: condiciones suaves de reacción, altas conversiones y cortos tiempos de reacción, y procede a temperatura ambiente en muchas ocasiones.

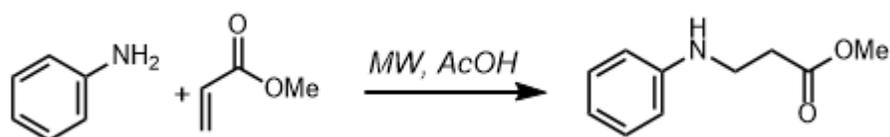
La adición de Michael implica la adición de un nucleófilo, también llamado "donante de Michael", a una olefina electrófila activada, el "aceptor de Michael", dando lugar a un "aducto de Michael", como se muestra en la (**Esquema 3**)<sup>47</sup>



**Esquema 3:** Adición de Michael.

## ANTECEDENTES

Amore y colaboradores, logran describir la eficacia del uso del Microondas en su trabajo "Fast, easy, solvent-free, microwave-promoted Michael addition of anilines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated alkenes: synthesis of *N*-aryl functionalized  $\beta$ -amino esters and acids".<sup>44</sup> Ellos presentan la adición de anilina a metil acrilato, proceso en el cual al usar ácido acético como catalizador obtenían rendimientos menores al 50% y tiempos de reacción de 8-22 h. Sin embargo, podemos observar un gran impacto en su metodología pues se puede ver que obtienen rendimientos de buenos a excelentes (hasta un 82 %) con tiempos de reacción considerablemente menores (hasta 10 minutos) a los ya reportados (**Tabla 3**). Se puede incluso observar en el ensayo 8 que no es necesario el uso del catalizador (AcOH), gracias a la asistencia de las microondas, aunque con menor rendimiento.



**Tabla 3:** Optimización de las condiciones de reacción de la Adición de Michael.

Ensayo <sup>a</sup>	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	140	30	48
2	170	30	82
3	170	10	57
4	200	10	75
5	215	10	75
6	230	10	73
7	200	20	81
8 <sup>b</sup>	200	20	23

<sup>a</sup>Las reacciones se realizaron con 15 mmol de anilina, 15 mmol de acrilato de metilo y 10 % mol de ácido acético. Se utilizó una potencia de 300 W, la temperatura se elevó de *t.a* a la temperatura deseada y se mantuvo ahí durante el tiempo asignado. <sup>b</sup>Se realiza en ausencia de ácido acético

### 2.7. Química Verde

En la actualidad, una de las principales problemáticas en las que se encuentra nuestro planeta es la contaminación ambiental, esta se convierte al mismo tiempo en una de las mayores preocupaciones para la sociedad, pues se ve afectada por las consecuencias que la contaminación proporciona, como puede ser daño a la economía, salud y bienestar humano. Es por lo que en la actualidad existen un sinnúmero de propuestas para mejorar y proponer un desarrollo sustentable en las áreas involucradas en proveer las necesidades humanas, con esto se busca reducir el impacto que se pueda originar al medio ambiente y de ser posible corregir los daños ya existentes.

Dentro de las áreas que generan un impacto notable al medio ambiente se encuentra la química. Es por lo anterior que en la actualidad los químicos se han interesado por el diseño de procesos amigables con el medio ambiente que reduzcan el impacto a este.

Así el concepto de Química Verde se formuló por primera vez a principios de la década de 1990, hace casi 30 años.<sup>2</sup> En los años posteriores este concepto fue tomando fuerza e implementándose con mayor popularidad en el diseño de procesos sustentables, los cuales se proponen con el objetivo de ser novedosos, que tengan una planificación lógica y que incluya los conceptos que involucran a la química verde.

Los doce principios de la Química Verde son "reglas de diseño" para ayudar a los químicos a lograr el objetivo de la sustentabilidad. La química verde es caracterizada por una cuidadosa planificación de la síntesis química y diseño molecular para reducir las consecuencias adversas (**Figura 11**).<sup>2,48</sup>

Los principios de la química verde fueron propuestos originalmente por Paul Anastas y John Warner en su libro "Green Chemistry, theory and practice" en 1998, y constituyen el pilar de la química verde.



**Figura 11:** Los 12 principios de la Química Verde.

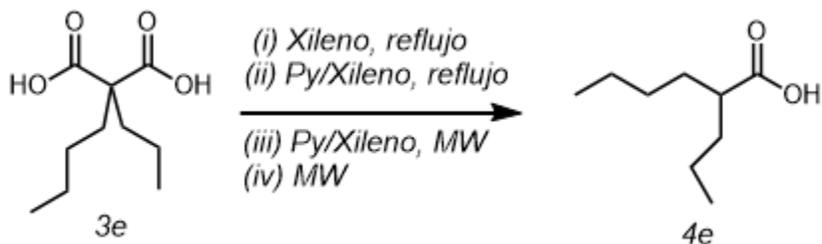
### 2.8 Reacciones asistidas por Microondas

Es un sueño para cualquier familia contar con un microondas en casa, esto debido a que facilita mucho el proceso de calentar los alimentos, puesto que lo hace de manera más rápida. En la actualidad los laboratorios de química sintética comparten el mismo sueño pues el uso de microondas resulta una alternativa muy interesante en distintos métodos de síntesis y en la nueva concientización que tienen los químicos en reducir los impactos energéticos para así apoyar al medio ambiente.

El uso de microondas en síntesis orgánica tiene distintas bondades, entre ellas está que los reactivos aumentan de temperatura de manera relativamente más fácil y en menor tiempo que en los métodos convencionales, así mismo, fomenta una síntesis más selectiva pues es posible obtener un producto a las condiciones adecuadas de microondas, a diferencia de los métodos convencionales, en donde posiblemente se obtenía una mezcla de productos, con lo anterior también se reduce la formación de subproductos que no son de interés o que podrían ser contaminantes. "En 10-15 años, veremos un reactor de microondas en todos los trabajos académicos e industriales", predice Oliver Kappe, que trabaja en la síntesis de microondas en la Universidad de Graz en Austria, "Serán los mecheros Bunsen del siglo XXI."<sup>49</sup>

Como ejemplo de la utilidad de las microondas, en el laboratorio de investigación 219 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, dirigido por el Dr. Jaime Escalante García, se publicó recientemente el artículo "*Solvent and Catalyst-Free Microwave-Assisted Decarboxylation of Malonic Acid Derivates*", cuyo objetivo fue hacer la descarboxilación de derivados del ácido malónico (**Tabla 4**), obteniendo interesantes resultados.<sup>50</sup>

## ANTECEDENTES



**Tabla 4:** Optimización de la descarboxilación del derivado **3e** del ácido malónico.

Ensayo	Condiciones <sup>a</sup>	Tiempo	Rendimiento
1	Xileno, Reflujo	12	11
2	Py/Xileno, Reflujo	2.0	37
3	Py/Xileno, MW Sistema abierto (200 W, 180°C-190°C)	1.5	80
4 <sup>b</sup>	MW Sistema abierto (200 W, 180°C-190°C)	0.16	98

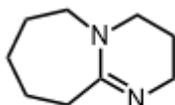
<sup>a</sup>Cada experimento se realizó con 1.48 mmol de **3e**. El experimento 3 se amplió a 4,2 mmol y se obtuvo un 60% de **4e**. <sup>b</sup>El experimento 4 también se amplió a 40 mmol con rendimiento cuantitativo.

Como se puede observar en el ensayo 1, se hizo uso del Xileno como disolvente en condiciones de reflujo por 12 h (overnight) y se obtuvo un 11% de rendimiento; al hacer uso de un catalizador como piridina (entrada 2) se redujo el tiempo de reacción a 2 h y el rendimiento incrementó a un 37%, sin embargo, vemos un rendimiento moderado en la entrada 3, donde la reacción fue asistida por microondas, reduciendo el tiempo a 1.5 h con rendimiento del 80%. Sin duda alguna el mejor rendimiento fue la entrada 4 siendo del 98% y en donde no se utiliza catalizador y/o disolvente. Es importante resaltar que no se generó subproducto alguno.

El análisis de resultados anteriores nos permite ver el impacto que puede tener la implementación del uso de microondas en la síntesis orgánica, pudiendo así obtener rutas sintéticas más amigables.

## 2.9 Catálisis: DBU

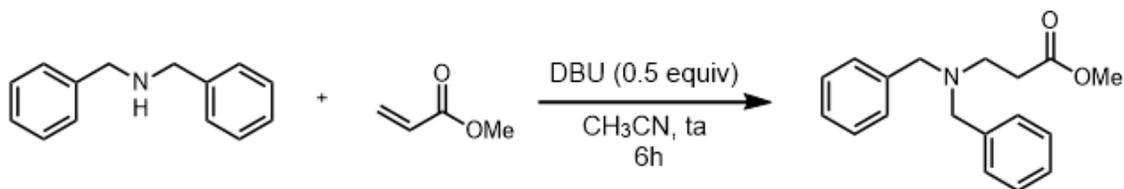
Como vimos en las secciones anteriores, la reacción de adición de Michael es la preferente para la obtención de  $\beta$ -aminoésteres. Sin embargo, la catálisis para llevar a cabo dicha reacción es necesaria y la búsqueda del catalizador adecuado sigue siendo larga y consistente.



**Figura 12:** Estructura de DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno)

Si bien el uso de un catalizador es parte de la filosofía de la química verde, también puede traer consigo algunos problemas como: el alto precio, la toxicidad, condiciones de reacción drásticas, alcance limitado de los sustratos y las inesperadas reacciones secundarias como la polimerización de los aceptadores de Michael.<sup>51</sup>

En la última década se ha hablado de la gran efectividad de DBU (1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene) como catalizador (**Figura 12**). En 1999 Aggarwal y Mereu reportaron que el DBU jugaba un papel relevante como catalizador en la síntesis de Baylis-Hillman y comprobaron que era superior a otras aminas terciarias. Se ha sugerido que su potencial participación en las adiciones de Michael como catalizador se debe a la estabilización del enolato de  $\beta$ -amónio, un intermedio de la reacción del DBU y un aceptador Michael (**Esquema 4**).<sup>52</sup>



**Esquema 4:** DBU, promotor de la adición de Michael.

Por estos antecedentes prometedores es que en el presente trabajo llevamos a cabo la adición de Michael con DBU en proporciones catalíticas, lo cual nos permitirá estudiar su relevancia en dicha reacción.

## Sección 3: Justificación

En nuestro grupo de investigación, se han estudiado diferentes metodologías de preparación de  $\beta$ -aminoácidos,<sup>53,54</sup> debido a su importante interés biológico, siendo la adición de Michael la estrategia más utilizada.<sup>34</sup> Así mismo, en el grupo de investigación también constantemente se busca utilizar la filosofía de *Química Verde*, obteniendo excelentes resultados.<sup>34,55</sup>

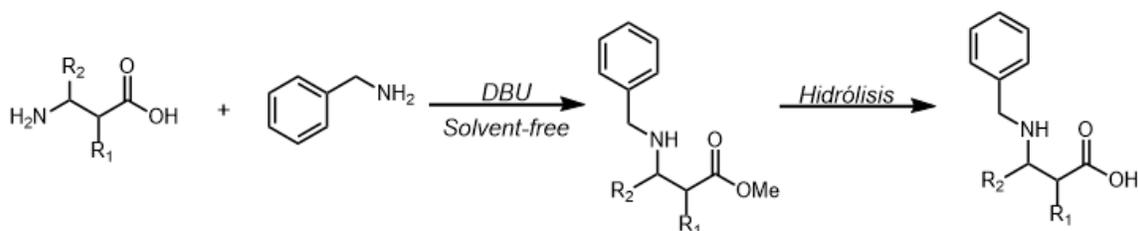
En este sentido, nuestra propuesta combina ambas ideas, la adición de Michael a sistemas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados y efectuar dicha reacción en condiciones sostenibles (*solvent-free*), con la expectativa obtener  $\beta$ -aminoácidos no proteínogénicos.

Dicho proyecto nos permitirá estudiar cómo se ve reflejado el rendimiento de la reacción de adición en condiciones *solvent-free*, en comparación con los llevados a cabo en microondas y en presencia o ausencia de catalizador, así como entender cómo afecta la estructura de los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, usando por ejemplo sustituyentes aromáticos *para* sustituidos.

## Sección 4: Objetivos

### 4.1 Objetivo General

- Llevar a cabo el estudio de nuevas rutas sintéticas para la obtención de  $\beta^2$ - y  $\beta^3$ -aminoácidos no proteínogénicos, implementando en dicha síntesis el concepto de química verde aplicando específicamente los postulados: *solvent-free* y catálisis química (**Esquema 5**)



**Esquema 5:** Ruta de síntesis para  $\beta$ -aminoácidos.

- Apartir de la pandemia por COVID-19, los resultados presentados en este trabajo corresponden únicamente a la obtención de los precursores  $\beta^2$ - y  $\beta^3$ -aminoésteres.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar  $\beta^2$  y  $\beta^3$ -aminoésteres a partir de adiciones tipo Michael sustentables (*solvent-free*, asistencia de microondas y catalizador.)
- Estudiar el impacto estructural de los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados en la eficacia de la adición tipo Michael.
- Caracterizar por diferentes métodos espectroscópicos todos los posibles productos de reacción en la obtención de los correspondientes  $\beta$ -aminoésteres
- Sintetizar  $\beta^2$ -y  $\beta^3$ -aminoácidos a partir de la hidrólisis de los  $\beta$ -aminoésteres.

## Sección 5: Metodología

### 5.1 Proceso Experimental.

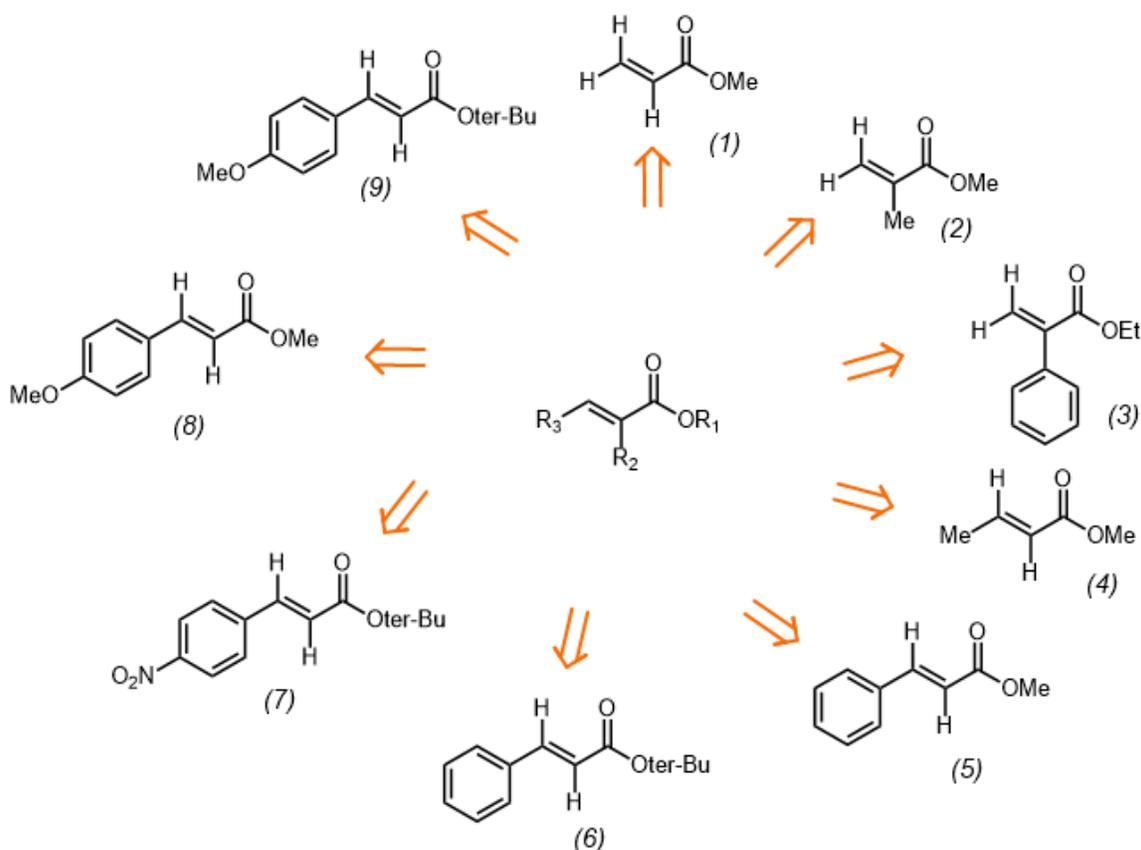
#### 5.1.1 Selección de compuestos de estudio

Antes de proceder a la síntesis de nuevos compuestos resulta fundamental idear un plan de acción de manera racional, con el fin de que los compuestos a proponer y/o sintetizar tengan un propósito y permitan obtener resultados de lo que se desea estudiar. Si bien es cierto que, en la mayoría de los casos la inspiración para generar nuevos compuestos de estudio parte de una estructura base, depende de la audacia del químico el poder realizar la misma, las modificaciones necesarias para generar nuevos compuestos que arrojen información relevante o poco estudiada de los compuestos análogos.

Según lo expresado anteriormente, para plantear el diseño de síntesis en nuestro proyecto, seleccionamos en primer lugar nuestra molécula a estudiar, en nuestro caso tenemos dos ventajas, pues conocemos nuestro objeto de estudio que son los  $\beta$ -aminoácidos y al mismo tiempo, gracias a nuestros antecedentes, ya conocemos el mecanismo por el cual queremos que esto ocurra: adición de tipo Michael. Como hemos mencionado, dicha reacción parte de un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado al cual se le adicionará como nucleófilo bencilamina, que dará origen a nuestro aminoácido.

Nuestro sistema de partida será ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, lo que resulta interesante pues nos permitirá entender y analizar distintos parámetros según los sustituyentes que estos presenten. Así se han seleccionado los siguientes ésteres de estudio.

Respecto a lo anterior, ahora se plantean cuáles serán los sustituyentes R que ocuparán las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  de nuestros ésteres de partida para así tener como resultados nuestros  $\beta^2$  y  $\beta^3$ .



**Figura 13:** (1) Acrilato de metilo, (2) Metacrílico de metilo, (3) 2-fenilacrilato de etilo, (4) Crotonato de metilo, (5) Cinamato de Metilo, (6) Cinamato de ter-butilo, (7) 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de ter-butilo, (8) 2-eno-3(metoxifenil)propanoato de metilo, (9) 2-eno-3(metoxifenil)propanoato de ter-butilo.

Para tener un punto de comparación hemos seleccionado en primer lugar al *acrilato de metilo* (**Figura 13, 1**), el cual como se observa en su estructura contiene sólo hidrógenos en los carbonos vinílicos, esperando que esta estructura nos pueda dar un punto de referencia para observar que tan eficiente sería el proceso de la reacción, con qué velocidad y selectividad (adición 1,2 ó 1,4) ocurre nuestra reacción de adición.

Por otro lado, se seleccionaron  $\beta^2$ -aminoácidos con sustituyentes como metilo (**Figura 13, 2**) y fenilo (**Figura 13, 3**) para estudiar el efecto electrónico y el volumen. Así mismo, se pretende estudiar el efecto de la posición del sustituyente por lo que se seleccionaron los  $\beta^3$ -aminoácidos con metilo (**Figura 13, 4**) y fenilo (**Figura 13, 5**) respectivamente.

Resulta para nosotros interesante también estudiar compuestos con distintos efectos electrónicos, es por esto que se seleccionaron  $\beta^3$ -aminoácidos aromáticos, con sustituyentes en posición *para* que son electroattractores (**Figura 13, 7**) y electrodonadores (**Figura 13, 8 y 9**) respectivamente.

