

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

75/004
W 12620

**USO DE LA REACCIÓN DE HECK DURANTE LA
SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS α,β -INSATURADOS**

INFORME DE TRABAJO

Para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q. ARACELI FRANCO GARCÍA

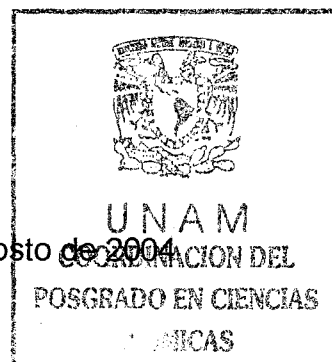
Tutor: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez



QUÍMICA
D.E.PG.

Ciudad Universitaria, México D.F.

Agosto de 2004





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

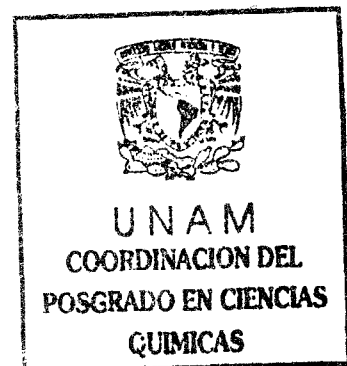
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

1. ABREVIATURAS UTILIZADAS
2. INTRODUCCIÓN
3. OBJETIVOS
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
5. CONCLUSIONES

1. ABREVIATURAS UTILIZADAS

(t-Bu) ₃ P	tri-t-butilfosfina
Ala	alanina
Bn	bencilo
Boc	t-butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
BOP	1-benzotriazoliloxi-tris-dimetilamino fosfonio hexafluorofosfato
DCC	diciclohexilcarbodimida
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
Leu	leucina
MsCl	cloruro de metansulfonilo
NaB(OCH ₃) ₃ H	trimetoxiborohidruro de sodio
nOe	efecto nuclear Overhauser
P	grupo protector
Ph ₂ Se ₂	difenil diselenio
PPh ₃	trifenilfosfina
Ser	serina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tips	N-triisopropilsililo
TsCl	cloruro de p-toluensulfonilo
Val	valina



2. INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos son compuestos de estructura general **1** que se encuentran formando parte de péptidos y proteínas en los organismos vivos. La diversidad de estructuras de los aminoácidos presentes en péptidos de origen marino, contrasta con la variedad limitada de α -aminoácidos presentes tanto en péptidos y proteínas de organismos avanzados como los mamíferos.

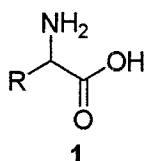


Figura 1

Los péptidos presentes en organismos menos complejos, como hongos y bacterias incluyen: estructuras cíclicas, residuos de configuración D, aminoácidos α,β -insaturados, así como α -hidroxiácidos y otros aminoácidos no-proteinogénicos de estructuras más elaboradas.¹

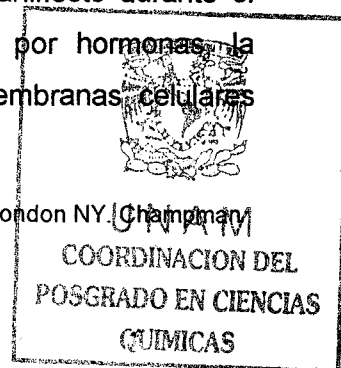
Los términos **péptido** y **proteína** son usados inconscientemente en la literatura como algo similar. Un péptido está formado por la unión covalente de varios residuos de aminoácidos (i.e. enlaces amida o peptídico). El término **péptido** es usado cuando las moléculas presentan pocos residuos de aminoácidos: dipéptido para dos residuos, tripéptido para tres y así sucesivamente. Para más de 15 hasta 50 residuos se le llama polipéptido.²

El término **proteína** se utiliza con frecuencia para referirse a una macromolécula en la que están ensamblados más de 50 de aminoácidos.

La importancia de los péptidos y las proteínas queda de manifiesto durante el balance bioquímico en un organismo superior, proceso regulado por hormonas, la mayoría de las cuales son proteínas o péptidos. También las membranas celulares

¹ G.C. Barrett. Chemistry and Biochemistry of the aminoacids. Oxford Polytechnic, UR. London NY. Chapman and Hall (1985).

² T. Wieland and M. Bodanszky. The world of peptides. Springer-Verlag (1991)



contienen proteínas, las cuales controlan la permeabilidad y ayudan al transporte de solutos, auxiliándose de gradientes termodinámicos. De igual manera, muchas funciones cerebrales dependen de relaciones complejas entre péptidos neuroactivos y proteínas.

Como un mecanismo de defensa contra depredadores, o ante situaciones de estrés ambiental, algunos seres vivos biosintetizan péptidos y proteínas de alto peso molecular altamente tóxicos. Como ejemplos de tales compuestos se encuentran los venenos de serpientes, avispas y abejas, así como las toxinas letales de bacterias responsables de un gran número de enfermedades como el botulismo.

Por otro lado, se ha encontrado que compuestos con estructuras peptídicas están involucrados en procesos endocrinológicos, neurológicos inmunológicos y enzimáticos. Debido a su alta especificidad y a su potencial, presentan una gran variedad de aplicaciones en medicina como: regulación de la fertilidad, control del dolor, estimulación del crecimiento, terapias contra el cáncer, problemas cardiovasculares, tratamiento de infecciones por patógenos,³ por lo que este tipo de compuestos ha despertado el interés de la comunidad científica. Algunos ejemplos de moléculas que contienen aminoácidos α,β -insaturados aparecen en la Figura 2.⁴

