



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**OBTENCIÓN DE FOSFATOS ORGÁNICOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**LUIS ALBERTO LOAEZA DÍAZ**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

**VOCAL:**               **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Blas Flores Pérez**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Daniel Méndez Iturbide**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Margarita Romero Ávila**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 201, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.**

---

**ASESOR DEL TEMA**  
**M. en C. Blas Flores Pérez**

---

**SUPERVISOR TÉCNICO**  
**M. en C. Margarita Romero Ávila**

---

**SUSTENTANTE**  
**Luis Alberto Loeza Díaz**

# ÍNDICE

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
1.1. Compuestos organofosforados.....	4
1.1.1. Nomenclatura de compuestos organofosforados.....	4
1.2. Fosfatos.....	8
1.2.1. Estructura química y reactividad.....	9
1.2.2. Importancia industrial.....	11
1.2.3. Cianofosfatos.....	13
1.3. Metabolismo en plantas.....	14
1.3.1. Características de la PEPC.....	18
1.3.2. Uso de análogos del PEP.....	19
1.4. Lactamas.....	20
1.4.1. $\alpha$ -Lactamas.....	21
1.4.1.1. Propiedades y reactividad.....	22
1.4.1.2. Métodos de síntesis.....	24
1.4.1.3. Aplicaciones.....	25
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>26</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5. RUTA SINTÉTICA.....</b>	<b>27</b>

<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>28</b>
6.1. Síntesis de cianhidrinas.....	29
6.2. Fosforilación de cianhidrinas.....	30
6.3. Síntesis de cianofosfatos en un paso.....	30
6.4. Reducción de cianofosfatos con DIBAL-H.....	31
6.5. Hidrólisis básica de cianofosfatos.....	32
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
<b>9. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>50</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CCF	Cromatografía en capa fina
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopía de correlación
DEPC	Cianofosfonato de dietilo [(EtO) <sub>2</sub> P(O)CN]
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EtOH	Etanol
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
FAB	Bombardeo con átomos rápidos
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Correlación heteronuclear de enlace múltiple
HSQC	Correlación heteronuclear cuántica simple
IE	Impacto electrónico
IR	Espectroscopía de infrarrojo
KOH	Hidróxido de potasio

M	Masa
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
NaCN	Cianuro de sodio
NaHSO <sub>3</sub>	Bisulfito de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
P <sub>i</sub>	Fósforo inorgánico
P. e.	Punto de ebullición
P. f.	Punto de fusión
PEP	Fosfoenolpiruvato
PEPC	Fosfoenolpiruvato carboxilasa
Rubisco	Ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
<sup>1</sup> H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
<sup>31</sup> P RMN	Resonancia Magnética Nuclear de fósforo
<sup>13</sup> C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono

## INTRODUCCIÓN

Los fosfatos orgánicos, también llamados organofosfatos o ésteres fosfato son una familia de compuestos especialmente importantes desde el punto de vista biológico, ya que forman parte de los nucleótidos, los cuales a su vez conforman a los ácidos nucleicos (ADN y ARN). También se encuentran presentes en los fosfolípidos y en moléculas como el adenosín trifosfato (ATP) y el guanosín trifosfato (GDP). Asimismo, son ampliamente usados como plastificantes, insecticidas, herbicidas y agentes nerviosos.

En el presente trabajo nos enfocamos en la obtención de cianofosfatos, los cuales utilizaremos como intermediarios para sintetizar análogos del fosfoenolpiruvato (PEP). La importancia de este grupo de moléculas recae en la actividad que tienen sobre la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC), ya que se caracterizan por ser metabolitos activadores o inhibidores de esta enzima. La PEPC se encuentra en todas las plantas, así como en algunas bacterias y algas verdes y se encarga de la fijación del  $\text{CO}_2$  atmosférico. Lo anteriormente descrito es de gran relevancia, ya que un inhibidor eficiente de esta enzima podría ser usado como un herbicida específico.

Cabe resaltar que los cianofosfatos o cianohidrin fosfatos, son intermediarios versátiles en química orgánica sintética, especialmente en la preparación de nitrilos saturados y  $\alpha,\beta$ -insaturados, en la arilación regioespecífica tipo Friedel-Crafts de compuestos aromáticos, en la síntesis cetonas  $\beta$ -ciano  $\alpha,\beta$ -insaturadas, nitrilos  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -insaturados, ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos y en la preparación de derivados de indol.

Con la idea de variar el estado de oxidación del carbono del carboxilo, en el grupo de investigación de Blas Flores se propuso la reducción del nitrilo en los cianofosfatos usando DIBAL-H, para obtener un aldehído, no obstante, la reacción no se lleva a cabo bajo varias condiciones. Por tal motivo, decidimos probar la hidrólisis básica de estos compuestos para poder sintetizar los análogos de PEP. El resultado de esta reacción fue inesperado, ya que se obtuvieron  $\alpha$ -lactamas.



# 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Compuestos organofosforados.

Desde las investigaciones sistemáticas de August Michaelis hacia finales del siglo XIX, el estudio de compuestos orgánicos fosforados ha sido desarrollado a un ritmo cada vez mayor.<sup>1</sup> Se pueden identificar varias épocas en años subsecuentes, donde importantes descubrimientos ocasionaron que se haya incrementado el interés de los compuestos fosforados. Como por ejemplo, el hallazgo de las propiedades tóxicas e insecticidas de tales compuestos por Gerhard Schrader y sus colaboradores en los años de 1930.<sup>2</sup> Desde ese momento, se creó toda una nueva industria.

La mayoría de los compuestos de fósforo usados comercialmente son inorgánicos, pero los compuestos orgánicos de fósforo han incrementado su importancia cada día. Actualmente son utilizados como antioxidantes y estabilizadores en la industria de aceites y plásticos, además su uso se ha extendido en numerosas áreas, tales como, resistencia a la corrosión, retardantes del fuego, extracción y complejación, así como productos químicos agrícolas. Todas estas aplicaciones industriales, además del incremento del uso de compuestos de fósforo en síntesis orgánica, han ocasionado la ampliación de la literatura de la química del organofósforo.

### 1.1.1. Nomenclatura de compuestos organofosforados.

Nombrar los compuestos de fósforo es un ejercicio muy frustrante para la mayoría de los químicos. Mucha de la confusión está relacionada por el uso extensivo de nombres triviales, particularmente de los ácidos de fósforo y sus ésteres, algunos de los cuales son propensos a equilibrios tautoméricos. Se debe tener cuidado cuando se busca en la literatura vieja. Por ejemplo, el compuesto  $R_2P(O)OH$  es llamado ácido dialquilfosfínico, ácido dialquilfosfónico y ácido alquilfosfonoso en la literatura británica.

La nomenclatura se ha facilitado desde la publicación de reglas convenidas entre los comités de la Chemical Society y de la American Chemical Society. Un resumen de los puntos más importantes se presenta en la siguiente tabla.

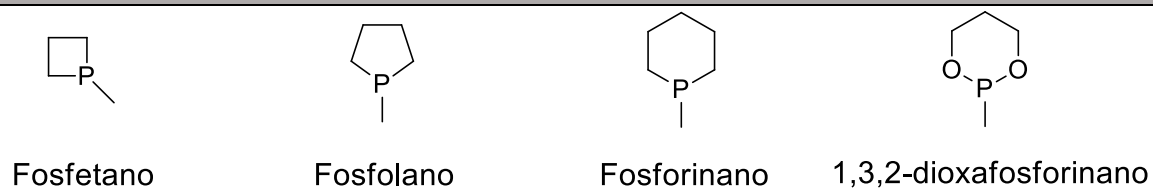
Tabla 1	
Nomenclatura de compuestos organofosforados	
$R_3P$ trialquifosfina	$R_3PO$ óxido de trialquifosfina
<b>Trivalentes</b>	
<p><i>Derivados fosforosos</i> <math>P(OH)_3</math>  <math>(RO)_3P</math> trialquil fosfito  <math>(R_2N)_3P</math> triamida hexa-alquilfosforosa<sup>a</sup>  <math>(RO)_2PCl</math> dialquil fosforocloridito  <math>ROPCl_2</math> alquil fosforodiclорidito  <math>(HO)_2PSH</math> ácido fosforotioso  <math>(R^1O)_2PSR^2</math> S-alquil O,O-dialquil fosforotioato</p>	<p><i>Derivados fosfinosos</i> <math>H_2POH</math>  <math>R^1_2POR^2</math> alquil dialquilfosfinito  <math>R_2PCl</math> cloruro dialquilfosfinoso<sup>a</sup>  <math>R^1_2PSR^2</math> alquil dialquilfosfinitioito  <math>R^1_2PNR^2_2</math> amida N,N-dialquil dialquilfosfinosa</p> <p><i>Derivados fosfonosos</i> <math>HP(OH)_2</math>  <math>R^1P(OR^2)_2</math> dialquil alquilfosfonito  <math>RPCl_2</math> dicloruro alquilfosfonoso<sup>a</sup>  <math>RP(SH)OH</math> ácido alquilfosfonotioso</p>
<b>Pentavalentes</b>	
<p><i>Derivados de ácido fosfórico</i> <math>(HO)_3PO</math>  <math>(RO)_3PO</math> trialquil fosfato  <math>(R_2N)_3PO</math> triamida hexa-alquilfosfórica  <math>(RO)_2POCl</math> dialquil fosforocloridato</p>	<p><i>Derivados de ácido fosfínico</i>  <math>H_2P(O)OH</math>  <math>R^1_2P(O)OR^2</math> alquil dialquilfosfinato  <math>R_2P(O)NH_2</math> amida dialquilfosfínica</p>

$(RO)POCl_2$ alquil fosforodichloridato $(R^1O)_2PONR^2$ <i>N,N</i> -dialquil dialquilfosforoamidato $(RO)_2P(O)SR$ <i>S</i> -alquil <i>O,O</i> -dialquil fosforotiolato	$R_2P(O)SH$ ácido dialquilfosfinotiólico $R_2P(S)SH$ ácido dialquilfosfinoditióico $R_2PSCI$ cloruro dialquilfosfinotióico  <i>Derivados de ácido fosfónico</i> $HPO(OH)_2$ $(R^1O)_2P(O)R^2$ dialquil alquilfosfonato $(R^1_2N)P(O)R^2$ diamida <i>N,N</i> -tetra-alquil alquilfosfónica $(R^1O)R^2P(O)F$ alquil alquilfosfonofluoridato $(R^1O)R^2P(O)SR^2$ <i>O</i> -alquil <i>S</i> -alquil alquilfosfonotioato
--	---

### Fosforanos

$X_5P$  pentahalofosforano  
 $R_3P=NH$  iminotrialquilfosforano  
 $R_3P=CR$  alquilidenotrialquilfosforano

### Anillos



<sup>a</sup> Dichos compuestos son frecuentemente nombrados como derivados de fosfinas.

Sin embargo, una manera fácil de nombrar y clasificar a los compuestos organofosforados es mediante su número de coordinación, el estado de oxidación

del fósforo central y del número de enlaces C-P<sup>3</sup>. Esto elimina la confusión del uso de la nomenclatura no sistemática y ayuda a promover la comprensión de la química, así como la comunicación. La tabla 2 muestra estructuras de compuestos de fósforo tricoordinado y tetracoordinado, así como los nombres de los ésteres provenientes de los ácidos precursores.

Tabla 2					
Nomenclatura de compuestos organofosforados					
Número de coordinación	Número de enlaces C-P				
	0	1	2	3	
3	$\text{P(OH)}_3$ $\updownarrow$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{OH} \\   \\ \text{H} \end{array}$ Ácido fosforoso	$\text{P(OH)}_2\text{R}$ $\updownarrow$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{R} \\   \\ \text{H} \end{array}$ Ácido alquifosfonoso	$\text{P(OH)R}_2$ $\updownarrow$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{P}-\text{R} \\   \\ \text{H} \end{array}$ Ácido dialquifosfinoso	PR <sub>3</sub> Fosfina terciaria	
	$\text{P(OH)}_2\text{OR}$ Monoalquil fosfito	$\text{P(OH)(OR}^1\text{)R}^2$ Monoalquil alquifosfonito	$\text{P(OR}^1\text{)R}_2$ Alquil dialquifosfinito		
	$\text{P(OR)}_2\text{OH}$ Dialquil fosfito	$\text{P(OR}^1\text{)}_2\text{R}^2$ Dialquil alquifosfonito			
	$\text{P(OR)}_3$ Trialquil fosfito	$\text{PH}_2\text{R}$ Fosfina primaria	$\text{PHR}_2$ Fosfina secundaria		
	$\text{PH}_3$ Fosfina				

4	$(\text{HO})_3\text{PO}$ Ácido fosfórico	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{R}$ Ácido alquilfosfónico	$(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{R}_2$ Ácido dialquilfosfínico	$\text{P}(\text{O})\text{R}_3$ Óxido de fosfina terciaria
	$(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{OR}$ Monoalquil fosfato	$(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{R}^1(\text{OR}^2)$ Alquil alquilfosfonato	$(\text{R}^2\text{O})\text{P}(\text{O})\text{R}^1_2$ Alquil dialquilfosfinato	
	$(\text{HO})\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ Dialquil fosfato			
	$(\text{RO})_3\text{PO}$ Trialquil fosfato	$\text{P}(\text{O})\text{R}^1(\text{OR}^2)_2$ Dialquil alquilfosfonato		

## 1.2. Fosfatos.

La importancia del fósforo y en particular de los fosfatos o ésteres fosfóricos, es de suma importancia para los sistemas biológicos. Muchos de estos compuestos con relevante importancia biológica son: los fosfolípidos, los cuales constituyen las membranas celulares<sup>4</sup>; el trifosfato de adenosina (ATP), que está involucrado como agente de fosforilación en muchas rutas bioquímicas; los nucleótidos, los cuales conforman a los ácidos nucleicos (ADN y ARN)<sup>5</sup> y el inositol-1,4,5-trifosfato, que es un mensajero secundario encargado de la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>6</sup>. Estos son solo algunos ejemplos de sustancias biológicamente importantes y en la Figura 1 se muestran dichos compuestos.

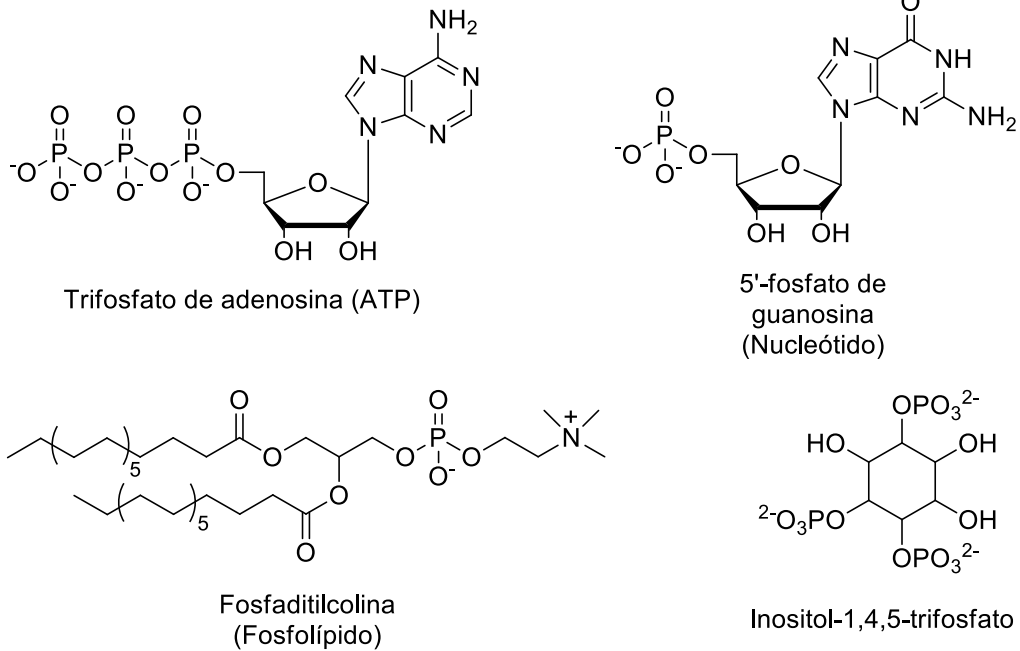


Figura 1. Algunos fosfatos con relevancia biológica

### 1.2.1. Estructura química y reactividad.

Para comenzar, hay varios tipos de fosfatos. El ácido fosfórico contiene tres grupos hidroxilo, por lo que puede generar tres ésteres por reemplazo de uno, dos o tres de ellos por alcoholes.

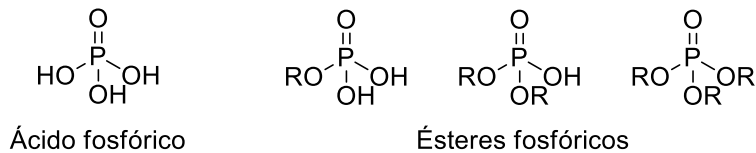
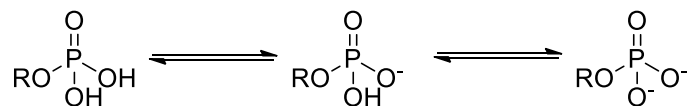


Figura 2. Ácido fosfórico y sus respectivos ésteres

Sin embargo, es importante conocer que el ácido fosfórico es muy ácido, como también lo son los ésteres mono y dialquílicos. En disolución acuosa tienden a existir como aniones, donde el grado de ionización exacto depende de la acidez del medio. Por ejemplo, un monoalquiléster podría existir como dianión, monoanión, éster neutro y protonado.



Esquema 1. Equilibrio de un monoalquiléster en disolución acuosa

Otra característica de los fosfatos, es que son hidrolizables, como otros ésteres, para generar el ácido y el alcohol correspondientes. Sin embargo, el comportamiento hidrolítico de los fosfatos es intermedio entre los ésteres carboxílicos y los sulfonatos. Es importante resaltar, que en los ésteres carboxílicos el ataque nucleofílico sucede generalmente en el carbono carbonílico, mientras que en los sulfonatos tiene lugar en el carbono alquílico, de lo que resulta que el punto de degradación es diferente. Cabe destacar, que es difícil la ruptura del enlace carbono-oxígeno, porque el anión carboxilato es fuertemente básico y, por tanto, un mal grupo saliente. Tal ruptura se ve favorecida en los sulfonatos, porque el anión sulfonato es débilmente básico, debido a ésto es un grupo saliente muy bueno.

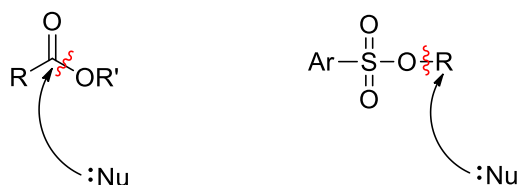


Figura 3. Ataque nucleofílico en un éster carboxílico y en un sulfonato

Por lo tanto, el comportamiento hidrolítico de los fosfatos puede producir la ruptura en ambas posiciones. Debido a que el ácido fosfórico es de acidez intermedia entre los ácidos carboxílico y sulfónico, por esta razón el anión fosfato es un grupo saliente superior al carboxilato, pero inferior al sulfonato.<sup>7</sup> Otro aspecto a considerar, es que el fósforo de un fosfato está unido a cuatro grupos, pero puede aceptar más, como lo demuestran compuestos pentavalentes como el  $\text{PCl}_5$ , de

modo que el ataque nucleofílico al fósforo compite con el ataque al carbono alquílico.

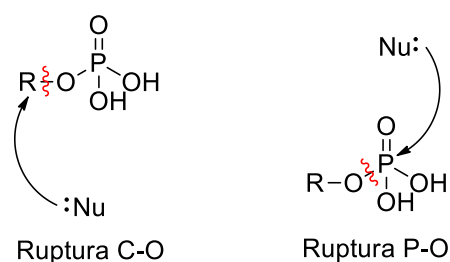


Figura 4. Comportamiento hidrolítico de los fosfatos

Además está documentado que los ésteres fosfóricos se degradan a ácido fosfórico con facilidad en disoluciones ácidas, sin embargo, en disolución alcalina sólo se hidrolizan los trialquilfosfatos<sup>8</sup>,  $(RO)_3PO$ , saliendo únicamente el grupo alcoxi. Los mono y dialquilésteres,  $(RO)PO(OH)_2$  y  $(RO)_2PO(OH)$ , son inertes al álcali, incluso después de un tratamiento prolongado. Este comportamiento tiene una explicación razonable. Los ésteres mono y dialquílicos contienen grupos  $-OH$  ácidos unidos al fósforo, que existen en forma aniónica en disolución alcalina, por lo tanto la repulsión entre cargas iguales impide el ataque del ión hidróxido a estos aniones.<sup>9</sup>

### 1.2.2. Importancia industrial.

Los fosfatos no solo tienen un papel importante desde el punto de biológico, también son de gran relevancia en la vida diaria, ya que sus aplicaciones son numerosas en diversas áreas. Son ampliamente usados como insecticidas<sup>10,11,12</sup>, herbicidas, agentes nerviosos, se encuentran como aditivos en fluidos hidráulicos<sup>13,14</sup>, plastificantes<sup>15</sup>, además son extensamente utilizados como retardantes del fuego en varios productos industriales y de consumo, tal como, plásticos, equipos electrónicos, muebles, textiles, y materiales de



construcción.<sup>16,17,18</sup> En la figura 5, se muestran las estructuras de algunos fosfatos ampliamente utilizados.