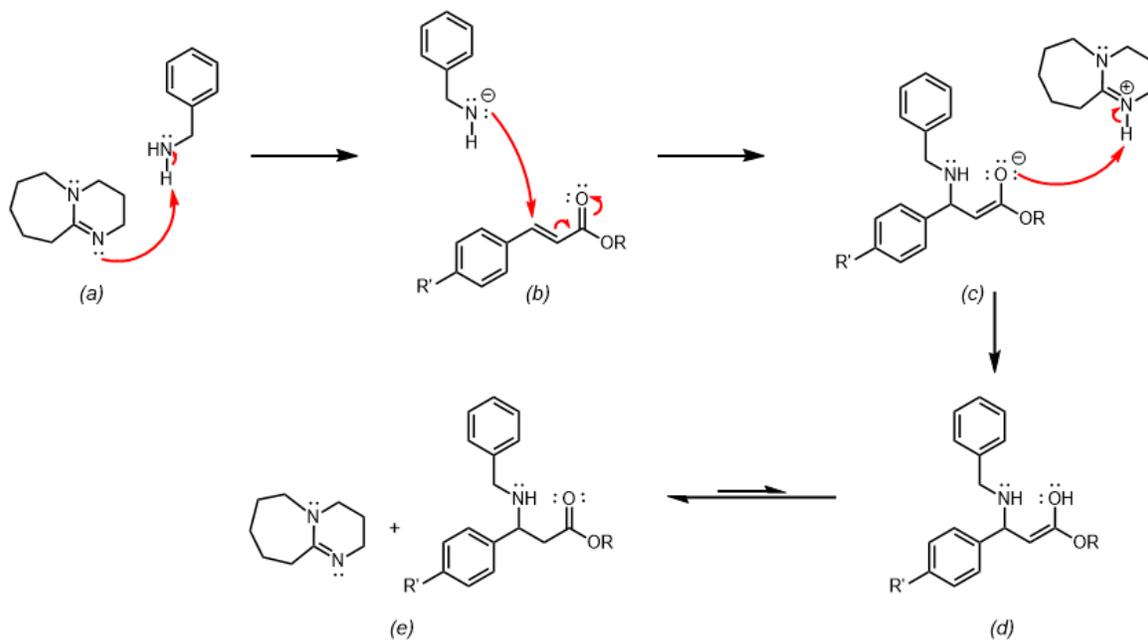
### 5.1.2 Mecanismo de Reacción

En nuestro diseño de síntesis proponemos llevar a cabo adiciones de Michael ligeramente modificadas para obtener resultados óptimos y una química verde.

Para llevar a cabo las adiciones se utilizó bencilamina (**10**) como nucleófilo y como electrófilos nuestros distintos sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados (**1-9**). Además, se agregó DBU (**11**), como catalizador.

El mecanismo se lleva a cabo en distintas etapas<sup>56</sup> y procede de manera inicial con la sustracción de un protón de la bencilamina por parte del DBU (**Esquema 6, a**), lo que provoca un anión en la amina, haciéndolo un mejor nucleófilo, de esta manera se justifica que el DBU funja como catalizador, pues así será más fácil que la amina se adicione al sustrato.

Posteriormente ocurre una adición nucleofílica de la amina cargada al carbono  $\beta$  del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado (**Esquema 6, b**), lo que formará el enolato como intermediario (**Esquema 6, c**), el cual se protonará, formando así el enol (**Esquema 6, d**), cuya estructura que mediante el equilibrio ceto-enol, dará lugar a la forma ceto (**Esquema 6, e**) y al final de la reacción el DBU es recuperado.



**Esquema 6:** Mecanismo de reacción de la Adición de Michael.

Por medio del mecanismo propuesto se busca dar lugar a los  $\beta$ -aminoésteres correspondientes.

## 5.2 Proceso de Caracterización.

La determinación de las estructuras de los compuestos orgánicos es una parte relevante y vital en la química. Siempre que se sintetiza un compuesto es importante confirmar su estructura, pues sin esto la búsqueda de nuevos fármacos o compuestos con interés y aplicación en distintas áreas no tendría lógica, pues ya que permite justificar su función y diseñar rutas sintéticas.

Mucho tiempo atrás las estructuras eran determinadas a partir de su fórmula molecular mediante un análisis elemental y determinando las propiedades físicas del compuesto (punto de fusión, punto de ebullición, etc.). Así también, efectuaban pruebas químicas que podían justificar la presencia o ausencia de distintos grupos funcionales según los resultados de esta, cabe destacar que estas técnicas eran verdaderamente ingeniosas, por ejemplo, cuando se agrega un aldehído a un tubo de ensayo con una disolución de dióxido de plata y amoníaco se forma un espejo de plata en el interior del tubo. Por lo anterior si dicho espejo se formaba, se podía concluir la presencia de un aldehído en dicha estructura, de lo contrario esta carecía del mismo.<sup>57</sup>

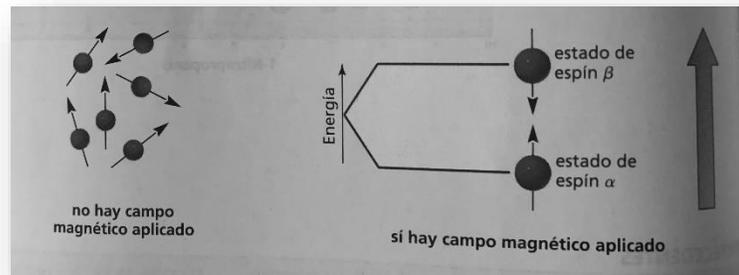
Dichas técnicas de caracterización fueron funcionales hasta que el interés en moléculas con mayor complejidad comenzó a incrementarse, la unión de más de un grupo funcional en el mismo compuesto resultaba todo un reto pues no solo era definir la presencia de estos grupos variables, sino también conectividad y orientación.

Por la necesidad anterior es que en la actualidad se cuenta con instrumentos que llevan a cabo distintas técnicas para identificar estructuralmente a los compuestos, estas técnicas se pueden implementar de forma sencilla y con poca cantidad del compuesto. Los resultados de dichos instrumentos se obtienen en tiempos cortos y la información recabada suministra muchos datos de la estructura molecular.

### 5.2.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La espectroscopia de RMN fue inventada por fisicoquímicos a finales de la década de 1940 para estudiar las propiedades de los núcleos atómicos. Por sus logros Isaac Rabi, se hizo acreedor de un premio Nobel en 1944 y posteriormente en 1952 Edward Purcell y Felix Bloch compartieron el premio Nobel. Su gran aporte fue el descubrimiento de una herramienta que ofrecía una forma robusta y no destructiva de estudiar la dinámica de las interacciones en la materia a nivel atómico y molecular.

Los núcleos que tienen una cantidad impar de protones o un número impar de neutrones (o ambos) tienen propiedades magnéticas como lo indica un valor de su número cuántico con espín distinto a cero. Estos núcleos ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ ) se pueden estudiar con RMN.<sup>58</sup>

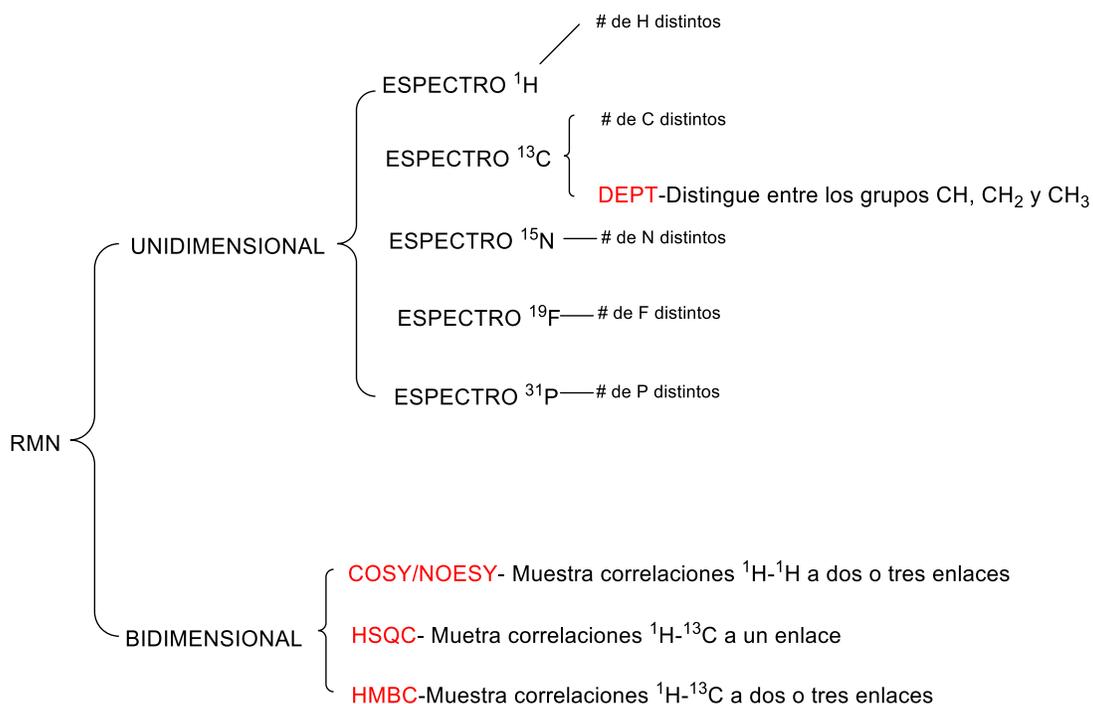


**Figura 14:** Izquierda; espines sin campo magnético inducido (organizados de manera aleatoria). Derecha: espines con campo magnético inducido (organizados en forma paralela o antiparalela).

La base de la RMN parte de que un núcleo que gira con propiedades magnéticas genera un campo magnético, en forma similar a como lo hace un pequeño imán casero. En ausencia de un campo magnético aplicado, los momentos magnéticos asociados con los espines nucleares tienen orientación aleatoria. Sin embargo, cuando se le induce un campo magnético (**Figura 14**) los momentos nucleares magnéticos se alinean, ya sea a favor o en contra del campo magnético aplicado.<sup>57</sup>

Los que se alinean con el campo están en el estado de espín  $\alpha$ , de menor energía; los que se alinean en contra del campo están en el estado espín  $\beta$ , de mayor energía porque se necesita mayor energía el direccionarse en sentido del campo que en su misma dirección. La diferencia de energía entre el espín  $\alpha$  y espín  $\beta$  es lo que se transformará posteriormente en una señal dentro del espectro.

Resulta difícil analizar moléculas más complejas como las proteínas y ácidos nucleicos, es por lo anterior que actualmente la RMN también se puede predecir en dos dimensiones, es decir nos arroja información de conectividad y conformación espacial. Con lo anterior podemos resumir a la RMN en el (**Esquema 7**). Aunque en el esquema solo se presenta hasta la técnica bidimensional, cabe resaltar que ya se realizan experimentos en tres y hasta cuatro dimensiones.



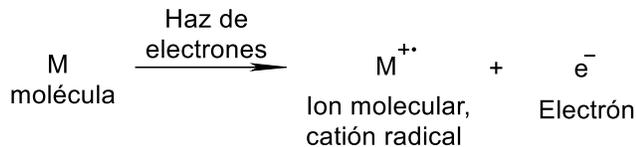
**Esquema 7:** Experimentos unidimensionales y bidimensionales dentro de la Resonancia Magnética Nuclear.

### 5.2.2 Espectrometría de Masas de Alta Resolución

La alta demanda de nuevos compuestos con propiedades específicas llevó al desarrollo y diversificación de los métodos de caracterización con el objetivo no solo de recolectar esta información estructural, sino también de composición y detalles más específicos de la química del compuesto.

Anteriormente las masas moleculares se determinaban por análisis elemental, técnica para medir la proporción relativa de los elementos en los compuestos. Estos eran procesos largos y tediosos que necesitaban de una cantidad relativamente grande de compuesto puro. Hoy en día las masas y las fórmulas moleculares se pueden determinar con rapidez mediante la espectrometría de masas sobre una cantidad muy pequeña de compuesto.

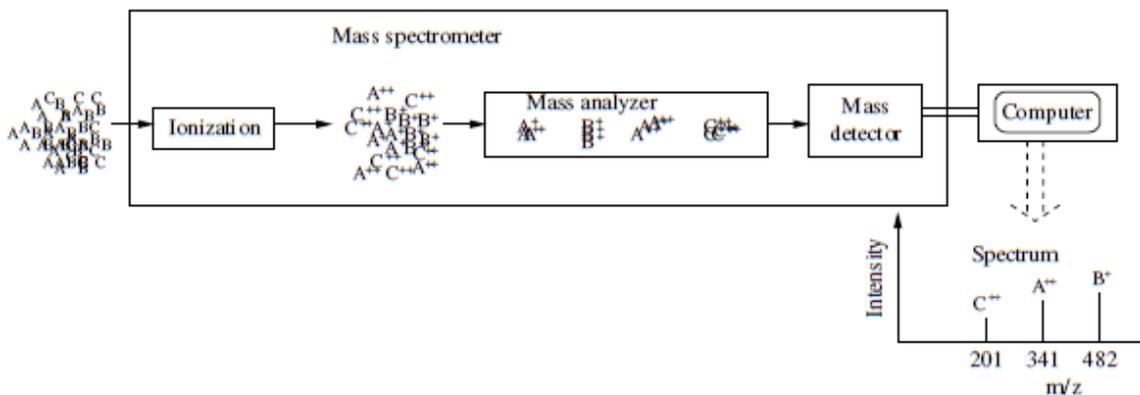
En la espectrometría de masas (*EM*) se introducen aproximadamente de 1-3 mg de un compuesto a un instrumento llamado espectrómetro de masas, donde la muestra se vaporiza y después se ioniza, es decir, de cada molécula se elimina un electrón. La ionización se realiza bombardeando la muestra con un haz de electrones con alta energía, cuando el haz de electrones choca con una molécula, expulsa de ella un electrón y produce un ion molecular, siendo este un catión radical, es decir, una especie con un electrón no apareado y una carga positiva **Figura 15**



**Figura 15:** Formación del ion molecular después del bombardeo de electrones de alta energía dentro de la EM.

En el bombardeo con electrones se inyecta tal cantidad de energía cinética a los iones moleculares que la mayor parte de ellos se rompen en cationes más pequeños, en radicales, en moléculas neutras y en otros cationes radicales. Todos los fragmentos con carga positiva se hacen pasar entre dos placas con carga negativa, que los acelera y manda a un tubo analizador (**Figura 16**).

El tubo analizador está rodeado de un electroimán cuyo campo magnético desvía los fragmentos con carga positiva y los hace tomar una trayectoria curva, esta desviación de trayectoria está dada por la relación de masa entre carga ( $m/z$ ) del fragmento.



**Figura 16:** Esquema de un espectrómetro de masas.

## METODOLOGÍA

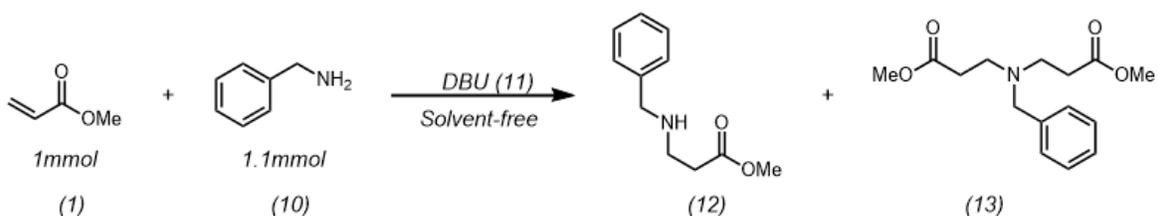
Un espectro de masas entonces muestra la abundancia relativa de cada fragmento, graficada en función de su valor  $m/z$  debido a que la carga ( $z$ ) de casi todos los fragmentos que llegan al detector es +1, el valor de  $m/z$  es la masa molécula  $m$  del fragmento.

## Sección 6: Resultados y discusión

Los resultados presentados corresponden a las adiciones tipo Michael sobre sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, para la síntesis de los correspondientes  $\beta$ -aminoésteres.

Esta sección se organiza según el patrón de sustitución respectivamente en cada producto, es decir, se presentan los  $\beta^2$  y  $\beta^3$ -aminoésteres obtenidos, en el orden mencionado. Lo anterior permite analizar fácilmente los resultados.

### 6.1 Adición de bencilamina a acrilato de metilo



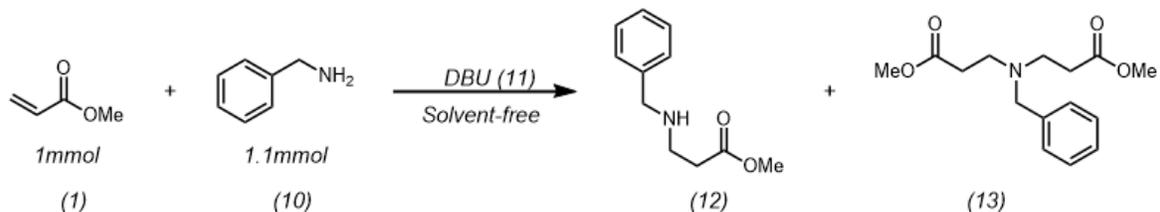
**Tabla 5:** Adición de bencilamina (10) a acrilato de metilo (1).

Ensayo	Temperatura (°C)	DBU (% mol)	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Relación 12:13 Rendimiento (%)
Ref <sup>59</sup>	70 <sup>c</sup>	_____ <sup>a</sup>	0.05	MeOH	(90:10)
Ref <sup>51</sup>	t.a.	0.5	3	CH <sub>3</sub> CN	(75:-- <sup>c</sup> )
<b>1</b>	t.a.	_____ <sup>a</sup>	2.5	_____ <sup>b</sup>	95:5 (41:2)
<b>2</b>	t.a.	20	2.5	_____ <sup>b</sup>	65:35 (11:6)
<b>3</b>	0	_____ <sup>a</sup>	2.5	_____ <sup>b</sup>	92:8 (56:5)

<sup>a</sup> Reacción sin DBU. <sup>b</sup> Reacción en condiciones solvent-free. <sup>c</sup> No se obtuvo el producto (13).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tomando como referencia directa el trabajo de Carrillo y colaboradores<sup>59</sup> dentro de nuestro grupo de investigación e inspirados en el reciente avance en el uso de DBU como promotor en la adición aza-Michael del grupo de investigación de Moon Kim y colaboradores,<sup>51</sup> presentados en la primer y segunda entrada de la (



**Tabla 5)** respectivamente. Se propuso la adición de bencilamina sobre el acrilato de metilo, empleando DBU como catalizador, pero en condiciones *solvent-free*.

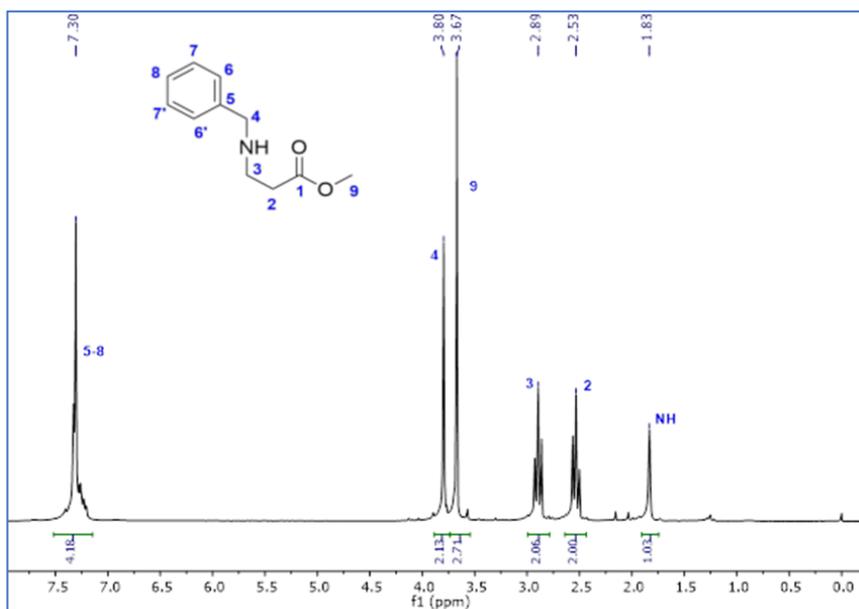
Los ensayos se monitorearon por cromatografía en capa fina en donde se pudieron observar dos manchas de distinta polaridad que después de su caracterización se identificaron como la de menor polaridad correspondiente al compuesto de adición 1,4, mientras la más polar corresponde al compuesto de doble adición.