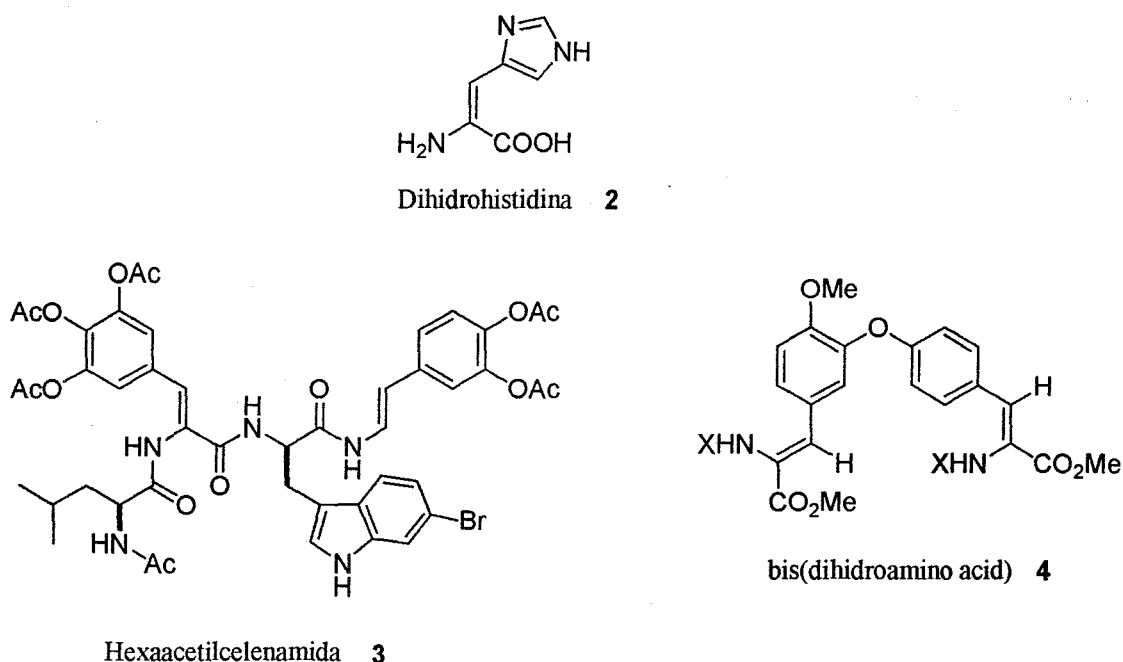


Figura 2

³ a) *Org. Lett.* **2000**, *22*, 3421-3423. b) *Tetrahedron* **1999**, *34*, 10527-10536.

⁴ John Jones. *Aminoacid and Peptide Synthesis*. Oxford University Press, 1992.

Así pues, los ejemplos anteriormente mencionados ilustran la importancia de los aminoácidos como unidades fundamentales para la formación de péptidos y proteínas. De igual manera, indican la importancia de poseer nuevos métodos de síntesis para los compuestos peptídicos que posteriormente puedan ser utilizados en estudios biológicos.

Un enlace peptídico se forma por la unión del grupo funcional carboxilo de un residuo de aminoácido con el grupo amino de otro residuo. Las propiedades fisicoquímicas del grupo amida, resultado de esta unión, están gobernadas por una conjugación del par de electrones no enlazados del nitrógeno con el grupo carbonilo, como se ilustra en la Figura 3.

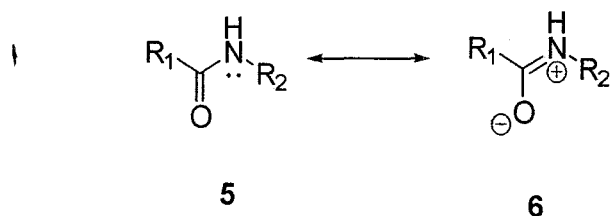


Figura 3

Existen entonces 2 consecuencias importantes de este fenómeno observado en el grupo amida:

1. El par de electrones no enlazados del átomo de nitrógeno está conjugado con el grupo carbonilo, provocando que el grupo carbonilo experimente con dificultad reacciones frente a nucleófilos.
2. El grupo amida es planar. Esto provoca un orden tal que el par de electrones del átomo de N puede interactuar con la unión π del carbonilo. Esta planaridad de la unión amida es particularmente importante para la conformación de péptidos (Fig. 4)⁵

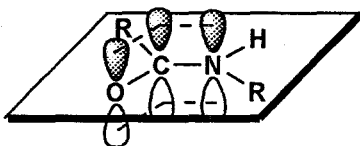
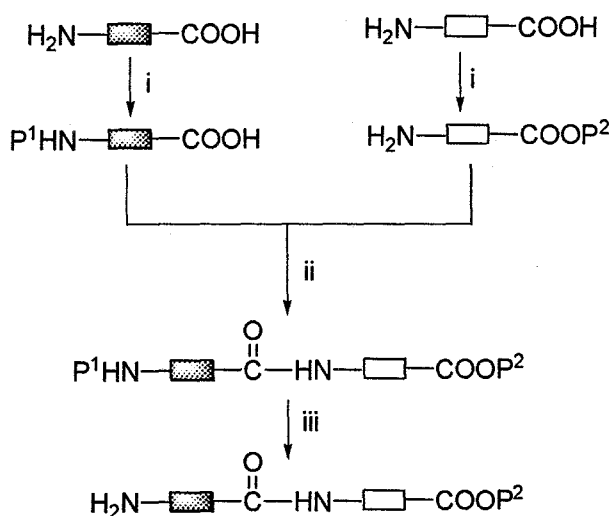


Figura 4

⁵ P.O.Bailey. An Introduction to Peptide Chemistry. Wiley, 1990.

Para poder realizar la síntesis de péptidos en el laboratorio, se deben considerar las siguientes etapas (Fig. 5):

- La protección adecuada de grupos funcionales en los residuos de aminoácidos que no participarán en la reacción de formación del enlace peptídico (i.e. grupo carbonilo y grupo amino)
- Activación del enlace C-O en el grupo carboxilo
- Acoplamiento o condensación
- Desprotección selectiva



i) protección, ii) acoplamiento, iii) desprotección selectiva

Figura 5

Para convertir un dipéptido a un tri péptido (Fig. 5), se requiere que P^1 pueda ser removido, sin eliminar a P^2 , lo que significa que P^1 y P^2 son *grupos protectores ortogonales*.

Idealmente, todas las transformaciones químicas de péptidos deben ser efectuadas sin la pérdida de la integridad estereoquímica de ninguno de los residuos de aminoácidos, por lo que el uso de condiciones de reacción que disminuyan al mínimo la epimerización son altamente deseables. Finalmente el remover todos los grupos protectores se deberá llevar a cabo sin la destrucción de enlaces peptídicos, evitando así reacciones colaterales.⁶

⁶ John Jones. Aminoacid and Peptide Synthesis. Oxford University Press, 1992.