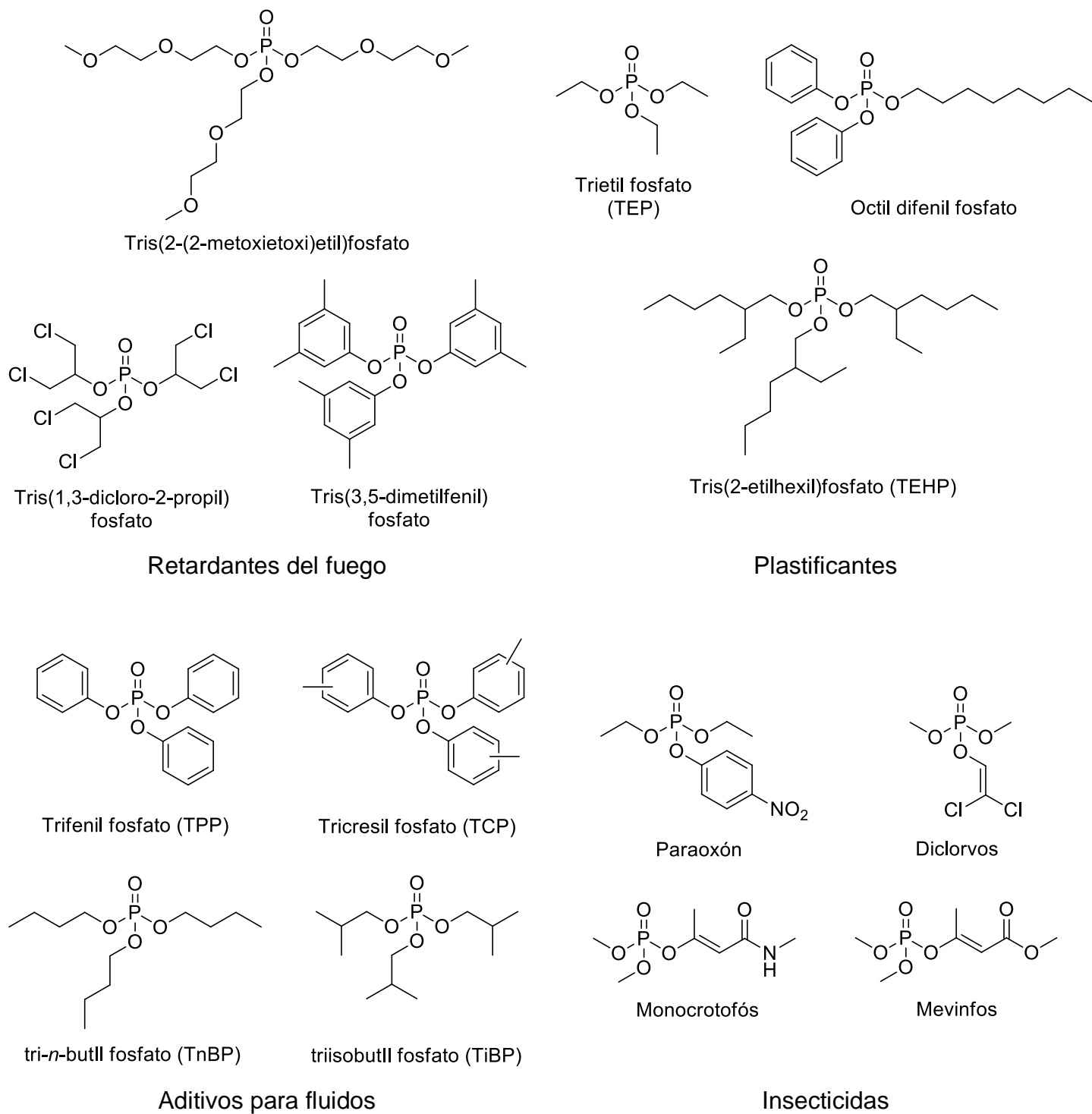


Figura 5. Algunos fosfatos ampliamente utilizados

Es importante mencionar que el uso de los organofosfatos se extiende hasta el campo de la medicina. Por ejemplo, una nueva clase de medicamentos basados en dialquil fenil fosfatos son administrados para retardar el progreso de la enfermedad del Alzheimer<sup>19</sup>; el fosfato de tedizolid funciona como antibiótico para el tratamiento de infecciones agudas de la piel<sup>20,21</sup>; diquafosol para el tratamiento del síndrome del ojo seco<sup>22</sup> y el agente inmunosupresor FR901483 que es usado en pacientes trasplantados, para así prevenir el rechazo del órgano.<sup>23</sup>

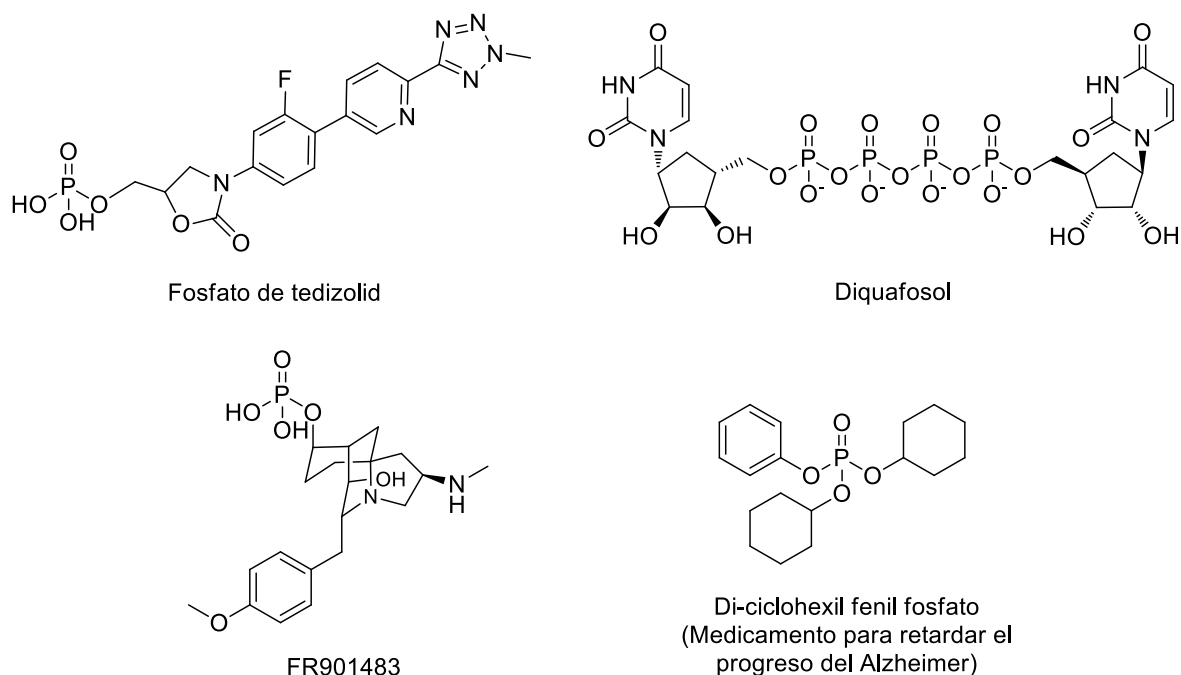
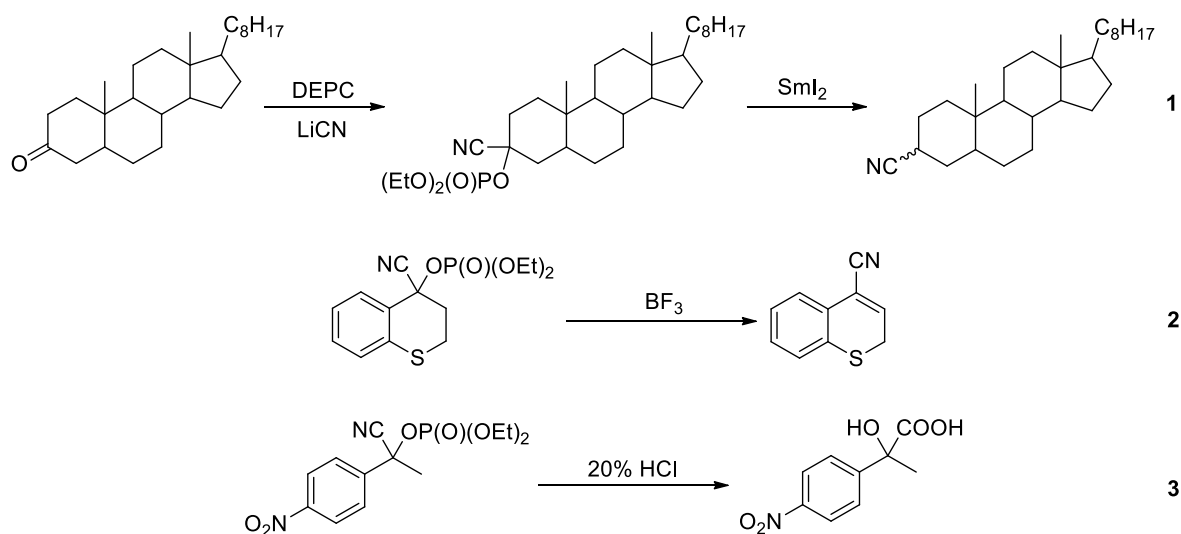


Figura 6. Fosfatos con importancia en medicina

### 1.2.3. Cianofosfatos.

Otra clase de fosfatos muy útiles, son los cianofosfatos o cianhidrin fosfatos, que son intermediarios versátiles en química orgánica sintética<sup>24</sup>, especialmente en la preparación de nitrilos saturados<sup>25</sup> **1** y  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>26</sup> **2** a partir de compuestos carbonílicos por eliminación reductiva del grupo fosfato, en la arilación regioespecífica tipo Friedel-Crafts de compuestos aromáticos, en la síntesis

cetonas  $\beta$ -ciano  $\alpha,\beta$ -insaturadas, nitrilos  $\gamma$ -hidroxi  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>27</sup>, ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos<sup>28</sup> **3** y en la preparación de derivados de indol.<sup>29</sup>



Esquema 2. Utilidad de los cianofosfatos en síntesis orgánica

Otro grupo de fosfatos de gran relevancia son los análogos del fosfoenolpiruvato (PEP), ya que tienen la particularidad de inhibir o activar a la enzima fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC). Sin embargo, antes de adentrarnos en el estudio de estos compuestos, es importante mencionar las características de esta enzima, así como revisar algunos conceptos clave.

### 1.3. Metabolismo en plantas.

La fotosíntesis es el proceso que alimenta casi la totalidad del mundo vivo de forma directa e indirecta. Se consideran dos etapas en la fotosíntesis: las reacciones de la fase lumínica, en la cual la energía solar es captada y transformada en energía química, y el ciclo de Calvin, en el cual se utiliza energía química para elaborar moléculas orgánicas que sirven de alimento. En la última etapa referida, se realiza la conversión de dióxido de carbono en compuestos orgánicos sencillos, proceso que se denomina asimilación o fijación de  $\text{CO}_2$ . Este

proceso se atribuye a la acción de la enzima denominada rubisco (ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa).

Es importante mencionar que el ciclo de Calvin se divide en tres etapas: fijación del  $\text{CO}_2$  para obtener 3-fosfoglicerato, reducción del 3-fosfoglicerato a gliceraldehído 3-fosfato y regeneración del aceptor, la ribulosa 1,5-bisfosfato.<sup>30</sup>

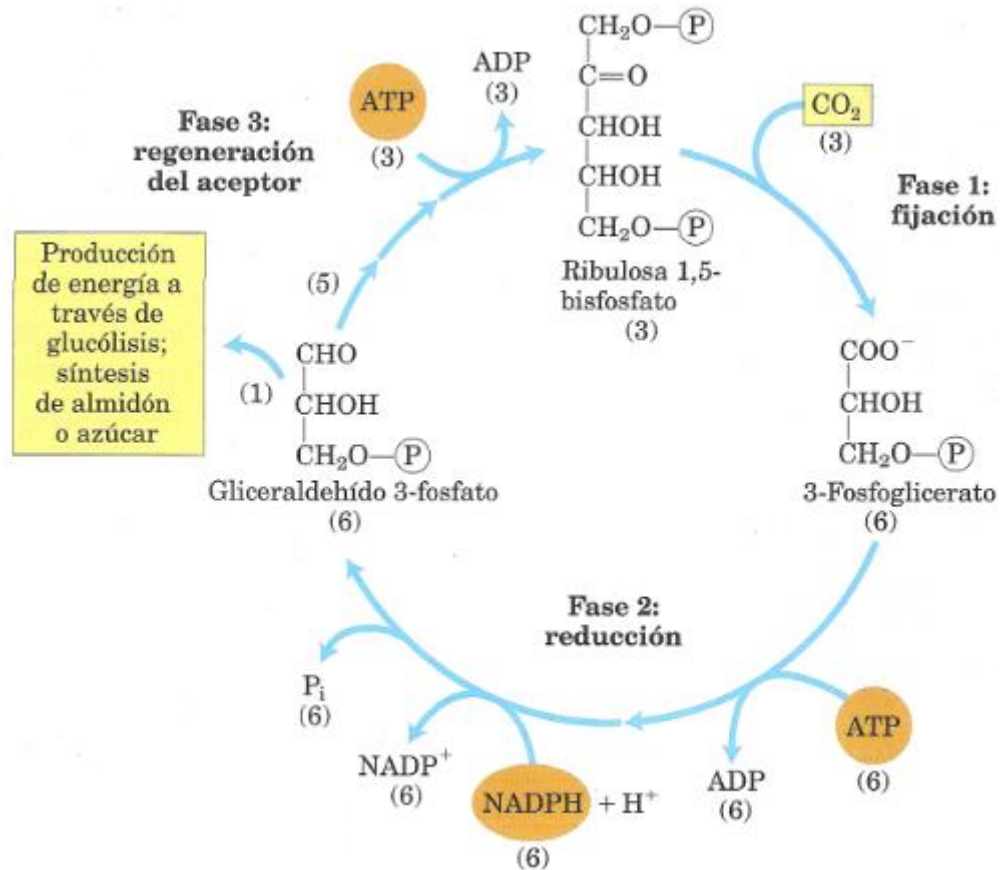


Figura 7. Ciclo de Calvin<sup>b</sup>. Los numeros entre parentesis indican la estequiometría de las reacciones

Otro aspecto que debemos considerar es que el  $\text{CO}_2$  requerido para la fotosíntesis entra en la hoja a través de los estomas, los poros de la superficie de la hoja. Sin embargo, los estomas también son las principales avenidas de transpiración, por lo cual se origina la pérdida de agua de las hojas por medio de la evaporación.

<sup>b</sup> Tomado de Lehninger Principios de Bioquímica.

Otro punto que debemos tener en cuenta, es que las plantas han sido clasificadas según el tipo de metabolismo que se lleva a cabo en ellas, ya sea como plantas  $C_3$ ,  $C_4$ , y CAM. Para comprender el significado e importancia que tiene esta clasificación es necesario explicar el funcionamiento de los metabolismos, así como el proceso denominado fotorrespiración.

Las plantas  $C_3$  se designan de esta manera, porque el producto obtenido de la reacción de fijación de  $CO_2$  en el ciclo de Calvin es un compuesto de tres átomos de carbono, el 3-fosfoglicerato, el cuál es un precursor de biomoléculas complejas, entre ellas glúcidos, polisacáridos y metabolitos derivados de los mismos. Como ejemplos de este tipo de plantas tenemos al arroz, la cebada, y los brotes de soja.

No obstante, diversas plantas que crecen en los trópicos, así como las plantas cultivadas en zonas templadas pero de origen tropical, tales como el maíz, la caña de azúcar y el sorgo, han desarrollado un mecanismo para evitar la fotorrespiración, un fenómeno ineficiente donde la rubisco consume  $O_2$  y se produce  $CO_2$ . En esta vía, la fijación del dióxido de carbono produce un compuesto de cuatro átomos de carbono. Las plantas que utilizan este proceso se conocen como plantas  $C_4$ . Ellas se caracterizan por que el proceso de fijación del  $CO_2$  ocurre en dos tipos distintos de células fotosintéticas, células de la vaina fascicular y células mesófilas (Figura 8). Las células de la vaina fascicular están organizadas en láminas fuertemente comprimidas alrededor del tejido vascular. Mientras que las células mesófilas se encuentran ubicadas más próximas a la superficie de la hoja. En este metabolismo, el ciclo de Calvin va precedido de la incorporación de  $CO_2$  en células mesófilas. Este primer paso es llevado a cabo por la enzima fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC), que adiciona  $CO_2$  al fosfoenolpiruvato (PEP) para formar oxalacetato.<sup>31</sup> La característica distintiva de la PEPC es tener mayor afinidad por el  $CO_2$  que la rubisco y ninguna afinidad por el  $O_2$ .

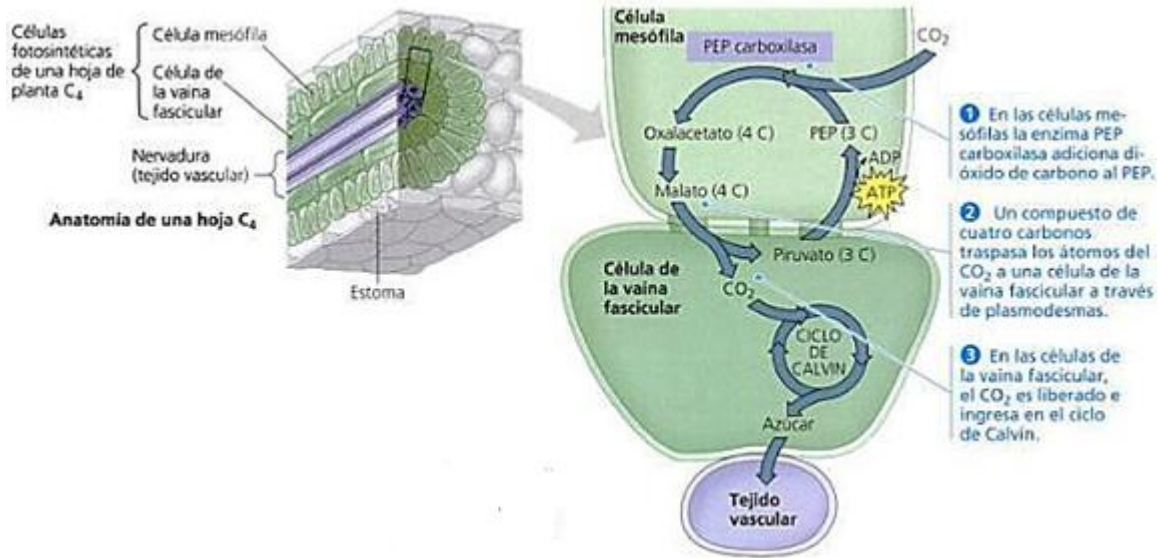


Figura 8. Anatomía y representación del metabolismo  $C_4$ <sup>c</sup>

Finalmente tenemos el metabolismo CAM, que es característico de plantas originarias de ambientes áridos, tal como el cactus y las piñas tropicales. Debido a que este método se descubrió en plantas de la familia de las Crasuláceas, se denomina metabolismo ácido crasuláceo. Es similar al metabolismo  $C_4$ , ya que el dióxido de carbono también se incorpora primero para producir intermediarios orgánicos antes de ingresar al ciclo de Calvin. La diferencia es que la fijación del carbono y el ciclo de Calvin tienen lugar en las mismas células, pero en momentos diferentes, ya que la fijación de  $CO_2$  ocurre en la noche para evitar pérdida de agua por evaporación, mientras que el ciclo de Calvin se efectúa en el día.

<sup>c</sup> Tomado de Biología Campbell.

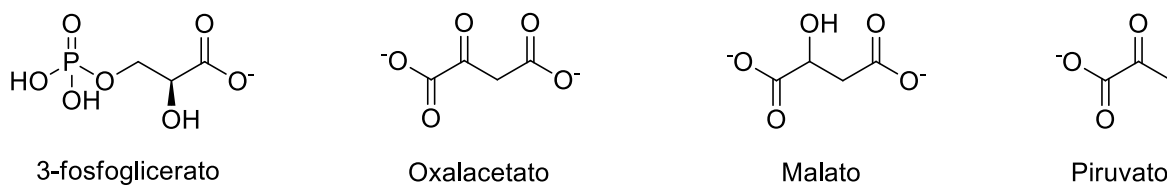
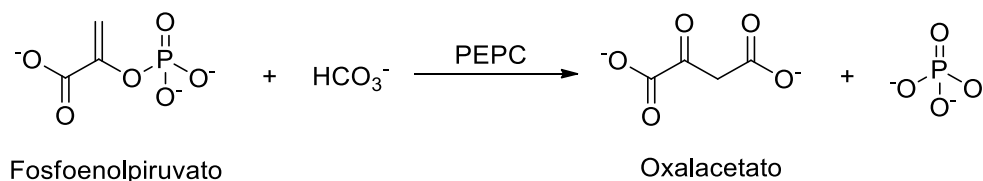


Figura 9. Compuestos representativos involucrados en los metabolismos mencionados

### 1.3.1. Características de la PEPC.

La fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC; EC 4.1.1.31) es una enzima citoplasmática que se encuentra en todas las plantas, así como en algunas bacterias, cianobacterias y algas verdes.<sup>32</sup> La reacción que cataliza es la  $\beta$ -carboxilación irreversible de PEP para dar oxalacetato y fosfato inorgánico<sup>33</sup>, la cual se muestra en el siguiente esquema.<sup>34</sup>



$$\Delta G = -7.2 \text{ kcal/mol}$$

Esquema 3. Reacción de PEP catalizada por PEPC

Posee varios sitios alostéricos y es regulada conjuntamente por el pH, por metabolitos activadores e inhibidores, así como por la fosforilación de un *N*-terminal del residuo de serina; esto es de gran importancia, pues la enzima fosforilada aumenta su actividad por PEP.<sup>35</sup> Sin embargo, el estado de agregación de la PEPC de diferentes plantas, entre ellas el maíz, depende de su concentración, así como del pH, la presencia de ligantes y cosolutos.

### 1.3.2 Uso de análogos del PEP.

Los análogos de un sustrato son herramientas muy útiles para el estudio del mecanismo de acción enzimática. Su uso puede proporcionar datos sobre la naturaleza química de los residuos involucrados en la unión del sustrato, así como la topografía del sitio activo. De igual manera se pueden determinar los grupos funcionales y las características del sustrato relevantes para la unión o catálisis.

Numerosos análogos del PEP han demostrado tener actividad frente a la PEPC, resultando gran parte de ellos inhibidores de la enzima<sup>36</sup>, mientras que sólo unos cuantos han mostrado ser activadores. A continuación se muestran algunos inhibidores que se han utilizado para el estudio de la PEPC.

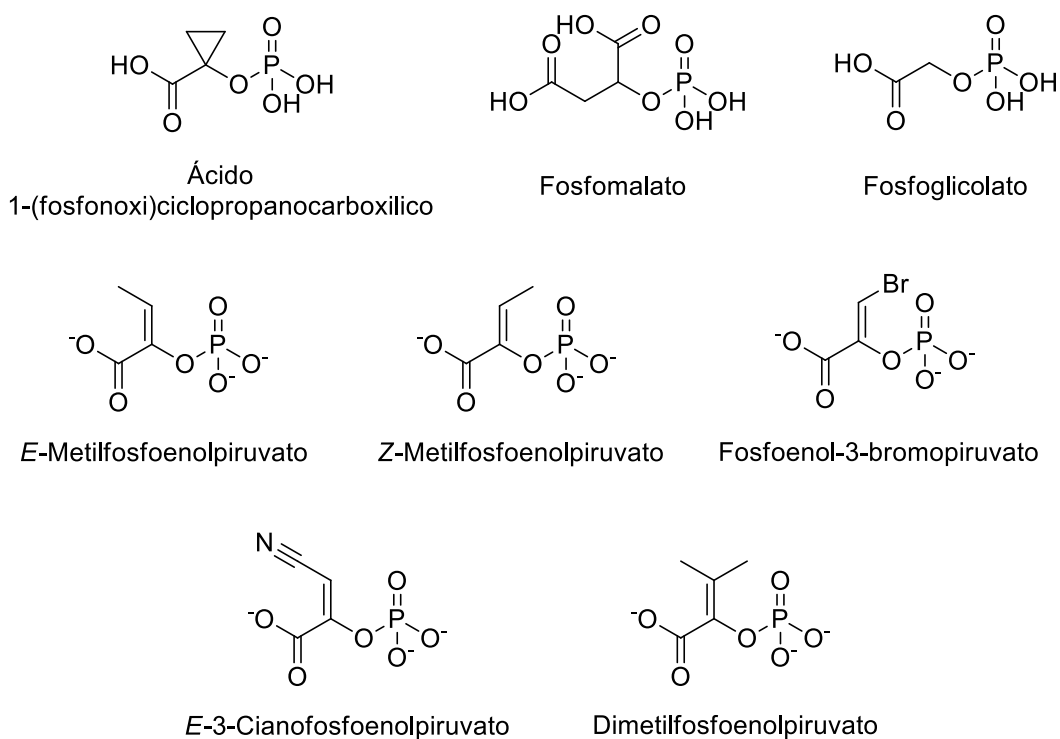


Figura 10. Algunos inhibidores de la PEPC

Aunque la lista de inhibidores de la PEPC es bastante amplia, también existen sustratos que funcionan como activadores de la enzima. Estas sustancias son: el



2,4-dihidroxifosfinoilmetil-2-propeonato,<sup>37</sup> el sulfoenolpiruvato<sup>38</sup> y el fenilfosfato,<sup>39</sup> cuyas estructuras se muestran la siguiente figura.

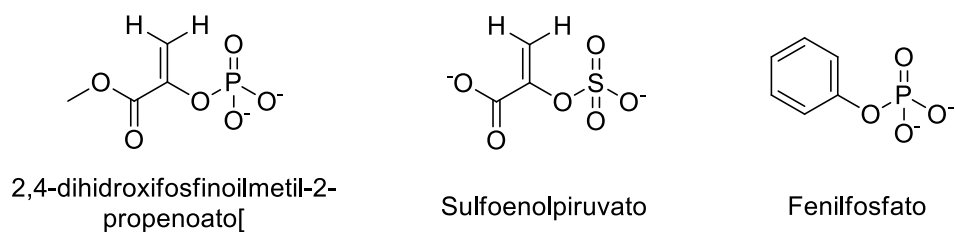


Figura 11. Algunos activadores de la PEPC

En lo que concierne a los grupos funcionales relevantes de los análogos, se menciona la importancia de los grupos carboxilo y fosfato.<sup>40</sup> Por ejemplo, el ácido 1-(fosfonoxi)ciclopropanocarboxílico, resultó ser un potente inhibidor competitivo de enzimas que utilizan PEP,<sup>41</sup> aparentemente debido a la similitud estructural y electrónica entre el ciclopropano y el doble enlace C-C en el PEP.