El ensayo 1 se llevó a cabo en condiciones *solvent-free*, sin uso de DBU en un tiempo de reacción de 2.5 h, se decidió detener la reacción ya que se observa una alta conversión de materia prima a producto, se purificaron los compuestos **(12)** y **(13)** por cromatografía en columna, obteniendo un aceite incoloro en ambos casos.

Comparando lo observado con lo reportado por Carrillo y colaboradores,<sup>59</sup> se observa que se tiene un menor rendimiento de la reacción global al no adicionar disolvente, sin embargo, la relación se mantiene a tiempos mayores pero a temperatura ambiente sin uso de microondas. Dichos compuestos fueron caracterizados a través de la técnica espectroscópica RMN, realizando los experimentos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Para el compuesto **(12)** se presenta el **(Espectro 1)**, el cual corresponde al experimento  $^1\text{H}$ .

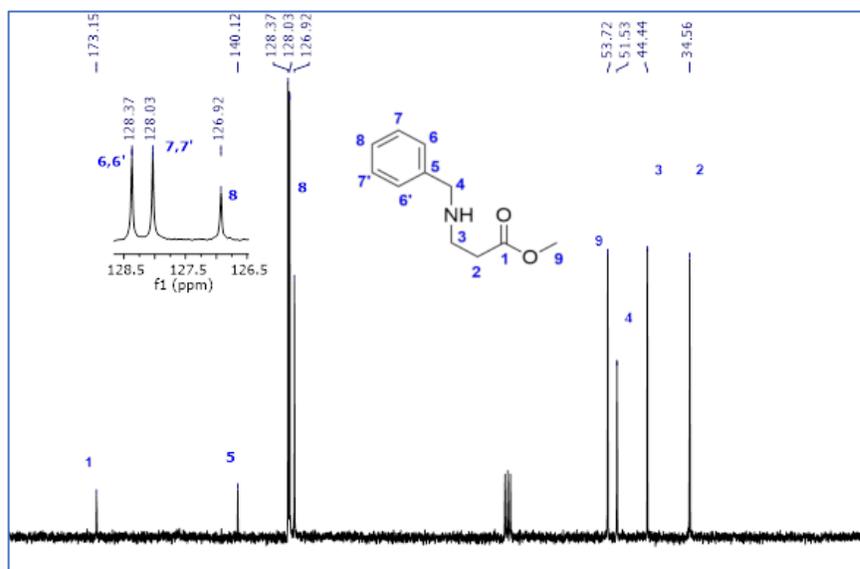
Se observa una señal simple en 1.83 ppm correspondiente al hidrógeno que se encuentra unido al nitrógeno del amino, dos señales triples en 2.53 y 2.89 ppm respectivamente, integrando para dos hidrógenos cada una; dichas señales corresponden a los hidrógenos soportados por los carbonos 2 y 3 de la cadena alifática, una señal simple en 3.67 ppm que integra para tres protones, correspondientes al grupo metoxilo, una señal simple en 3.80 ppm que integra para dos hidrógenos los cuales se encuentran soportados por el carbono bencílico y una señal múltiple en 7.30 ppm que integra para cinco hidrógenos lo cual corresponde a nuestro sistema aromático.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Espectro 1:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 3-(bencilamino)propanoato de metilo (12)

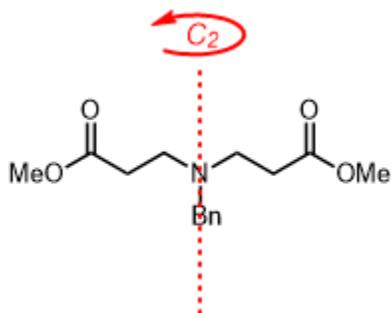
En el (**Espectro 2**), correspondiente al experimento de  $^{13}\text{C}$ , se observó el carbono  $\alpha$  al carbonilo en 34.5 ppm, el carbono  $\beta$  al carbonilo en 44.4 ppm, el carbono del bencilo se observó en 51.5 ppm, en 53.7 ppm se observó al carbono del metoxilo, los carbonos correspondientes al sistema aromático los podemos observar en las señales de 126.9, 128.0, 128.3 y 140.1 ppm; y finalmente en 173.1 ppm se observó al carbono correspondiente al carbonilo del éster.



**Espectro 2:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 3-(bencilamino)propanoato de metilo (12).

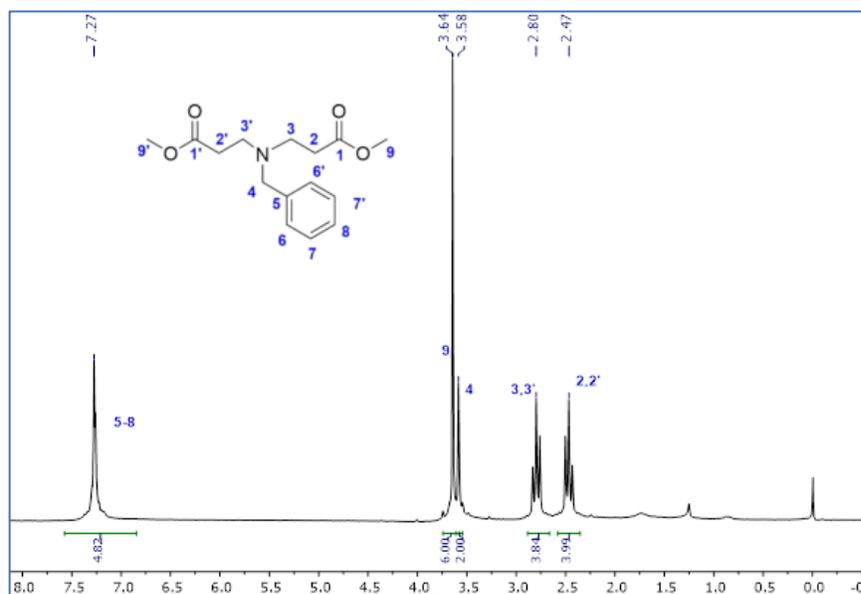
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con respecto al compuesto **(13)**, cabe resaltar que presenta un eje de simetría  $C_2$  (**Figura 17**), por lo cual las integrales que se midieron corresponden a dos juegos de señales.



**Figura 17:** Eje de simetría  $C_2$  en el compuesto **(13)**.

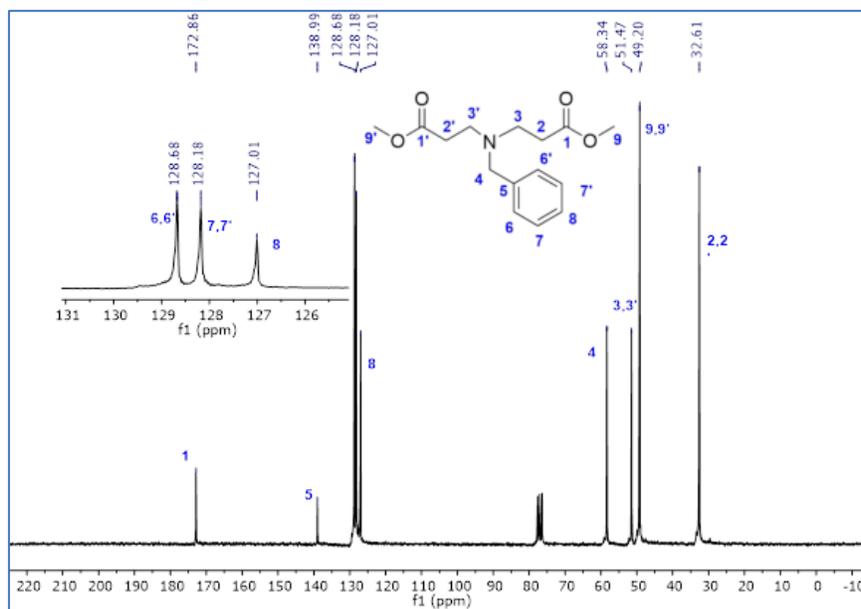
Así, en el (**Espectro 3**) correspondiente al experimento  $^1H$ , se observó una señal triple en 2.47 ppm ( $J=6.0$  Hz) que integra para cuatro protones (dos pares  $CH_2$ ), correspondientes a los protones  $\alpha$  al carbonilo del éster, una señal triple en 2.80 ppm ( $J=6.0$  Hz) que integra para cuatro protones (dos pares de  $CH_2$ ) correspondientes a los protones  $\beta$  al carbonilo, una señal simple que integra para dos protones en 3.58 ppm la cual, corresponde a los protones del  $-CH_2-$  del sistema bencílico, una señal simple que integra para seis protones en 3.64 ppm que corresponde a los dos metoxilos de los ésteres y una señal múltiple en 7.27 ppm que integra para cinco protones que respectan al anillo aromático.



**Espectro 3:**  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ) del (bis)-3-(bencilamino) propanoato de metilo **(13)**

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Respecto al experimento de  $^{13}\text{C}$  se obtuvo el (**Espectro 4**), donde se observó una señal en 32.6 ppm que corresponde al par de carbonos  $\alpha$  al carbonilo, una señal en 49.2 ppm que corresponde al par de carbonos de los metilos en el metoxilo, una señal en 51.4 ppm de los pares de carbonos  $\beta$  al carbonilo, una señal en 58.3 ppm que corresponde al  $-\text{CH}_2$  del sistema bencílico, cuatro señales en 127.0, 128.1, 128.6, 138.9 ppm que corresponden al anillo aromático, finalmente una señal en 172.8 ppm, que corresponde a los dos carbonos de carbonilo en los ésteres.

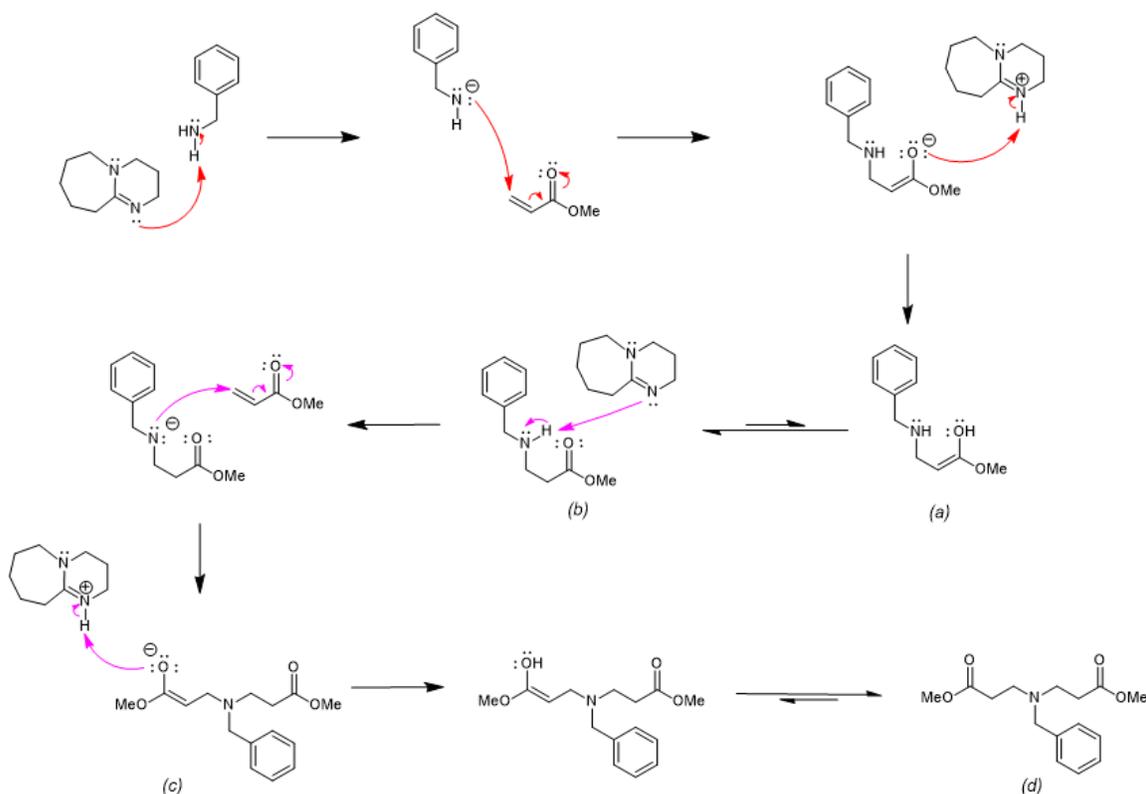


**Espectro 4:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del (bis)-3-(bencilamino) propanoato de metilo (**13**)

El mecanismo propuesto para el producto de doble adición se muestra en el (**Esquema 8**).

En el mecanismo se propone que ocurre la primer adición tipo Michael (**Esquema 8, a**) y posteriormente el DBU desprotona ahora al  $\beta$ -aminoéster (**Esquema 8, b**) lo que genera un mejor nucleófilo debido a la carga en el nitrógeno, el cual ataca a otra molécula del sustrato, formando el enolato (**Esquema 8, c**) que se protona y por el equilibrio ceto-enol (**Esquema 8, d**), da lugar al producto (**13**).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Esquema 8:** Mecanismo de reacción de la doble adición de Michael.

Gracias a la purificación de ambos compuestos por columna a través de un sistema en Hex:AcOEt (8:2), se cuantificó la relación entre ambos productos dando un 95:5, del compuesto **(12)** y el compuesto **(13)**, respectivamente de un rendimiento global de reacción del 43%. Reportar la relación entre los productos nos permite entender cual de ellos se produce en mayor cantidad con respecto a un rendimiento global.

En el ensayo 2 se adicionó el 20% de DBU, en condiciones *solvent-free*. Comparando este ensayo directamente con lo reportado por Kim y colaboradores,<sup>51</sup> se observó que el rendimiento cayó al 11% del producto **(12)**, por lo que concluimos que en ausencia de disolvente para esta reacción resulta más eficiente no utilizar DBU como arrojó el ensayo 1.

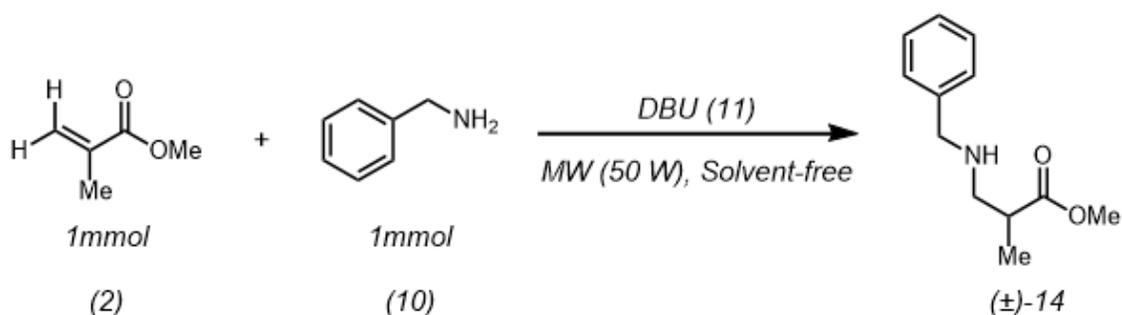
Para optimizar las condiciones de reacción del ensayo 1, y evitar la posible polimerización del acrilato de metilo, para el ensayo 3 decidimos realizar la reacción a 0 °C, sin DBU según lo observado en el ensayo 1. Como resultado se observó una proporción de 92:8 del compuesto **(13)** y el compuesto **(14)**, respectivamente de un rendimiento global de reacción del 61%.

La formación del producto **12** se favorece a baja temperatura, tanto en ausencia de disolvente como de DBU.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Buscando obtener estructuras de  $\beta^2$ -aminoésteres para ampliar el campo de estudio, se llevaron a cabo adiciones de bencilamina sobre el metacrilato de metilo y al 2-fenilacrilato de etilo. Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes dos secciones.

### 6.2 Adición de bencilamina a metacrilato de metilo



**Tabla 6:** Adición de bencilamina (10) a metacrilato de metilo (2).

Ensayo	Temperatura (°C)	DBU (% mol)	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Rendimiento (±)-14 (%)
Ref <sup>59</sup>	115-130	_____ <sup>a</sup>	3	MeOH	96
1	115-130	_____ <sup>a</sup>	4	_____ <sup>b</sup>	25
2	115-130	20	4	_____ <sup>b</sup>	27
3	115-130	20	2	_____ <sup>b</sup>	27
4	75	_____ <sup>a</sup>	2	_____ <sup>b</sup>	75
5	75	20	4	_____ <sup>b</sup>	83
6	75	20	6	_____ <sup>b</sup>	81

<sup>a</sup> Reacción sin DBU. <sup>b</sup> Reacción en condiciones Solvent-free.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La referencia directa para las condiciones de reacción es el trabajo realizado por Carrillo y colaboradores<sup>53</sup> dentro de nuestro grupo de investigación. Los autores reportaron en el artículo "Structural features of N-benzylated-b-amino acid methyl esters essential for enantiodifferentiation by lipase B from *Candida antarctica* in hydrolytic reactions" un rendimiento del 96% para la adición de bencilamina sobre metacrilato de metilo en MeOH como disolvente y con asistencia de microondas. **(Tabla 6, Ref).**

La nueva propuesta por nuestra parte consistió en llevar a cabo la adición bajo los mismos sustratos, con asistencia de microondas, pero en condiciones *solvent-free*.

El primer ensayo se llevó a cabo bajo las condiciones de referencia: microondas a una temperatura de 130°C y una potencia de 50 W **(Tabla 6, ensayo 1)**, *solvent-free* y sin DBU, después de cuatro horas se obtuvo un rendimiento del 25% del producto ( $\pm$ )-**14**, mucho menor que lo reportado.<sup>53</sup>

En la búsqueda de una metodología más optimizada se variaron distintos factores de la reacción presentados en los ensayos 2-6.

Para el ensayo 2, se decidió añadir el DBU como catalizador y pasadas 2 h de reacción el rendimiento fue del 27%. Posteriormente se aumentó el tiempo de reacción a cuatro horas (ensayo 3), pero el rendimiento no varió.

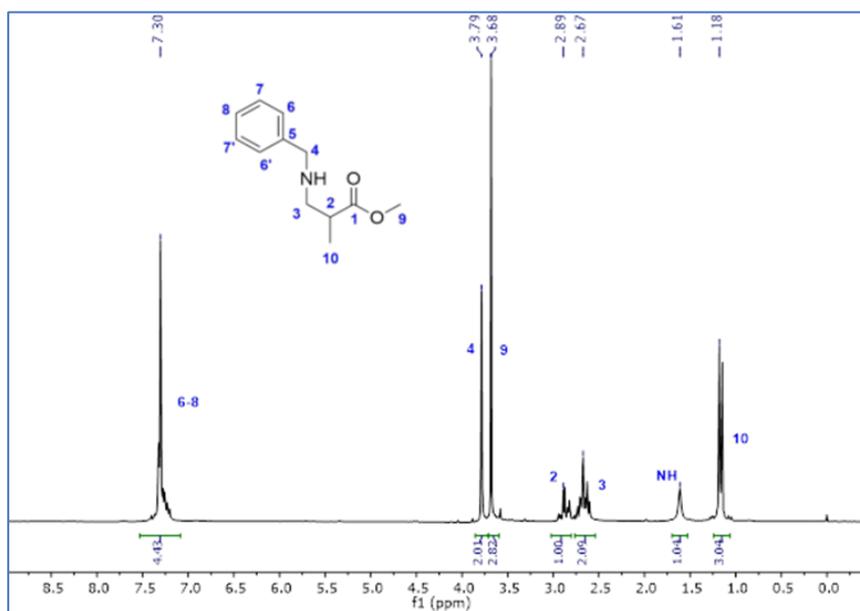
En el ensayo 4 disminuimos la temperatura a 75°C, en condiciones *solvent-free* y sin DBU; después de 2 h de reacción se obtuvo un rendimiento del 75% del producto **15**. Sin embargo, cuando se adiciona DBU y se incrementa el tiempo de reacción a 4 h (Ensayo 5), el rendimiento se incrementó a 83%.

Por lo anterior se pensó que cuanto más largo era el tiempo de reacción aumentaba el rendimiento, además que, la presencia del DBU favorece la reacción. Entonces se decidió dar 6 h de reacción (ensayo 6) y el rendimiento decreció al 81%, lo que se puede justificar ya que en TLC se observó que el producto empezó a descomponerse.