El número creciente de productos naturales aislados en años recientes que contienen aminoácidos α,β -insaturados en su estructura, particularmente aquellos de configuración *E*, ha despertado un gran interés en este tipo de compuestos, tanto como modelos para estudios biológicos, así como objetivos de síntesis. En compuestos que contienen este tipo de aminoácidos no-proteinogénicos, el cambio en la estereoquímica del doble enlace (*E* o *Z* i.e. *cis* o *trans*) puede tener un efecto dramático en la estructura de la molécula y consecuentemente en sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica, por lo que es importante disponer de metodologías de síntesis que permitan el fácil acceso a ambas formas isoméricas de los aminoácidos α,β -insaturados (dihidroamino ácidos), particularmente aquellos de la configuración *E*, ya que los métodos que existen en la actualidad producen predominantemente productos de configuración *Z* que son termodinámicamente más estables. Ejemplos de aminoácidos α,β -insaturados incluyen: Δ Ala (9), Δ Dhb (Dihidrobutilina 10), Δ Val(11), Δ Leu(12) y Δ Phe(13) (Figura 6).

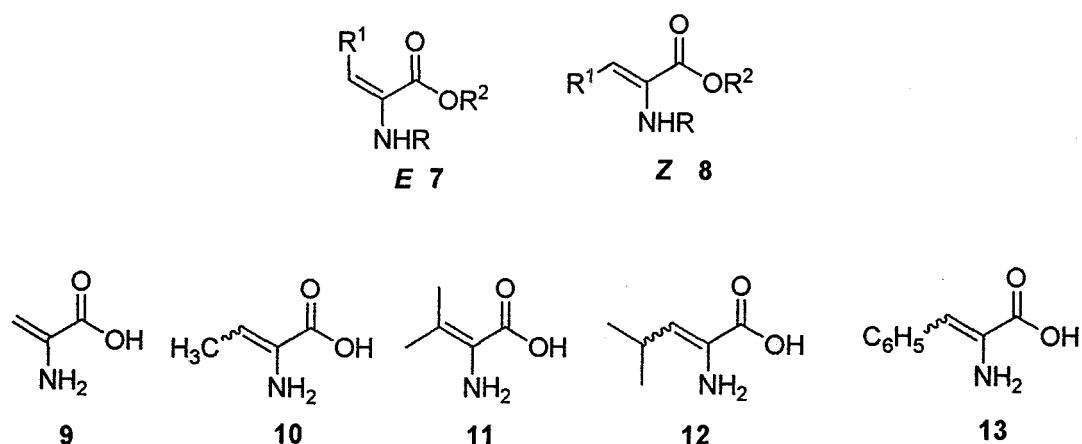


Figura 6

Una dificultad comúnmente encontrada durante la síntesis de péptidos que contienen aminoácidos α,β -insaturados, es la baja reactividad e inestabilidad^{7,8} de estos últimos compuestos, por lo que es difícil incorporarlos como unidades discretas a la cadena peptídica utilizando técnicas convencionales de la química de péptidos, debido a que son *fácilmente hidrolizados* al correspondiente oxo-ácido y amoniaco (Figura 7).

⁷ Ward, D.E.; Vázquez, A.; Pedras, M.S.C. J. Org. Chem. 1996, 61, 8008-8009.

⁸ Valentekovich, R.J.; Schreiber, S.L.J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9069-9070.

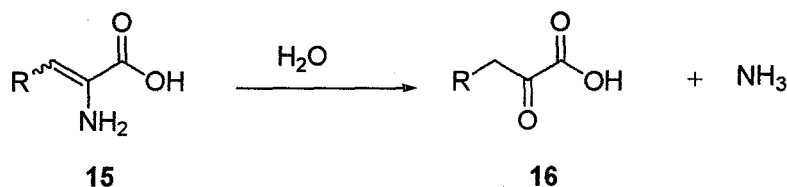
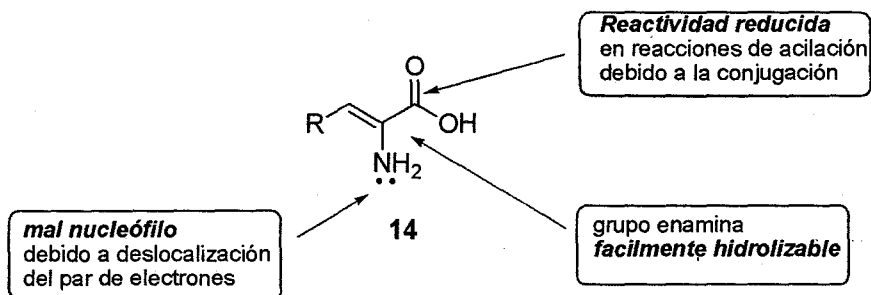
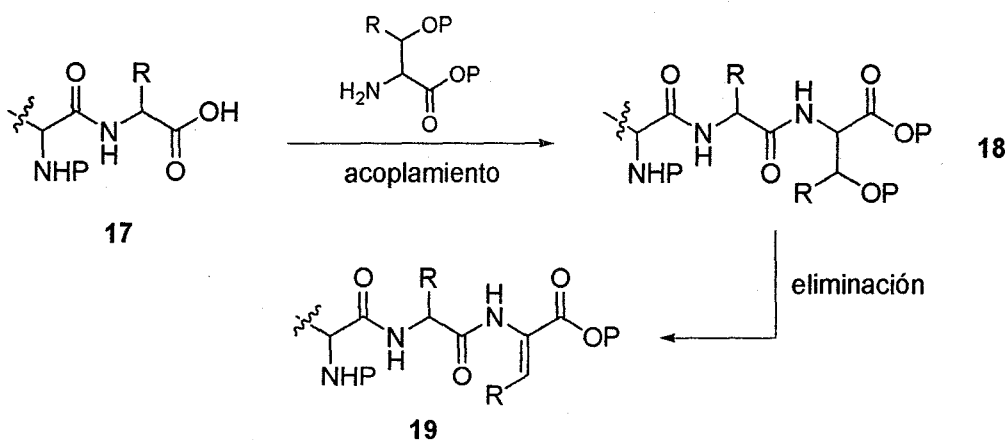


Figura 7. Reactividad de los aminoácidos α,β -insaturados

Con frecuencia, los aminoácidos α,β -insaturados son instalados utilizando un precursor, el cual es transformado en el aminoácido deseado en una etapa avanzada de la síntesis o preferiblemente al final de la misma (Esquema 1).⁹