#### 1.4. Lactamas.

Las amidas cíclicas son llamadas lactamas, el nombre sistemático es aza-2-cicloalcanonas.<sup>42</sup> Se clasifican de acuerdo al tamaño del anillo de la lactama. En la siguiente figura se muestra cada categoría, así como su respectiva fórmula estructural.<sup>43</sup>

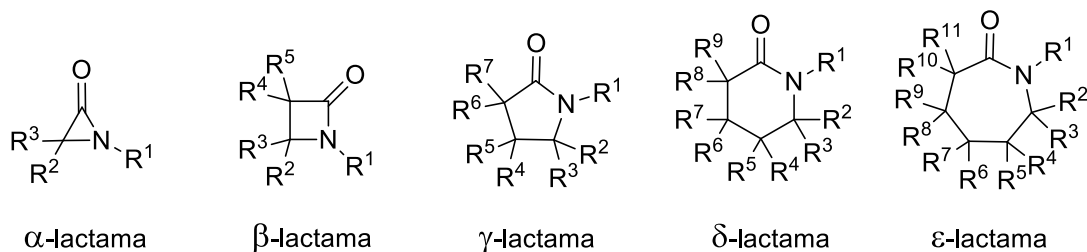


Figura 12. Tipos de lactamas

Sin embargo, las lactamas de cuatro y cinco miembros o anillos más grandes, se encuentran en muchas áreas de la química orgánica. Sus usos van desde precursores de alcaloides, sustancias activas de fármacos, hasta monómeros en importantes polímeros.<sup>44</sup> Como ejemplos de fármacos tenemos al antibiótico penicilina V,<sup>45</sup> el Lotensin<sup>®</sup>, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca<sup>46</sup> y a Eliquis<sup>®</sup>, utilizado como anticoagulante.<sup>47</sup>

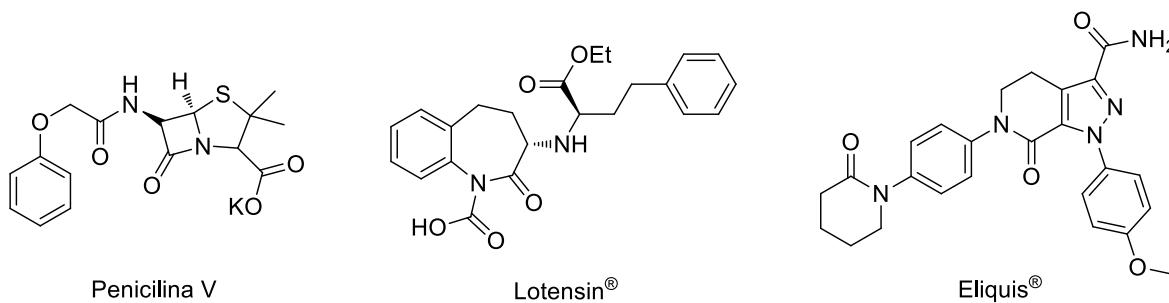
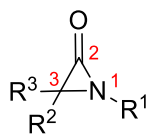


Figura 13. Fármacos basados en lactamas

#### 1.4.1. $\alpha$ -Lactamas.

Las  $\alpha$ -lactamas o aziridinonas, son anillos de tres miembros que contienen la función amida. Su estructura general y la numeración de los átomos del anillo se muestran en la Figura 14. Aunque las lactamas no son compuestos naturales, existen compuestos que se han sintetizado, aislado y caracterizado.



$\alpha$ -lactama

Figura 14. Estructura general de una  $\alpha$ -lactama

La primera  $\alpha$ -lactama estable que se preparó, fue la 1-*tert*-butil-3-fenillaziridinona, fue reportada en 1962.<sup>48</sup> Pero antes de llegar a esta estructura, se plantearon varias alternativas, que incluyeron la oxiranimina y la oxaziridina.

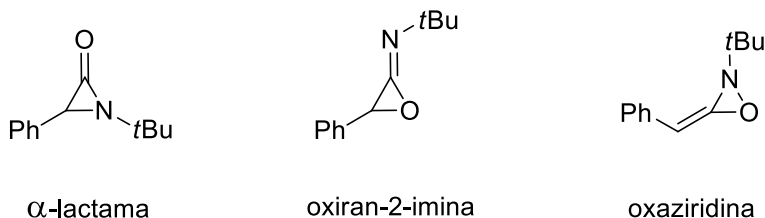
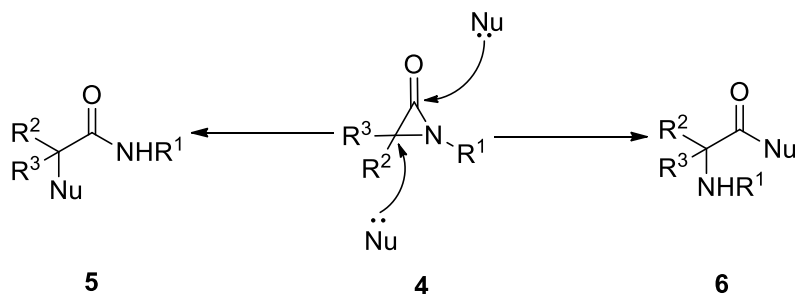


Figura 15. Isómeros estructurales de las  $\alpha$ -lactamas

#### 1.4.1.1. Propiedades y reactividad.

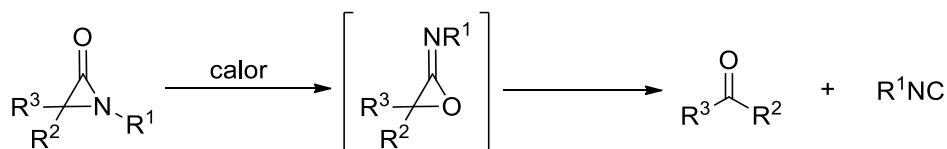
Casi todas las  $\alpha$ -lactamas son lo suficientemente estables para ser aisladas, son sólidas con puntos de fusión por encima de los 100 °C. Además se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos polares y no polares.

El anillo de la  $\alpha$ -lactama **4** contiene alrededor de 41 kcal·mol<sup>-1</sup> de energía torsional, lo cual influye profundamente su estructura y reactividad. Estructuras cristalográficas y computacionales revelan que contienen un enlace C=O y un nitrógeno piramidal. Esto sugiere que existe una mínima resonancia entre el par solitario del nitrógeno y el grupo carbonilo. Una segunda consecuencia de la tensión del anillo es su facilidad para reaccionar con nucleófilos para dar productos en los que el anillo se ha abierto. Los nucleófilos se agregan rápidamente al carbono carbonílico C2 o al carbono C3 para producir derivados del ácido 2-aminocarboxílicos **6** o amidas secundarias **5**, respectivamente.<sup>49</sup>

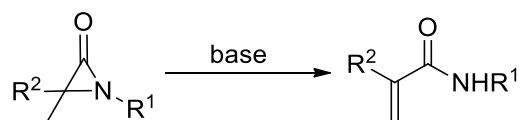


Esquema 4. Productos del ataque nucleofílico en C2 y C3 en una  $\alpha$ -lactama

La estabilidad térmica de este tipo de compuestos se determina calentado a reflujo la  $\alpha$ -lactama en una serie de disolventes a base de alcanos, con lo cual se observa incremento en el punto de ebullición. Sin embargo, a una temperatura suficiente alta se logra la apertura del anillo. Tras el calentamiento suficiente en disolventes no nucleofílicos, la  $\alpha$ -lactama se fragmenta al isocianuro y aldehído o cetona correspondientes (Esquema 5). También son susceptibles de sufrir isomerización catalizada por bases para producir amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 6).



Esquema 5. Descomposición térmica de  $\alpha$ -lactamas



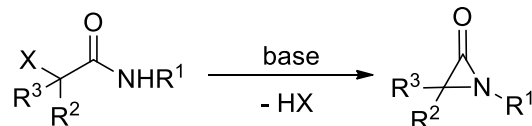
Esquema 6. Isomerización de  $\alpha$ -lactamas catalizada por bases

## Métodos de síntesis.

Actualmente hay dos métodos usados para sintetizar  $\alpha$ -lactamas: ciclación por deshidrohalogenación de  $\alpha$ -halo amidas y cicloeliminación de amidas *N*-sulfoniloxi sustituidas.

### Deshidrohalogenación de $\alpha$ -halo amidas.

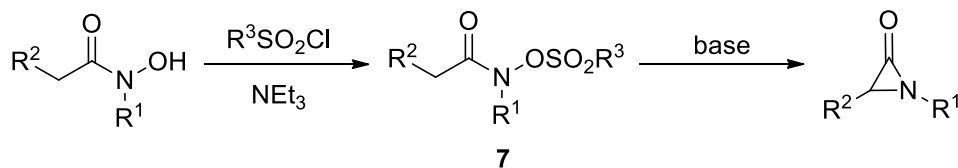
Las  $\alpha$ -bromo amidas son frecuentemente empleadas en la ciclación por deshidrohalogenación, en comparación con las  $\alpha$ -cloro amidas. Las bases utilizadas son: *tert*-butóxido de sodio, hidróxido de potasio e hidruro de sodio.



Esquema 7. Síntesis de  $\alpha$ -lactamas vía deshidrohalogenación de  $\alpha$ -halo amidas

### Cicloeliminación de amidas *N*-sulfoniloxi sustituidas.

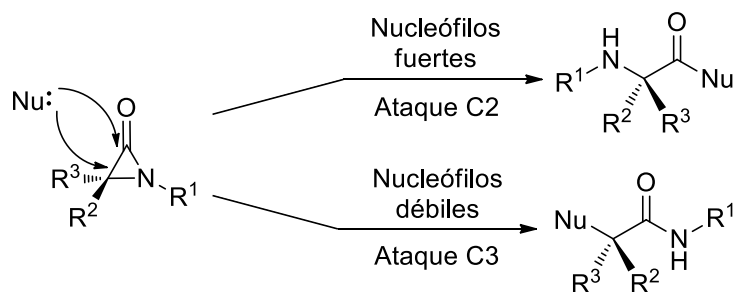
El uso de amidas *N*-sulfoniloxi sustituidas **7**, como sustratos para la eliminación, es una muy buena aproximación, ya que son fácilmente preparadas a partir de ácidos hidroxámicos y se obtienen rendimientos altos de las  $\alpha$ -lactamas después del tratamiento con bases (Esquema 8).



Esquema 8. Preparación de  $\alpha$ -lactamas vía amidas *N*-sulfoniloxi

### 1.4.1.3. Aplicaciones.

Como se ha mencionado anteriormente, las  $\alpha$ -lactamas son muy reactivas hacia los nucleófilos, con lo cual se produce la apertura del anillo. Con el propósito de aprovechar sintéticamente la utilidad de la apertura del anillo, es importante controlar la regioquímica de la adición nucleofílica. En diversos estudios, se observa que nucleófilos fuertes (alcóxidos, amoníaco y metilsulfinilmetiluro) atacan el carbono C2, mientras que nucleófilos débiles (agua, alcoholes, haluros y algunas aminas) atacan el carbono C3 (Esquema 9).<sup>50</sup>



Esquema 9. Regioquímica de la adición nucleofílica

Por lo tanto, la reacción en donde el ataque nucleofílico ocurre en el carbono C2 es muy interesante, ya que de este modo se puede aprovechar la apertura del anillo de las  $\alpha$ -lactamas para producir aminoácidos y derivados, lo cual se ha aprovechado en la síntesis de péptidos.<sup>51</sup>

Otra aplicación donde podemos encontrar el uso de  $\alpha$ -lactamas, es en reacciones de cicloadición. Por ejemplo, la 1-*tert*-butil-3,3-dimetilaziridinona con DMF produce una oxazolidin-4-ona.<sup>52</sup>



Esquema 10. Reacción de cicloadición

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Entre las plantas  $C_4$  podemos encontrar algunas especies de importancia económica como el maíz, la caña de azúcar y sorgo. Sin embargo las plantas indeseables también se hacen presentes en esta clasificación, por lo tanto se considera interesante la obtención de análogos del fosfoenolpiruvato que tengan la característica de ser inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxilasa y que pudieran funcionar como herbicidas selectivos.

## **3. HIPÓTESIS**

Mediante una reacción de reducción con DIBAL-H, se espera que el grupo nitrilo de un cianofosfato sea transformado a un aldehído, con lo que se obtendrá el análogo de fosfoenolpiruvato planteado.

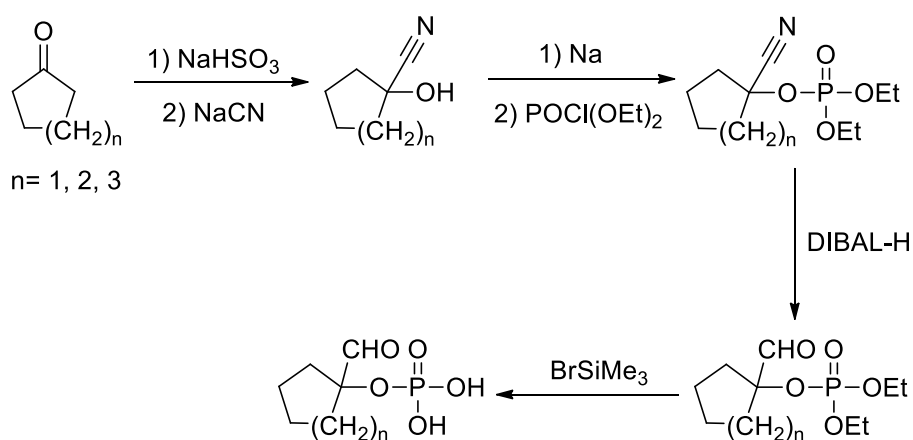
## **4. OBJETIVOS**

Sintetizar cianofosfatos con diferente geometría, para posteriormente ser utilizados como materia prima en la obtención de análogos del fosfoenolpiruvato.

Caracterizar por métodos espectroscópicos y espectrometría de masas los productos finales e intermedios obtenidos.

## 5. RUTA SINTÉTICA

Los compuestos objetivo se plantearon considerando la reactividad de los cianofosfatos frente al DIBAL-H. Bajo esta premisa, se decidió sintetizar cianohidrinas con diferente geometría, para esto se buscaron condiciones experimentales que nos permitieran obtener los mejores rendimientos posibles. Es importante notar que la ruta sintética propuesta no se encuentra reportada en la literatura y se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 11. Ruta sintética propuesta



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

La masa de las sustancias se determinó en una balanza analítica Denver Instrument modelo APX-100.

Los reactivos usados fueron de la marca Aldrich y J. T. Baker, mientras que los disolventes de la marca J. T. Baker.

Para el secado del THF se utilizó sodio metálico y benzofenona como indicador.

La evaporación de disolventes se realizó a presión reducida por medio de un rotavapor Büchi R-210 adaptado a una bomba de vacío de la misma marca, modelo V-700 y con un condensador en espiral de la marca Cole Palmer modelo C1283-60 conectado a un dedo frío.

El Kugelrohr utilizado para la purificación de los productos es de la marca Aldrich y fue conectado a una bomba de vacío marca Büchi, modelo V-700.

El punto de fusión de los productos finales se determinó en un aparato Mel-Temp® 1201D de la marca Electrothermal, empleando capilares de vidrio con una longitud de 75 mm y con un diametro de 1.40–1.60 mm.

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio Alugram® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> de la marca Macherey-Nagel. Se utilizó yodo como revelador.

La caracterización espectroscópica, espectrométrica y de análisis elemental se realizó en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI).

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR / FIR Spectrum 400, usando la técnica ATR. La frecuencia de las señales se reporta en  $\text{cm}^{-1}$ .

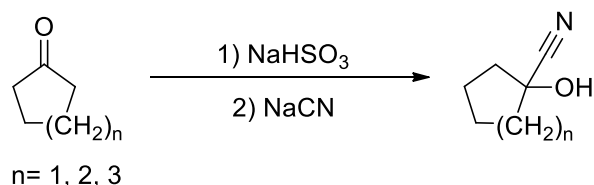
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  se efectuaron en un espectrómetro de 9.4 T marca Varian, modelo VNMRS y en un espectrómetro de 7.2 T marca Varian, modelo Unity Inova. Para los experimentos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se usó TMS como referencia interna, mientras que para el núcleo  $^{31}\text{P}$  se ocupó  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85% como

referencia. Se utilizó como disolvente  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO-d}_6$  de la marca Cambridge Isotope Laboratories. Los desplazamientos químicos se muestran en ppm.

Los espectros de masas se realizaron por introducción directa en un espectrómetro de masas marca Thermo, modelo DFS (doble sector) con entrada para sonda directa y acoplado a Cromatógrafo de Gases marca Thermo, modelo Trace GC Ultra (columna capilar DB5). Las técnicas de ionización fueron: impacto electrónico y bombardeo con átomos rápidos, con detección de iones positivos ( $\text{FAB}^+$ ).

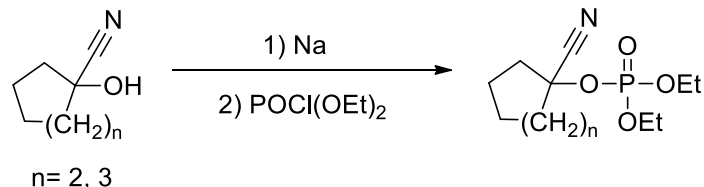
El análisis elemental se realizó en un analizador Perkin Elmer 2400 para CHNS, usando cistina como compuesto de calibración.

### 6.1. Síntesis de cianhidrinas.<sup>53</sup>



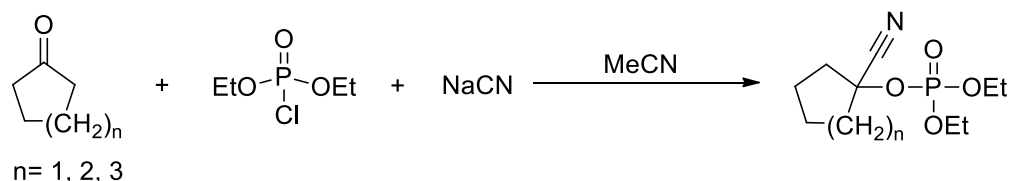
En un matraz de bola de tres bocas de 250 mL, se coloca 51 mmol de la cetona cíclica correspondiente, enseguida se adiciona lentamente 100 mL de una disolución de bisulfito de sodio ( $\text{NaHSO}_3$ ) al 20%. Posteriormente se agrega 20 mL de una disolución acuosa que contiene 102 mmol de cianuro de sodio ( $\text{NaCN}$ ). La mezcla de reacción se agita vigorosamente con un agitador mecánico a temperatura ambiente, por un periodo de 16 a 20 horas. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina, utilizando un sistema de elución 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ , se utiliza yodo como revelador. El producto se extrae con  $\text{AcOEt}$  (3x80 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y finalmente se evapora el disolvente. El producto es purificado por destilación a presión reducida en un Kugelrohr.

## 6.2. Fosforilación de cianhidrinas.



En un matraz de bola de 50 mL se pesa 20 mmol de la cianidrina correspondiente, se coloca un refrigerante en posición de reflujo y en la parte superior se pone un septum. Se purga el sistema y se pone atmósfera de nitrógeno. Luego se adiciona 30 mL de THF seco y enseguida 22 mmol de sodio metálico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y con agitación constante hasta que aparezca turbidez. Posteriormente se adiciona 21 mmol de dietil clorofosfato y la reacción permanece de 16 a 18 horas a reflujo. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina, utilizando un sistema de elución 7:3 hexano-AcOEt, se utiliza yodo como revelador. El producto se separa y se purifica mediante destilación a presión reducida en un Kugelrohr.

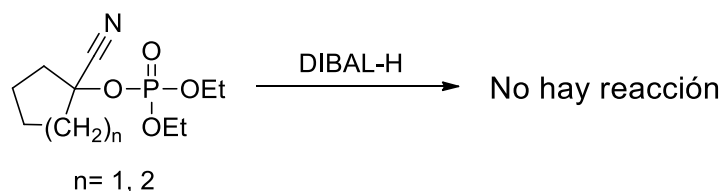
## 6.3. Síntesis de cianofosfatos en un paso.<sup>54</sup>



En un matraz de bola de tres bocas de 500 mL se coloca 102 mmol de NaCN, posteriormente se agrega 250 mL de acetonitrilo, 51 mmol de dietil clorofosfato y finalmente 51 mmol de la cetona cíclica correspondiente. La mezcla de reacción se agita vigorosamente con un agitador mecánico y a temperatura ambiente de 18 a 22 horas. La reacción se monitorea por CCF, utilizando un sistema de elución 7:3 hexano-AcOEt, se utiliza yodo como revelador. El compuesto es separado filtrando la mezcla de reacción sobre celita en un embudo de vidrio sinterizado y

finalmente se evapora el disolvente. El producto es purificado por destilación a presión reducida en un Kugelrohr.

#### 6.4. Reducción de cianofosfatos con DIBAL-H.



En un matraz de bola de 50 mL se pesa 4.5 mmol del cianofosfato correspondiente, se tapa el matraz con un septum, se purga el sistema y se coloca atmósfera de nitrógeno. Se adiciona 10 mL de tolueno seco con una jeringa y el matraz se coloca en un baño de hielo seco/acetona durante 20 minutos. Luego se agrega con jeringa 4.5 mmol de DIBAL-H. La reacción se deja en agitación y a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante una hora. La reacción se sigue por CCF, utilizando un sistema de elución 8:2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetona, se utiliza yodo como revelador. Para el trabajo de separar la reacción, se emplearon diferentes metodologías con el fin de aislar el producto.

##### a. Uso de celita

Se adicionan 1 g de celita, 3 mL de AcOEt, 1 mL de MeOH y 0.5 mL de agua. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra el contenido del matraz sobre celita en un embudo de vidrio sinterizado. Finalmente se evapora el disolvente del filtrado obtenido.

##### b. Adición de metanol, tolueno y agua.<sup>55</sup>

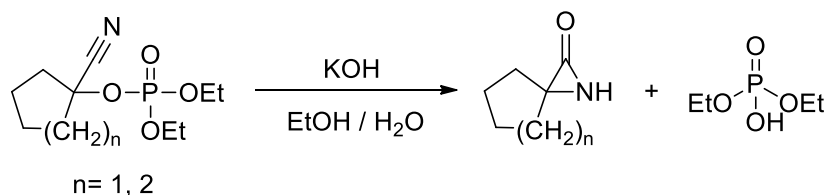
Se agrega una disolución que contiene 7.7 mL de MeOH en 10 mL de benceno, seguida de una disolución que contiene 4.3 mL de agua en 10 mL de MeOH. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 1 hora. Luego se filtra el contenido del matraz en un embudo de vidrio sinterizado y se evapora el disolvente del filtrado obtenido. El compuesto se redisuelve en 30 mL de éter

etílico y se lava con HCl al 5% (2x30 mL). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente.

c. Adición de HCl diluido.

Se adiciona 10 mL de una disolución 1 M de HCl. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se filtra el contenido del matraz en un embudo de vidrio sinterizado con celita, luego se separan las fases. La fase acuosa se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL) y la fase orgánica se lava con HCl 1 M (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y luego se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente se evapora el disolvente.

### 6.5. Hidrólisis básica de cianofosfatos.<sup>56</sup>



En un matraz de bola de 100 mL se colocan 4.5 mmol del cianofosfato correspondiente, enseguida se adiciona 20 mL una disolución etanol/agua (proporción 85:15) que contiene 178 mmol de KOH. La reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Se monitorea por cromatografía en capa fina, utilizando un sistema de elución 8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetona, se utiliza yodo como revelador. Pasado el tiempo de reacción se evapora el disolvente hasta sequedad, y el compuesto obtenido se redisuelve en 40 mL de agua y se acidifica con HCl concentrado hasta obtener un pH ácido. Posteriormente se extrae el producto con AcOEt (3x70 mL), la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y finalmente se evapora el disolvente. El compuesto se purifica por destilación a presión reducida en un Kugelrohr o por recristalización por par de disolventes utilizando un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la siguiente sección se muestra el análisis de la ruta sintética propuesta, así como el estudio espectroscópico y espectrométrico de los productos obtenidos. Debemos tener en cuenta que la señal de 7.26 ppm en  $^1\text{H-RMN}$  y la de 77.16 ppm en  $^{13}\text{C-RMN}$  corresponden al  $\text{CDCl}_3$ , mientras que la señal en 2.5 ppm en  $^1\text{H-RMN}$  se atribuye al  $\text{DMSO-d}_6$ .

### Síntesis de cianhidrinas.

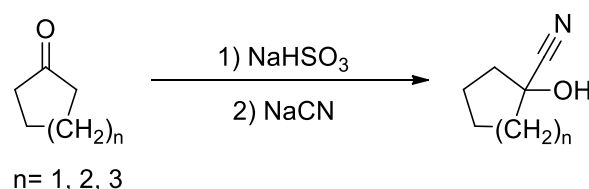


Tabla 3. Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos sintetizados

Nombre	Estado físico	P. e. (°C / 5 torr)	Rendimiento (%)
1-hidroxiciclopentanocarbonitrilo	Líquido incoloro	81-84	56
1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo	Líquido incoloro	92-95	49
1-hidroxicicloheptanocarbonitrilo	Líquido incoloro	124-127	62

Este método consiste en la formación de cianhidrinas, como primer paso de la reacción se hace reaccionar la cetona cíclica correspondiente con bisulfito de sodio para así generar *in situ* el producto de la adición bisulfítica, posteriormente se adiciona  $\text{NaCN}$ . Aunque es una metodología sencilla, se obtienen rendimientos moderados. El mayor inconveniente que presentan estos productos, es su inestabilidad, ya que se descomponen fácilmente a la cetona correspondiente.

Las cianhidrinas sintetizadas se caracterizaron mediante RMN de  $^{13}\text{C}$ . A continuación se muestran las señales características. En el anexo se muestran los espectros realizados, los cuales incluyen las asignaciones contenidas en las siguientes tablas.

Tabla 4. 1-hidroxiciclopentanocarbonitrilo

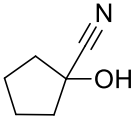
Estructura	Señales
	$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) 23.28, 41.01, 73.15, 122.61.

Tabla 5. 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo

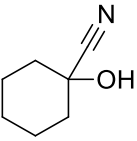
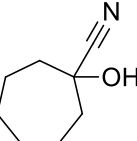
Estructura	Señales
	$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) 22.57, 24.52, 37.86, 69.68, 122.11.

Tabla 6. 1-hidroxicicloheptanocarbonitrilo

Estructura	Señales
	$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) 21.55, 30.49, 44.00, 72.42, 123.10.