El resultado óptimo de nuestro estudio fue del 83%, que, si bien está por debajo de la referencia, se debe considerar que se reduce el gasto de disolvente en el medio de reacción.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El compuesto ( $\pm$ )-**14** se aisló y purificó a través de cromatografía en columna, obteniendo así un aceite incoloro. Su caracterización se llevó a cabo por el experimento  $^1\text{H}$  en RMN (**Espectro 5**), mostrando una señal doble en 1.18 ppm que integra para tres protones y corresponde al metilo  $\alpha$  al carbonilo, una señal ancha en 1.61 ppm que integra para un protón del N-H, una señal múltiple entre 2.54-2.76 ppm que integra para dos protones del  $\text{CH}_2$ ,  $\beta$  al carbonilo; una señal múltiple entre 2.78-2.98 ppm que corresponde al  $-\text{CH}$ ,  $\alpha$  al carbonilo; dos señales simples en 3.68 y 3.79 ppm que integra para tres y dos protones respectivamente, debido a la intensidad la primer señal debe corresponder a los protones de  $-\text{OCH}_3$  del éster y la segunda corresponde al  $-\text{CH}_2$  del sistema bencílico, finalmente se observaron las señales correspondientes al sistema aromático en 7.09-7.49 ppm. Dichos datos espectroscópicos coincidieron con la literatura.<sup>34</sup>



**Espectro 5:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo ( $\pm$ )-**14**.

6.3 Adición de bencilamina a 2-fenilacrilato de etilo

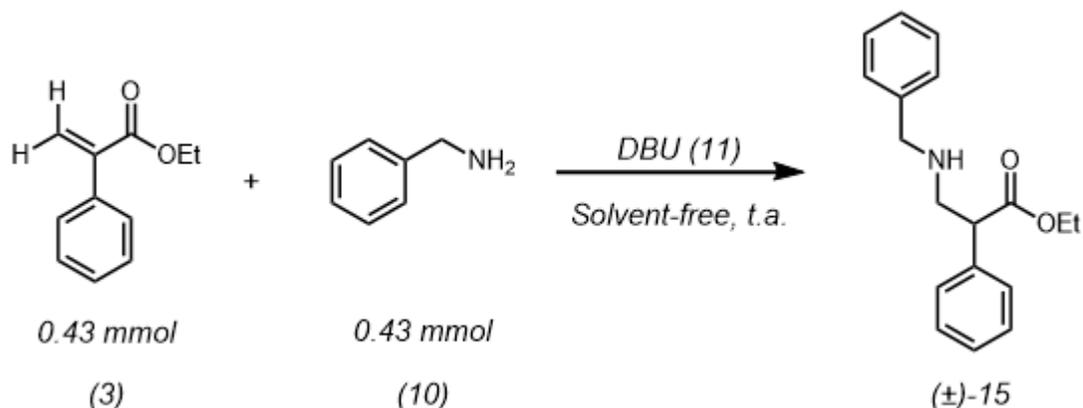


Tabla 7: Adición de bencilamina (10) a 2-fenilacrilato de etilo (3).

Ensayo	Temperatura (°C)	DBU (% mol)	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Rendimiento (±)-15 (%)
Ref <sup>59</sup>	70 <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>	0.05	MeOH	71
1 <sup>a,b</sup>	t.a.	— <sup>b</sup>	1.5	— <sup>c</sup>	30
2 <sup>a</sup>	t.a.	20	0.5	— <sup>c</sup>	56

<sup>a</sup> Reacción con asistencia de MW a 70 °C con 30-50 W de potencia. <sup>b</sup> Reacción sin DBU. <sup>c</sup> Reacción en condiciones Solvent-free

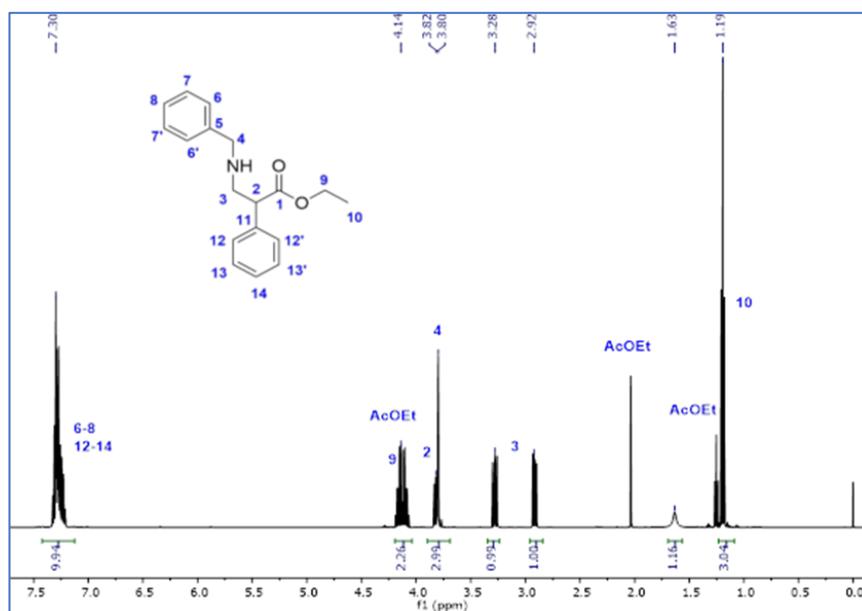
La referencia directa para llevar a cabo la adición de bencilamina sobre el 2-fenilacrilato de etilo para es el trabajo de Carrillo y colaboradores,<sup>59</sup> donde reportaron que la adición se lleva a cabo en MeOH como disolvente, y en un tiempo de reacción de 3 min, con asistencia de MW a 70°C, con un rendimiento del 71% (Tabla 7, Ref) del único producto (±)-15.

Como nueva propuesta y observando que la reacción se obtenía en tiempos muy cortos, se decidió eliminar la asistencia de MW a t.a., así como, el uso de disolvente. Los resultados obtenidos en este que fue el primer ensayo se muestran en la (Tabla 7), y arrojaron que bajo dichas condiciones el tiempo de reacción en donde se observa la mayor conversión de materia prima es a las 1.5 h, dando un rendimiento del 30%.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el ensayo 2 se implementa el 20% de DBU, dando una mayor conversión de materia a los 30 min, con un rendimiento del 56%.

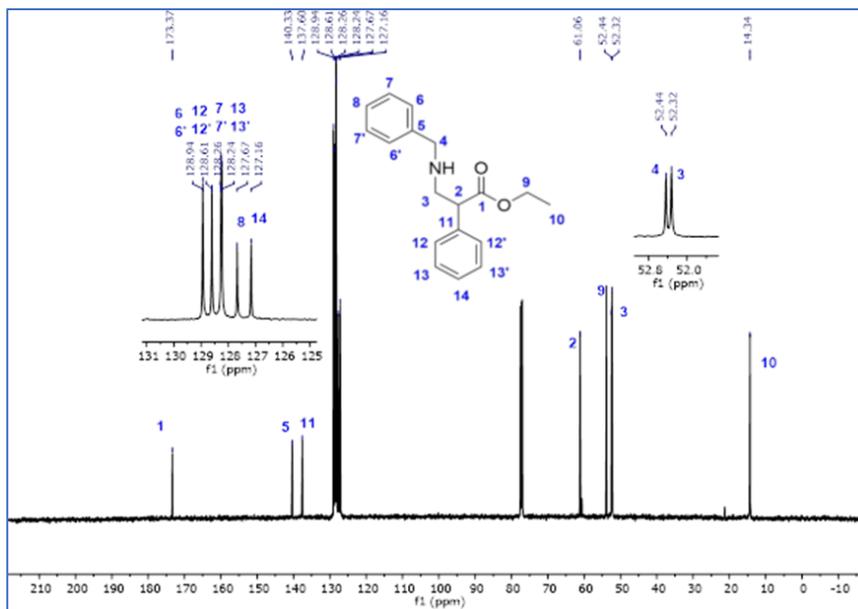
El compuesto fue caracterizado por RMN con lo cual se obtuvo el (**Espectro 6**) correspondiente al experimento de  $^1\text{H}$ , el cual mostró una señal triple en 1.06 ppm asignada a los protones del metilo del grupo etilo del éster, así mismo se observó una señal ancha en 1.63 ppm, la cual es característica para el protón N-H, dos señales dd en 2.92 y 3.28 ppm que integran para un protón cada una y corresponden a los protones geminales del  $-\text{CH}_2$  que se encuentra  $\beta$  al carbonilo, su multiplicidad se debe a que dichos protones son diastereotópicos. Así mismo se observó una señal simple en 3.80 ppm que corresponde al  $-\text{CH}_2$  del bencilo, una señal dd en 3.82 ppm que integra para un protón y corresponde al  $-\text{CH}$  en posición  $\alpha$  al carbonilo, una señal múltiple en 4.08-4.19 ppm que integra para dos protones y se asignó al  $-\text{CH}_2$  del etilo en el  $-\text{OEt}$  del éster, y finalmente se encontraron las señales para los protones aromáticos entre 7.21-7.33 ppm.



**Espectro 6:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-2-fenilpropanoato de etilo ( $\pm$ )-15.

El (**Espectro 7**) corresponde al experimento de  $^{13}\text{C}$ , donde la señal en 14.3 ppm se asignó al carbono  $-\text{CH}_3$  del etilo, las señales de 52.32 y 52.44 ppm corresponden al  $-\text{CH}_2$  en posición  $\beta$  respecto al carbonilo y del bencilo, la señal en 53.8 ppm se asignó al carbono  $-\text{CH}_2$  del etilo, en 61.0 ppm resuena el carbono terciario  $\alpha$  al carbonilo, los carbonos involucrados en los sistemas aromáticos se observaron en 127.1, 127.6, 128.2, 128.2, 128.6, 128.9, 137.6, 140.3 ppm, y finalmente se observó una señal en 170.3 ppm que corresponde al carbono carbonílico del éster.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



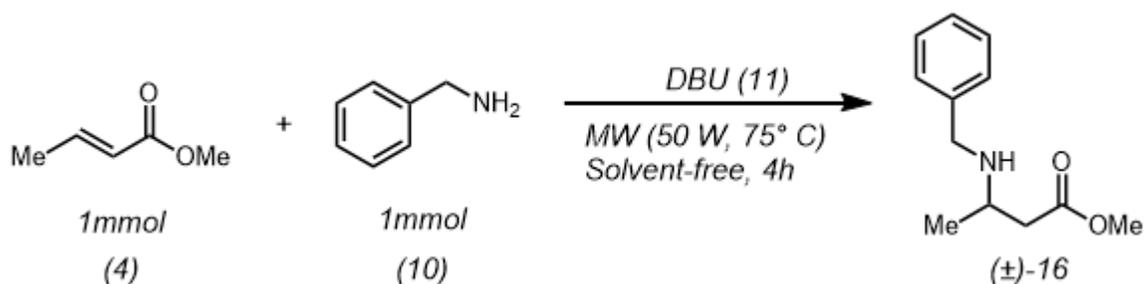
**Espectro 7:** <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del (±)-3-(bencilamino)-2-fenilpropanoato de etilo (±)-15.

Según lo observado el uso del DBU es relevante para esta adición, lo cual se puede suponer ya que el C<sub>β</sub> se encuentra doblemente activado al estar el fenilo en posición 2, lo que dirige solo la adición de Michael, en este sentido se puede suponer que el paso determinante de la reacción es la adición del nucleófilo, lo cual se favorece con el DBU.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de  $\beta^3$ -aminoésteres se plantearon las adiciones de bencilamina a crotonato de metilo y cinamato de metilo, y los resultados fueron presentados en las siguientes secciones en el orden correspondiente.

### 6.4 Adición de bencilamina a crotonato de metilo



**Tabla 8:** Adición de bencilamina (10) a crotonato de metilo (4).

Ensayo	Temperatura (°C)	DBU (% mol)	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Rendimiento ( $\pm$ )-16 (%)
Ref <sup>59</sup>	150	_____ <sup>b</sup>	3	MeOH	98
1	<i>t.a.</i> <sup>a</sup>	_____ <sup>b</sup>	4	_____ <sup>c</sup>	_____ <sup>d</sup>
2	75	_____ <sup>b</sup>	4	_____ <sup>c</sup>	73
3	75	20	4	_____ <sup>c</sup>	63
4	75	20	4	_____ <sup>c</sup>	69
5	75	20	4	MeOH	34

<sup>a</sup> Reacción sin asistencia de MW a *t.a.* <sup>b</sup> Reacción sin DBU <sup>c</sup> Reacción solvent-free <sup>d</sup> No hubo reacción

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

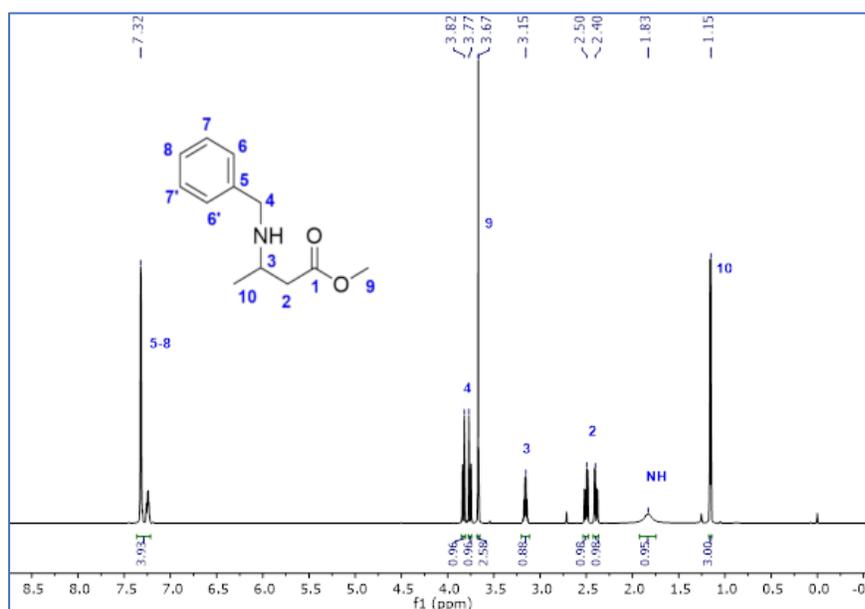
La referencia directa para llevar a cabo la adición de bencilamina sobre el crotonato de metilo es el trabajo de Carrillo y colaboradores,<sup>59</sup> dentro del grupo de investigación, donde reportaron dicha adición en MeOH como disolvente, y en un tiempo de reacción de 3 h, con asistencia de MW a 150° C, obteniendo un rendimiento del 98% (**Tabla 8, Ref**) del único producto ( $\pm$ )-**16**.

La adición de bencilamina a crotonato de metilo se intentó en un principio a temperatura ambiente, sin embargo, la reacción no procedió (**Tabla 8, ensayo 1**).

A una temperatura de 75 °C (**Tabla 8, ensayo 2**), 50 W de potencia (15 W indicó el equipo), durante 4 h y sin aditivo, se obtuvo un rendimiento de 73% del producto ( $\pm$ )-**16**.

Cuando se adicionó 20% de DBU (**Tabla 8, ensayo 3**) y la cantidad de equivalentes de bencilamina (**Tabla 8, ensayo 4**), no se logró mejorar el rendimiento, 63 y 69% respectivamente. Finalmente, para deducir la relevancia del disolvente en la reacción, se adicionaron 3 mL de MeOH (**Tabla 8, ensayo 5**), observando que el rendimiento disminuyó a 34%. Estos resultados nos permiten concluir que para esta reacción los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se llevó a cabo sin disolvente y en ausencia de DBU.

El producto fue aislado y purificado a través de cromatografía en columna obteniendo un aceite amarillo, el cual se caracterizó por RMN.

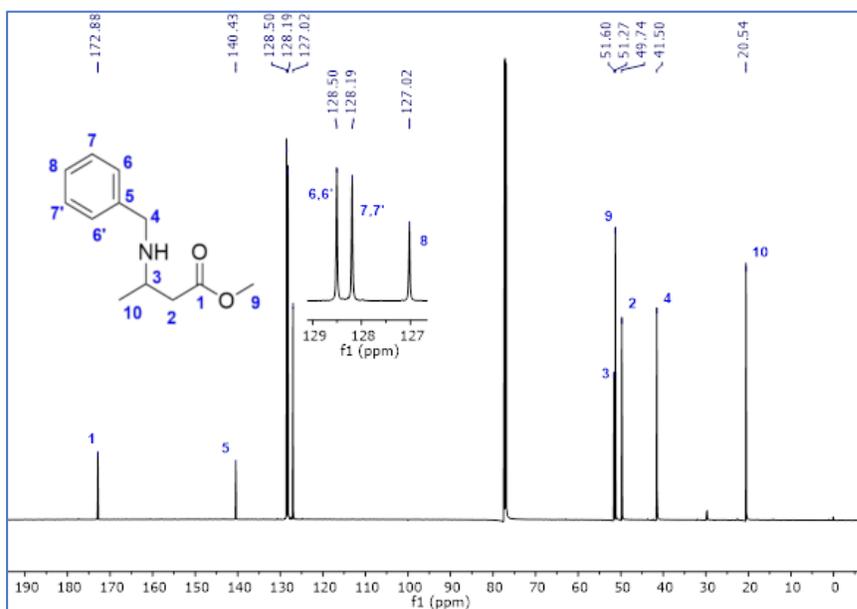


**Espectro 8:** <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)butanoato de metilo ( $\pm$ )-**16**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El **Espectro 8** mostró una señal doble en 1.15 ppm ( $J= 6.0$  Hz) que integra para tres protones, la cual corresponde a los protones del Metilo  $\beta$  al carbonilo, una señal ancha en 1.83 ppm, la cual es característica para el protón de la amina, dos señales *dd* en 2.40 y 2.50 ppm que integran para dos protones, correspondientes a los protones  $\alpha$  al carbonilo por tratarse de protones diastereotópicos, es decir su ambiente químico difiere a pesar de ser protones geminales. En 3.15 ppm se observó una señal múltiple que integra para uno y corresponde al protón  $\beta$  al carbonilo del éster, en 3.67 ppm una señal simple que corresponde al metilo del grupo -OMe del éster, en 3.77 ppm se observa una señal *dd* que integra para dos protones y son los que corresponden al sistema bencílico, y finalmente entre 7.21-7.32 ppm, se observaron señales múltiples que corresponden al anillo aromático.

El **Espectro 9** de  $^{13}\text{C}$  muestra las 10 señales; la señal en 20.54 ppm corresponde al metilo  $\alpha$  al carbonilo, en 41.50 ppm se encontró la señal del  $\text{CH}_2$  del sistema bencílico, la señal en 49.74 ppm demostró al carbono  $\alpha$  al carbonilo, en 51.27 ppm se encontró la señal del metilo del éster, en 51.60 ppm mostró al carbono  $\beta$  al carbonilo, las señales en 127.02, 128.19, 128.50 y 140.43 ppm corresponden al anillo aromático y finalmente en 172.88 se encontró la señal del carbono carbonílico en el éster.

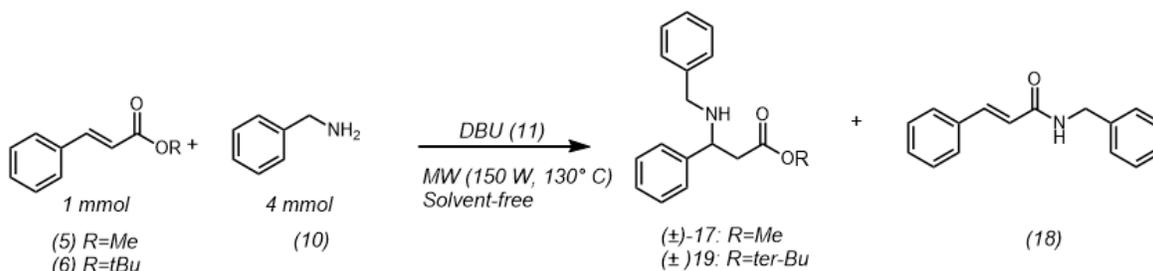


**Espectro 9:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino) butanoato de metilo ( $\pm$ )-16.

### 6.5 Adición de bencilamina a cinamato de metilo y ter-Butilo

Se implemento la metodología de lo reportado por Carrillo y colaboradores.<sup>53</sup>

El sustrato corresponde a un sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado con un fenilo en posición 3 para dar como resultado el  $\beta^3$ -aminoéster correspondiente, los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 9**.