Esquema 1

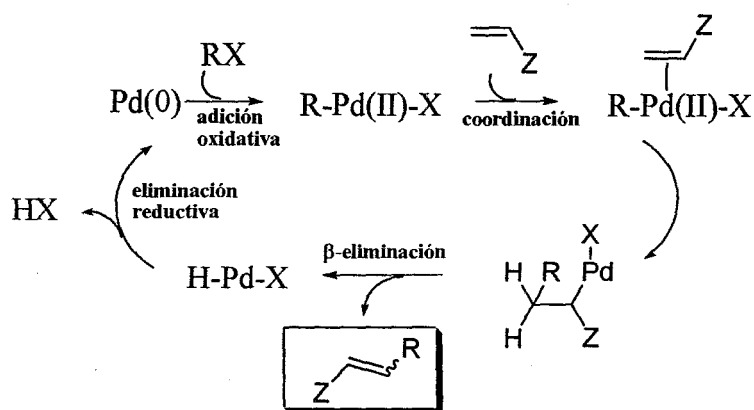
Desafortunadamente, muchos de los métodos existentes para la síntesis de aminoácidos α,β -insaturados no confrontan el problema de la reactividad y estabilidad de este tipo de compuestos,¹⁰ ya que están elaborados con modelos que podrían requerir el uso de operaciones de desprotección bajo condiciones drásticas, previas a su

⁹ a) Miller, M.J. J.Org.Chem. **1980**, 45, 3131-3132; b) Somekh, L.; Shanzer, A. J.Org.Chem. **1983**, 43, 907-908.

transformación en el aminoácido proyectado, que podrían poner en peligro la integridad química del péptido, limitando así su uso potencial en síntesis.

Como alternativa para evitar los problemas mencionados anteriormente, se plantea el uso de la reacción de Heck para la obtención de aminoácidos α,β -insaturados y la extensión de esta metodología a la síntesis de péptidos. Inicialmente, se planteó utilizar dihidroalanina (Δ Ala) como modelo, para poder introducir diferentes sustituyentes mediante acoplamientos con Pd(0). La extrapolación de esta estrategia para la síntesis de compuestos más elaborados, permitirá la preparación de péptidos que contienen aminoácidos α,β -insaturados bajo condiciones de reacción suaves compatibles con la presencia de varios grupos funcionales y que podrían permitir algún tipo de estereocontrol.

La reacción de Heck¹¹ es una metodología sintética que puede ser utilizada para obtener aminoácidos α,β -insaturados. La reacción consiste en un ciclo de cuatro etapas: la primera es la adición oxidativa entre el halogenuro y el catalizador, la segunda etapa es la coordinación-inserción entre el complejo catalizador-alqueno. Como tercer etapa está la β -eliminación-disociación que ocurre de manera *syn* y finalmente, una etapa de regeneración del catalizador de Pd(0) siendo necesario el uso de una base para su realización (Esquema 2).



Esquema 2

¹⁰ a) Rzeszotarska, B.; Makowski, M.; Kubica, Z.; Pietrzynski, G.; Hepter, J. Liebigs Ann. Chem. 1986, 980-981; b) Mazur, R. H.; Pilipauskas, D. R. Pept. Proc. Eur. Pept. Symp., 117th, 1982; Blaha, K.; Malon, P., Eds.; de Gruyter: Berlin, 1983, 319-322.

¹¹ Armin de Meijere and Meyer, E. F. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 2379-2411.

Las condiciones típicas para esta reacción consisten en el uso de un haluro ó triflato que no contenga hidrógenos β y un alqueno, contando con una fuente de paladio, para lo cual generalmente se usa acetato de Paladio (II) y una fosfina, (e.g. PPh_3). En algunas ocasiones el proceso se ve favorecido por el uso de una sal de tetralquil amonio (QX) en combinación con una base orgánica (trialquilamina) o inorgánica (un hidrogenocarbonato, acetato o carbonato metálico). Los disolventes más usados son: acetonitrilo, dimetilformamida, tolueno, y tetrahidrofurano, aunque también se ha reportado el uso de diclorometano como medio de reacción.¹²

3. OBJETIVOS

- Desarrollo de una metodología versátil y eficiente para la obtención de aminoácidos α,β -insaturados, haciendo uso de la reacción de Heck.
- Uso de la metodología desarrollada durante la síntesis de péptidos.
- Elucidación estructural de los productos obtenidos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El desarrollo experimental consistió en dos etapas :

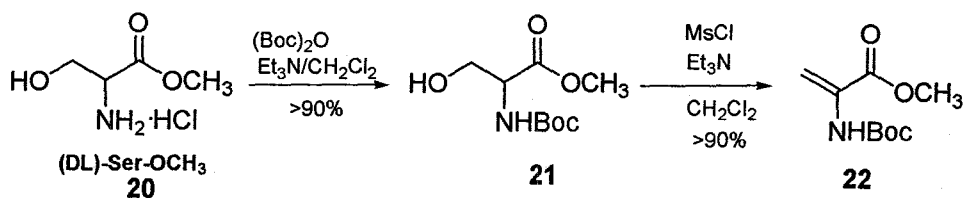
- i) Realización de la reacción de Heck empleando dihidroalanina protegida **22** como modelo (Esquema 3).
- ii) Extrapolación de la metodología desarrollada empleando el tripéptido Boc-Val- Δ Ala-LeuOBn (**25**, Esquema 5).

Preparación de la Dihidroalanina

Se partió del clorhidrato del éster metílico de serina y la secuencia de operaciones se encuentra representada en el esquema 3. En la primera parte se realizó la protección del grupo amino de la serina, seguido de la formación del correspondiente mesilato y su eliminación *in situ* en presencia de trietilamina (Et_3N) para producir Δ Ala (**22**) en más de 90% de rendimiento. Inicialmente la Δ Ala se purificó por cromatografía en columna flash (CCF SiO_2 , 5% AcOEt/Hex), sin embargo en experimentos posteriores se pudo observar

¹² Grigg, R; Millington, E.L.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2605-2608.

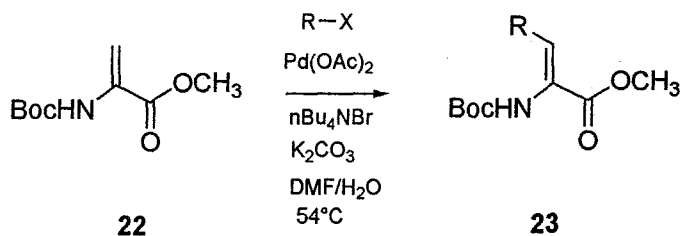
que los rendimientos de la reacción de Heck con Δ Ala purificada y sin purificar eran prácticamente los mismos, por lo que se utilizó Δ Ala sin purificación en experimentos posteriores.