Se puede observar que en las cianhidrinas sintetizadas tenemos el desplazamiento característico del carbono del nitrilo, el cual aparece en la región de 120 ppm. Las señales de carbono son menos que el número de átomos de carbono presentes en cada molécula, esto se explica por la presencia de núcleos de carbono equivalentes.

## Fosforilación de cianhidrinas.

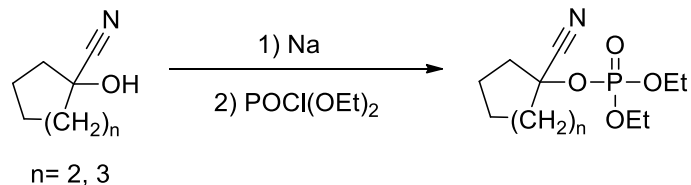


Tabla 7. Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos sintetizados.

Nombre	Estado físico	P. e. (°C / 5 torr)	Rendimiento (%)	Rendimiento global (%)
1-cianociclohexil dietil fosfato	Líquido incoloro	122-126	48	24
1-cianocicloheptil dietil fosfato	Líquido incoloro	138-142	43	27

Esta reacción consiste en desprotonar el  $-OH$  de la cianhidrina. Para lograr esto se utilizó como base sodio metálico. De esta forma se generó el alcóxido *in situ*, que luego se hizo reaccionar con clorofosfato de dietilo, para así formar el cianofosfato correspondiente. Se obtuvieron rendimientos moderados, pero el rendimiento global es bajo y no se considera una buena metodología para obtener los compuestos de nuestro interés.

Sin embargo, buscando alternativas para obtener cianofosfatos con un buen rendimiento, se encontró una metodología creada por Shi<sup>54</sup> y colaboradores, en la cual los obtienen en un sólo paso con rendimientos altos. Por tal motivo se decidió implementarla y de este modo analizar su viabilidad.

## Síntesis de cianofosfatos en un paso.

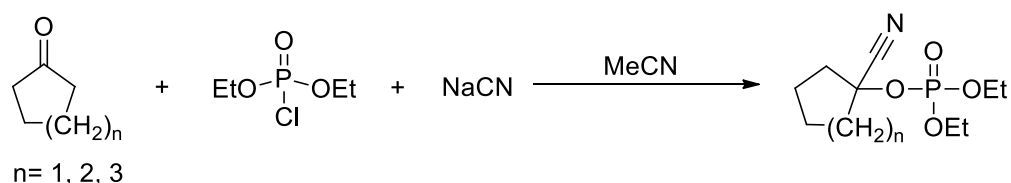




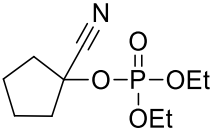
Tabla 8. Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos sintetizados.

Nombre	Estado físico	P. e. (°C / 5 torr)	Rendimiento (%)
1-cianociclopentil dietil fosfato	Líquido incoloro	110-115	80
1-cianociclohexil dietil fosfato	Líquido incoloro	122-126	84
1-cianocicloheptil dietil fosfato	Líquido incoloro	138-142	51

Con esta técnica se lograron sintetizar cianofosfatos con mejor rendimiento, en comparación con la fosforilación de cianohidrinás. Esto es de gran ventaja, ya que obtenemos los compuestos de interés de manera directa y con una metodología que implica menos tiempo de purificación de los compuestos obtenidos.

En las tablas siguientes, se presentan los resultados del análisis espectroscópico de los compuestos obtenidos. En el anexo se muestran los espectros realizados, los cuales incluyen las asignaciones contenidas en este apartado.

Tabla 9. Análisis del 1-cianociclopentil dietil fosfato

Estructura	Señales
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2241.96 (CN), 1445.13 - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -, 1271.50 (P=O), 1165.65 (P-O-Et), 1021.68 y 1001.02 (P-O).
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 1.38 (2t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.89 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.19 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H).
	<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)

	16.05, 22.60, 40.13, 64.50, 79.03, 119.15.
	<sup>31</sup> P-RMN (122 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) - 5.17.
	<b>EM (FAB<sup>+</sup>): 248</b>

Tabla 10. Análisis del 1-cianociclohexil dietil fosfato

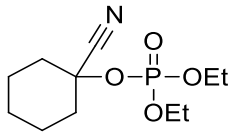
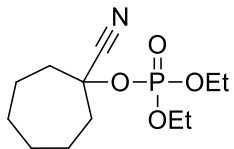
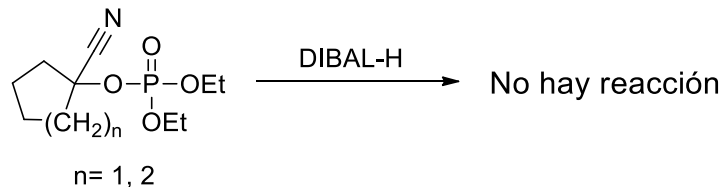
Estructura	Señales
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2242.50 (CN), 1447.53 - (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -, 1270.70 (P=O), 1165.57 (P-O-Et), 1025.13 y 997.14 (P-O).
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 1.37 (2t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.19 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H).
	<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 16.10, 22.63, 24.22, 37.10, 64.48, 75.90, 118.65.
	<b><sup>31</sup>P-RMN</b> (122 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) - 5.64.
	<b>EM (IE): 262</b>

Tabla 11. Análisis del 1-cianocicloheptil dietil fosfato

Estructura	Señales
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2242.00 (CN), 1446.24 - (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -, 1272.68 (P=O), 1165.61 (P-O-Et), 1011.48 y 979.77 (P-O).
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 1.30 (2t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.56 (m, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 4.11 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H).
	<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 16.07, 21.36, 27.60, 40.23, 64.42, 78.73, 119.50.
	<b><sup>31</sup>P-RMN</b> (122 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) - 5.86.
	<b>EM (FAB<sup>+</sup>):</b> 276

Se puede observar en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los cianofosfatos sintetizados que se tiene el número de protones totales presentes en cada molécula, así como la señal triple y el cuarteto que son característicos de los etilos unidos a los átomos de oxígeno presentes en el fosfato. También es notorio el desplazamiento característico del carbono del nitrilo, el cual aparece en la región de 120 ppm. Además tenemos bandas características en los espectros de infrarrojo, como lo son: la señal correspondiente al -CN, al grupo fosforilo (P=O) y a el enlace P-O-Et. Finalmente, las masas moleculares de los cianofosfatos corresponden a las esperadas.

## Reducción de cianofosfatos con DIBAL-H.



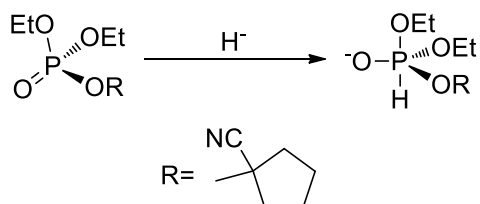
Se buscó realizar la reducción del nitrilo en los cianofosfatos con DIBAL-H, sin embargo la reacción no se llevó a cabo. En la siguiente tabla se muestran las condiciones experimentales que se utilizaron.

Tabla 12. Condiciones de reacción para la reducción con DIBAL-H

Presentación del DIBAL-H	Equivalentes de DIBAL-H	Disolvente	Temperatura	Tiempo (horas)
1 M	1	Tolueno	-78 °C	1
1 M	1	Tolueno	-78 °C	1.5
1 M	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	2
1.5 M	1	Tolueno	0 °C	1
1.5 M	2	Tolueno	-78 °C	12
1.5 M	4	Tolueno	78 °C	2
98 %	1	Tolueno	-78 °C	1
98 %	1	Tolueno	-78 °C	2
98 %	1	Tolueno	78 °C	12
98 %	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	2

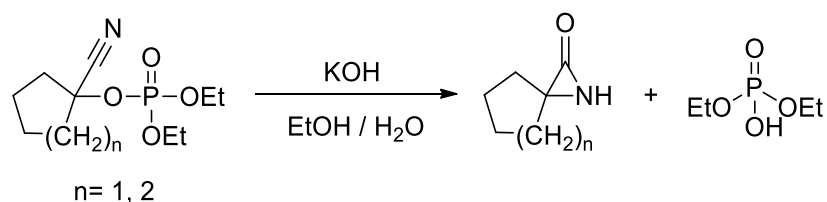
La nula reactividad de los cianofosfatos a la reacción de reducción, la podemos atribuir tomando como premisa la estructura y coordinación presente en los fosfatos, los cuales son compuestos tetracoordinados. Sin embargo, el átomo de fósforo es capaz de aceptar un átomo más, para así alcanzar la pentacoordinación. Por esta razón el hidruro, no es capaz de atacar

nucleofílicamente al carbono del nitrilo, ataca probablemente al fósforo y con esto no procede la reacción.



Esquema 12. Propuesta de adición del hidruro al átomo de fósforo

### Hidrólisis básica de cianofosfatos.



Debido a que no se lograron obtener los análogos del PEP planteados mediante la reducción del grupo nitrilo en los cianofosfatos, se decidió probar la hidrólisis básica de estos compuestos, esperando obtener así los análogos planteados. Sin embargo, después de caracterizar y analizar los compuestos obtenidos se llegó a la conclusión que bajo estas condiciones de reacción se generaban  $\alpha$ -lactamas. En la siguiente tabla se muestran las propiedades físicas y rendimientos de los compuestos obtenidos

Tabla 13. Rendimientos y propiedades físicas de los compuestos sintetizados

Nombre	Estado físico	P. f. (°C)	Rendimiento (%)
1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona	Sólido blanco	104-106	48
1-azaspiro[2.5]octan-2-ona	Sólido blanco	126-128	51

En las tablas 14, 15 y 16 se muestran los datos espectroscópicos y espectrométricos de los productos obtenidos.

Tabla 14. 1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona

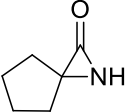
Estructura	Señales
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3287.61 y 3175.13 (NH), 1699.61 (C=O)
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 1.88 (6H), 2.16 (2H), 6.58 (1H).
	<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 25.11, 40.01, 81.95, 182.68.
	<b>EM (FAB<sup>+</sup>):</b> 112
	<b>AE:</b> Teo. C, 55.80; H, 8.58; N, 10.84 Exp. C, 56.10; H, 8.13; N, 11.18

Tabla 15. Hidrógeno fosfato de dietilo

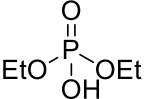
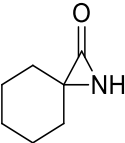
Estructura	Señales
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 1.34 (2t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 4.10 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 7.93 (1H).
	<b><sup>13</sup>C-RMN</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 16.19, 64.01.

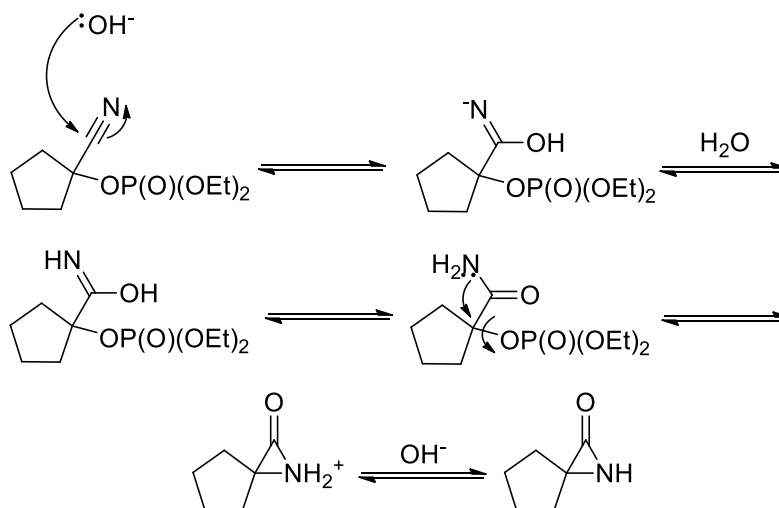
Tabla 16. 1-azaspiro[2.5]octan-2-ona

Estructura	Señales
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3379.37 y 3193.07 (NH), 1670.84 (C=O)
	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)

	1.21 (2H), 1.50 (2H), 1.68 (4H), 1.94 (2H), 3.51 (1H).
	<sup>13</sup> C-RMN (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 23.32, 25.29, 38.34, 83.19, 183.10.
	EM (FAB <sup>+</sup> ): 125

Es evidente que se obtuvieron α-lactamas, ya que se observa la presencia en IR de la frecuencia de estiramiento característica del grupo carbonilo y la vibración característica del enlace NH, así como la señal en <sup>13</sup>C-RMN para el carbono carbonílico y en el espectro de masas se localiza la pérdida de monóxido de carbono M<sup>+</sup>-28. Además la conectividad de los átomos en las α-lactamas se corroboró con experimentos de RMN en 2D, para lo cual se utilizaron las técnicas de COSY, HSQC y HMBC.

Aunque no tenemos evidencia experimental del mecanismo que se lleva a cabo en la reacción, creemos que ocurre de la siguiente manera.



Esquema 13. Propuesta de mecanismo en la hidrólisis de cianofosfatos

## 8. CONCLUSIONES

- Se lograron obtener los cianofosfatos planteados con buenos rendimientos, empleando una reacción en un solo paso, con lo cual se evitan largos procesos de purificación.
- La reducción de los cianofosfatos con DIBAL-H no procede.
- El tratamiento básico acuoso de los cianofosfatos conduce a  $\alpha$ -lactamas, lo cual representa un método novedoso para la obtención de este tipo de compuestos.

## 9. PERSPECTIVAS

Optimizar la hidrólisis de cianofosfatos para obtener  $\alpha$ -lactamas con mejores rendimientos. Asimismo, utilizar este tipo de compuestos como intermediarios en síntesis orgánica, como por ejemplo, para la obtención de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos.



## REFERENCIAS

1. Barton, D. H. R. y Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*. Pergamon Press, **1979**, vol. 2, pps. 1121–1123.
2. Sidell, F. R. Clinical effects of organophosphorus cholinesterase inhibitors. *Journal of Applied Toxicology*. **1994**, 14, 111–113.
3. Engel, R. y Cohen, J. I. *Synthesis of carbon-phosphorus bonds*. CRS Press, **2004**, pps. 19–20.
4. Wade Jr, L. G. *Química Orgánica*. Pearson Educación, **2004**, pps. 1170–1171.
5. McMurry, J. *Química Orgánica*. Cengage Learning, **2008**, pps. 1100–1102.
6. Irvine, R. F. y Schell, M. J. Back in the water: the return of the inositol phosphates. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. **2001**, 2, 327–338.
7. Morrison, R. T. y Boyd, R. N. *Química Orgánica*. Addison Wesley Longman, **1998**, pps. 1250–1252.
8. Cox Jr, J. R. y Ramsay, O. B. Mechanisms of nucleophilic substitution in phosphate esters. *Chemical Reviews*. **1964**, 64, 317–352.
9. Walsh, E. N. *Phosphorus Chemistry: Developments in American Science*. American Chemical Society, **1992**, vol. 486, pps. 6–8.
10. James, S. L. *et al.* A Novel Fluorine-18  $\beta$ -Fluoroethoxy Organophosphate Positron Emission Tomography Imaging Tracer Targeted to Central Nervous System Acetylcholinesterase. *ACS Chemical Neuroscience*. **2014**, 5, 519–524.
11. Sultatos, L. G. y Kaushik, R. Altered binding of thioflavin t to the peripheral anionic site of acetylcholinesterase after phosphorylation of the active site by chlorpyrifos oxon or dichlorvos. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **2008**, 230, 390–396.
12. Sobti, R. C., Krishan, A. y Pfaffenberger, C. D. Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro:

- organophosphates. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. **1982**, 102, 89–102.
13. David, M. D. y Seiber, J. N. Accelerated hydrolysis of industrial organophosphates in water and soil using sodium perborate. *Environmental Pollution*. **1999**, 105, 121–128.
  14. Solbu, K. et al. Determination of airborne trialkyl and triaryl organophosphates originating from hydraulic fluids by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. **2007**, 1161, 275–283.
  15. Van der Veen, I. y de Boer, J. Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*. **2012**, 88, 1119–1153.
  16. Hess, A., Barber, G., Chen, C., Mallouk, T. E. y Allcock, H. R. Organophosphates as Solvents for Electrolytes in Electrochemical Devices. *ACS Applied Materials & Interfaces*. **2013**, 5, 13029–13034.
  17. Salamova, A., Ma, Y., Venier, M. y Hites, R. A. High Levels of Organophosphate Flame Retardants in the Great Lakes Atmosphere. *Environmental Science & Technology Letters*. **2014**, 1, 8–14.
  18. Reemtsma, T., Quintana, J. B., Rodil, R., García-López, M. y Rodríguez, I. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in water and air I. Occurrence and fate. *Trends in Analytical Chemistry*. **2008**, 27, 727–737.
  19. Law, K.-S. et al. Dialkyl phenyl phosphates as novel selective inhibitors of butyrylcholinesterase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **2007**, 355, 371–378.
  20. Prokocimer, P., De Anda, C., Fang, E., Mehra, P. y Das, A. Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: The ESTABLISH-1 Randomized Trial. *JAMA*. **2013**, 309, 559–569.
  21. Doron, S., y Boucher, H. W. Antibiotics for Skin Infections: New Study Design and a Step Toward Shorter Course Therapy. *JAMA*. **2013**, 309, 609–611.

22. Liu, K. K.-C., Sakya, S. M., O'Donnell, C. J., Flick, A. C. y Ding, H. X. Synthetic approaches to the 2010 new drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, 20, 1155–1174.
23. Maeng, J.-H. y Funk, R. L. Total Synthesis of the Immunosuppressant FR901483 via an Amidoacrolein Cycloaddition. *Organic Letters*. **2001**, 3, 1125–1128.
24. Micó, I. y Nájera, C. A Convenient and Improved Preparation of Cyano Phosphates *Tetrahedron*. **1993**, 49, 4327–4332.
25. Yoneda, R., Harusawa, S. y Kurihara, T. Cyano Phosphate: An Efficient Intermediate for the Chemoselective Conversion of Carbonyl Compounds to Nitriles. *The Journal Organic Chemistry*. **1991**, 56, 1827–1832.
26. Harusawa, S. *et al.* A novel synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles from aromatic ketones via cyanophosphates. *Tetrahedron Letters*. **1984**, 25, 427–428.
27. Kurihara, T. *et al.* Cyanophosphate: An efficient intermediate for conversion of carbonyl compounds to nitriles. *Tetrahedron Letters*. **1989**, 30, 3681–3684.
28. He, L. *et al.* *N*-heterocyclic carbenes mediated cyano-phosphorylation of ketones. *Tetrahedron Letters*. **2013**, 54, 5861–5864.
29. Kurihara, T. *et al.* Synthesis and Cycloaddition Reaction of 2-cyano-3-indoleacetonitriles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1986**, 34, 4545–4553.
30. Nelson, D. L. y Cox, M. M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. Omega, **2005**, pps. 754, 769–771.
31. Campbell, N. A. y Reece J. B. *Biología*. Médica Panamericana, **2007**, pps. 195–198.
32. Chollet, R., Vidal, J. y O'Leary, M. H. Phosphoenolpyruvate Carboxylase: A Ubiquitous, Highly Regulated Enzyme in Plants. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* **1996**, 47, 273–298.

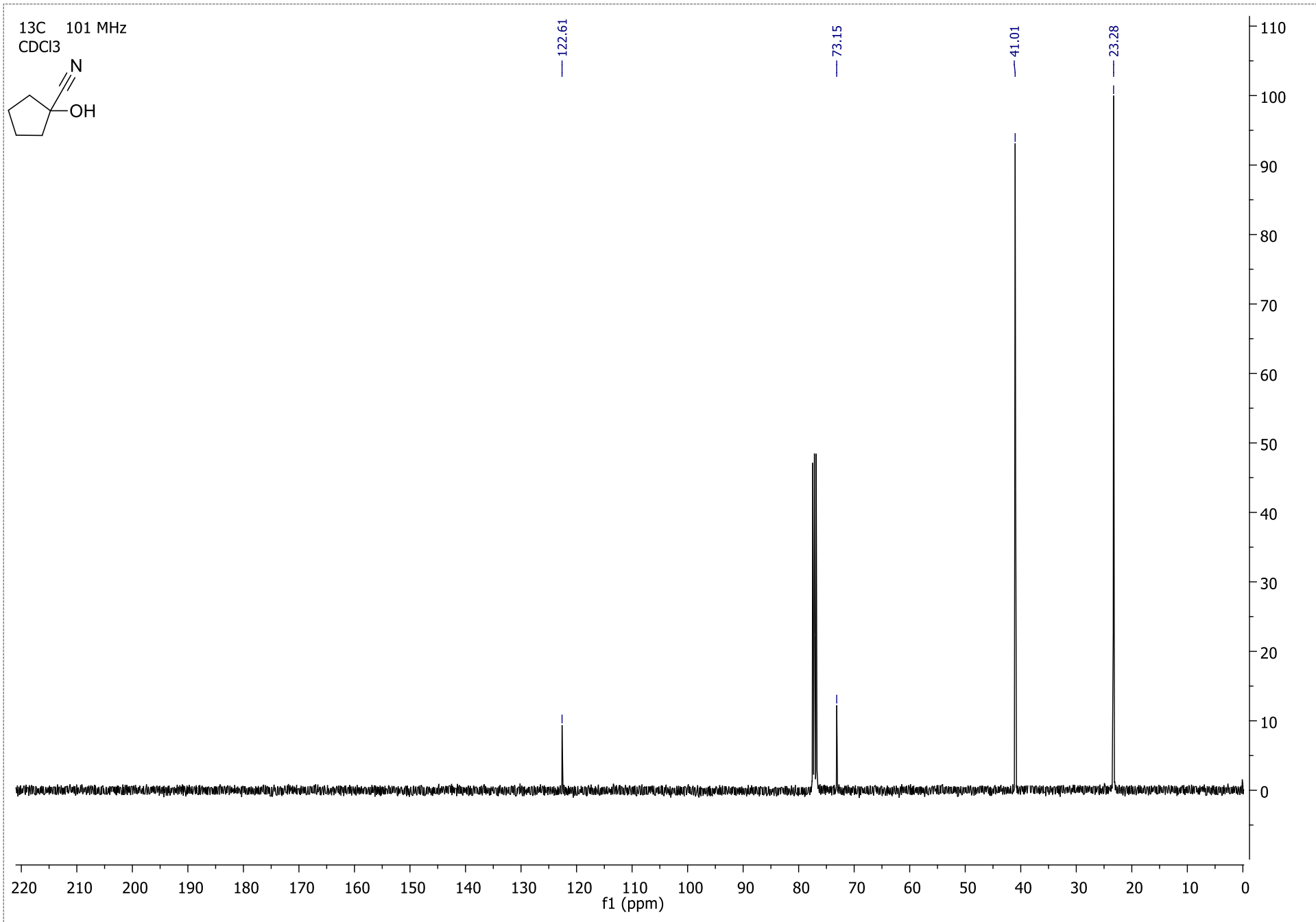
33. Jiao, J. y Chollet, R. Posttranslational regulation of phosphoenolpyruvate carboxylase in C<sub>4</sub> and Crassulacean acid metabolism plants. *Plant Physiology*. **1991**, 95, 981–985.
34. Mancera, R. L., Gómez, A. G. y Pisanty, A. Quantitative Structure-Activity Relationships of Competitive Inhibitors of Phosphoenolpyruvate Carboxylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **1995**, 3, 217–225.
35. Güémez-Toro, R., Mújica-Jiménez, C. y Muñoz-Clares, R. A. Allosteric Regulation of the Photosynthetic C<sub>4</sub> Isoenzyme of Phosphoenolpyruvate Carboxylase: A Comparative Study Between Enzymes from Monocot and Dicot Plants. *Journal of the Mexican Chemical Society*. **2012**, 56, 58–66.
36. González, D. H. y Andreo, C. S. The use of substrate analogues to study the active-site structure and mechanism of PEP carboxylase. *Trends in Biochemical Sciences*. **1989**, 14, 24–27.
37. Jenkins, C. L. D., Harris, R. N. L. y McFadden, H. G. Activation of maize leaf phosphoenolpyruvate carboxylase by the non-physiological substrate analog methyl 2,4-dihydroxyphosphinoylmethyl-2-propenoate. *Biochemistry International*. **1986**, 12, 619–625.
38. Peliska, J. A. y O'Leary, M. H. Sulfuryl Transfer Catalyzed by Pyruvate Kinase. *Biochemistry*. **1989**, 28, 1604–1611.
39. Rodríguez-Sotres, R. y Muñoz-Clares, R. A. Kinetic Evidence of the Existence of a Regulatory Phosphoenolpyruvate Binding Site in Maize Leaf Phosphoenolpyruvate Carboxylase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **1990**, 276, 180–190.
40. Andreo, C. S, González, D. H. y Iglesias A. A. Higher plant phosphoenolpyruvate carboxylase: Structure and regulation. *FEBS Letters*. **1987**, 213, 1–8.
41. O'Leary, M. H. *et al.* 1-hydroxycyclopropane carboxylic acid phosphate: A potent inhibitor of enzymes metabolizing phosphoenolpyruvate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **1981**, 100, 1320–1325.
42. Vollhardt, K. P. C. y Schore, N. E. *Organic chemistry: structure and function*. W.H. Freeman, **2011**, pp. 945.