**Tabla 9:** Adición de bencilamina (10) a cinamato de metilo (5) / ter-Butilo (6).

Ensayo	R	DBU (% mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (±)-19 (%)
1	Me	20	1.5	---- <sup>b</sup> :32 <sup>c</sup>
2	ter-Bu	————	2	————
3	ter-Bu	20	1.5	33
4	ter-Bu	20	0.5	39
5	ter-Bu	20	2	48
6 <sup>a</sup>	ter-Bu	20	2	44
7	ter-Bu	20	6	74

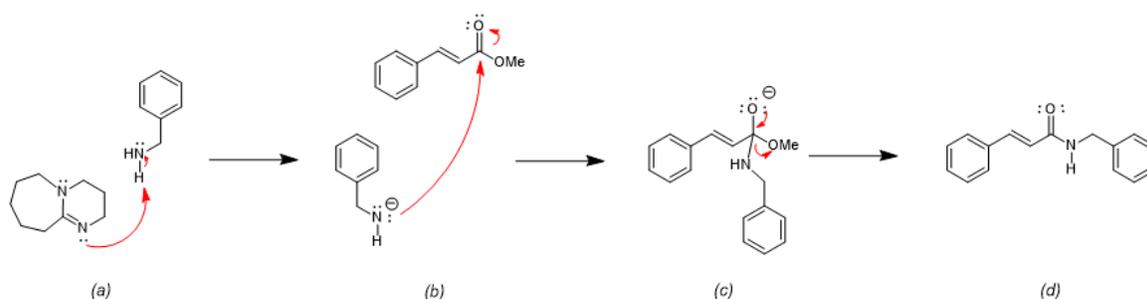
<sup>a</sup> Reacción a 160 °C. <sup>b</sup> No se observó el compuesto (±)-17. <sup>c</sup> Rendimiento del compuesto (18).

En primer lugar, se llevó a cabo la adición de bencilamina (10) sobre el cinamato de metilo (5) en las siguientes condiciones: asistencia de microondas a 130 °C y 150 W durante 1.5 h, *solvent-free* y 20% mol de DBU (**Tabla 9**, ensayo 1), sin embargo, como resultado se obtuvo el producto de adición 1,2; la *N*-Bencilcinamida (18), sin trazas del producto de adición 1,4 compuesto (±)-17.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Que sucediera solo la adición directa se puede explicar ya que el sustrato no incluye grupos voluminosos que impidan la adición en el carbono carbonílico del éster, así mismo, que en la posición 3 se encuentre el grupo fenilo, le brinda al carbono  $\beta$  más densidad electrónica contrarrestando la deficiencia que tenía, por lo cual lo vuelve menos electrófilo y por tanto menos susceptible al ataque por parte del nucleófilo. Lo anterior mencionado se puede justificar por el siguiente mecanismo propuesto (**Esquema 9**).

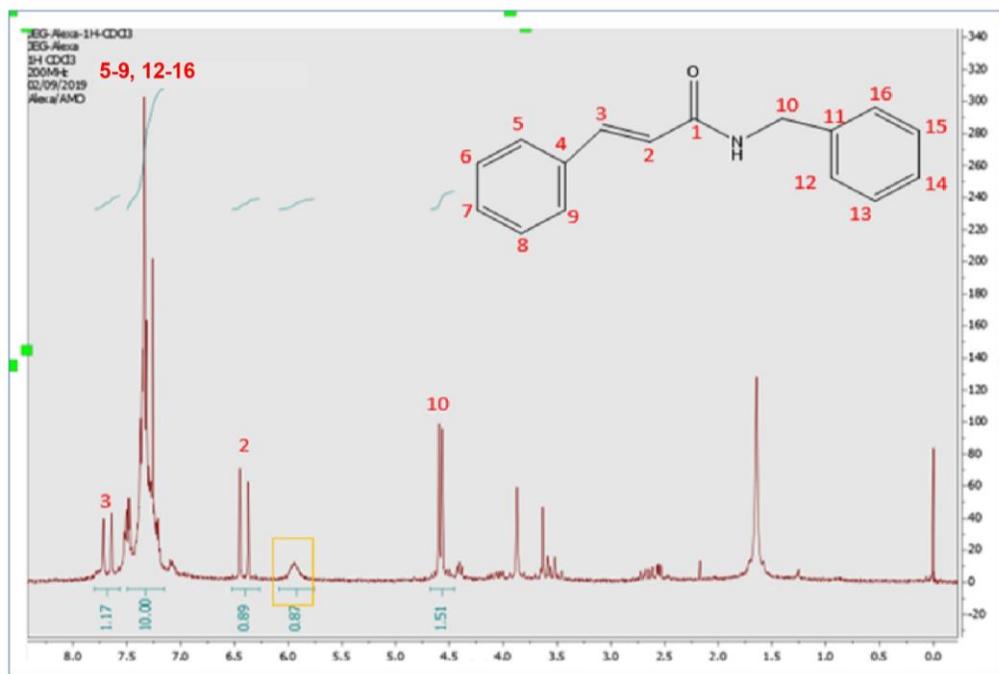
En el mecanismo se propone que el DBU desprotona a la bencilamina (**Esquema 9, a**), de ahí su actividad como catalizador, pues genera una carga en el nitrógeno, lo que vuelve más nucleófila a la amina que se adiciona en el carbono del grupo carboxílico (**Esquema 9, b**) ya que, por el momento dipolar (dirigido al oxígeno) es un sitio electrofílico generando un intermediario tetraédrico (**Esquema 9, c**) y una carga en el átomo de oxígeno que posteriormente, recupera sus electrones para generar el producto de adición directa (**Esquema 9, d**).



**Esquema 9:** Mecanismo de adición 1,2.

El compuesto (**18**) fue aislado por cromatografía en columna y caracterizado por RMN. Se obtuvo un aceite color amarillo y su **Espectro 10**, correspondiente al experimento de <sup>1</sup>H, mostró una señal doble en 4.60 ppm que integra para dos protones, los cuales corresponden al -CH<sub>2</sub> dentro del sistema bencílico; una señal ancha en 5.58 ppm la cual es característica del N-H; así mismo se vio una señal doble en 6.47 ppm que integra para un protón y corresponde al -CH,  $\alpha$  al carbonilo; el protón  $\beta$  al carbonilo como un doble en 7.60 ppm y finalmente en 7.30-7.56 encontramos una señal múltiple que corresponde a los protones de los sistemas aromáticos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Espectro 10:** <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del N-benzilcinamida (**18**).

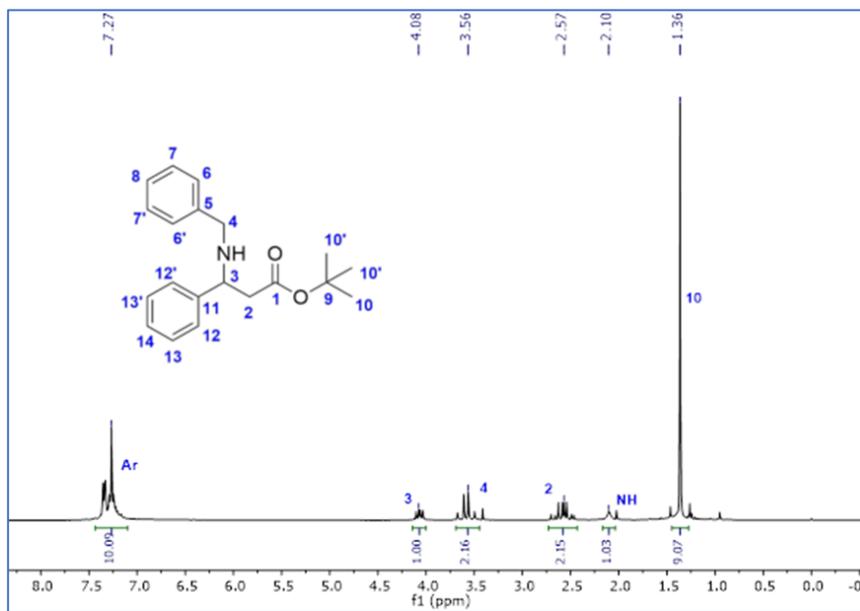
Con la finalidad de favorecer el producto de adición 1,4 se decidió utilizar un éster más voluminoso, el cinamato de *ter*-butilo, como aceptador de Michael.

Cuando se realizó la reacción con cinamato de *ter*-butilo (**6**) y bencilamina (**10**), sin disolvente y sin catalizador (**Tabla 9**, ensayo 2) por 2 h con asistencia de microondas, a 130 °C de temperatura y 150 W de potencia, no hubo reacción; sin embargo, en el ensayo 3 con la adición del 20% mmol de DBU durante 1,5 h, se obtuvo curiosamente un 33% de rendimiento del compuesto ( $\pm$ )-**18** observando, que esta reacción necesitaba el auxilio de DBU.

En el ensayo 4 se incrementó ligeramente el rendimiento, en las condiciones de reacción anteriores, con un tiempo reacción de sólo 30 minutos. En el siguiente experimento (Ensayo 5) se decidió dar más tiempo de reacción y así después de 2 h el rendimiento aumentó hasta el 48%. Pensando que el aumento de la temperatura mejoraría el rendimiento, se trabajó la reacción a 160 °C, pero en contra de lo esperado, el rendimiento no mejoró (Ensayo 6). Las mejores condiciones de reacción encontradas para este caso fueron bajo condiciones libres de disolvente y con DBU en proporciones catalíticas (Ensayo 7), utilizando el microondas a 130 °C y 150 W durante 6 h, obteniendo después de purificar el 74% de rendimiento del compuesto ( $\pm$ )-**19**. El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por TLC en un sistema 7:3, Hex:AcOEt.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

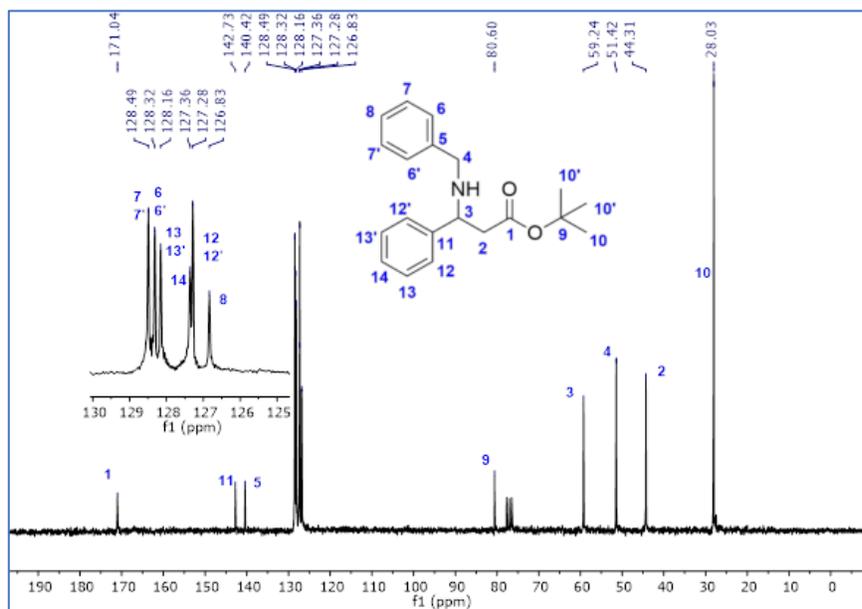
El compuesto ( $\pm$ )-**19** se aisló por cromatografía en columna, obteniendo un aceite amarillo. Su caracterización se llevó a cabo por RMN, mostrando para el caso de  $^1\text{H}$  (**Espectro 11**) una señal simple en 1.36 ppm que integra para nueve protones y corresponde a los protones del *ter*-butilo en el éster, una señal ancha en 2.10 ppm característica del N-H, tres señales múltiples en 2.57, 3.56 y 4.08 con integrales para 2, 2, 1 hidrógenos respectivamente, las cuales se asignaron al  $-\text{CH}_2$  alfa al carbonilo, un  $-\text{CH}_2$  correspondiente al sistema bencílico, y el  $-\text{CH}$  beta al carbonilo, y finalmente 10 protones de los dos anillos aromáticos fueron asignados entre 7.11-7.43.



**Espectro 11:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-fenilpropanoato de *ter*-butilo ( $\pm$ )-**19**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 12**) mostró en 28.0 ppm una señal que corresponde a los metilos del grupo *ter*-butilo, en 44.3 y 59.2 ppm resuenan los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  al carbonilo, respectivamente, y la señal en 51.4 ppm corresponde al carbono del  $-\text{CH}_2$  del bencilo, en 80.06 ppm el carbono cuaternario del *ter*-butilo, las señales de 126.8, 127.2, 127.3, 128.1, 128.3, 128.4, 140.4 y 142.7 ppm a los carbonos aromáticos y en 171.44 ppm resuena el carbono carbonílico del éster.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

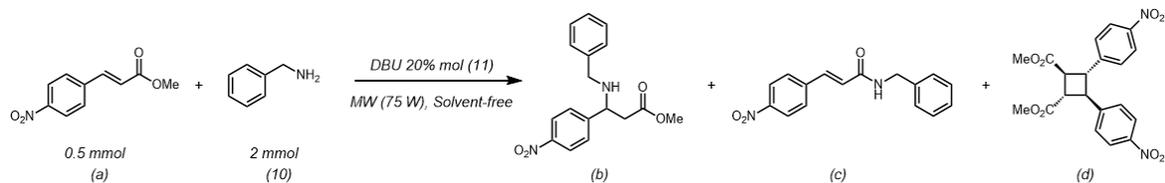


**Espectro 12:** <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del (±)-3-(bencilamino)-3-fenilpropanoato de ter-butilo (±)-**19**.

Para la síntesis de los β<sup>3</sup>-aminoésteres aromáticos *para sustituidos* se tomó como referencia el trabajo de Bahena y colaboradores<sup>60</sup> dentro del grupo de investigación. Se consideró relevante adicionar los resultados obtenidos de dicha tesis que lleva por nombre "Expansión anular de la 1-Bencil-4-(4-Nitrofenil)azetidín-2-ona para estudiar el fenómeno de memoria de la quiralidad", ya que permiten recopilar en un solo trabajo el conjunto de adiciones sobre sistemas α,β-insaturados, ampliando el panorama para la justificación y continuación de este proyecto a corto o mediano plazo.

Bahena y colaboradores reportan la adición de bencilamina sobre 2-eno-3-(nitrofenil)propanoato de metilo por medio de una reacción *solvent-free* a 70° C con asistencia de microondas. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 10**.

### 6.6 Adición de bencilamina a 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de metilo



**Tabla 10:** Adición de bencilamina (10) a 2-eno-3-(nitrofenil) propanoato de metilo (a).

Ensayo	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento b (%)
1	75	10	30
2 <sup>1</sup>	75	10	21
3	75	40	10
4	100	10	20
5 <sup>a</sup>	60	40	12
6 <sup>b</sup>	60	30	22
7 <sup>c, d</sup>	75	10	19.6
8 <sup>c, d</sup>	75	10	36

<sup>a</sup> Se utilizaron 0.6 mmol de sustrato. <sup>b</sup> Se utilizaron 50% mol de DBU. <sup>c</sup> Se utilizaron 28.2 mmol del sustrato. <sup>d</sup> Se utilizaron 7.05 mmol de bencilamina. <sup>1</sup> Se agregaron gotas de diclorometano para integrar.

Es importante mencionar que los resultados de este experimento se comparten con el fin de obtener conclusiones y evidencias de los diferentes factores a estudiar dentro de los cuales el patrón de sustitución es relevante para los resultados observados. En el ensayo 1, se encontró que en condiciones libre de disolvente y utilizando 20% mmol de DBU (**Tabla 10**), sorprendentemente en sólo 10 minutos de reacción, a 75 °C en baño de aceite se obtuvo un rendimiento del 30% del producto de adición 1,4 (±)-**b**. Sin embargo, en el crudo de reacción se observaron dos productos más por TLC, los cuales después de ser separados y caracterizados se lograron identificar como trazas del producto de adición 1,2 (**c**) y trazas de un derivado del ácido truxínico (**d**).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a la escasa solubilidad del compuesto (**a**) en el ensayo 2, se decidió utilizar unas pocas gotas de diclorometano para integrarlo perfectamente previo a someterlo a la reacción, pero el rendimiento no mejoró (21%). Al aumentar el tiempo de reacción a 40 minutos el rendimiento disminuyó notablemente al 10% (ensayo 3).

La temperatura de reacción se incrementó de 75 a 100 °C (Ensayo 4), el rendimiento que se obtuvo fue del 20%.

En el ensayo 5 el  $\alpha,\beta$ -éster insaturado fue tratado con sólo un 20% de exceso de bencilamina, y la reacción solo produjo en 12% del producto, esto nos indicó que se requiere utilizar 4 equivalente de bencilamina.

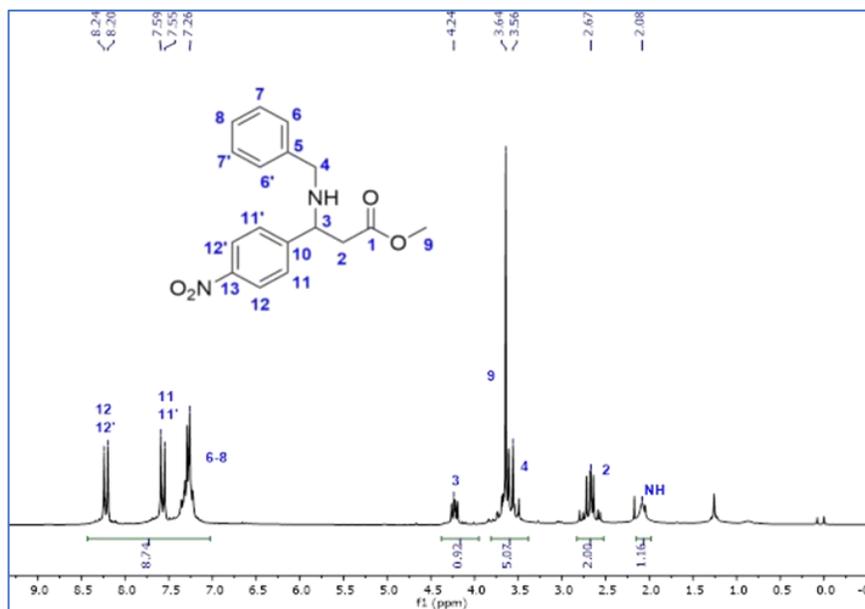
En el ensayo 6, se incrementó al 50% mmol de DBU para disminuir el tiempo de reacción, y después de 30 minutos el rendimiento fue del 22%.

Bahena y colaboradores decidieron escalar la reacción a 7.05 mmol (ensayo 7) con el objetivo de obtener mayor producto para su estudio, por lo cual, se llevó a cabo en un sistema abierto y el rendimiento cayó a 19.6%.

Cuando esta reacción se repitió en un sistema cerrado (ensayo 8), el rendimiento se incrementó al 36%, por lo que se reafirma que las mejores condiciones de reacción para la adición son 4 equivalentes de bencilamina, sin disolvente y utilizando 20% mmol de DBU como catalizador a 75 °C durante sólo 10 minutos.

El compuesto ( $\pm$ )-**b** se purificó mediante cromatografía en columna y se caracterizó a través de RMN. El **Espectro 13** corresponde al experimento de  $^1\text{H}$  y mostró una señal ancha en 2.08 ppm del N-H, una señal múltiple en 2.67 ppm que integra para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  al carbonilo, una señal múltiple en 3.56 ppm que integra para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  dentro del bencilo, una señal simple en 3.64 ppm que integra para tres protones y la cual es característica del  $-\text{CH}_3$  del  $-\text{OMe}$  del éster, una señal múltiple en 4.24 ppm que integra para un protón y corresponde al  $-\text{CH}$  que se encuentra  $\beta$  al carbonilo, y finalmente los protones aromáticos (11, 11') se encontraron en 7.27 ppm y 8.22 ppm, ubicados en posición orto al carbono cuaternario, y a los protones (12, 12') orto con respecto al grupo nitro, respectivamente.