Esquema 3

Experimentos Iniciales de la Reacción de Heck

Se probaron diferentes condiciones para conseguir el acoplamiento de la dihidroalanina y el yodobenceno, de acuerdo a información obtenida de la literatura química.¹³ Se procedió a usar las siguientes condiciones: el alqueno **22** y el yodobenceno ($R = \text{C}_6\text{H}_5$, Esquema 4) se hicieron reaccionar en acetonitrilo seco, como disolvente, y trifenilfosfina como ligante, a reflujo por 20 horas y no se obtuvo el producto deseado. Después se realizaron cambios en el disolvente a la mezcla de acetonitrilo/agua (1:1), una base inorgánica (carbonato de potasio), la trifenilfosfina ligante y una sal de tetrabutilamonio, con calentamiento a reflujo por 24 horas obteniéndose el producto deseado en un rendimiento del 60%, por lo que a continuación se realizaron diferentes pruebas para mejorar rendimientos variando tiempos de reacción, disolventes utilizados y eliminando el uso de la trifenilfosfina.

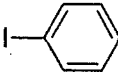
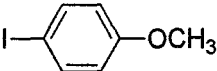
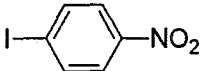
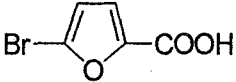
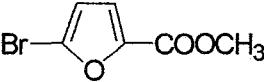
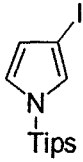


Esquema 4

¹³ T. Jeffery. *Tetrahedron*, **52**, 30, 1996, 10113-10130.

Las condiciones de trabajo empleadas específicamente en nuestra ruta propuesta fueron: K_2CO_3 como base inorgánica, nBu_4NBr como aditivo, $Pd(OAc)_2$ como fuente de Pd, DMF/ H_2O como la mezcla de disolventes, y una temperatura de reacción de $54\text{ }^\circ C$ (Esquema 4). Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 1.

TABLA 1. RESULTADOS

Experimento	X-R	% Rendimiento
1		97
2	I-CH ₃	--
3		98
4		33
5		--
6		55
7		--

En el caso del yodopirrol protegido (Exp. 7), no se logró detectar producto de reacción lo cual se puede deber a la alta propensidad de los halopirroles a experimentar reacciones de descomposición.

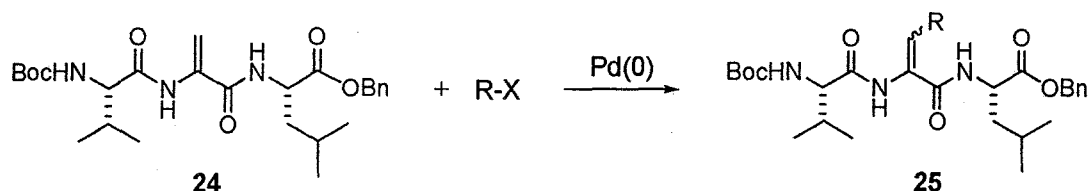
Los productos de la reacción fueron caracterizados por RMN 1H y la estereoquímica del doble enlace se estableció mediante el uso del experimento del efecto nuclear de Overhauser (nOe).

De los experimentos realizados se puede obtener la siguiente información:

1. Aparentemente, grupos funcionales electrodonadores en R-X, facilitan el acoplamiento obteniéndose los mejores rendimientos.
2. Los grupos funcionales electroattractores en R-X disminuyen el rendimiento de la reacción o en algunos casos la inhiben.
3. Sólo se observó la formación del isómero geométrico Z, establecido mediante los experimentos de RMN (i.e. nOe).

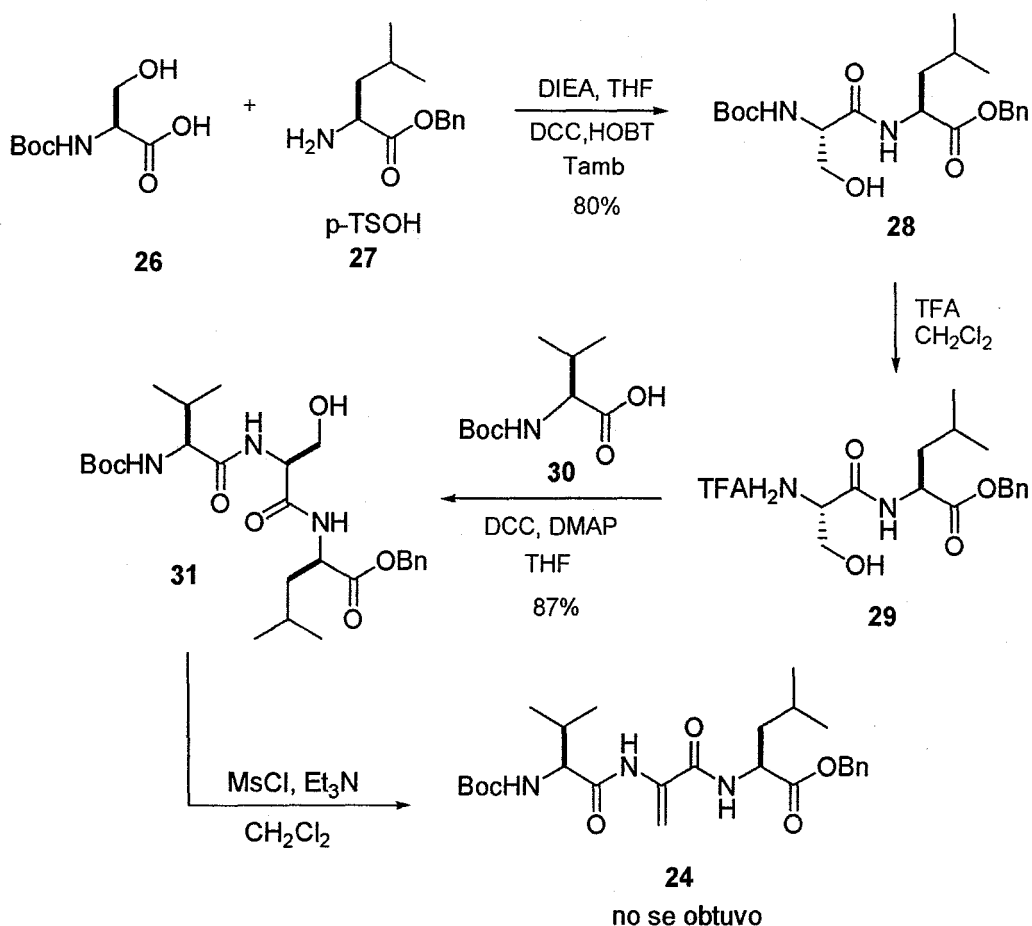
Reacción de Heck utilizando el tripéptido BocVal- Δ Ala-LeuOBn

Con el propósito de estudiar el potencial de la metodología descrita con anterioridad, la propuesta sintética se extendió al tripéptido que contiene Δ Ala como el residuo donde se introducirá el sustituyente mediante la reacción de Heck (Esquema 5) y poder establecer así las generalidades y limitaciones de la estrategia propuesta.