43. Mahajan, Y. R. y Weinreb, S. M. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Three Carbon-Heteroatom Bonds: Amides and Derivatives; Peptides; Lactams*. Georg Thieme Verlag, **2014**, vol. 21, section 21. pp. 1.
44. Smith, M. B. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Three Carbon-Heteroatom Bonds: Amides and Derivatives; Peptides; Lactams*. Georg Thieme Verlag, **2014**, vol. 21, section 21.10. pp. 647.
45. Sheehan, J. C. y Henery-Logan, K. R. The Total Synthesis of Penicillin V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3089–3094.
46. Shieh, W.-C., Carlson, J. A. y Zaubner, G. M. Asymmetric Synthesis of *N*-Substituted  $\alpha$ -Aminobenzyl lactam via Crystallization-Induced Asymmetric Transformation of Covalent Diastereomer. *The Journal Organic Chemistry*. **1997**, 62, 8271–8272.
47. Orwat, M. J. et al. Orally bioavailable factor Xa inhibitors containing alpha-substituted gem-dimethyl P4 moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2014**, 24, 3341–3345.
48. Baumgarten, H. E. Reactions of amines. X. 1-*t*-butyl-3-phenylaziridinone. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4975–4976.
49. Hoffman, R. V. y Cesare, V. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Three Carbon-Heteroatom Bonds: Amides and Derivatives; Peptides; Lactams*. Georg Thieme Verlag, **2014**, vol. 21, section 21.8. pps. 592–599.
50. Tantillo, D. J., Houk, K. N., Hoffman, R. V. y Tao, J. Origins of Regio- and Stereoselectivity in Acid-Promoted Reactions of  $\alpha$ -Lactams. *The Journal of Organic Chemistry*. **1999**, 64, 3830–3837.
51. Miyoshi, M. Peptide Synthesis via *N*-Acylated Aziridinone. II. The Reaction of *N*-Acylated Aziridinone and Its Use in Peptide Synthesis. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **1973**, 46, 1489–1496.

52. Scrimina, P. *et al.* Cyclocondensations of DMF with  $\alpha$ -haloamides, an aziridinone, or a  $\Delta^2$ -1,2,3-triazolin-5-one. *Tetrahedron Letters*. **1983**, 24, 4473–4476.
53. Taylor, H. M. y Hauser C. R.  $\alpha$ -(*N,N*-dimethylamino)phenylacetonitrile. *Organic Syntheses*. **1963**, 43, 25–26.
54. Shi, E., Xiao, J. y Pei, C. Improved synthesis of cyanohydrin phosphates and its reaction mechanism. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2004**, 179, 1361–1364.
55. Biss, J. W., Miller, A. E. G. y Schwartzman L. H. Reductions with Dialkylaluminum Hydrides. *The Journal of Organic Chemistry*. **1959**, 24, 627–630.
56. Muchowski, J. M. *et al.* Synthesis, antiinflammatory and analgesic activity of 5-*aroyl*-1, 2-dihydro-3*H*-pyrrolo [1, 2-*a*] pyrrole-1-carboxylic acids and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1985**, 28, 1037–1049.

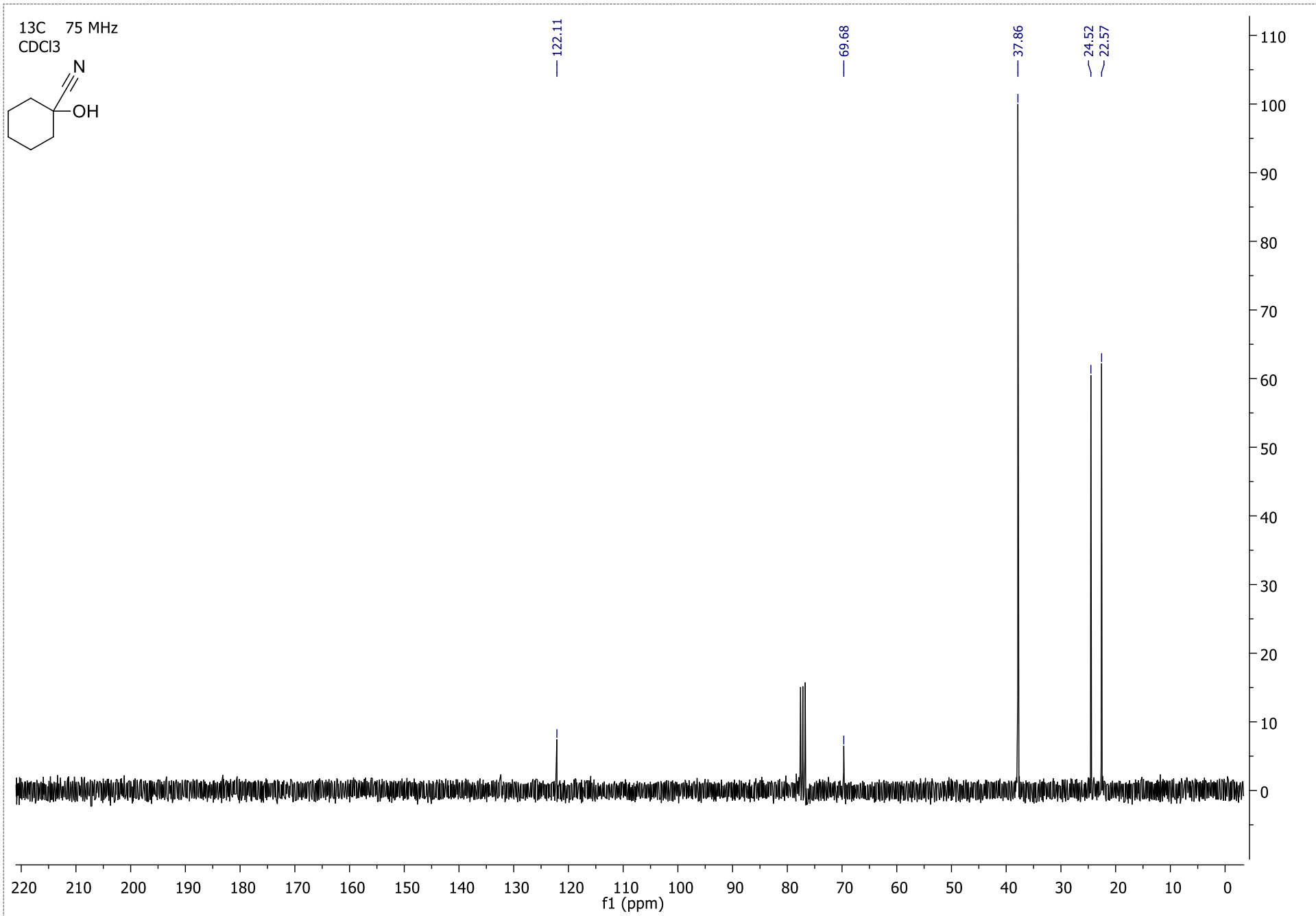
## ANEXO

# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-hidroxiciclopentanocarbonitrilo



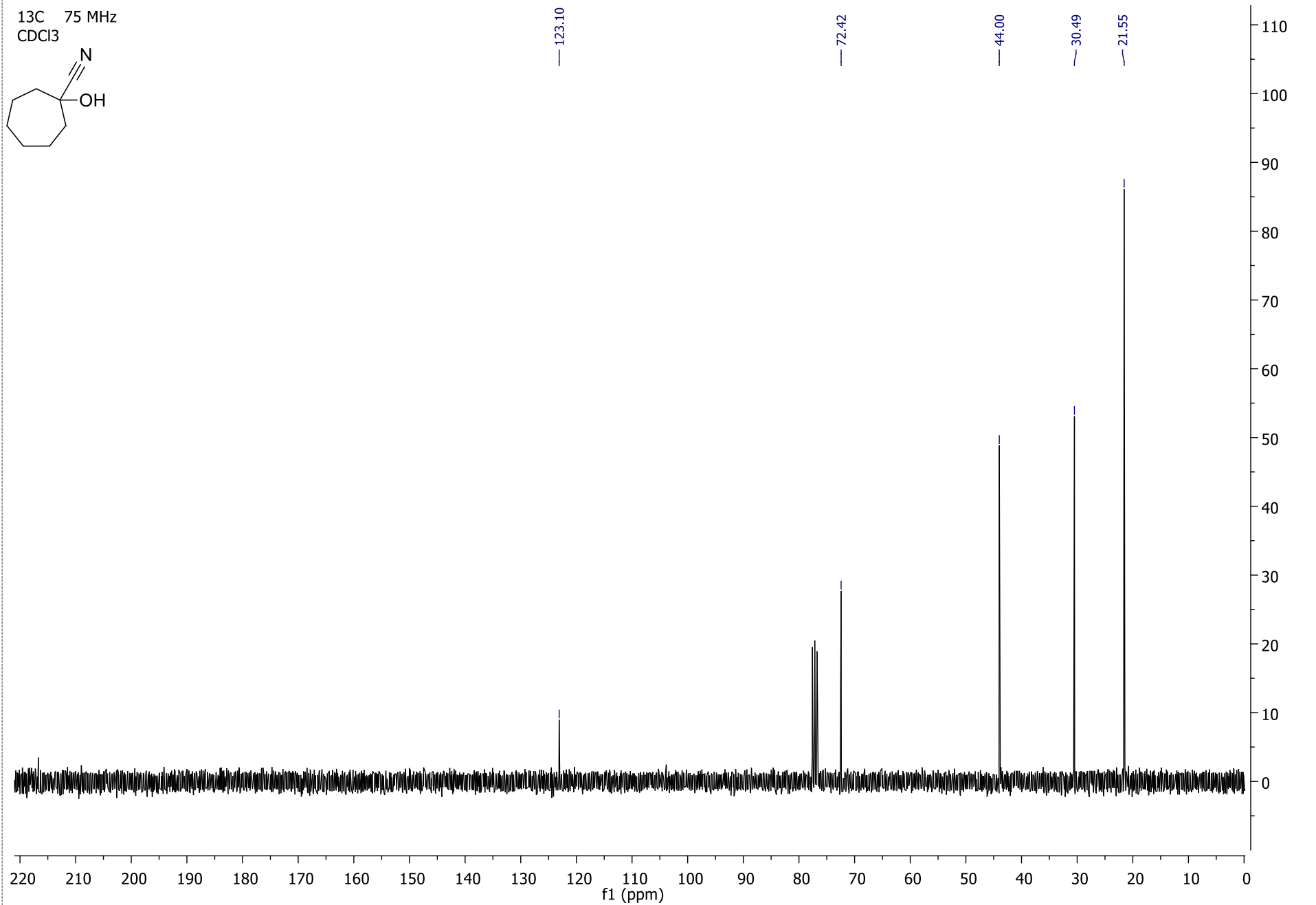
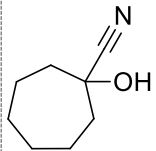


# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo

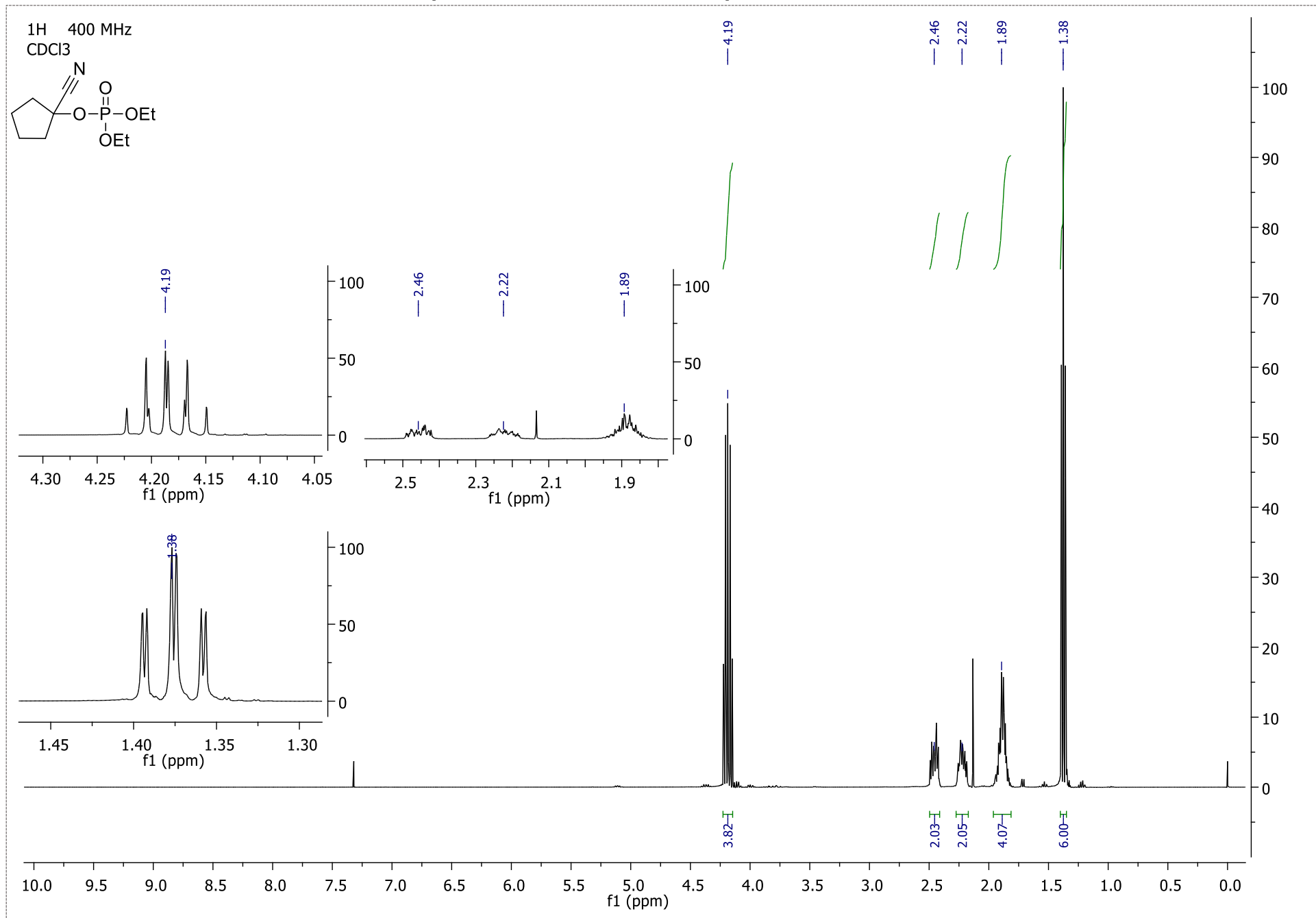


# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-hidroxicicloheptanocarbonitrilo

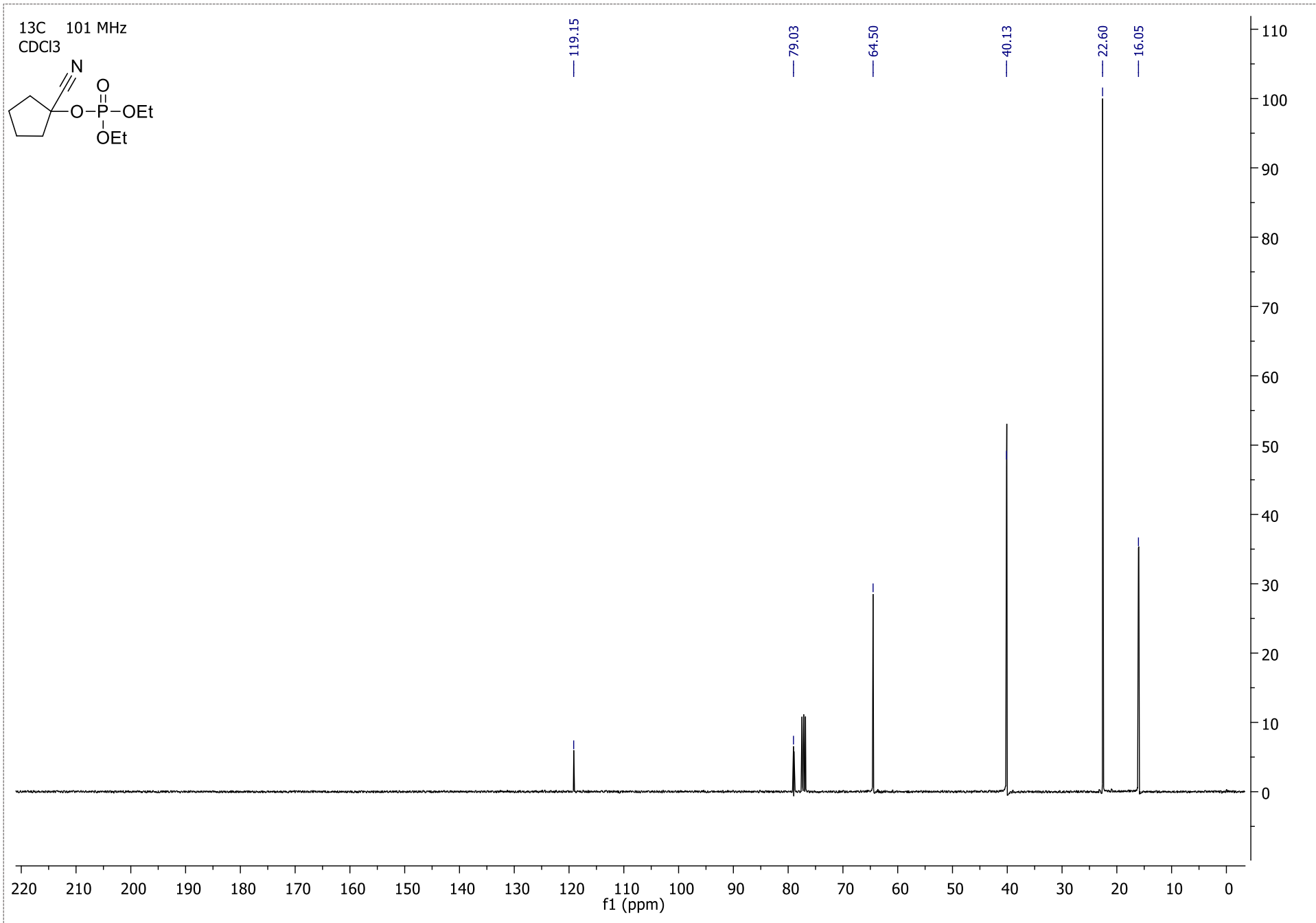
$^{13}\text{C}$  75 MHz  
CDCl<sub>3</sub>



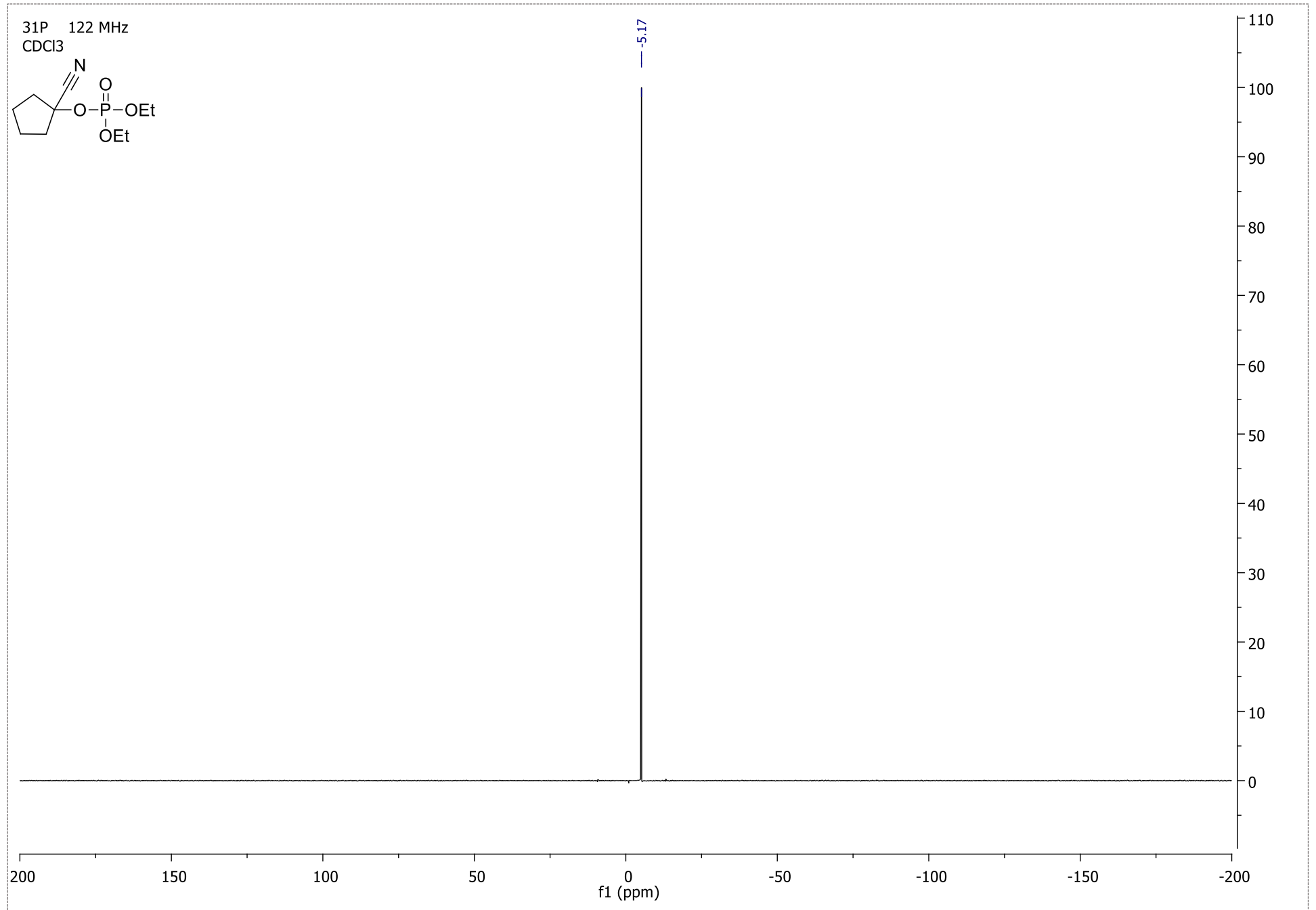
# Espectro <sup>1</sup>H-RMN. 1-cianociclopentil dietil fosfato



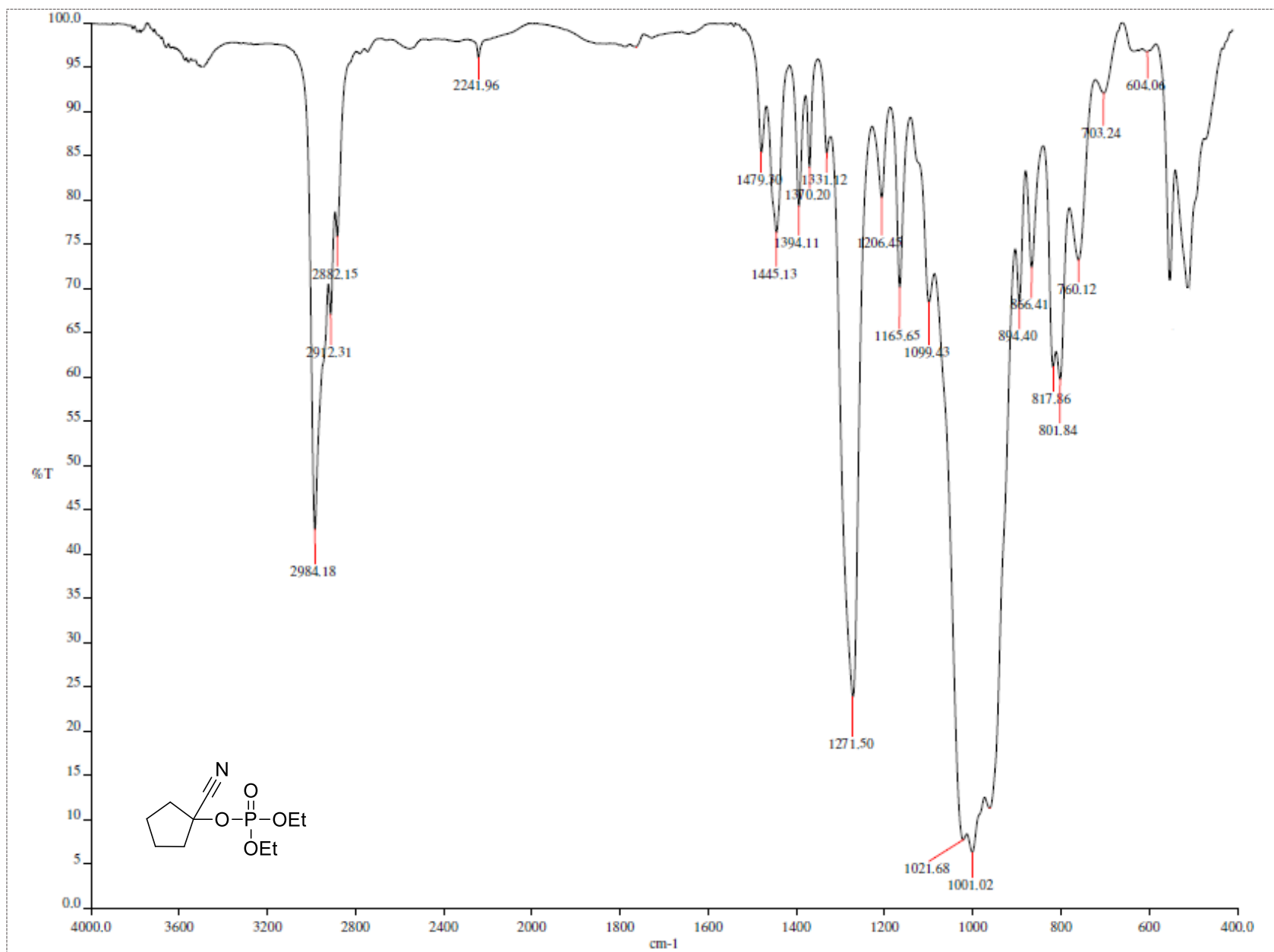
# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-cianociclopentil dietil fosfato