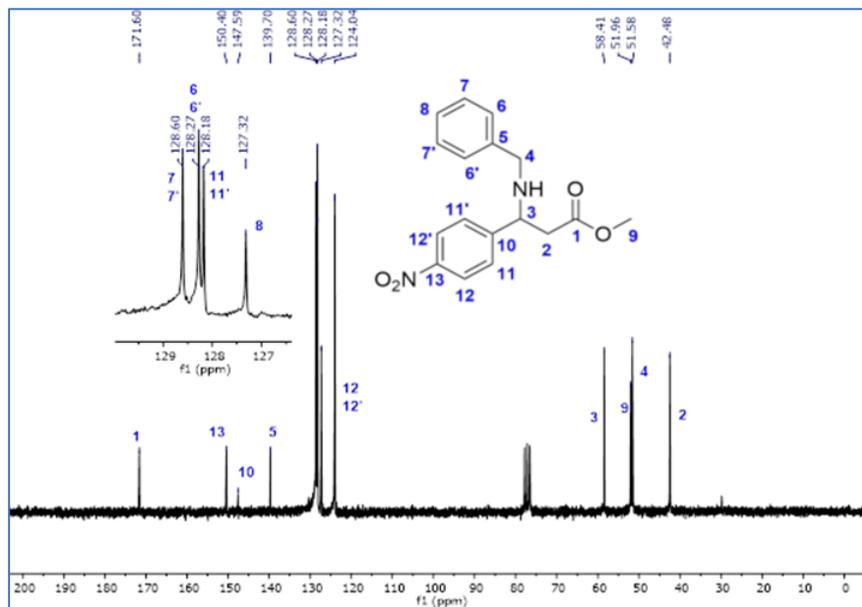
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Espectro 13:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo ( $\pm$ )-(b).

Así mismo, para este mismo compuesto se obtuvo el **Espectro 14**, el cual corresponde al experimento de  $^{13}\text{C}$ . En él se observaron las siguientes señales: en 42.4 ppm que corresponde al carbono del  $-\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  respecto al carbonilo, en 51.5 ppm que corresponde al carbono del  $-\text{CH}_2$  bencílico, en 51.9 ppm que corresponde al carbono del  $-\text{CH}_3$  dentro del éster, en 58.4 ppm que corresponde al carbono del  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al carbonilo. Por lo que respecta a los carbonos aromáticos se observaron en 124.0, 127.3, 128.1, 128.2, 128.6, 139.7, 150.4 ppm, y finalmente el carbono carbonílico se encontró en 171.6 ppm.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

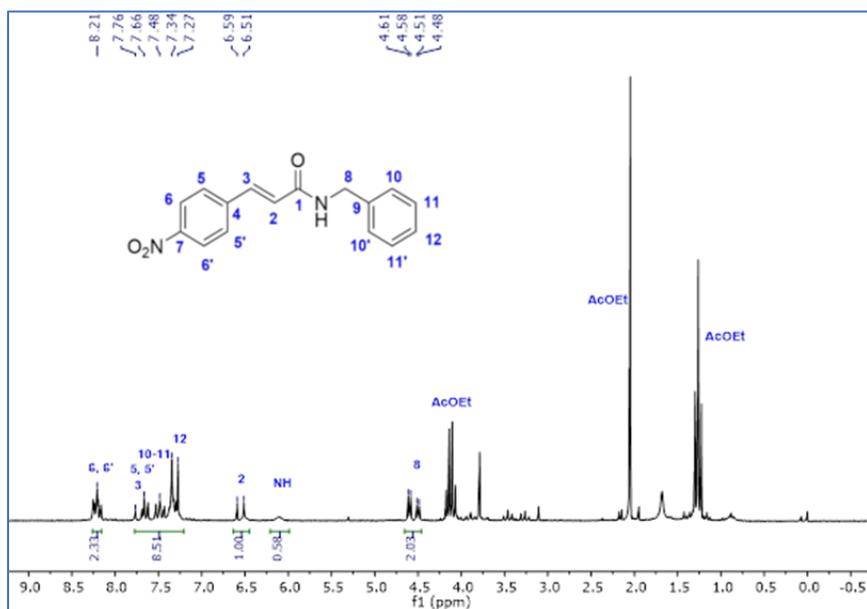


**Espectro 14:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo (**b**).

Cabe mencionar que en el total de ensayos realizados se encontraron solamente trazas incuantificables de los compuestos **c** y **d**.

El compuesto **c** fue purificado por cromatografía en columna y se caracterizó por medio de RMN de  $^1\text{H}$ . El **Espectro 15** presentó de 4.48-4.61 ppm una señal *dd*, la cual integra para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  bencílico, en 6.33 se encontró la señal característica al N-H; una señal doble en 6.51 ppm que integra para un protón corresponde a un  $-\text{CH}$  alfa al carbonilo, en 7.66 ppm se observó una señal múltiple que se traslapa con las señales de aromáticos y que corresponde al  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  con respecto al carbonilo, y finalmente, las señales de los protones aromáticos se observan en un rango de 7.27-8.22 ppm.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Espectro 15:** <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del N-bencil-3-(4-nitrofenil) acrilamida (**22**).

Observar las trazas del compuesto (**d**) resulta interesante para el grupo de investigación, ya que según lo reportado en la literatura, dichos compuestos se pueden obtener a partir de una síntesis más cuidadosa y con condiciones más específicas, como fotocatalisis, por ejemplo la fotodimerización de derivados de ácido cinámico.<sup>61</sup> Los derivados de ácido truxínico se han podido caracterizar a partir de distintos productos naturales<sup>62</sup> y han mostrado propiedades terapéuticas entre las que destaca la actividad antiinflamatoria.

## 6.7 Adición de bencilamina a 2-eno-3(nitrofenil)propanoato de ter-butilo

Usando la referencia de Bahena y colaboradores<sup>60</sup> se seleccionaron las condiciones de reacción, sin embargo, se decidió hacer una transesterificación, del ester metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado al ester *ter*-butílico con la finalidad de favorecer la adición 1,4. Los resultados obtenidos de la adición se presentan en la **Tabla 11**.



**Tabla 11:** Adición de bencilamina (10) a 2-eno-3-(nitrofenil) propanoato de ter-butilo (7).

<b>Ensayo</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tiempo de reacción (min)</b>	<b>Rendimiento (±)-20 (%)</b>
1	75	10	44
2	75	30	43
3	75	50	45
4 <sup>a</sup>	75	10	18
5	90	10	36

<sup>a</sup> Se usaron gotas de diclorometano para disolver

El ensayo **1** corresponde a la adición de 2 mmol de bencilamina sobre el sustrato (7), sin uso de disolvente y en asistencia de MW a 75° C con 75 W de potencia, con 20% mol de DBU. Posterior a 10 min se obtuvo un rendimiento del 44%.

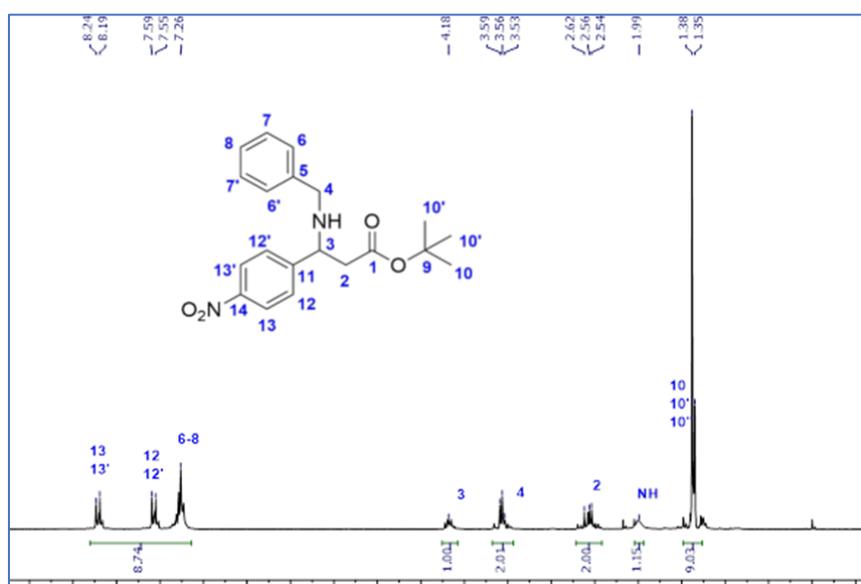
Para el ensayo **2**, se procedió a dar 30 minutos de tiempo de reacción, sin embargo, el rendimiento fue similar del 43%. En el ensayo **3** el tiempo de reacción se incrementó a 50 minutos y el rendimiento fue del 45%.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el ensayo 4 se utilizó unas gotas de diclorometano para solubilizar la materia prima previo a realizar la reacción, sin embargo, el rendimiento fue sólo del 18%. Para el ensayo 5 la temperatura se incrementó a 90 °C, obteniendo un rendimiento del 36%.

A pesar de haber modificado diferentes condiciones de la reacción, el rendimiento no mejoró.

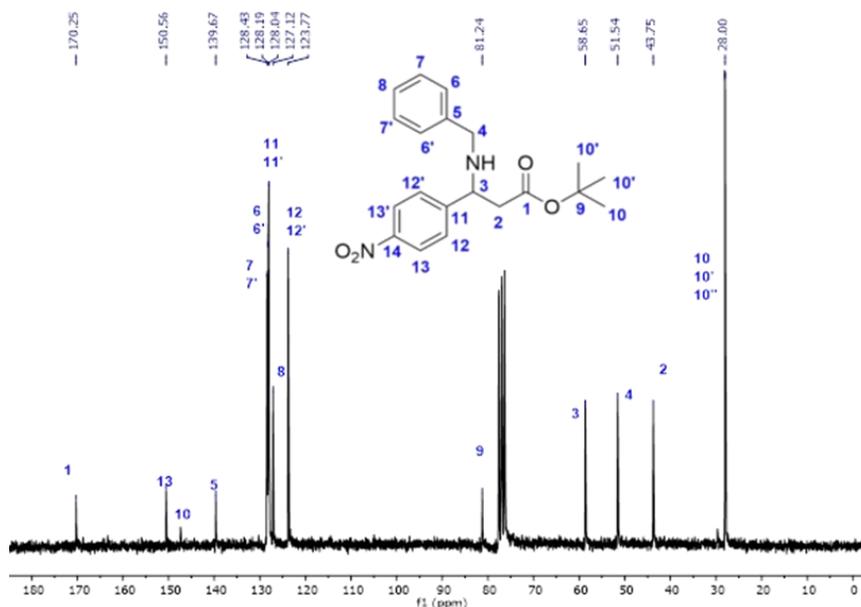
El compuesto ( $\pm$ )-**20** fue purificado por cromatografía en columna y caracterizado por RMN. El **Espectro 16** corresponde al experimento de  $^1\text{H}$  y se observó una señal simple en 1.38 ppm que integra para 9 nueve protones, la cual es característica de los metilos del grupo *ter*-butilo, una señal ancha en 1.99 ppm del N-H; una señal múltiple en 2.48-2.71 ppm que integra para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  al carbonilo; una señal múltiple en 3.56 ppm que integra para para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  bencílico; una señal múltiple en 4.18 ppm y que integra para un protón, la cual corresponde al  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al arbonilo, y finalmente, los protones aromáticos se encontraron en el rango de 7.12-8.28 ppm.



**Espectro 16:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de *ter*-butilo ( $\pm$ )-**20**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el experimento de  $^{13}\text{C}$  se obtuvo el **Espectro 17**, el cual mostró una señal en 28.0 ppm que corresponde a los carbonos de los metilos en el *ter*-butilo, en 43.7 ppm correspondiente al  $-\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  al carbonilo, en 51.54 ppm se observó la señal del  $-\text{CH}_2$  del bencilo, en 58.6 ppm se encontró la señal que corresponde al  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al carbonilo, la señal en 81.2 ppm corresponde al carbono cuaternario que soporta los tres metilos del *ter*-butilo, los carbonos aromáticos responden a las señales: 123.7, 127.1, 128.0, 128.1, 128.4, 139.6 y 150.5 ppm, y finalmente, el carbono carbonílico del éster se encontró en 170.2 ppm.

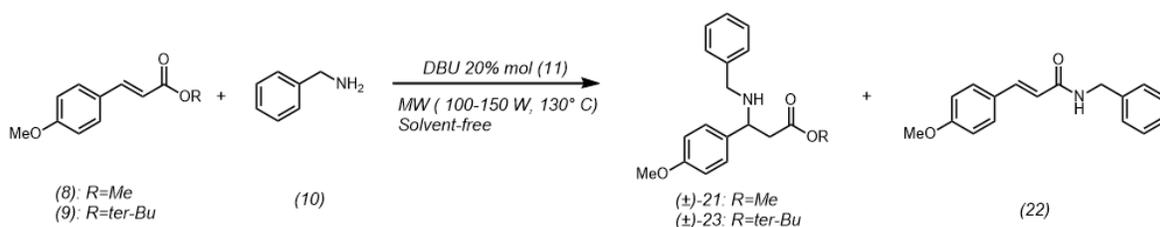


**Espectro 17:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de *ter*-butilo ( $\pm$ )-**20**.

### 6.8 Adición de bencilamina a 2-eno-3-(metoxifenil)propanoato de metilo (7) y de ter-butilo (8).

Además, se propuso que el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado tuviera un grupo electrodonante, como el OMe. Se tomó como referencia lo reportado por Bahena y colaboradores.<sup>60</sup>

Por lo tanto, se decidió utilizar el 2-eno-3-(metoxifenil) propanoato de metilo (8), el cual se hizo reaccionar con 4 mmol de bencilamina (10), a una temperatura de 130 °C, 100 W de potencia y 20% mol de DBU durante un tiempo de 2 h (Tabla 12, ensayo 1), obteniendo dos productos, un 10% del producto correspondiente a la adición 1,4 ( $\pm$ )-21 y el 38% del producto de adición 1,2 (22), además se pudo recuperar el material de partida en un 15% (8).



**Tabla 12:** Adición de bencilamina (10) a 2-eno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo (8)/ter-butilo (9).

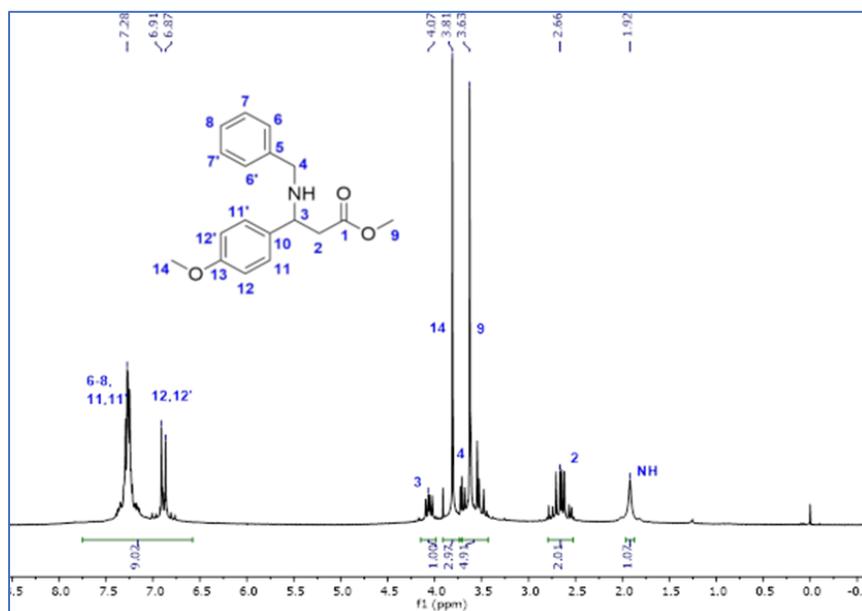
Ensayo	11 (mmol)	R	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento ( $\pm$ )-23 (%)
1	4	Me	2	10 <sup>a</sup> :38 <sup>b</sup>
2	4	ter-Bu	2	39
3	4	ter-Bu	6	22
4 <sup>a</sup>	1	ter-Bu	1	_____ <sup>c</sup>
5	1	ter-Bu	1	_____ <sup>c</sup>
6	1	ter-Bu	2	9

<sup>a</sup> Rendimiento del compuesto ( $\pm$ )-21. <sup>b</sup> Rendimiento del compuesto (22). <sup>c</sup> No hubo reacción, se utilizaron 2 ml de MeOH para ayudar a solubilizar.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ambos productos de reacción se purificaron por medio de cromatografía en columna y su caracterización se llevó a cabo por RMN, obteniendo así los siguientes espectros;

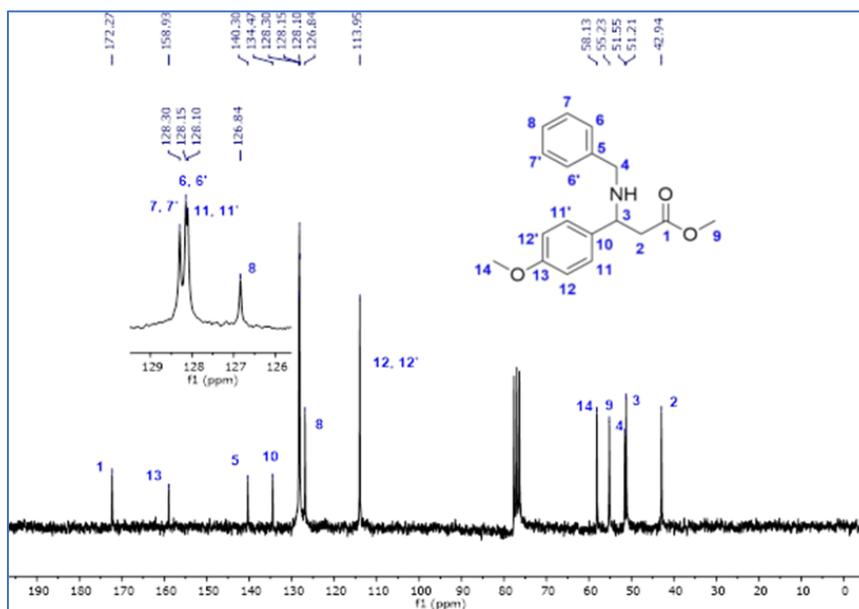
El **Espectro 18** correspondiente al experimento de  $^1\text{H}$  evidenció el producto ( $\pm$ )-**20** pues mostró una señal simple ancha en 1.92 ppm correspondiente al N-H, una señal múltiple en 2.66 ppm que integra para dos protones y corresponde al  $-\text{CH}_2$  que se encuentra en posición  $\alpha$  al carbonilo, una señal simple en 3.63 ppm que integra para tres protones correspondiente al  $-\text{OMe}$  del éster. También se obtuvo una señal múltiple en 3.2-3.73 ppm que corresponde al  $-\text{CH}_2$  del bencilo e integra para dos protones, una señal simple en 3.81 ppm que corresponde al metilo del  $-\text{OMe}$  que se encuentra en posición *para* en el anillo aromático, una señal en 4.07 ppm que integra para un protón y corresponde al  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al carbonilo, y finalmente los protones aromáticos se encontraron en la región de 6.79-7.43 ppm como una señal múltiple.



**Espectro 18:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil) propanoato de metilo ( $\pm$ )-**21**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Su espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 19**) presentó en 42.9 ppm la señal para el carbono del  $-\text{CH}_2$   $\alpha$  al carbonilo, la señal en 51.2 ppm se asignó al carbono del  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al carbonilo, en 51.5 se encontró la señal que corresponde al carbono del  $-\text{CH}_2$  del bencilo, las señales en 55.2 y 58.1 ppm corresponden a los metilos del  $-\text{OMe}$  en el éster y el de la posición *para* del anillo aromático, respectivamente, las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se encontraron en 113.9, 126.8, 128.1, 134.4 y 140.3 ppm, el carbono cuaternario que se une *para* al anillo aromático y el grupo  $-\text{OMe}$  se encontró en 158.9 ppm, y finalmente, en 172.2 ppm se encontró al carbono carbonílico del éster.