Esquema 5

Para obtener a la materia prima, tripéptido BocVal- Δ Ala-LeuOBn (**24**, Esquema 5), se propuso inicialmente partir de BocSer (**26**) y la sal del p-toluensulfonato de LeuOBn (**27**) en THF como disolvente, HOBT, DIEA y DCC como agente de acoplamiento, obteniéndose el dipéptido **28** en un 80% de rendimiento. Después se trató **28** con TFA en CH_2Cl_2 seco para remover el grupo Boc y obtener la sal **29**; el crudo de esta reacción se trató con BocVal (**30**) en presencia de DMAP, DCC y THF para el acoplamiento y así obtener el tripéptido BocVal-Ser-LeuOBn (**31**) en un 87% de rendimiento. Finalmente, se trató a éste último compuesto con $MsCl$ y Et_3N en CH_2Cl_2 seco para tratar de obtener el dihidropéptido BocVal- Δ Ala-LeuOBn (**24**), sin embargo no se pudo obtener éste último compuesto, por lo que se procedió a realizar los cambios en la ruta sintética original.

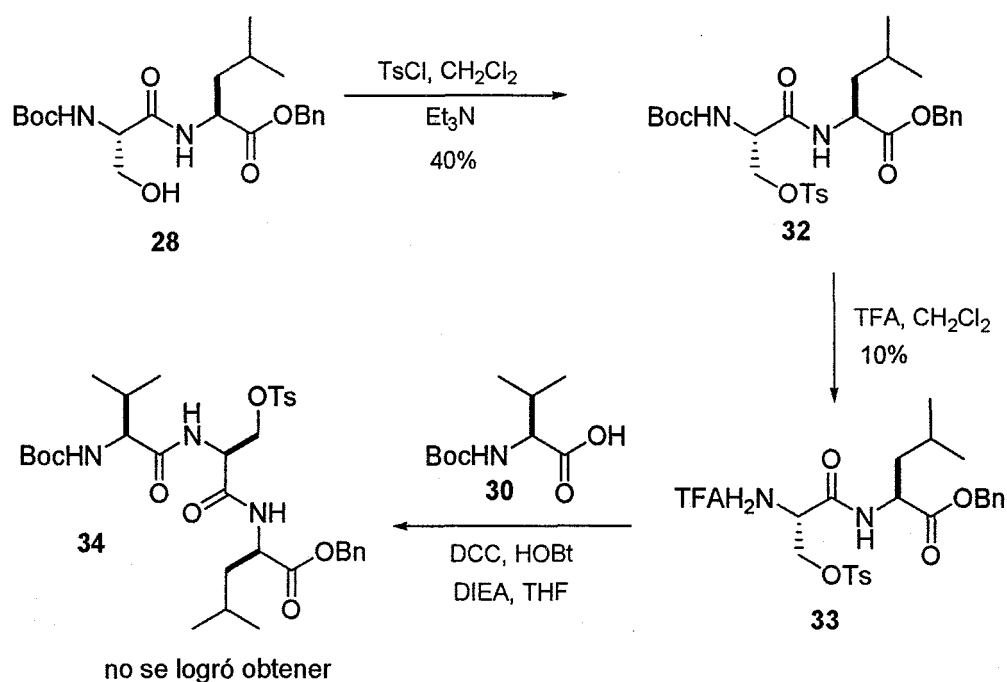


Esquema 6

Debido a que se tuvieron dificultades para realizar la eliminación del grupo hidroxilo para poder lograr la obtención del dihidropéptido **24** (Esquema 6), se optó por utilizar otro grupo funcional que pudiera ser eliminado con facilidad. El grupo seleccionado fue el tosilato (-OTs) y la ruta de síntesis para preparar el tosilato correspondiente se encuentra descrita en el Esquema 7.

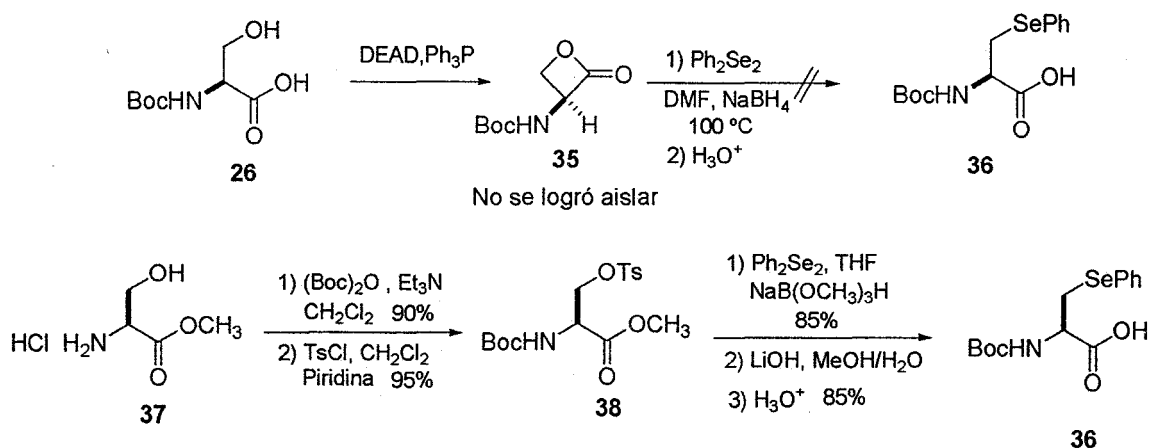
En esta estrategia se partió del dipéptido (**28**, Esquema 7), se convirtió el grupo hidroxilo en el grupo tosilo (**32**) para facilitar su eliminación y obtener el alqueno deseado. En esta ruta sintética el problema fue el acoplamiento de la BocVal (**30**) con la sal del dipéptido **33**, por lo que al no encontrar las condiciones adecuadas se optó por el uso del selenuro **36** (Esquema 8) del cual se conoce su facilidad para eliminarse en su forma de selenóxido.¹⁴

¹⁴ Okeley, N.M., Zhu, Y. and van der Donk, W.A. *Org. Lett.*, **2000**, *23*, 3603-3606.