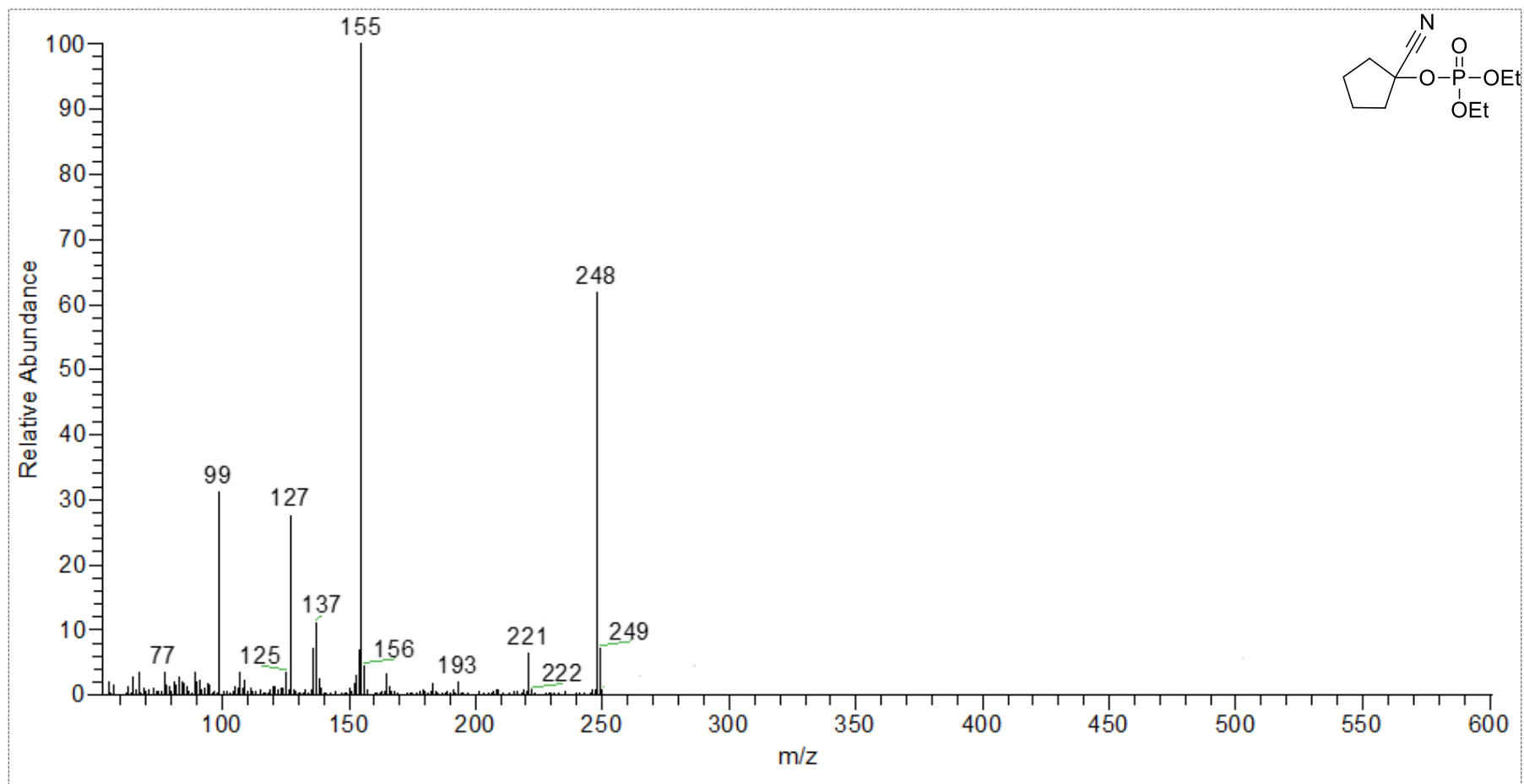
# Espectro $^{31}\text{P}$ -RMN. 1-cianociclopentil dietil fosfato



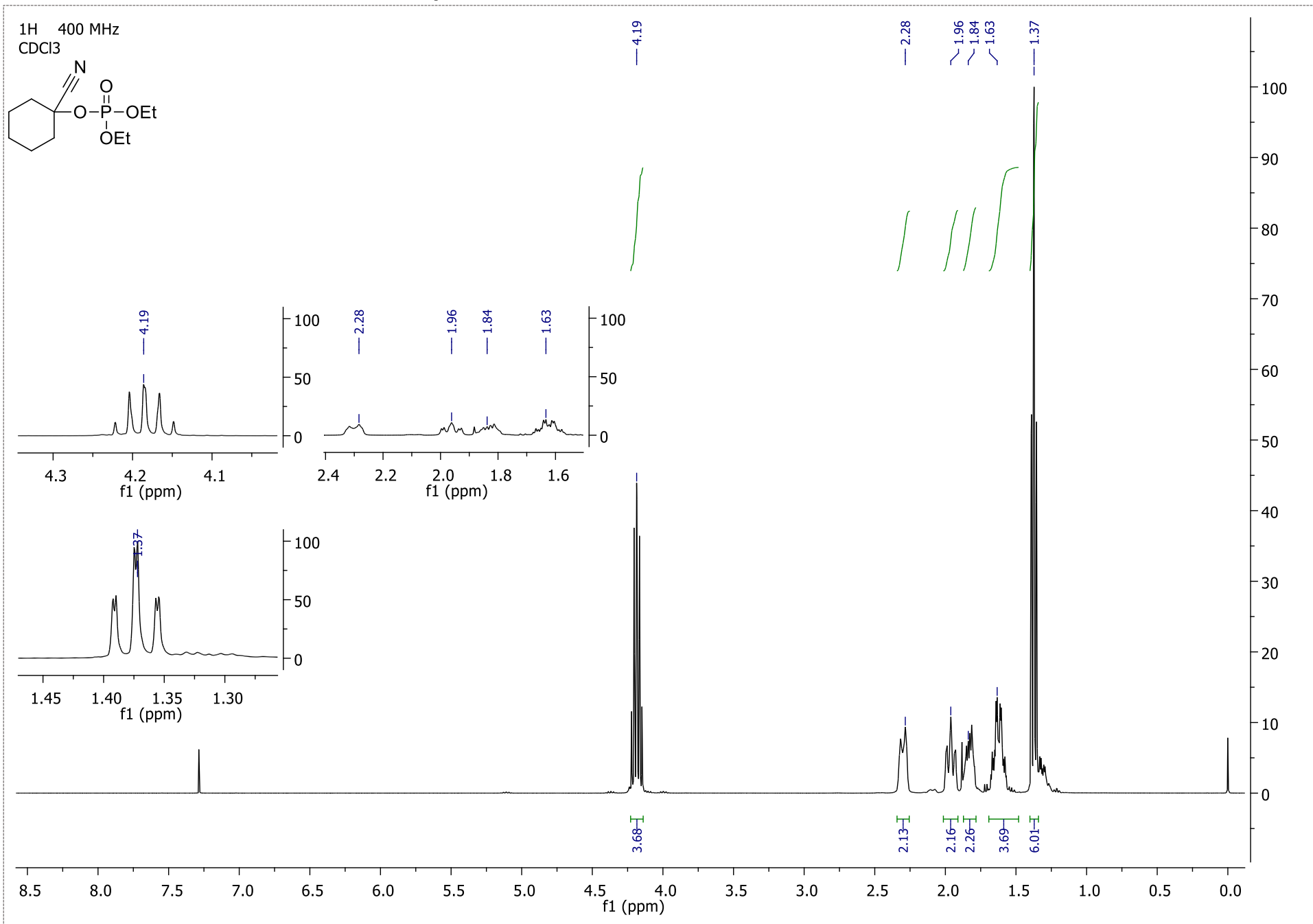
### Espectro IR. 1-cianociclopentil dietil fosfato



# Espectro EM. 1-cianociclopentil dietil fosfato

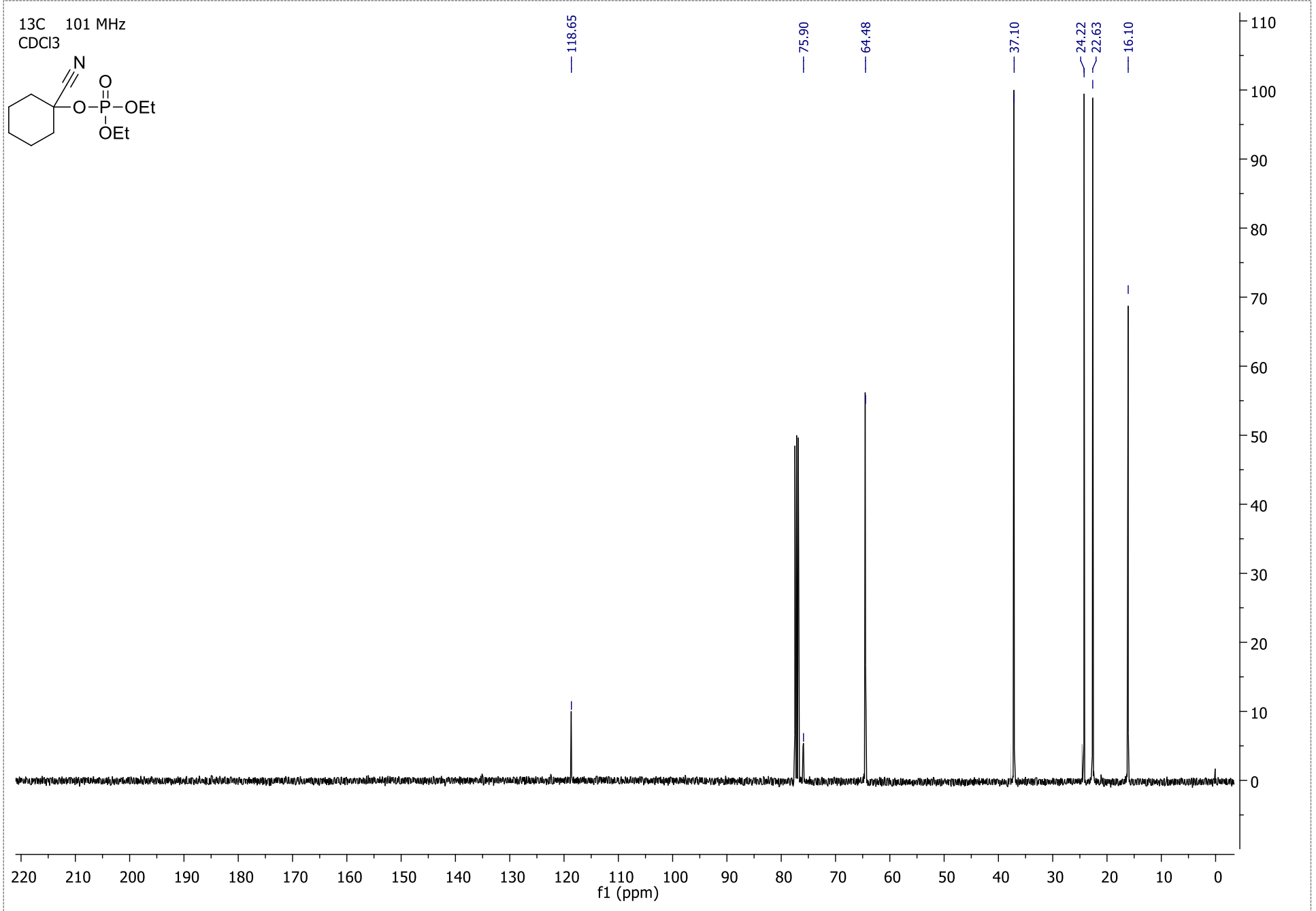


# Espectro <sup>1</sup>H-RMN. 1-cianociclohexil dietil fosfato

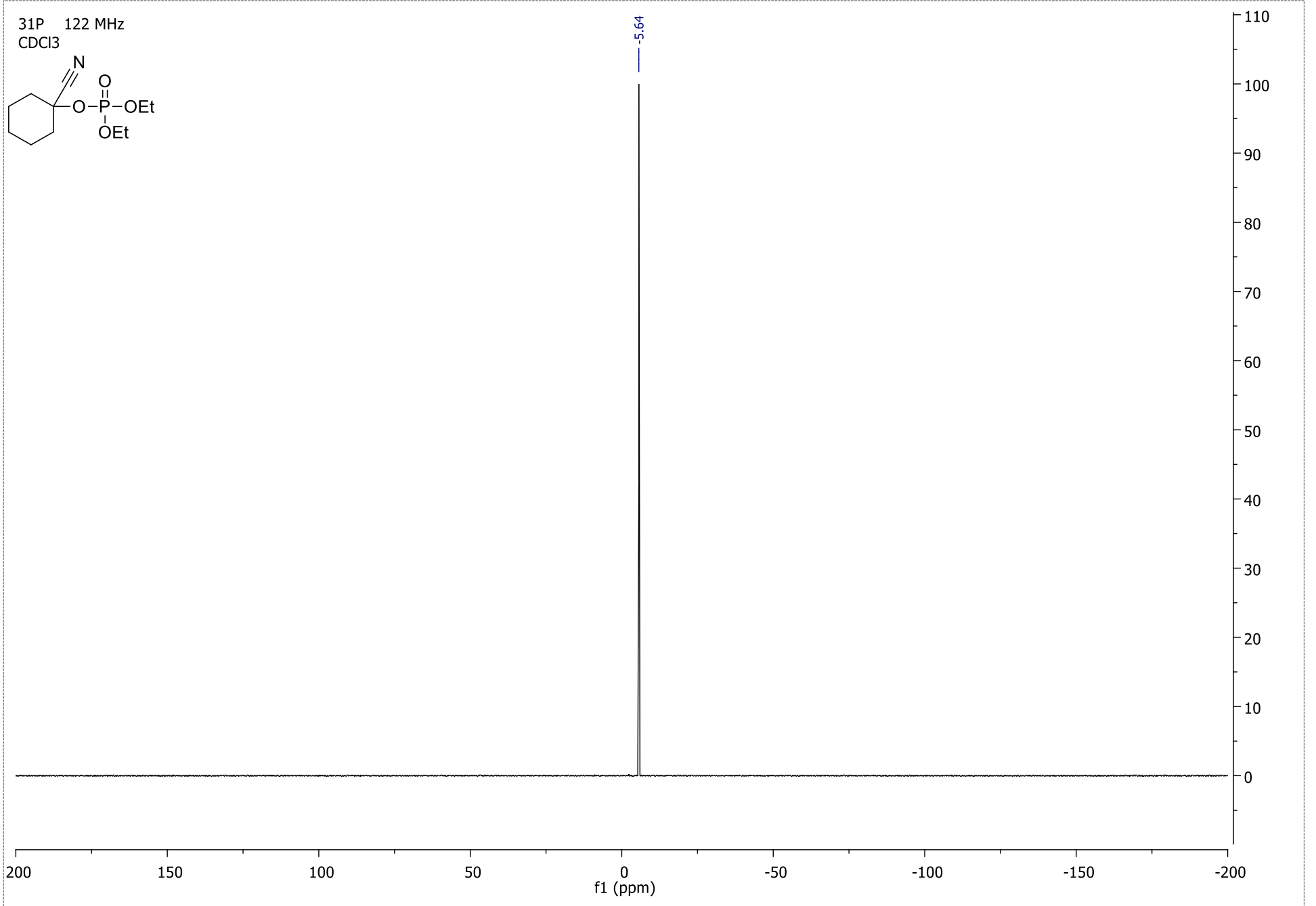




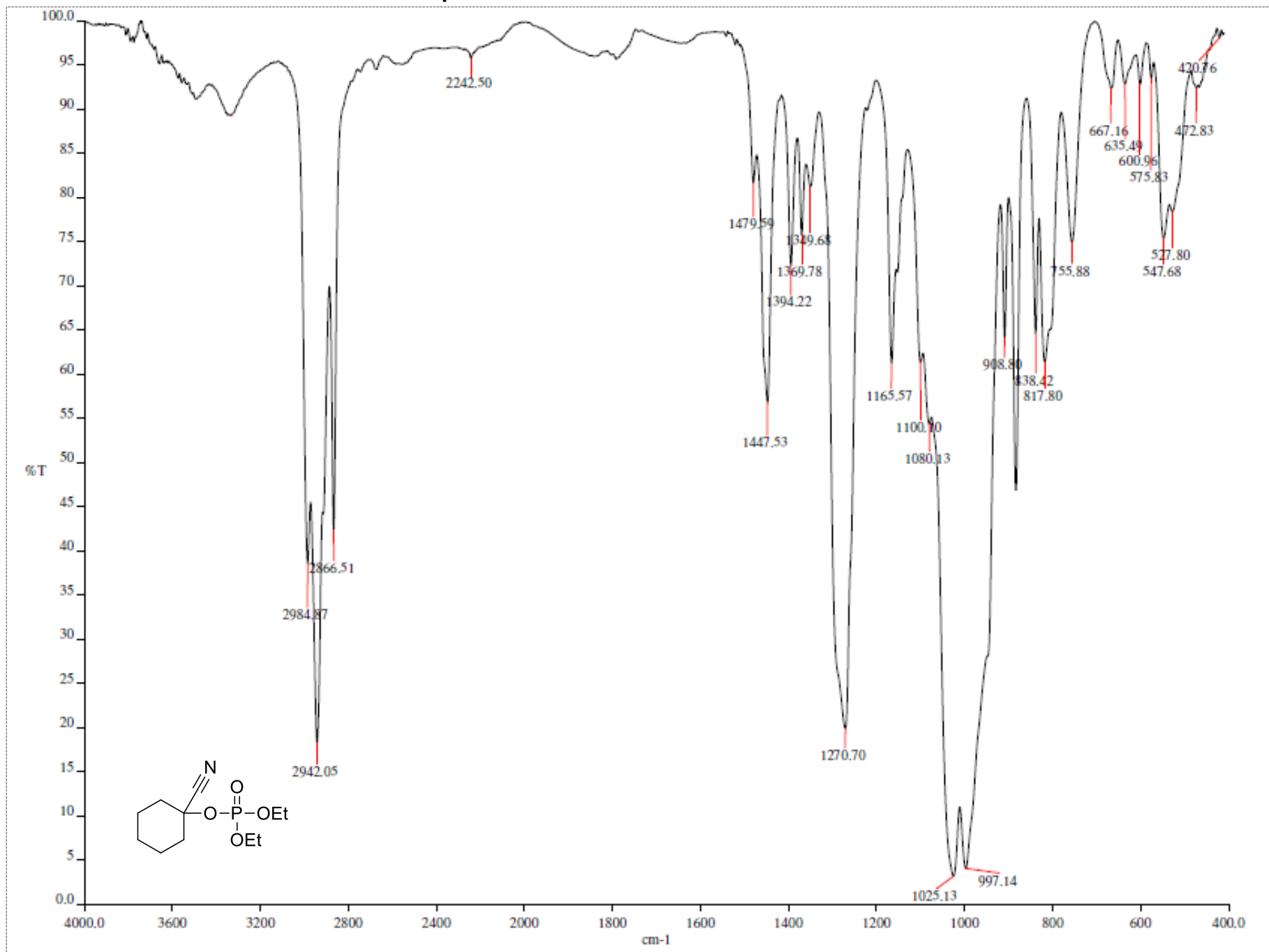
# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-cianociclohexil dietil fosfato



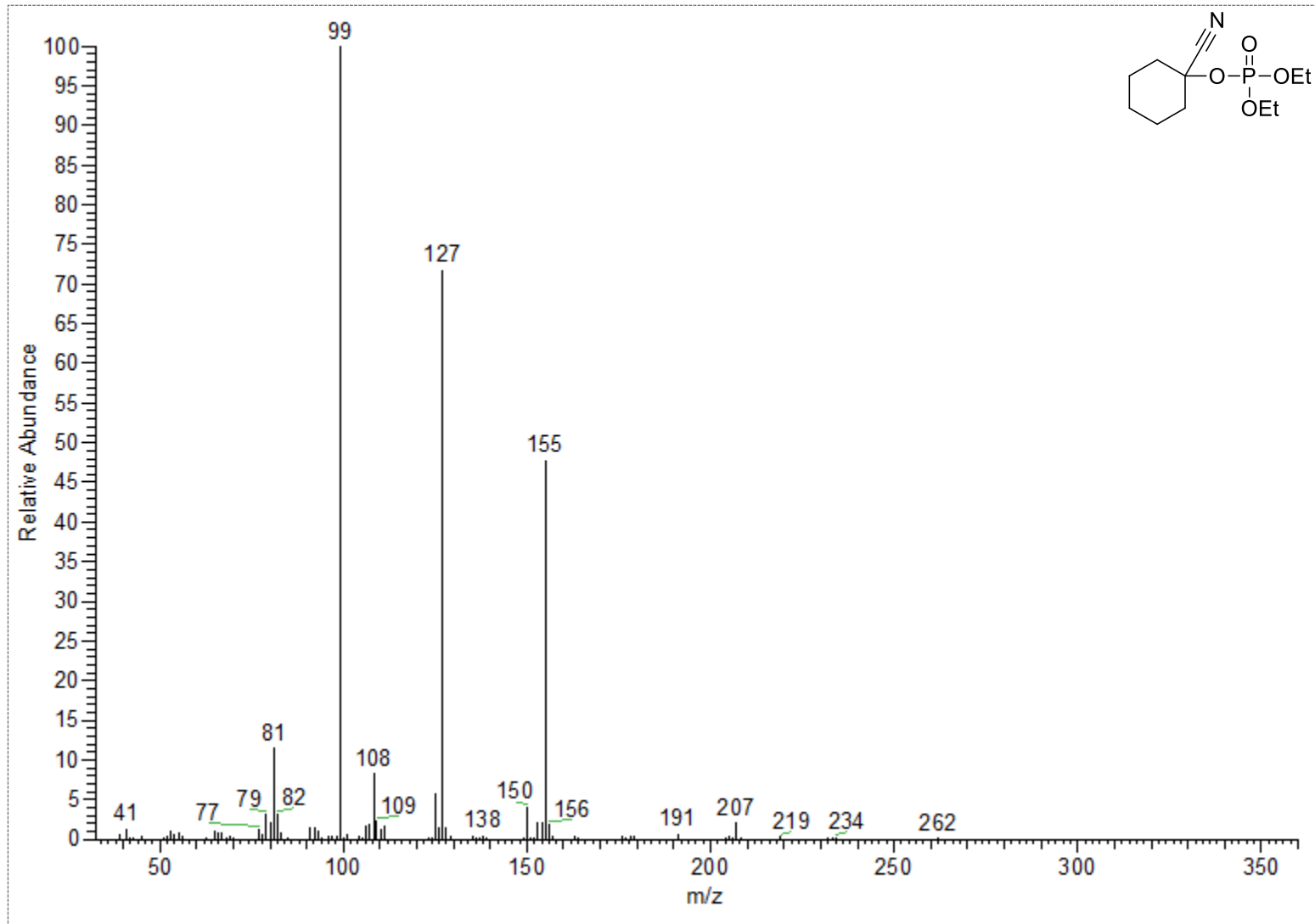
# Espectro $^{31}\text{P}$ -RMN. 1-cianociclohexil dietil fosfato