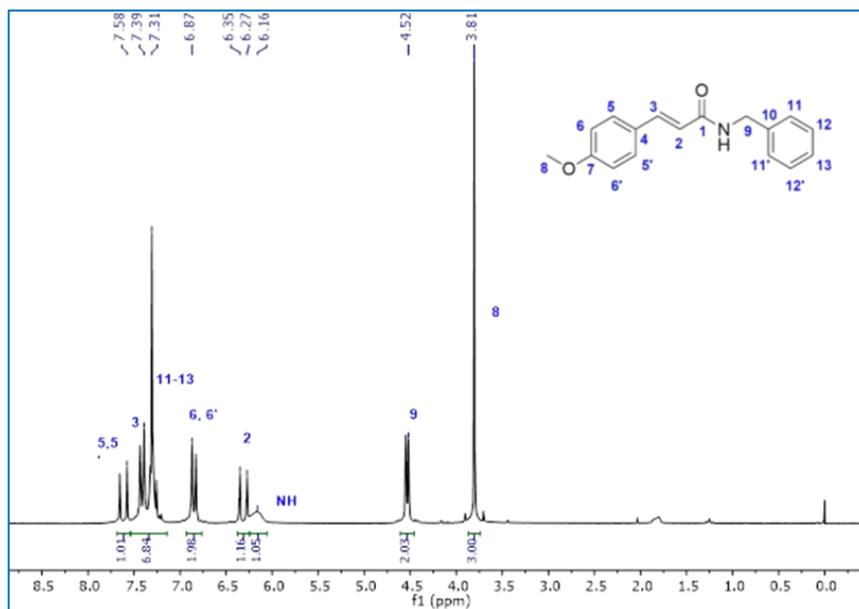
**Espectro 19:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil) propanoato de metilo ( $\pm$ )-**21**.

El **Espectro 20** correspondiente al experimento de  $^1\text{H}$ , y evidenció el producto (**22**) proveniente de la adición 1,2 entre bencilamina (**10**) y el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**8**), lo cual es posible pues como se ya había comentado el sistema insaturado de partida presenta dos híbridos de resonancia que pueden ser atacados nucleofílicamente y la preferencia de la posición del ataque depende mayormente de los grupos que contenga el sistema insaturado, como vimos entre menos impedida esté la región del éster, la adición 1,2 va a ocurrir con mayor preferencia.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El espectro presentó una señal simple en 3.81 ppm que corresponde al metilo del -OMe del sustituyente *para* en el anillo aromático, la señal en 4.52 ppm integra para dos protones y presenta multiplicidad doble debido a que se acoplan con el protón del NH, los cuales pertenecen al -CH<sub>2</sub> del bencilo. Se observó una señal ancha en 6.16 ppm del N-H, y en 6.27 ppm se encontró una señal doble que integra

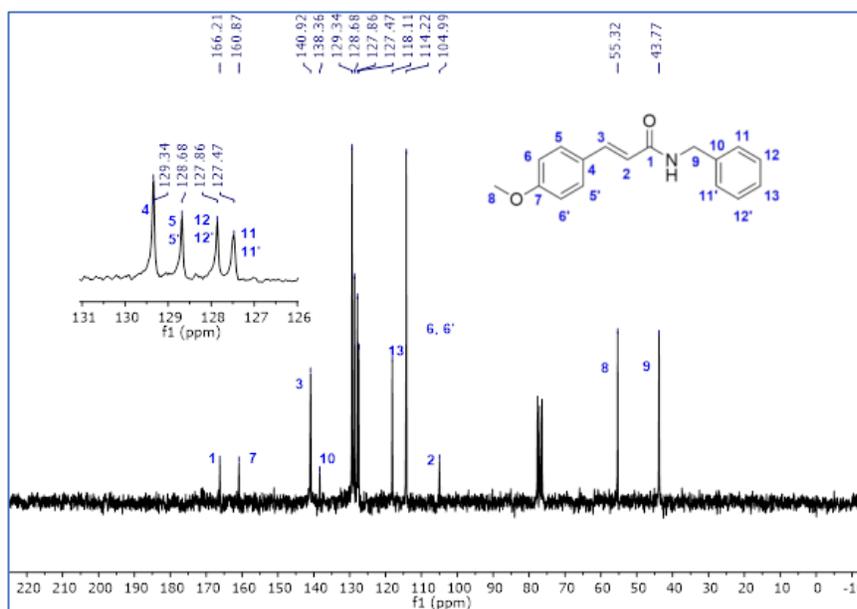
para un protón que corresponde al -CH de la insaturación en posición  $\alpha$  al carbonilo. En 6.74-7.54 ppm se encontró la señal múltiple que integra para los nueve protones involucrados en el sistema aromático, y traslapada en el rango de los protones aromáticos en 7.58 ppm se encontró la señal doble que corresponde al protón de la insaturación que está en posición  $\beta$  al carbonilo; su desprotección se debe al ambiente químico y se ve afectado por la densidad electrónica que le dona el -OMe *para* en el anillo aromático.



**Espectro 20:** <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del N-bencil-3-(4-metoxifenil) acrilamida (22).

El espectro de <sup>13</sup>C del mismo producto (**Espectro 21**) mostró una señal en 43.7 ppm que corresponde al -CH<sub>2</sub> del sistema bencílico, una más en 55.3 ppm que corresponde al metilo del -OMe *para* del sistema aromático, se observó también una señal en 104.9 ppm que corresponde al -CH  $\alpha$  al carbonilo, los carbonos correspondientes a los sistemas aromáticos se observan en 114.2, 118.1, 127.5, 127.8, 128.6, 129.3, 138.3, 140.9 y 160.8, siendo las señales en 129.3 y 160.8 ppm las correspondientes a los carbonos cuaternarios, finalmente la señal en 166.2 ppm corresponde al carbono carbonílico del éster.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Espectro 21:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del *N*-bencil-3-(4-metoxifenil) acrilamida (22).

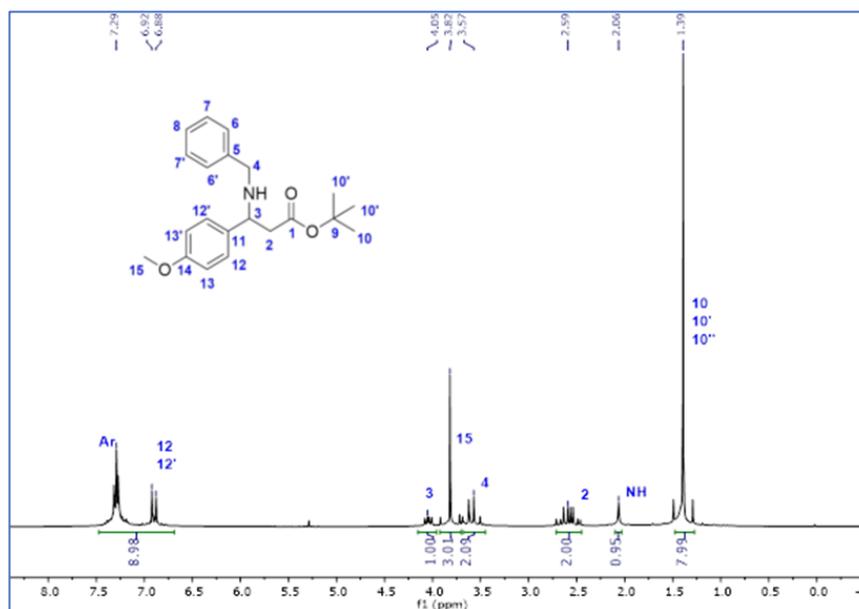
Con el objetivo de favorecer la adición 1,4, como ocurrió en experimentos anteriores se decidió utilizar un aceptor de Michael más voluminoso, así que en el ensayo 2 (**Tabla 12**), el 2-eno-3 (metoxifenil) propanoato de *ter*-butilo (**9**), se hizo reaccionar bajo las condiciones de reacción del primer experimento, y después de 2 h, se recuperó el 39% de rendimiento del producto de adición 1,4 ( $\pm$ )-**23** y el 56% de rendimiento del material de partida (**9**), con este experimento encontramos que la adición 1,4 se favorecía al utilizar el aceptor de Michael voluminoso.

Para consumir el material de partida y aumentar el rendimiento como se muestra en el ensayo 3, se aumentó el tiempo de reacción hasta un total de 6 h, sin embargo, todavía había un 50% del material de partida y sólo un 22% de rendimiento del compuesto ( $\pm$ )-**23** como producto aislado, además, se empezaron a observar productos de descomposición.

Para descartar la necesidad de utilizar 4 equivalentes de bencilamina, en el ensayo 4 se decidió disminuir a 1 mmol de bencilamina y sin presencia de DBU a  $130^\circ\text{C}$  y 150 W, después de 1 h no había progreso en la reacción. Se pensó que debido a la ausencia de DBU la reacción no se produciría, pero comprobamos que, utilizando las condiciones del experimento anterior, pero añadiendo el 20% de DBU (ensayo 5) no había reacción, por lo que el tiempo de reacción era el factor por considerar (ensayo 6), y después de 2 h de reacción sólo se obtuvo un 9% de rendimiento de ( $\pm$ )-**23**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

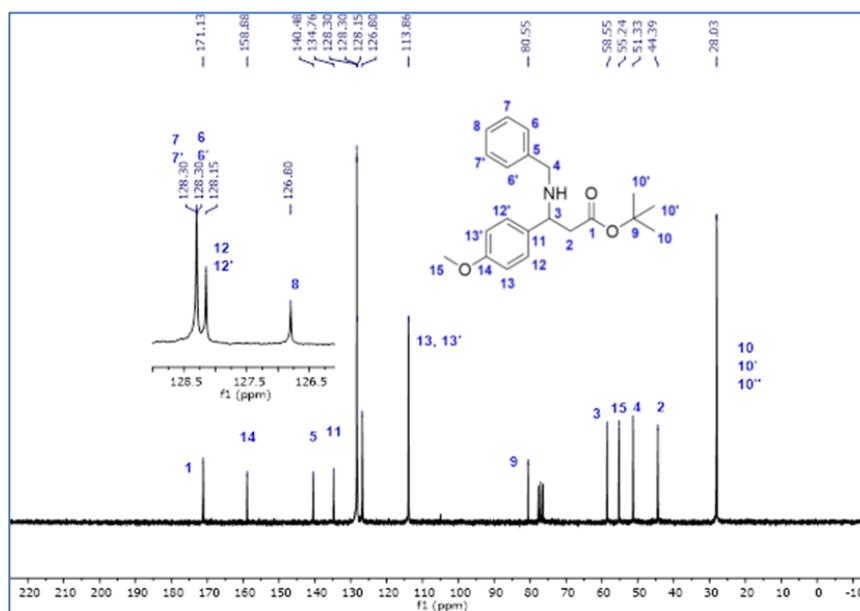
El compuesto ( $\pm$ )-**23** se purificó por medio de cromatografía en columna, obteniendo un aceite amarillo, y su caracterización se logró a partir de RMN. El **Espectro 22**, correspondiente al experimento de  $^1\text{H}$  arrojó las siguientes señales: una señal simple en 1.39 ppm que integra para tres protones y la cual corresponde al ter-butilo del éster, una señal en 2.06 ppm en forma de monte, que corresponde al protón que se encuentra enlazado al Nitrógeno, en aproximadamente 2.42-2.79 ppm encontramos una señal múltiple que corresponde a los protones diastereotópicos del  $-\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  al carbonilo del éster, en 3.44-3.68 ppm se encontró una señal múltiple que corresponde a los protones homotópicos del  $-\text{CH}_2$  dentro del sistema bencílico, la señal que apareció en 3.82 ppm e integra para tres protones corresponde al metilo del  $-\text{OMe}$  que se encuentra en posición *para* en el anillo, se observó una señal múltiple en 4.05 ppm, la cual se asignó al  $-\text{CH}$  que se encuentra  $\beta$  al carbonilo del éster, y finalmente, en el rango de 6.67-7.46 se encontraron las señales correspondientes a los dos anillos aromáticos.



**Espectro 22:**  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-**23**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El **Espectro 23**, corresponde al experimento de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto ( $\pm$ )-**23**, el cual, arrojó las señales correspondientes a los distintos carbonos dentro del compuesto, así se obtuvieron las siguientes señales: una señal en 28.0 ppm que corresponde a los carbonos de los metilos del grupo ter-butilo del éster, dos señales en distinto desplazamiento que corresponden a los  $-\text{CH}_2$ , la primera en 44.3 ppm que corresponde al que se encuentra en posición  $\alpha$  al carbonilo, y la segunda señal que corresponde al que se encuentra dentro del sistema bencílico en 51.3 ppm. En 55.2 ppm se encontró la señal correspondiente al metilo del grupo  $-\text{OMe}$  en posición *para* del anillo aromático, el  $-\text{CH}$  en posición  $\beta$  al carbonilo se encontró en 58.5 ppm, el carbono cuaternario del ter-butilo se observó en 80.5 ppm, los protones de los sistemas aromáticos se presentan en 11.8, 126.8, 128.3, 134.7, 140.4 y 158.8 ppm y finalmente el carbono carbonílico del éster se encontró en 171.1 ppm.



**Espectro 23:**  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ( $\pm$ )-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de ter-butilo ( $\pm$ )-**23**.

## Sección 8: Conclusiones

Se logró implementar y optimizar una ruta de síntesis sustentable para la obtención de cada uno de los  $\beta$ -aminoésteres planteados.

Los rendimientos obtenidos se acercan a lo reportado en la literatura, sin embargo, siguen siendo menores. A pesar de lo anterior deben de considerarse las bondades que brinda la química verde para estas reacciones como fueron: reducción del gasto energético (reacciones a menor temperatura de lo reportado) y eliminación del uso de disolvente.

Las reacciones *solvent-free* se ven favorecidas cuando uno o varios elementos de la reacción son líquidos, pues será el único medio por el cual los reactivos estén en contacto, además, se debe de considerar la solubilidad como una desventaja, pues al no contar con disolvente, la integración de los sustratos con el nucleófilo no es homogénea, y a esto se puede atribuir los bajos rendimientos.

La bencilamina resultó ser un buen nucleófilo para los sistemas más sencillos como acrilato de metilo, metacrilato de metilo, 2-fenilacrilato de etilo y crotonato de metilo, por lo que la reacción procedía sin el uso del DBU. Para los sistemas más complejos el uso del catalizador fue relevante.

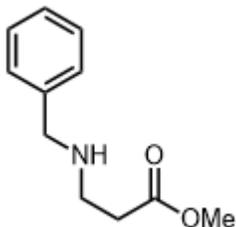
La adición de los sistemas alifáticos, tuvieron un compartamiento similar, en donde el efecto estérico afectaba la selectividad entre una adición directa y la adición 1,4. En cambio, en los sistemas aromáticos a demás del efecto estérico, se ve implicado también el efecto electrónico.

El grupo electroattractor en el anillo aromático favoreció la selectividad por la adición 1,4, al retirar densidad electrónica del carbono  $\beta$ , volvía a este un mejor centro electrofílico en comparación con el carbonilo. Lo anterior no sucede con el grupo electrodonador en el anillo aromático, ni con el fenilo, en estos casos fue necesario transesterificar el éster de metilo a ter-butilo para dirigir la adición 1,4.

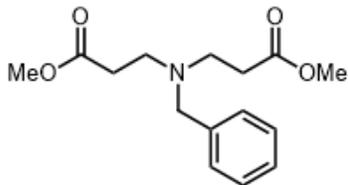
## Sección 9: Perspectivas

Utilizar a los  $\beta$ -aminoésteres como materia prima en la formación de  $\beta$ -péptidos, con la finalidad de estudiar la relación estructura-actividad de los mismos y formar estructuras primarias o secundarias para su caracterización y encontrar su posible aplicación en nanoestructuras.

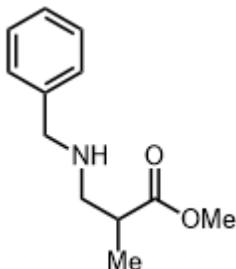
## Sección 7: Caracterización de compuestos



**3-(Bencilamino) propanoato de metilo** Compuesto **(12)**, Rendimiento: 56% (aceite incoloro).  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 1.83 (s, 1 H, NH), 2.53 (t,  $J^3 = 6.0$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.89 (t,  $J = 3.37$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (t,  $J^3 = 6.0$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.30 (m, 5 H, Ar-H).  $^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 34.5, 44.4, 51.5, 53.7, 126.9, 128.0, 128.3, 140.1, 173.1.

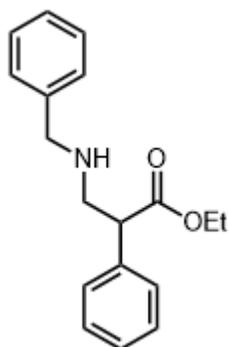


**(bis-3-(Bencilamino) propanoato de metilo:** Compuesto **(13)**, Rendimiento: 5 %. (aceite incoloro).  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 2.47 (t,  $J^3 = 6$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (t,  $J^3 = 6$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.64 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>) 7.27 (m, 5 H, Ar-H).  $^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 32.6, 49.2, 51.4, 58.3, 127.0, 128.1, 128.6, 138.9, 172.8. Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.<sup>34</sup>

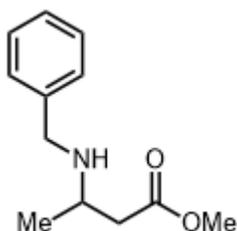


**(±)-3-(Bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo:** Compuesto **(±)-14**. Rendimiento: 87 % (Aceite incoloro).  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 1.18 (d,  $J = 4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 1.61 (br, 1 H, NH), 2.54-2.76 (m, 1 H, CH-NH), 2.78-2.98 (m, 2 H, CH), 3.68 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.79 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.09-7.49 (m, 5 H, Ar-H). Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.<sup>34</sup>

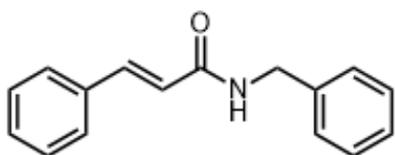
## CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS



**(±)-3-(Bencilamino)-2-fenilpropanoato de etilo:**  
Compuesto **(±)-15**. Rendimiento: 56% (Aceite incoloro). **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), **<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz) CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), 1.06 (t, J<sup>3</sup> = 2, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (br, 1 H, NH), 2.92 (dd, J<sup>3</sup> = 5, J<sup>3</sup> = 5, 1 H, CH), 3.28 (dd, J<sup>3</sup> = 5 Hz, J<sup>3</sup> = 5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.82 (dd, J<sup>3</sup> = 4 Hz, J<sup>3</sup> = 4 Hz, 1 H, CH), 4.08-4.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.21-7.33 (10 H, Ar-H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 14.3, 52.3, 53.8, 61.0, 127.1, 127.6, 128.2, 128.2, 128.6, 128.9, 137.6, 140.3, 173.3. Los datos espectroscópicos fueron comparados con lo reportado en la literatura.<sup>77</sup>

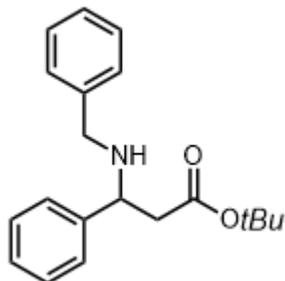


**(±)-3-(Bencilamino) butanoato de metilo:**  
Compuesto **(±)-16**. Rendimiento: 73 %. (Aceite amarillo). **<sup>1</sup>H RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 1.15 (d, J<sup>3</sup> = 6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.83 (br, 1 H, NH), 2.45 (ddd, J = 60 Hz, 12 Hz, 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3.15 (m, 1 H, CH), 3.67 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 (dd, J = 60 Hz, 30 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 7.21-7.32 (m, 5H, Ar-H), **<sup>13</sup>C RMN** (150 MHz CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 20.54, 41.50, 49.74, 51.27, 51.60, 127.02, 128.19, 128.50, 140.43, 172.88. Los datos espectroscópicos fueron comparados con la literatura.<sup>34</sup>

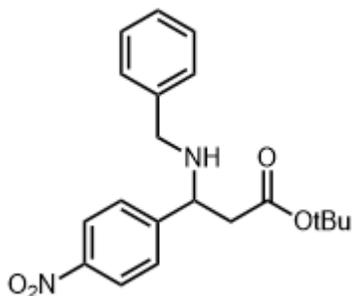


**N-Bencilcinamida:** Compuesto **(18)**. Rendimiento: 32.48% (Aceite Amarillo), **<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 4.60 (d, J = 8 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.58 (br, 1 H, NH), 6.47(d, J = 15.16Hz, 1H, CH), 7.30(m, 10H, H-Ph), 7.60(d, J = 15.20 Hz, 1H, CH).