Esquema 7

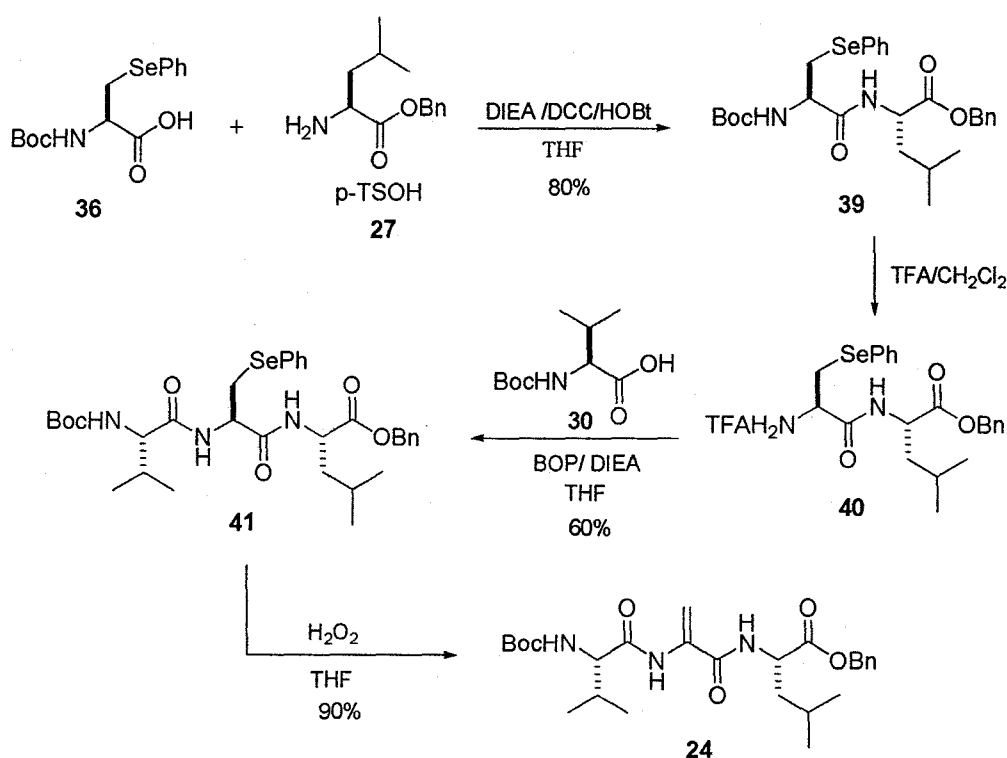
La formación del selenuro se intentó mediante dos procedimientos diferentes: en el primero, se intentó la obtención de la β -lactona (35), la cual no se pudo purificar; por lo que se probó otra manera de obtener la BocSerSePh en base a otra síntesis encontrada en la literatura¹⁵ (Esquema 8).



Esquema 8

¹⁵ Gieselmann, M.D., Xie, L. And van der Donk, W.A. Org. Lett., 3, 2001, 1331-1334.

Una vez obtenido el compuesto **36**, siguió la etapa del acoplamiento de los otros dos residuos de aminoácidos, hasta la obtención del tripéptido de interés (**24**, Esquema 9). Así al tratar al selenuro **36** con la sal del p-TsOH LeuOBn **27**, en THF, DIEA, HOBT y DCC como reactivo de acoplamiento, se obtuvo el dipéptido **39**, con un 80%. De aquí se procedió a remover el grupo Boc en CH₂Cl₂ y TFA y sin aislarse, la sal obtenida **40** se acopló con la BocVal **30** en THF, DIEA y BOP, éste último como el agente acoplante. Estas condiciones fueron seleccionadas una vez realizados diferentes experimentos con cambios en el agente del acoplamiento, obteniéndose el tripéptido **41** en un rendimiento del 60%. Finalmente se procedió a la β-eliminación del grupo SePh (H₂O₂, THF) para obtener el tripéptido α,β-insaturado deseado **24** en un rendimiento del 90% (Esquema 9).

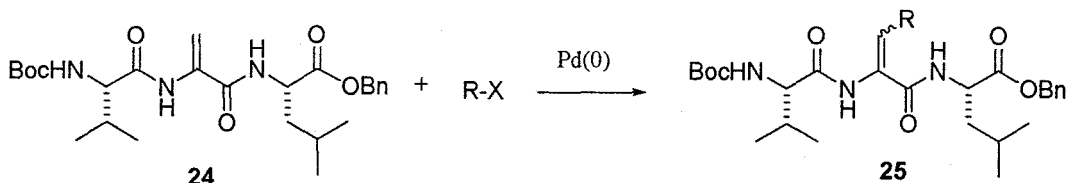


Esquema 9

Por último, se realizaron pruebas bajo diferentes condiciones de trabajo, para la introducción de sustituyentes en **24** (Esquema 5) vía la reacción de Heck. Primero se evaluaron las condiciones experimentales y reactivos usados en el modelo de ΔAla (**22**, Esquema 4), pero se hidrolizó el tripéptido debido a las condiciones básicas. Por lo que se realizaron pruebas con diferentes disolventes como acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, todos ellos secos, en presencia de agentes ligantes o sin ellos. Se monitorearon las

reacciones por cromatografía en capa fina para seguir su curso, pero no se logró encontrar condiciones para obtener el compuesto deseado de estructura general 25 (Tabla 2).

Tabla 2



Experimento	Condiciones	Resultados
1	R= benceno Pd(OAc) ₂ , n-Bu ₄ NBr, K ₂ CO ₃ H ₂ O/DMF (1:9) 54 °C, 24 h, N ₂	No se obtuvo. Se hidrolizó (análisis por RMN H ¹).
2	R= anisol Pd(OAc) ₂ , n-Bu ₄ NBr, K ₂ CO ₃ H ₂ O/DMF (1:9) 54 °C, 24 h, N ₂	No se obtuvo. Se hidrolizó (análisis por RMN H ¹).
3	R= anisol Pd(OAc) ₂ , n-Bu ₄ NCl, NaHCO ₃ , PPh ₃ mallas moleculares CH ₃ CN seco 54 °C, 24 h, N ₂	No se obtuvo. Se hidrolizó (análisis por RMN H ¹).
4	R= anisol Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ , (t-Bu) ₃ P Tolueno seco 105 °C, 22 h, Ar	No se obtuvo. (Análisis por RMN H ¹).
5	R= anisol Pd(OAc) ₂ , n-Bu ₄ NCl, NaHCO ₃ , PPh ₃ mallas moleculares CH ₃ CN seco 105 °C, 20 h, Ar	No se obtuvo. (Análisis por RMN H ¹).