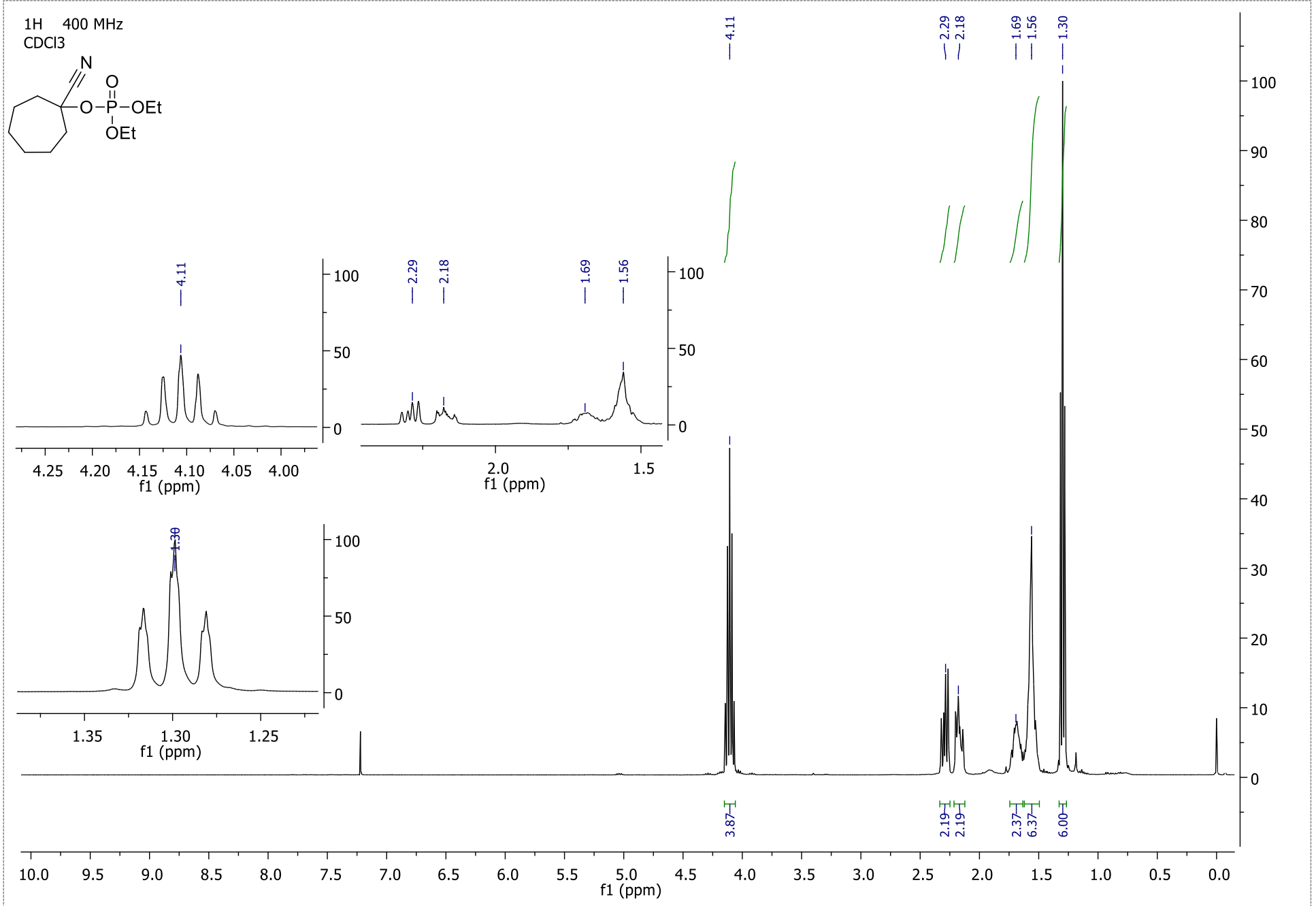
### Espectro IR. 1-cianociclohexil dietil fosfato



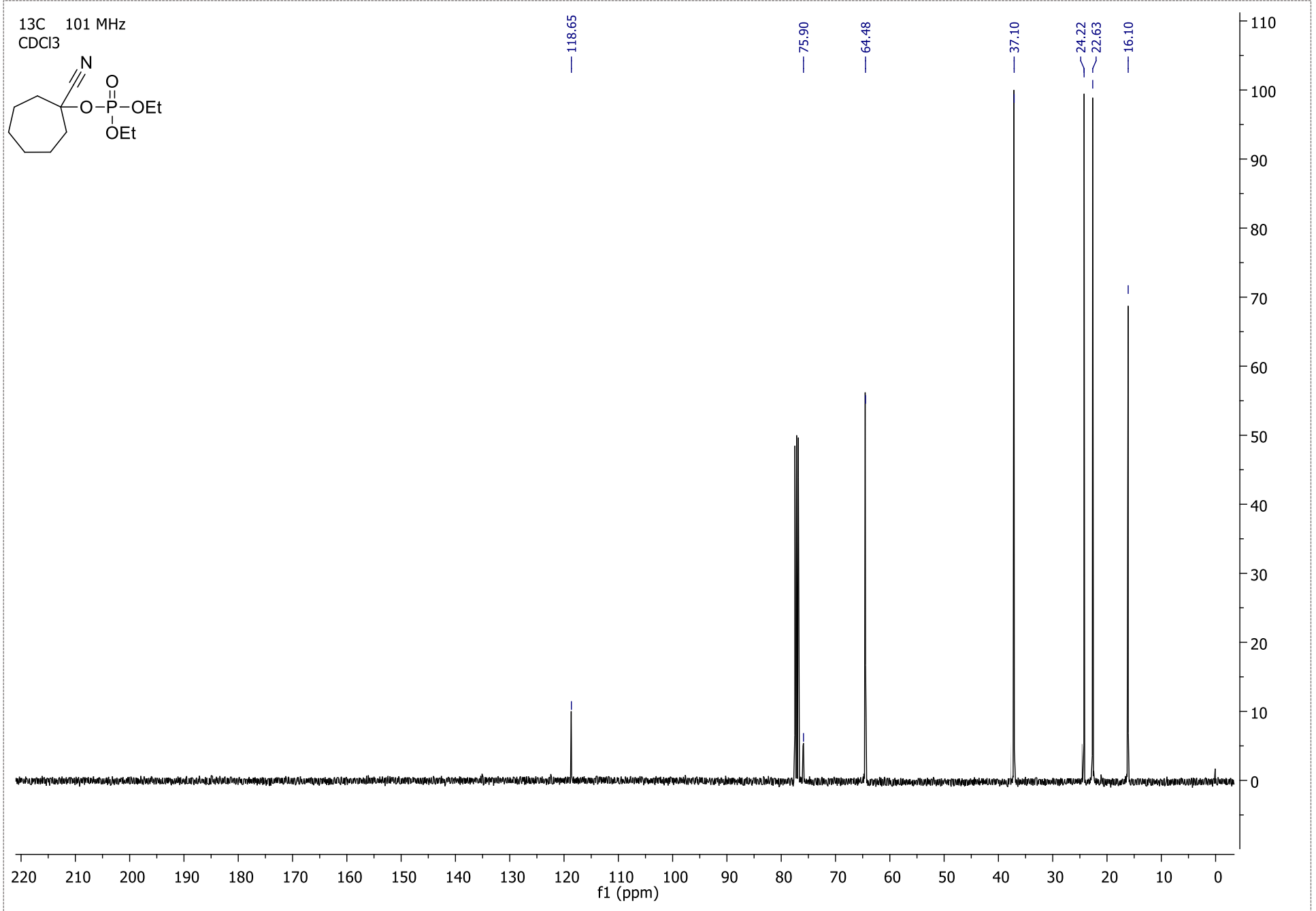
### Espectro EM. 1-cianociclohexil dietil fosfato



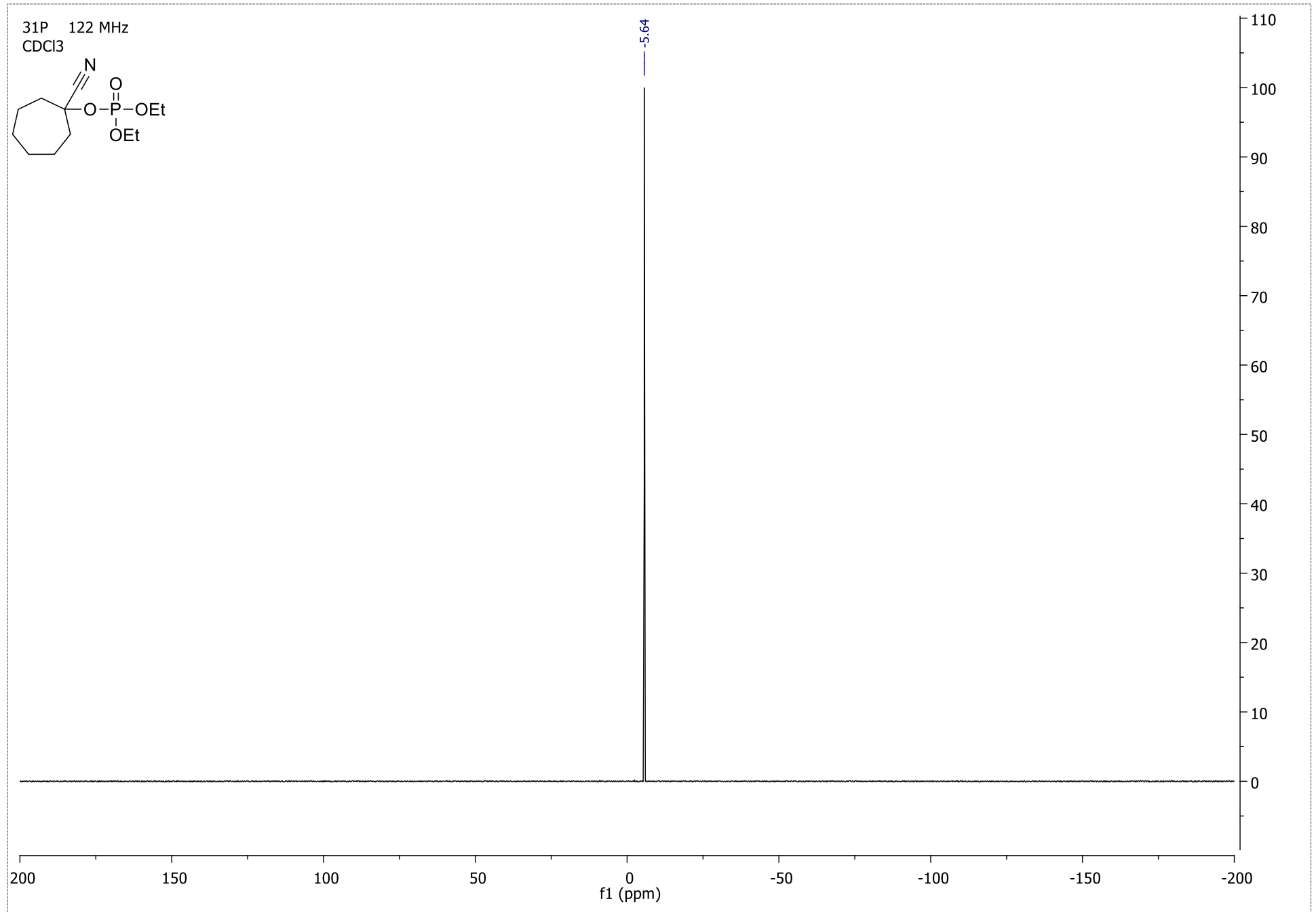
# Espectro $^1\text{H}$ -RMN. 1-cianocicloheptil dietil fosfato



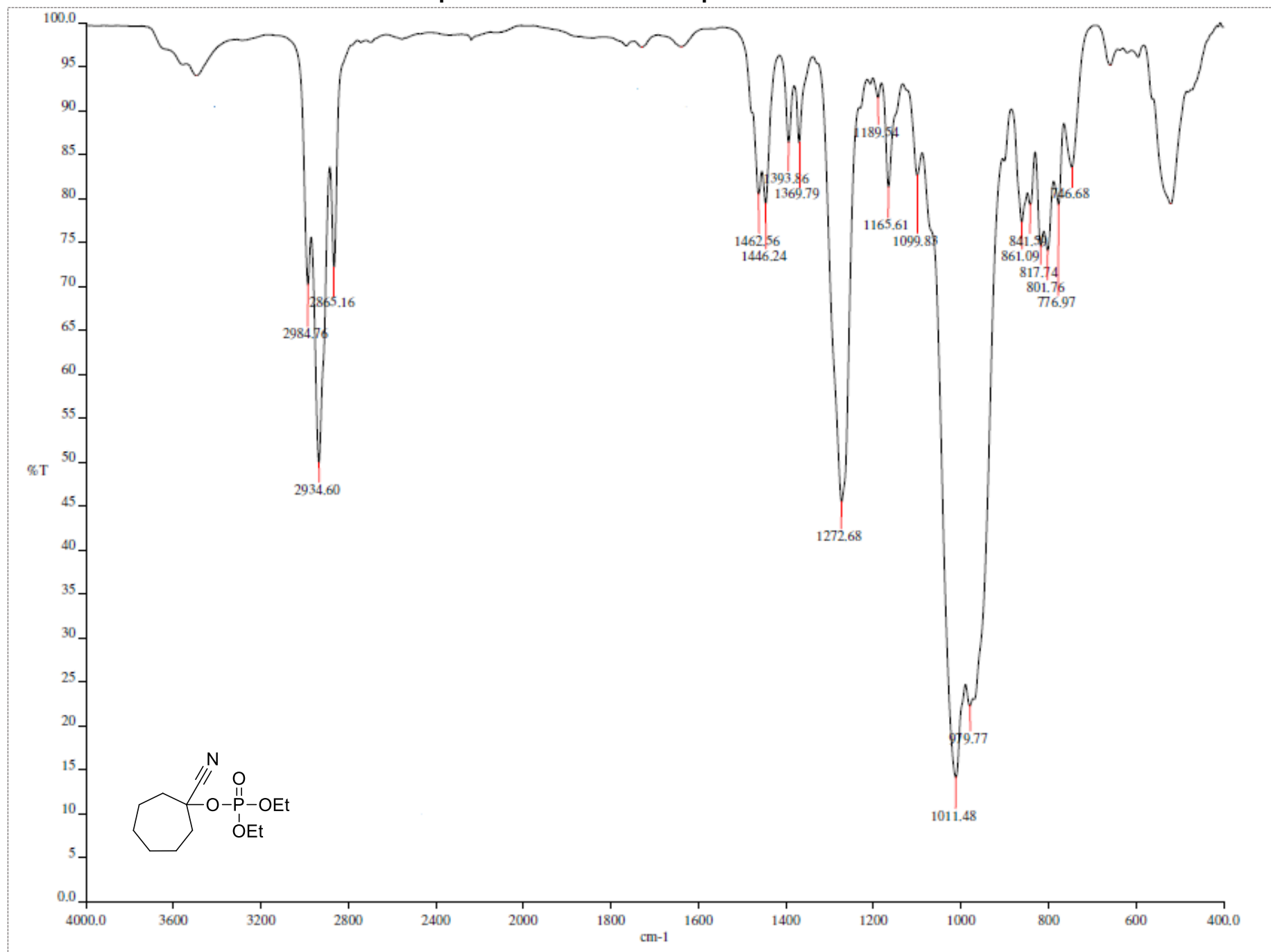
# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-cianocicloheptil dietil fosfato



# Espectro $^{31}\text{P}$ -RMN. 1-cianocicloheptil dietil fosfato

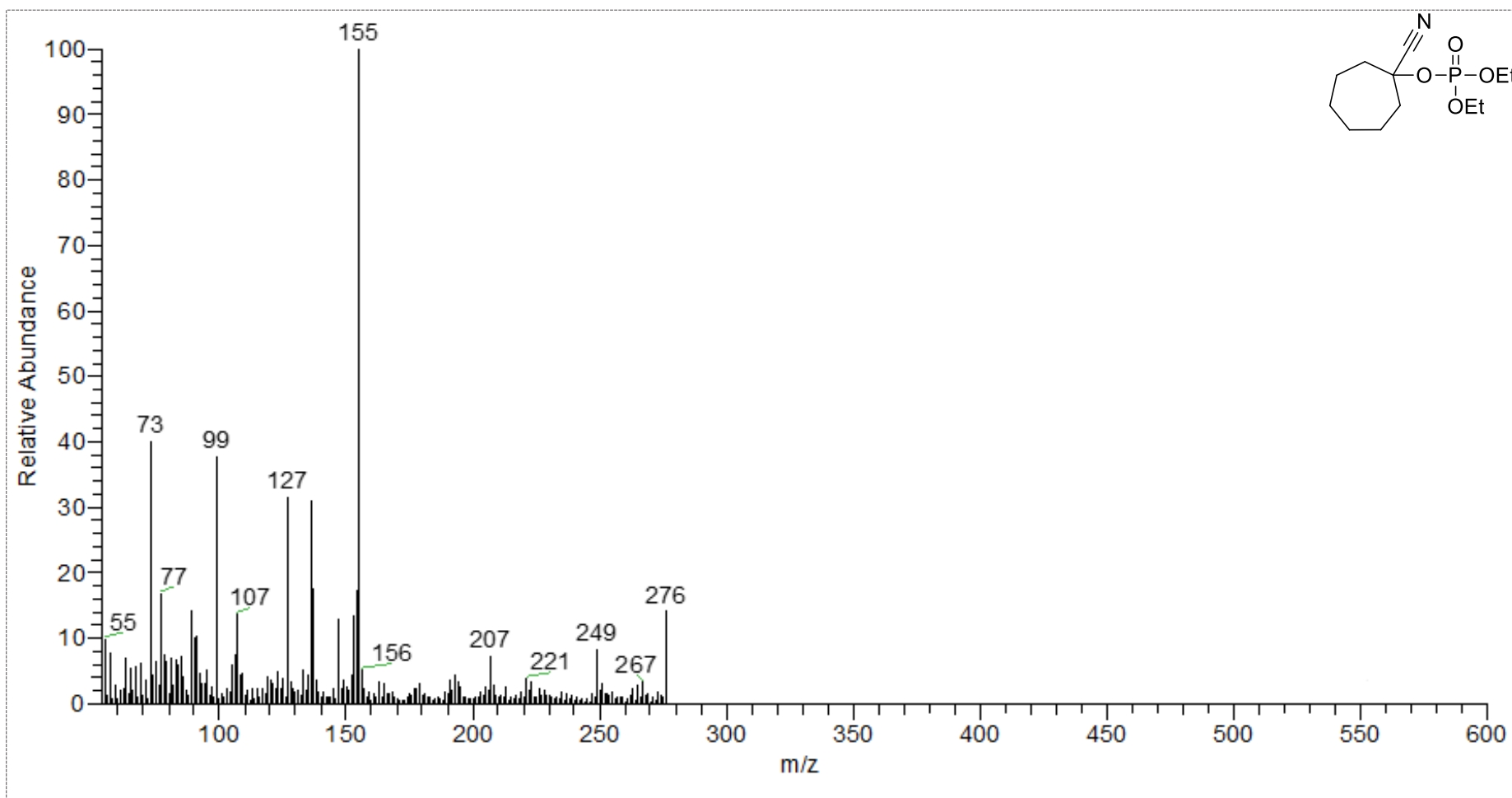


### Espectro IR. 1-cianocicloheptil dietil fosfato

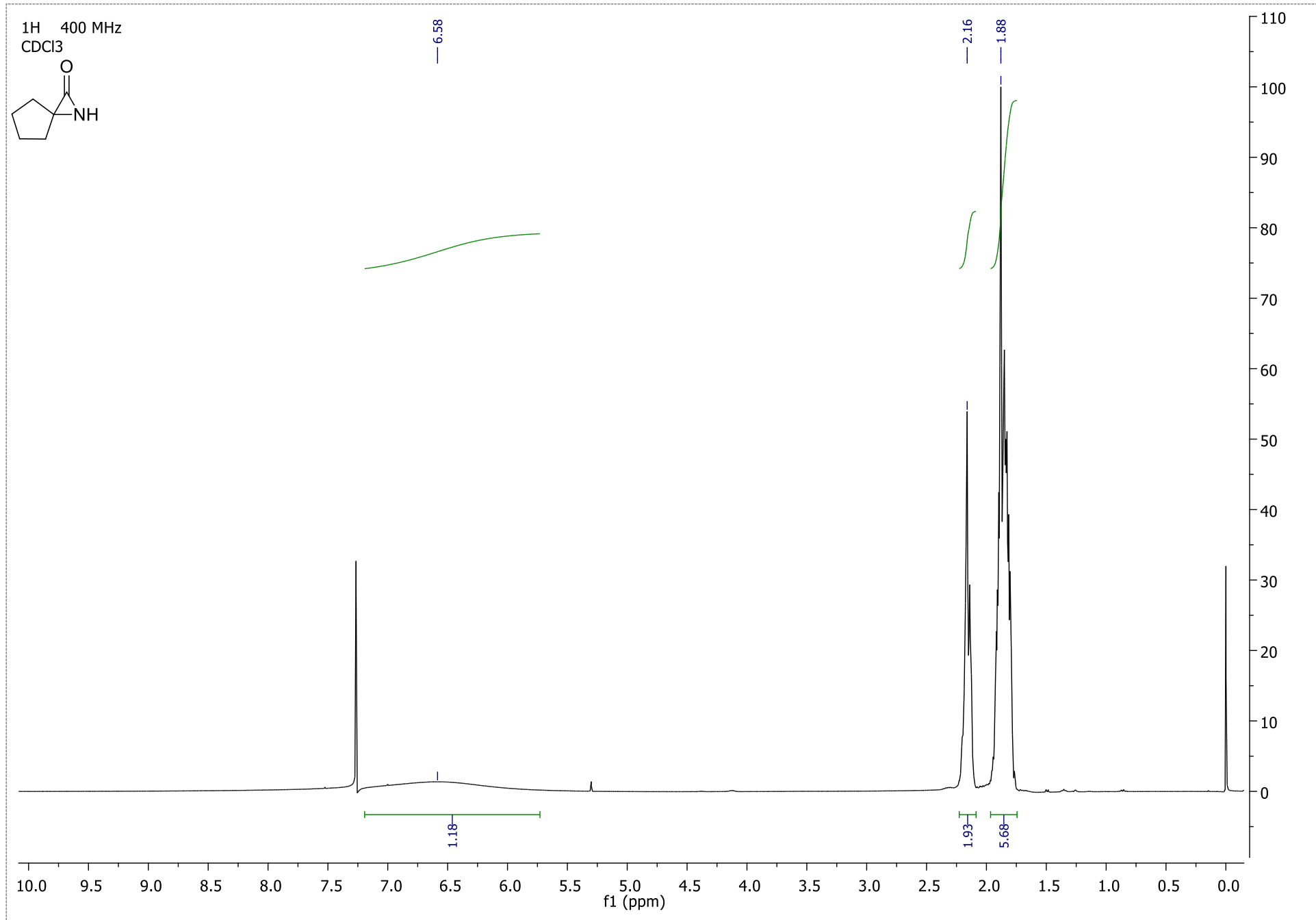




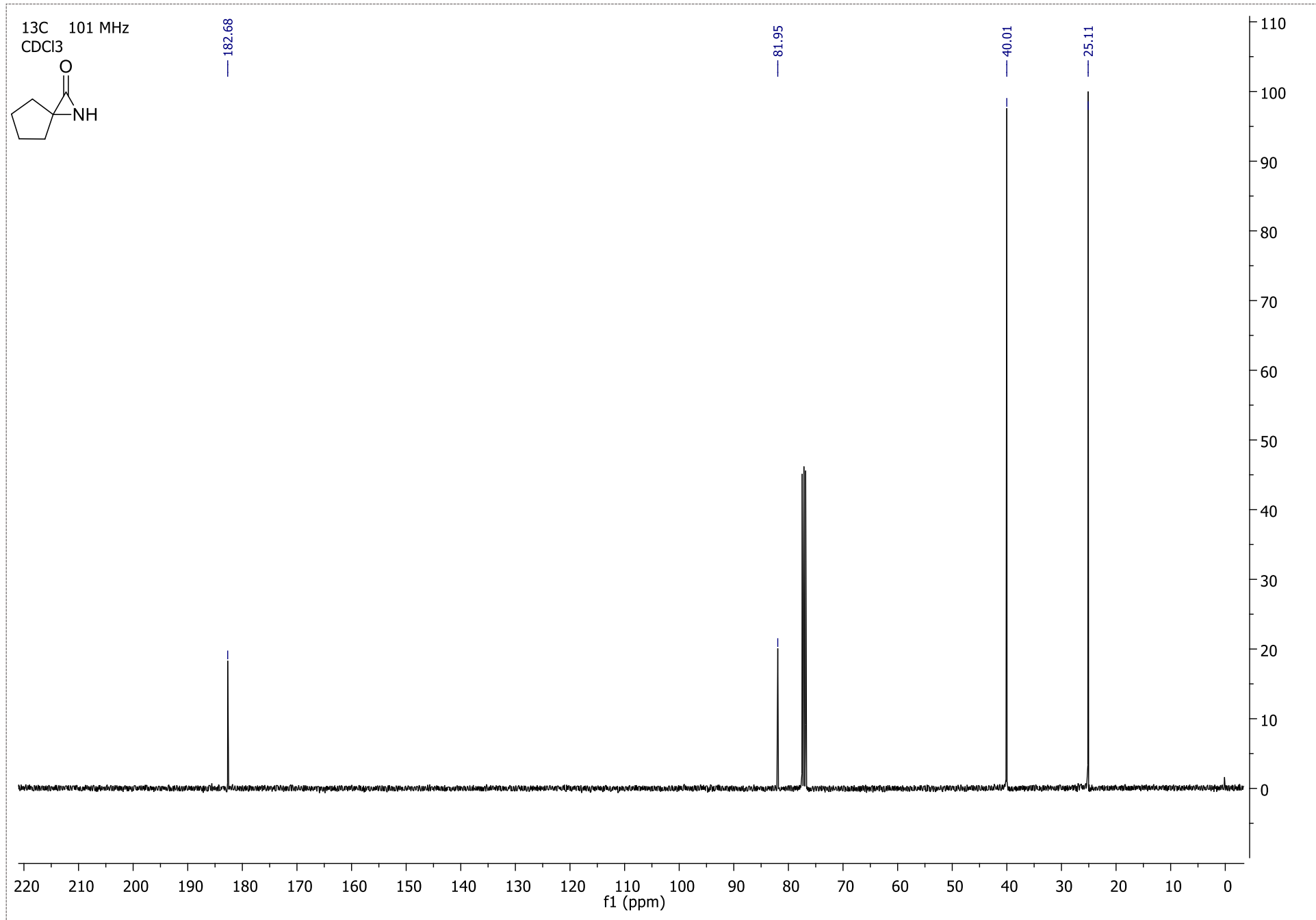
# Espectro EM. 1-cianocicloheptil dietil fosfato