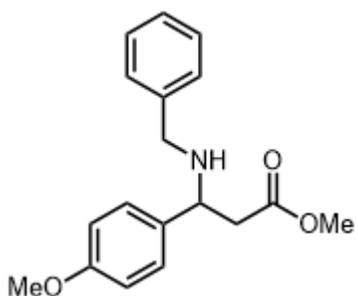
## CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS



(±)-3-(Bencilamino)-3-fenilpropanoato de ter-butilo: Compuesto (±)-19. Rendimiento: 74.34 % (aceite amarillo),  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 1.36 (s, 9 H, ter-Bu), 2.10 (br, 1 H, NH), 2.57 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (m, 1 H, CH), 7.11-7.43 (m, 10 H, Ar-H);  $^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 28.0, 44.3, 51.4, 59.2, 80.6, 126.8, 127.2, 127.3, 128.1, 128.3, 128.4, 140.4, 142.7, 171.04.

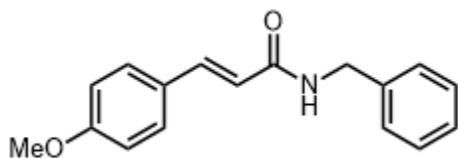


(±)-3-(Bencilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoato de ter-butilo: Compuesto (±)-20. Rendimiento: 44% (aceite amarillo)  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.38 (s, 9 H, ter-Bu), 1.99 (br, 1 H, NH), 2.48-2.71 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46-3.66 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10-4.23 (m, 1 H, CH), 7.12-8.28 (m, 9 H, Ar-H).  $^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.0, 43.7, 51.54, 58.6, 81.2, 123.7, 127.1, 128.0, 128.1, 128.4, 139.6, 150.5, 170.2. FAB-MS: 357 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). HR-FAB-MS: 357.18 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}^+$ ; calc. 356.42).

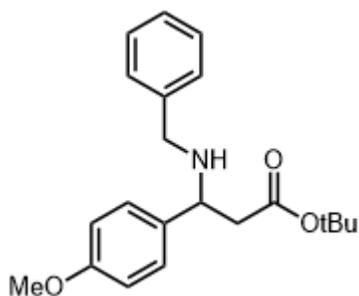


(±)-3-(Bencilamino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo: Compuesto (±)-21, Rendimiento: 38 %. Aceite amarillo,  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 1.92 (s, 1 H, NH), 2.66 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.63 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.42-3.73 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.07 (m, 1 H, CH), 6.79-7.43(m, 9 H, Ar-H);  $^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) 42.9, 51.2, 51.5, 55.2, 58.1, 113.9, 126.8, 128.1, 134.4, 140.3, 158.9, 172.2. Análisis elemental de  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : Observado: %C = 74.0614, %H = 7.7957, %N = 4.0996, Calculado: %C = 73.8730, %H = 7.9700, %N = 4.1015.

## CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS



**N-bencil-3-(4-metoxifenil) acrilamida:** Compuesto **(22)**, Rendimiento: 10%. **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.81 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 4.52 (d, J<sup>3</sup> = 6, 2 MHz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.16 (br, 1 H, NH), 6.27 (d, J<sup>3</sup> = 6, 1 H, CH), 6.74-7.54 (m, 9 H, Ar-H), 7.58 (d, J<sup>3</sup> = 8 Hz, 1 H, CHPh). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 43.7, 55.3, 104.9, 114.2, 118.1, 112.4, 127.8, 128.6, 129.3, 138.3, 140.9, 160.8, 166.2



**(±)-3-(bencilamino)-3-(4-metoxifenil) propanoato de ter-butilo:** Compuesto **(±)-23**. Rendimiento: 39 %. (Aceite amarillo). **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 1.39 (s, 9 H, ter-Bu), 2.06 (br, 1 H, NH), 2.42-2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3.44-3.68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 4.05 (m, 1 H, CH), 6.67-7.46 (m, 9 H, Ar-H); **<sup>13</sup>C RMN** (50MHz CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) 28.0, 44.3, 51.3, 55.2, 58.5, 80.5, 113.8, 126.8, 128.3, 134.7, 140.4, 158.8, 171.1.

## Sección 8: Bibliografía

1. Sierra, A.; Meléndez, L.; Ramírez, A.; Arroyo, M. La Química Verde y el Desarrollo Sustentable. *RIDE*. [On line] **2014**, 5(9). <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=498150317001> (fecha de consulta Julio 2021).
2. Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312.
3. Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter, P.; Smith, A. I.; Aguilar, M. I.  $\beta$ -Amino Acids: Versatile Peptidomimetics. *Current. Med. Chem.* **2002**, 9, 811-822.
4. Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. The World of  $\beta$ - and  $\gamma$ -Peptides Comprised of Homologated Proteinogenic Amino Acids and Other Components. *Chem. Biodiversity*. **2004**, 1, 1111-1239.
5. Scott, V. R.; Boehme, R.; Matthews, T. R. New Class of Antifungal Agents: Jasplakinolide, a Cyclodepsipeptide from the Marine Sponge, Jaspis Species. *ASM*. **1988**, 32, 1154-1557.
6. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, Second Edition, Juaristi, E; Soloshonok, V. A., Eds; John Wiley and Sons, Inc.: 2005, 593-627.
7. Nagata, Y. D-Amino Acids in Nature. *Advances in BioChirality*. **1999**, 19, 271-283.
8. DeGrado, W.F., Schneider, J.P. & Hamuro, Y. The twists and turns of  $\beta$ -peptides. *J. Peptide Res.* **1999**, 54, 206–217.
9. Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. Peptide Folding Induces High and Selective Affinity of a Linear and Small  $\beta$ -Peptide to the Human Somatostatin Receptor 4. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2460-2468.
10. Lipkowitz, K. B.; Koehl, P. Protein Structure Classification. In *Reviews in Computational Chemistry*. Cundari, T. R.; Gillet, V. J., Eds; Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2006; 22, 1-55.
11. Martins, Z.; Sephton, M. A. Origins of Amino Acids. In *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Hughes, A., Ed; Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2009; 1, 1-42.
12. Freeland, S. Terrestrial Amino Acids and their Evolution. In *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Hughes, A., Ed; Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2009; 1, 43-75.
13. Sahl, H.; Jack, R.; Bierbaum, G. Biosynthesis and Biological Activities of Lantibiotics with Unique Post-translational Modifications. *Eur. J. Biochem.* **1995**, 230, 827-853.
14. Coligan, J. E.; Dunn, B. M.; Speicher, D. W.; Wingfield, P.T. *Current Protocols in Protein Science*. Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 1995; A.1A.1-A.1A.8

15. Bracannot, H. M. Sur la Conversion des Matières Animales en Nouvelles Substances par le Moyen de l'acide Sulfurique. *Ann. Chim. Phys. Ser.* **1820**, 13, 113-125.
16. Nelson, D. L.; Cox, M.M. Principles of Biochemistry. Cuarta Edición. W.H. Freeman & Co. Nueva York, 2004.
17. Zea-Morales, J. P.; Zea-Pizarro, W. J.; Vaccaro-Macías, V. I.; Ávalos-Moreno, E. Los Aminoácidos en el Cuerpo Humano. *RECIMUNDO*. **2017**, 1, 379-391.
18. Amino Acids. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2012; 3, 1-58.
19. Castillo Posadas, M. Uso del microondas para la síntesis de  $\beta$ -ciclopéptidos (reacciones "one pot"). Licenciado en Químico Industrial. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, México, Diciembre 2018.
20. Rosas Valdéz, M.E. Síntesis, caracterización y modificación de la secuencia de 37-42 del péptido A $\beta$ -42 de la proteína precursora (A $\beta$ -PP). Maestría en ciencias. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, México, Agosto 2016.
21. Melo Ruiz, V.; Cuamatzi Tapia, O. Estructura de aminoácidos y proteínas. *Bioquímica de los procesos metabólicos*. 2° edición; Reverté: España, 2007.
22. Peptides Bonds, Disulfide Bonds and Properties of Small Peptides. *Encyclopedia of life sciences*; Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2001. Secondary article.
23. Peptide Bond. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc.: Weinheim, 2011.
24. Guichard, G.; Abele, S.; Seebach, D. Preparation of N-Fmoc-Protected  $\beta^2$ - and  $\beta^3$ -Amino Acids and Their Use as Building Blocks for the Solid-Phase Synthesis of  $\beta$ -Peptides *Helv. Chim. Acta*. **1998**, 81, 187-206.
25. Lelais, G.; Seebach, D.  $\beta^2$ -Amino Acids -Synthesis, Occurrence in Natural Products, and Components of  $\beta$ -Peptides. *Biopolymers*. **2004**, 74, 206-226
26. Schreiber, J. V.; Frackenpohl, J.; Moser, F.; Fleischmann, T.; Kohler, H. E.; Seebach, D. On the Biodegradation of  $\beta$ -Peptides. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, 3, 424-432.
27. Guichard, G.; Huc, I. Synthetic Foldamers. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5933-5941.
28. Hine, K. E.; Childs, R. F. Plant Antitumor Agents. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.
29. Taylor, A. Aminopeptidases: Structure and Function. *FASEB J.* **1993**, 7, 290-298.
30. Testero, S. A.; Fisher, J. F.; Mobashery, S.  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*. 7th Edition, eds: Donald, J.; Rotella, D. P. John Wiley and Sons, Inc. 2010, 259-261.

31. Seebach, D.; Beck, A. K.; Capone, S.; Deniau, G.; Grošelj, U.; Zass, E. Enantioselective Preparation of  $\beta^2$ -Amino Acid Derivates for  $\beta$ -Peptide Synthesis. *Synthesis*. **2008**, *1*, 01-032.
32. Juaristi, E.; Escalante, J.; Lamatsch.; Seebach, D. Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. Preparation of the like Stereoisomers of 2-Methyl and 2-Benzyl -3-aminobutanoic Acid. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2396-2398.
33. Manning, M.; Du Vigneaud, V. 4- $\beta$ -Alanine-oxytocin: An Oxytocin Analog Containing a Twenty-one-membered Disulfide Ring. *Biochem. J.* **1965**, *4*, 1884-1888.
34. Escalante, J.; Carrillo-Morales, M.; Linzaga, I. Michael Additions of Amines to Methyl Acrylates Promoted by Microwave Irradiation. *Molecules*, **2008**, *13*, 340-347.
35. Sharma, G. V.; Goverdhan-Reddy, V.; Subhash-Chander, A.; Ravinder-Reddy, K. Tetra-*n*-butylammonium fluoride: an efficient base for aza-Michael addition-synthesis of glycosyl  $\beta$ -amino acid esters. *Tetrahedron*. **2002**, *13*, 21-24.
36. Liu, M.; Sibi, M. P. Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. *Tetrahedron*, **2002**, *40*, 7991-8035.
37. Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Recent Advances in the Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656-1691.
38. Rivera-Ramírez, J. D. Síntesis de  $\beta$ -Aminoesteres y Amidas Catalizada por Cal-B. Doctorado en Ciencias. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, México. Mayo 2015.
39. Torre, O.; Alfonso, A.; Gotor, V. Lipase Catalysed Michael Addition of Secondary Amines to Acrylonitrile. *Chem. Commun.* **2004**, 1724-1725.
40. Carlqvist, P.; Svedendahl, M.; Branneby, C.; Hult, K.; Brinck, T.; Berglund, P. Exploring the Active-Site of a Rationally Redesigned Lipase for Catalysis of Michael-Type. *Chem. Biochem.* **2005**, *6*, 331-336.
41. Dhake, K. P.; Tambade, P.J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B.M. Promiscuous *Candida Antarctica* Lipase B-Catalyzed Synthesis of  $\beta$ -Amino Esters Via Aza-Michael Addition of Amines to Acrylates. *Tetrahedron*, **2010**, *51*, 4455-4458.
42. Chaouchi, M.; Loupy, A.; Marque, S.; Petit, A. Solvent-Free Microwave-Assisted Aromatic Nucleophilic Substitution Synthesis of Aromatic Ethers. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1278-1283.
43. Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A. Water Promoted Michael Addition of Secondary Amines to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Under Microwave Irradiation. *Synth. Commun.* **2013**, *30*, 643-650.
44. Amore, K. M.; Leadbeater, N. E.; Miller, T. A.; Schmink, J. R. Fast, Easy, Solvent-Free, Microwave-Promoted Michael Addition of Anilines to  $\alpha$ ,  $\beta$ -

- Unsaturated Alkenes: Synthesis of *N*-Aryl Functionalized  $\beta$ -Amino Esters and Acids. *Tetrahedron*. **2006**, *47*, 8583-8586.
45. Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J. Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. *Aldrichimica Acta*, **1994**, *27*, 3-11.
46. Campo, M. A.; Escalante, J.; Šebesta, R.  $\beta^2$ -Amino Acids With Proteinogenic Side Chains and Corresponding Peptides: Synthesis, Secondary Structure and Biological Activity.
47. Mather, B. D.; Viswanatha, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. Michael Addition Reactions in Macromolecular Design for Emerging Technologies. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487-531.
48. Manaf, N. A.; Saad, B.; Latiff, A. A.; Sibly, S. Vortex-Assisted Liquid-Liquid Microextraction for Steroid Profile Analysis: Towards Sustainable Development Goals 2030. *SpringerNature*. **2020**, 747-760.
49. Adam, D. Out of the Kitchen. *Nature*. **2003**, *421*, 571-572.
50. Cabrera-Rivera, F. A.; Hernández-Vazquez, L. G.; Flores-Sánchez, P.; Durán-Galván, M. Escalante, J. Solvent-and Catalyst-Free Microwave-Assisted Decarboxylation of Malonic Acid Derivatives. *Green Sustainable Chem.* **2017**, *7*, 270-280.
51. Yeom, C.; Kim, M. J.; Kim, B. M. 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (DBU)-Promoted Efficient and Versatile aza-Michael Addition. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 904-909.
52. Reed, R.; Réau, R. Dahan, F. Bertrand, G. DBU and DBN are Strong Nucleophiles: X-Ray Crystal Structures of Onio- and Dionio-Substituted Phosphanes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 399-401.
53. Rangel, H.; Carrillo-Morales, M.; Galindo J. M.; Castillo, E. Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E.; Escalante, J. Structural Features of *N*-benzylated- $\beta$ -Amino Acid Methyl Esters Essential for Enantiodifferentiation by Lipase B from *Candida Antarctica* in Hydrolytic Reactions. *Tetrahedron*. **2015**, *26*, 325-332.
54. Rangel-Sánchez, H. Resolución Enzimática de  $\beta$ -Aminoácidos Utilizando CALB. Doctorado en Ciencias. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, Noviembre 2015.
55. Álvarez-Santamaría, L.; Juaristi, E.; Arroyo-Colín, A. B.; Palma-Flores, J.; Cabrera-Rivera, F. A.; Escalante, J. Efficient Solvent-Free Preparation of Imines, and Their Subsequent Oxidation with *m*-CPBA to Afford Oxaziridines. *Green Sustainable Chem.* **2019**, *9*, 143-154.
56. Avery, H. E. *Cinética Química Básica y Mecanismos de Reacción*, Reverté, 2020,3.
57. Yurkanis-Bruice, P. *Química Orgánica*. Quinta Edición, Pearson Educación: México, 2008.
58. Nuclear Magnetic Resonance Imaging. Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation, Second Edition; Webster, J.G.: John Wiley and Sons, Inc, 2006, 72-90.

59. Carrillo-Morales, M. Resolución Enzimática de  $\beta^2$  y  $\beta^3$ - Amino Ésteres *N*-Bencilados Utilizando CaLB. Doctorado. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, Septiembre 2010.
60. Bahena-Martínez, J. D. Expansión Anular de la 1-bencil-4-(4-Nitrofenil)-azetidín-2-ona para Estudiar el Fenómeno de Memoria de la Quiralidad. Licenciatura. Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, 2021.
61. Nishikubo, T.; Takahashi, E.; Miyaji, T.; Lizawa, T. Convenient Synthesis of  $\beta$ -Truxinic Acid *via* Photodimerization of *p*-Nitrophenyl Cinnamate in the Crystalline State. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3399-3400.
62. Ma, G.; Xiong, J.; Yang, G.; Pan, Li.; Hu, C.; Wang, W.; Fan, H.; Zhao, Q.; Zhang, H.; Hu, J. Biginkgosides A-I, Unexpected Minor Dimeric Flavonol Diglycosidic Truxinate and Truxillate Esters from *Ginkgo biloba* Leaves and Their Antineuroinflammatory and Neuroprotective Activities. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1354-1364.
63. Niu, D.; Zhao, K. Concerted Conjugate Addition of Nucleophiles to Alkenoates. Part I: Mechanism of *N*-Alkylhydroxylamine Additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456-2459.
64. Verniest, D. G.; Casals-Hung D. M.; Acevedo-Martínez, D. J. Reductive Amination of 4-5-dimethoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-2-carbaldehydederived from aloe-emodin. *Rev. Cubana Quim.* **2019**, *31*, 371-387.
65. Hernández-Cruz, J.; Síntesis de Azaesteroides a Partir del Colesterol. Licenciatura. Tesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México. Septiembre, 2016.
66. Rasmussen, J. K.; Hassner, A. Recent Development in the Synthetic Uses of Chlorosulfonyl Isocyanate. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389-408.
67. Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154.
68. Tang, T. P.; Ellman, J. A. Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids Derivatives Incorporating a Broad Range of Substitution Patterns by Enolate Additions to *tert*-Butanesulfinyl Imines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819-7832.
69. Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdés, C.; Martín, A.; García-Granda, S. Martín, E. 2-Amino-1,3-butadienes as Chiral Building Blocks: Enantioselective Synthesis of 4-Piperidones, 4-Nitrocyclohexanones, and 1,3-Cycloheptadione Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4403-4404.
70. Johnson, T. B.; Livak, J. E. Researches on Pyrimidines. The Synthesis of Aryl Substituted Dihydrouracils and their Conversion to Uracil Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 299-303.
71. Calmès, M.; Escalé, F.; Glot, C.; Rolland, M.; Martínez, J. Asymmetric Synthesis of (*S*)- $\beta^2$ -Homoarylglycines. *J. Org. Chem.* **2000**, 2459-2466.

## BIBLIOGRAFÍA

72. Bisset, A. A.; Shiibashi, A.; Desmond, J. L.; Dishington, A.; Jones, T.; Clarkson, G. J.; Ikariya, T.; Wills, M. Synthesis and Asymmetric Hydrogenation of (3*E*)-1-benzyl-3-[(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)methylidene]piperidine-2,6-dione. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11978-11980.
73. Pousset, C.; Callens, R.; Haddad, M.; Larchevêque, M. Enzymatic Resolution of Cyclic *N*-Boc Protected  $\beta$ -Amino Acids. *Tetrahedron.* **2004**, *15*, 3407-3412.
74. Farràs, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egeler, F.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.  $\beta^3$ -Amino Acids by Nucleophilic Ring-Opening of *N*-nosyl Aziridines. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 7665-7674.
75. Lee, J.; Gauthier, D.; Rivero, R. A. Solid-Phase Synthesis of 3,4,5-Substituted 1,5-Benzodiazepin-2-ones. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3060-3065.
76. Juaristi, E.; López-Ruíz, H.; Madrigal, D.; Ramírez-Quirós, Y.; Escalante, J.  $\alpha$ -Alkylation of (*S*)-Asparagine with Self-Regeneration of the Stereogenic Center: Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Aspartic Acids. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706-4710.
77. Kaiser, E.; Mao, C.; Hauser, C. F.; Hauser, C. R. Conjugate Addition Reactions of Ethyl Atropate with Certain Alkali Nucleophiles. Alkylations. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 410-414.