Es muy probable que existan condiciones experimentales adecuadas para que funcione la reacción de Heck, por lo que es necesario realizar más experimentación para completar el proyecto. Dentro de los experimentos que pueden realizarse se encuentran: el uso de diferentes disolventes, diferentes temperaturas de reacción y diferentes fuentes de paladio.

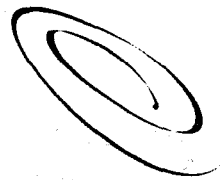
5. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología de síntesis práctica para la obtención de aminoácidos α,β -insaturados mediante el uso de la reacción de Heck.

Se logró elucidar la estructura de los productos obtenidos en la reacción de Heck y establecer la estereoquímica del doble enlace C-C mediante experimentos de nOe. Sólo se observó la formación del isómero geométrico Z, lo cual concuerda con la información descrita en la literatura química para este tipo de compuestos.

Hasta el momento no se ha encontrado condiciones de reacción para llevar a cabo con éxito la reacción de Heck entre el tripéptido BocVal- Δ Ala-LeuOBn y diversos haluros de arilo.

De encontrar condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de Heck, se dispondrá de una nueva metodología de síntesis versátil para la obtención de péptidos que contengan aminoácidos α,β -insaturados en su estructura.



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE

Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

Presente

Me es grato informarle que la alumna **MARÍA ARACELI FRANCO GARCÍA**, con número de cuenta 83479014, presentará el Examen General de Conocimientos, para optar por el grado de Maestro en Ciencias, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Eugene Bratoeff Titeff	Facultad de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. José Norberto Farfán García	CINVESTAV
Segundo Vocal	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas	Instituto de Química, UNAM
Tercero Vocal	Dr. Mario Ordóñez Palacios	UAEM Morelos
Secretario	Dr. Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Primer suplente	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 30 de agosto de 2004.

Atentamente,

DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química.

Estimados miembros del Jurado del Examen General de Conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

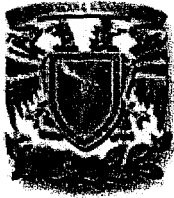
Considero pertinente hacer de su conocimiento algunas aclaraciones y precisiones acerca del examen general de conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

- (1) Nuestro Programa establece que este examen "consistirá en la elaboración de un informe de investigación, su defensa oral ante un jurado designado para tal efecto y la presentación de un tema relacionado con el plan de estudios, asignado por el jurado con diez días de anticipación".
- (2) El informe de investigación debe reportar de manera clara, precisa y organizada el trabajo de investigación realizado por el estudiante durante sus estudios de Maestría. Este informe no puede ser modificado por el estudiante una vez que ha sido entregado a los miembros del jurado. En otras palabras, a diferencia de las tesis de investigación, el informe no debe sujetarse al proceso de revisión por parte de los jurados, discusión con el estudiante y la consecuente adecuación-corrección por parte del alumno; por ello, en esta opción de graduación **no se requieren votos aprobatorios**. El estudiante deberá hacer una presentación oral breve de su informe durante el examen y los miembros del jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.
- (3) El tema que el estudiante debe presentar de manera oral ante el jurado debe ser elegido dentro del área de la química en la que el estudiante realizó la investigación a la que se refiere su informe, o bien ser elegido de entre aquellos que se cubren en las asignaturas que cursó en sus estudios (se anexa copia de la Historia Académica). Se recomienda que el tema asignado esté bien acotado, de tal manera que el estudiante pueda preparar esta presentación en diez días y hacerla de forma concisa durante el examen. La asignación del tema debe hacerse de forma colegiada entre los miembros del jurado (se anexan los correos electrónicos). **El Presidente del Jurado debe comunicar esta decisión por escrito (correo electrónico, fax o en persona) sólo a esta Coordinación, quien la hará saber al estudiante.** Al término de la presentación oral de este tema, los miembros de jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.

Atentamente.



DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa



21/07/04

H i s t o r i a A c a d é m i c a

ALUMNO(A): FRANCO GARCIA MARIA ARACELI N° Cta.: 83479014
 PROGRAMA: 5-4005 : MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS

Año	Semes- tre	Enti- dad	Asig- natura	Grupo	Califi- cación	Crédi- tos	Folio	Nombre de la Asignatura	Nombre del Tema
2002	1	5	60058	0002	8	3	10174102	CONCEPTOS DE CINETICA QUIMICA	
2002	1	5	60060	0001	5	3	10174104	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	
2002	1	5	60065	0001	5	3	10174107	TERMODINAMICA QUIMICA I	
2002	1	5	60150	0001	6	2	10174149	INTRODUCCION A LA ESTEREOQUIMICA	
2002	1	5	60154	0001	9	2	10174150	METODOS PARA LA DETERMINACION DE MECANISMOS DE REACCION	
2002	1	5	60156	0001	5	2	10174152	REACCIONES DE OXIDO-REDUCCION	
2002	1	5	60161	0001	7	2	10174156	REACCIONES DE ENERGIA LIBRE	
2002	1	5	60162	0001	5	6	10174157	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	
2003	1	5	60065	0003	9	3	10194519	TERMODINAMICA QUIMICA I	
2003	1	5	60132	0001	9	3	10194535	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	
2003	1	5	60133	0001	9	3	10194536	REACCIONES NUCLEOFILICAS	
2003	1	5	60156	0001	8	2	10194542	REACCIONES DE OXIDO-REDUCCION	
2003	1	5	60159	0001	7	3	10194543	REACCIONES DE RADICALES LIBRES	
2003	1	5	60165	0001	9	12	10194576	TRABAJO DE INVESTIGACION	
2003	2	5	60134	0001	8	6	10198408	SINTESIS DE FARMACOS	
2003	2	5	60149	0001	8	3	10198412	INDUCCION ASIMETRICA	
2003	2	5	60158	0001	9	2	10198416	REACCIONES ELECTROFILICAS	
2003	2	5	60162	0001	8	6	10198419	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	
2003	2	5	60166	0006	9	12	10198474	TRABAJO DE INVESTIGACION	
2004	1	5	60167	0005	9	18	10202938	TRABAJO DE INVESTIGACION	

Francisco Javier Incera Ugalde

Biól. Francisco Javier Incera Ugalde
 Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
 Ciudad Universitaria D.F. a 2 de Septiembre del 2004

[Firma]
 COORDINACIÓN DEL
 POSGRADO EN
 CIENCIAS QUIMICAS

Dr. Miguel A. Costas Barón
 Coordinador del Programa de
 Ciencias Químicas