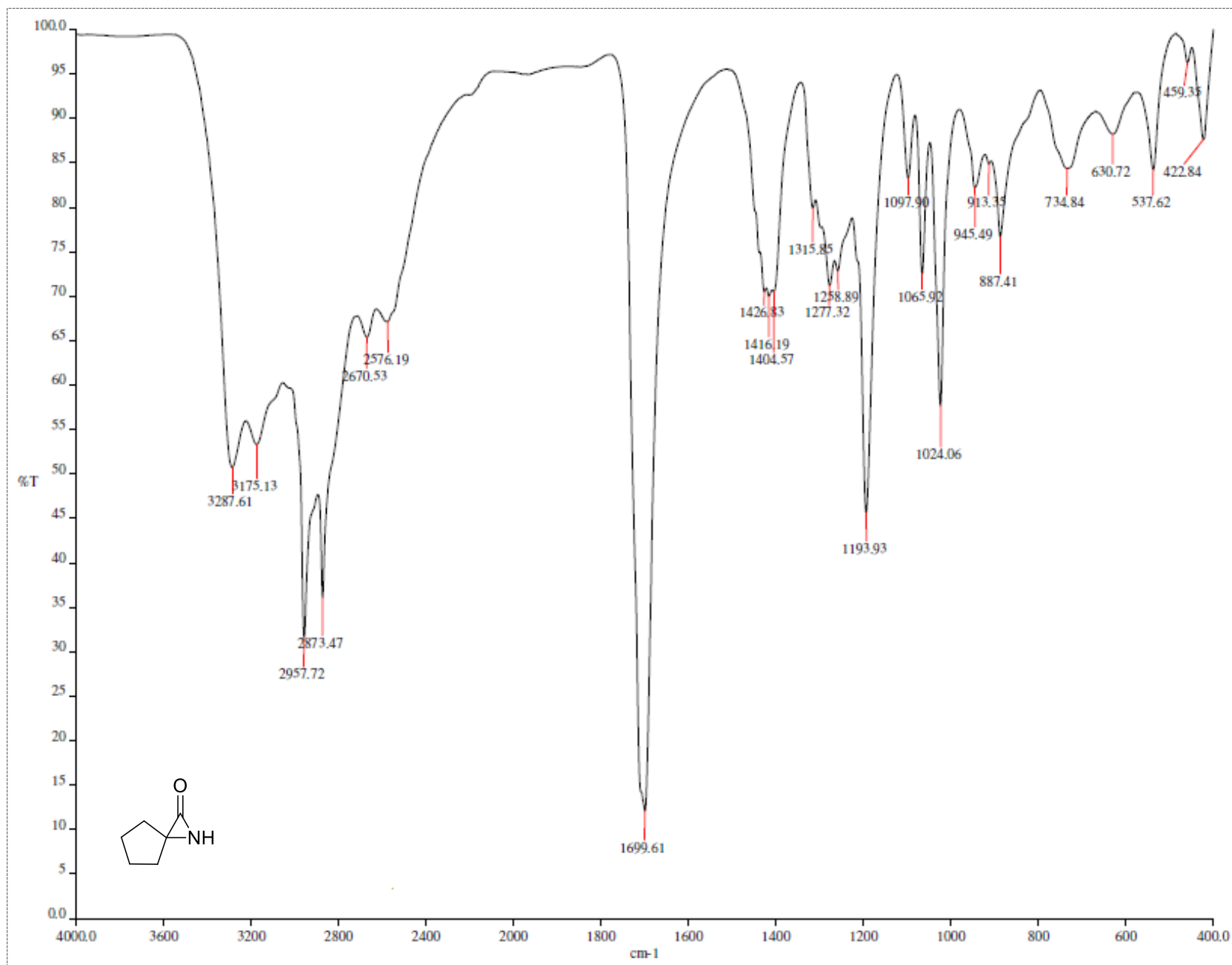
# Espectro <sup>1</sup>H-RMN. 1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona



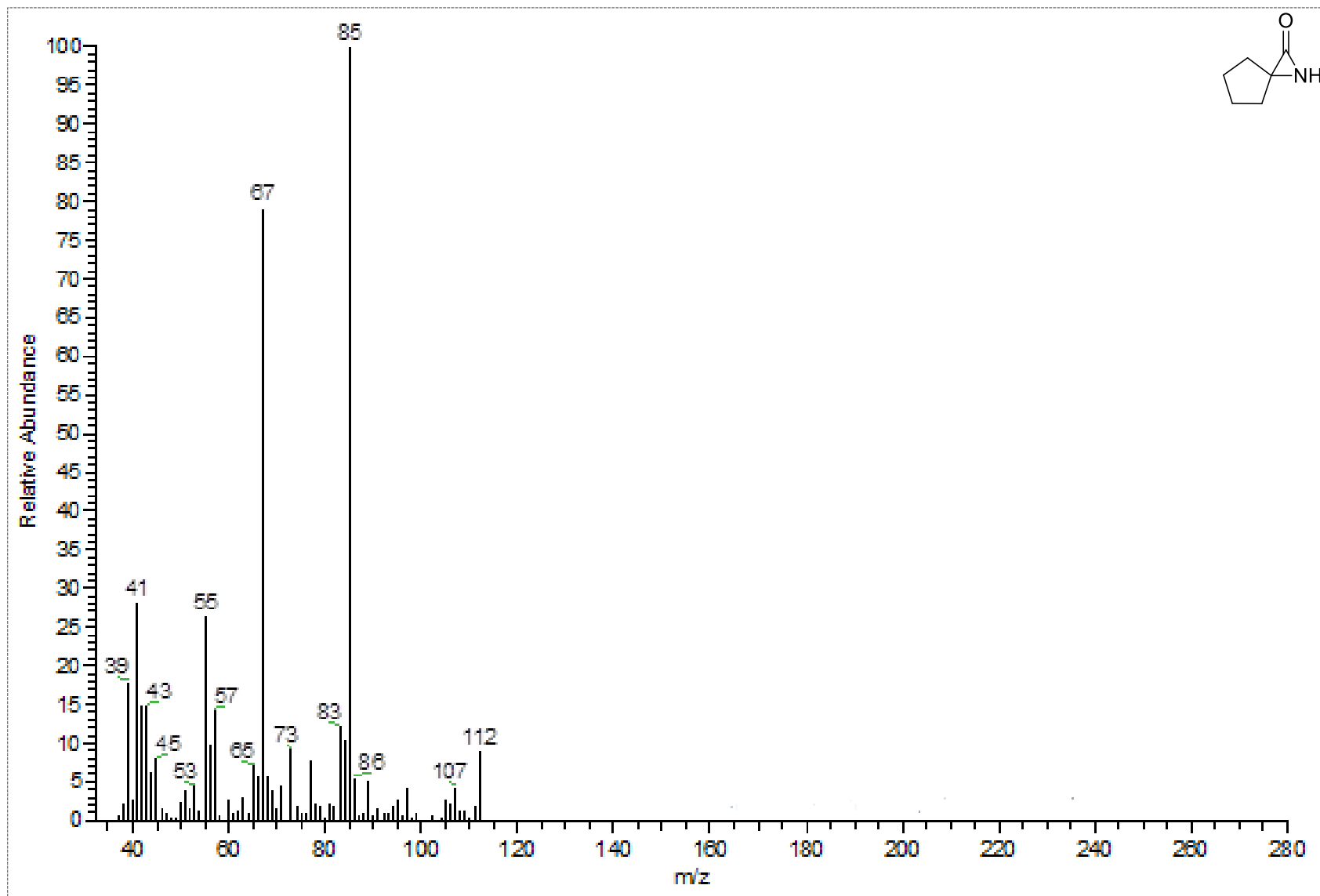
# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona



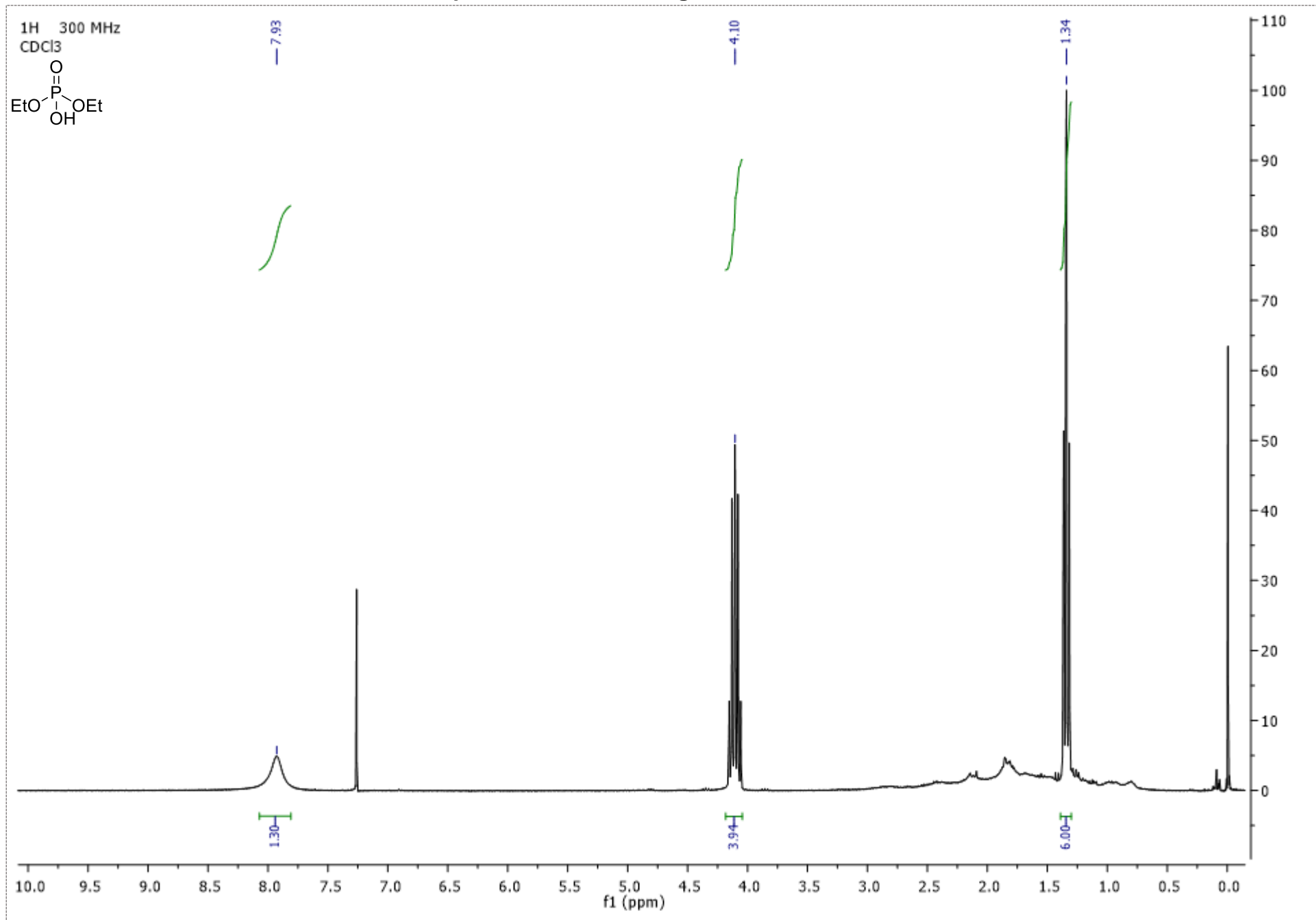
# Espectro IR. 1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona



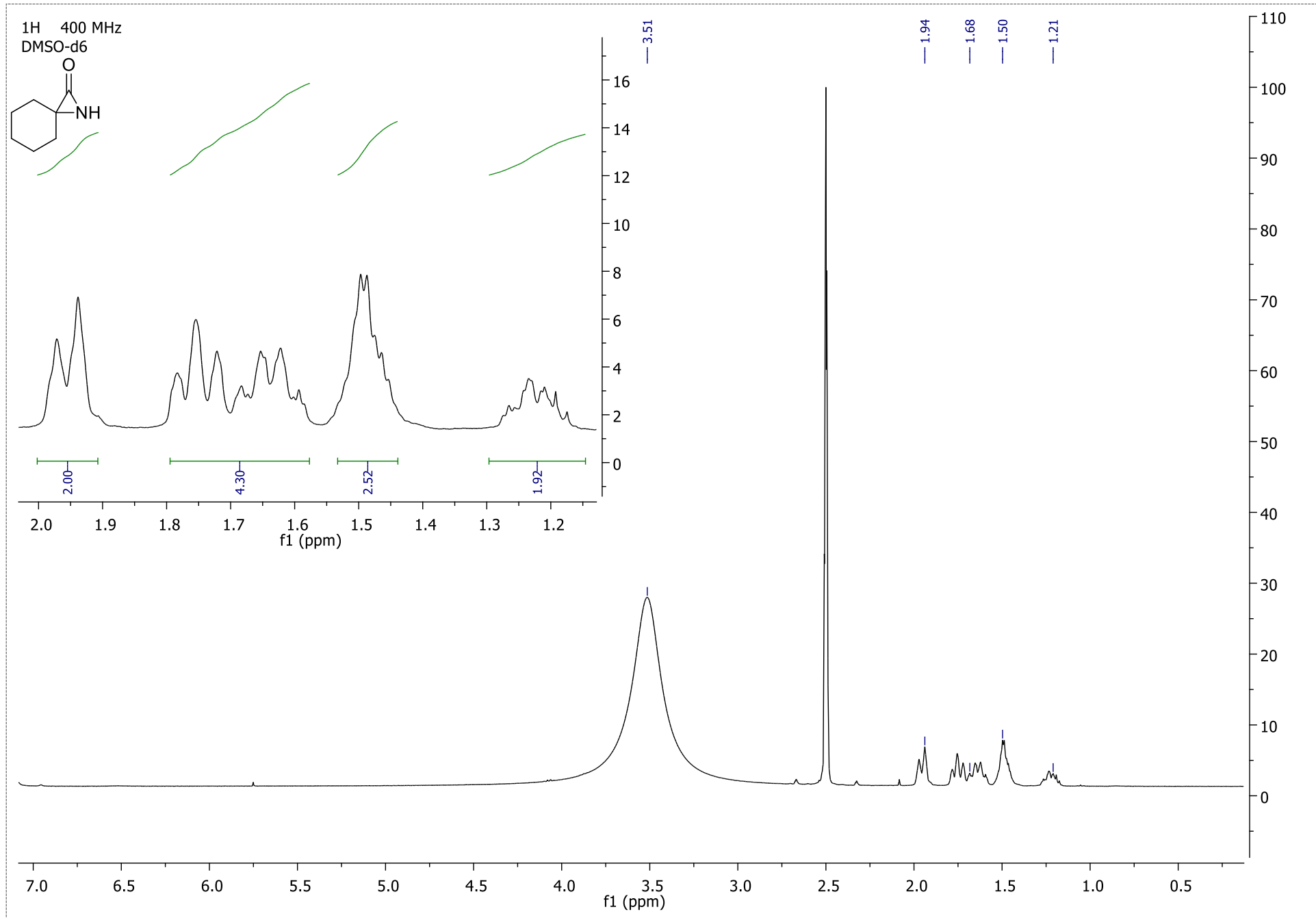
# Espectro EM. 1-azaspiro[2.4]heptan-2-ona



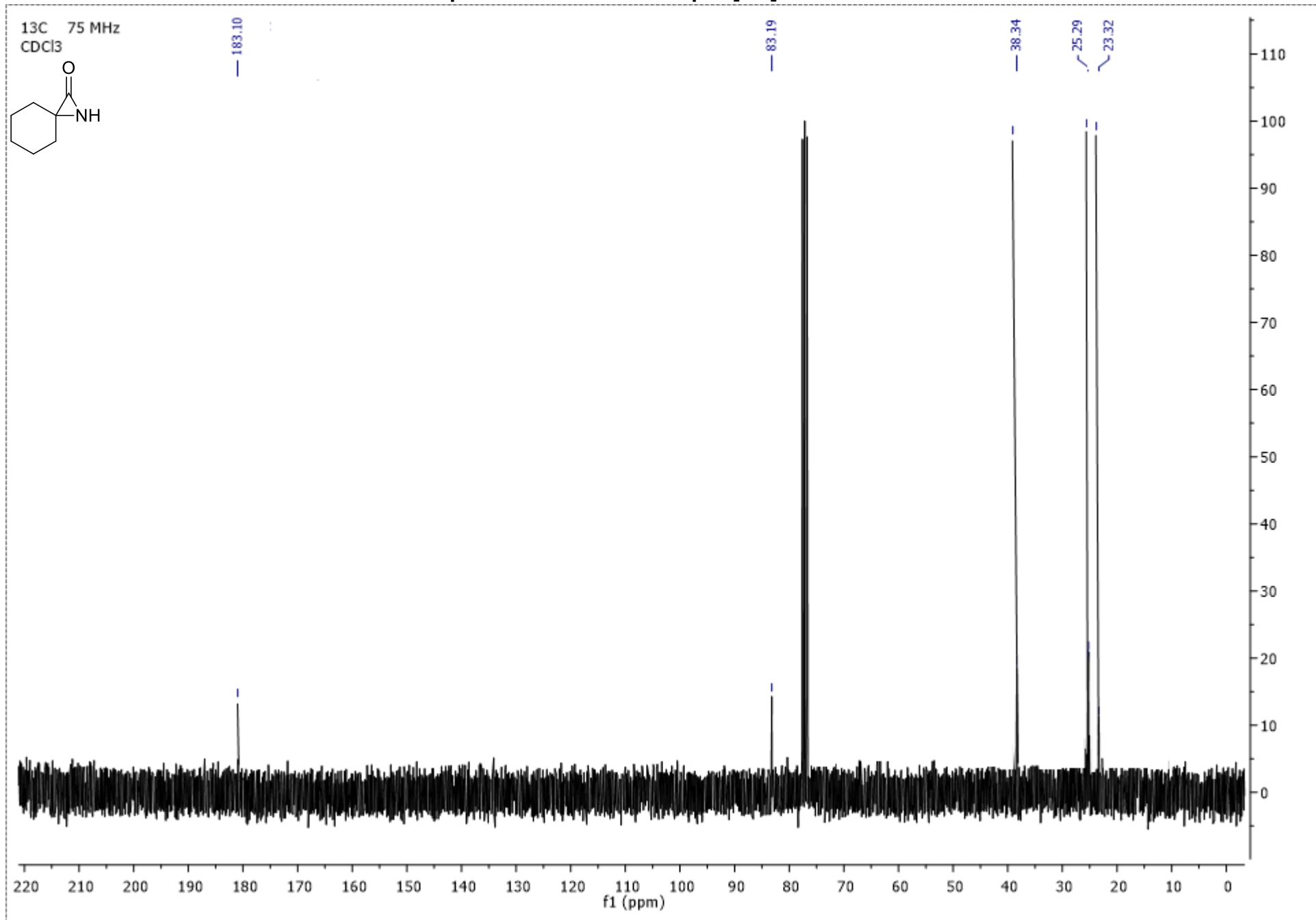
# Espectro $^1\text{H}$ -RMN. Hidrogen fosfato de dietilo



# Espectro <sup>1</sup>H-RMN. 1-azaspiro[2.5]octan-2-ona

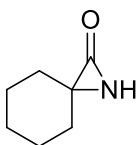
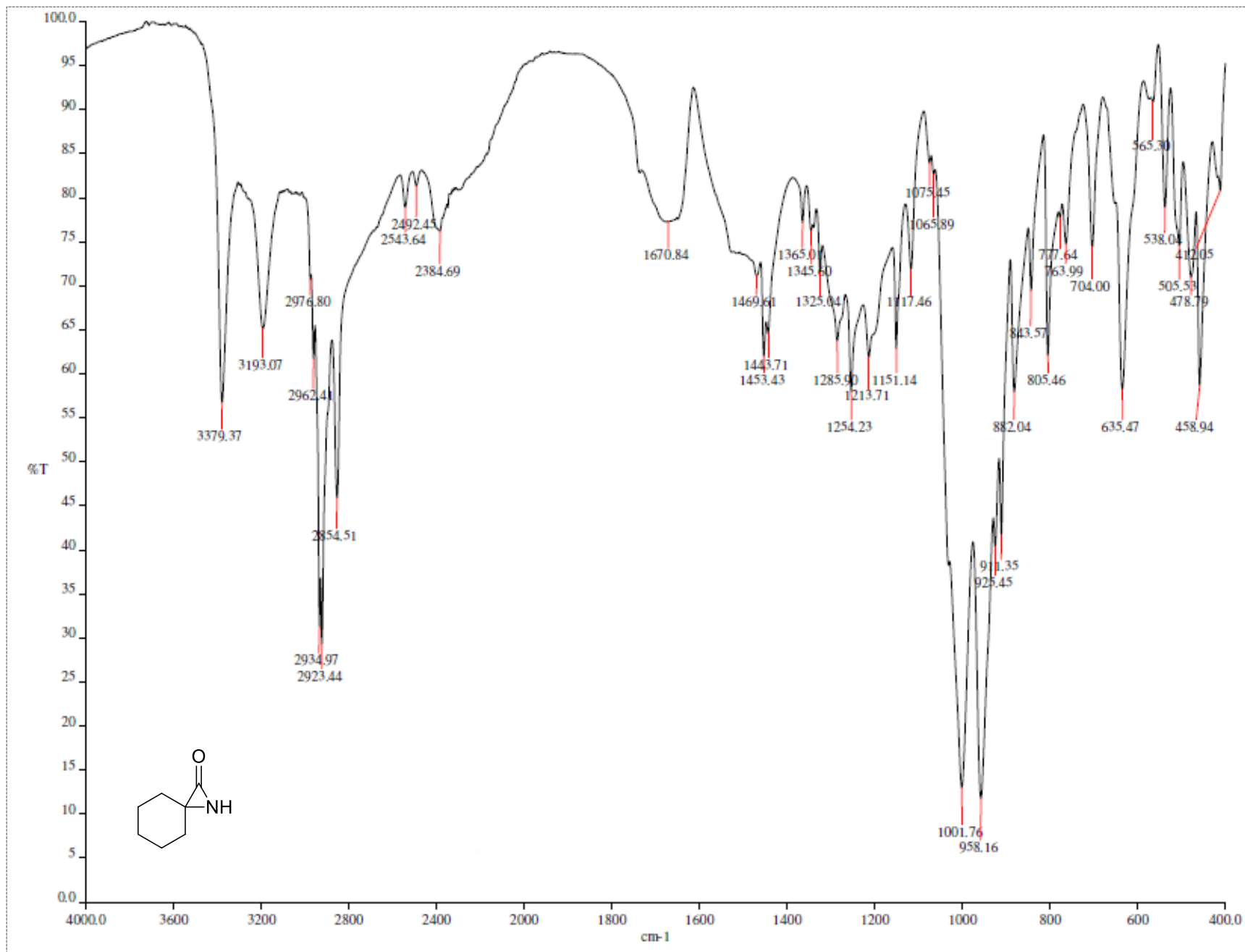


# Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. 1-azaspiro[2.5]octan-2-ona





# Espectro IR. 1-azaspiro[2.5]octan-2-ona



# Espectro EM. 1-azaspiro[2.5]octan-2-ona

