



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE ÁCIDOS  $\alpha$ -HIDRAZINO CARBOXÍLICOS CÍCLICOS

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. FRANCISCO VALENCIA LÓPEZ

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ  
FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Julio 2020



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.

## Agradecimientos

Primero que nada, a mi familia, a mi mamá Ma. Estela a mi papá Hilario, mis hermanas Rosa, Elsa, Beatriz, a mi hermano Fernando, mi sobrina Andy porque sin todos ellos no estaría aquí y no sería la persona que soy, muchas gracias los amo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y especialmente a la Facultad de Química por abrirme las puertas para poder seguirme formando personal y profesionalmente.

Al CONACyT por la beca brindada para poder realizar este trabajo CVU **887586**.

Al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez por su guía, enseñanza, paciencia y tutela en el desarrollo de este trabajo.

Ignacio Medina Mercado, una suerte y privilegio que cruzáramos camino, muchas gracias.

A mis amigos Josue Valdes García, Dafne González, Karla Villanueva, Eduardo Zarza, Norberto González, Claudia Mendoza, María Teresa Varela, Carlos Bermejo, Humberto Gómez, Sofía Padilla, saben que sin ustedes esto hubiera sido muy diferente.

A mi jurado por todas sus aportaciones.

A Jesús Vite, Azarias Álvarez, Oscar Coral, Itzel Alonso, y mis compañeros del 201 laboratorio a todos por ser un apoyo y hacer que el día a día en el laboratorio sea llevadero y divertido con su compañerismo.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio 201, Edificio B, Facultad de Química, UNAM.

Los avances de este trabajo se presentaron en la XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada del 08 al 12 de abril de 2019 en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos bajo el nombre “Avances en la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos”

# Contenido

Contenido .....	4
Índice de Esquemas .....	6
Índice de figuras .....	9
Índice de tablas .....	10
Abreviaturas .....	11
Introducción.....	13
Antecedentes .....	14
1.1 Ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos .....	14
1.1.1 Aplicaciones e importancia .....	14
1.1.1.1. Interés farmacéutico .....	14
1.1.1.2 Como antibacterial.....	17
1.1.2 Síntesis de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos .....	18
1.1.2.1 Métodos aplicables a distintos tamaños de anillo.....	18
1.1.2.2. Síntesis de ciclos de 6 miembros .....	21
1.1.2.2.1 Reacciones hetero Diels-Alder .....	21
1.1.2.2.2. Ciclación por desplazamiento nucleofílico.....	23
1.1.2.2.3. Formación intramolecular de hidrazonas.....	24
1.1.2.2.4. Ciclaciones por metátesis.....	25
1.1.3 Formación intramolecular del enlace $N-N$ .....	27
1.1.3.1. Generalidades del enlace $N-N$ .....	27
1.1.3.2. Ruptura de enlace $N-O$ .....	28
1.1.3.2.1. Formación del enlace $N-N$ a partir de oximas.....	28
1.1.3.2.2. Formación del enlace $N-N$ a partir de nitro-compuestos .....	28
1.1.3.3. Ruptura de enlace $N-N$ .....	30
1.1.3.4. Ruptura de enlace $N-H$ .....	33
1.1.3.4.1. Construcción de derivados del pirazol.....	33

1.1.3.4.2. Construcción de derivados del indazol y pirazolina .....	34
1.1.3.4.3. Construcción de derivados de triazol.....	36
Planteamiento del problema .....	41
Hipótesis.....	42
Objetivos .....	42
1.2    General.....	42
1.2.1    Particulares .....	42
Metodología.....	43
Resultados y discusión .....	44
1.3    Estrategia para sintetizar el anillo de 5 miembros usando un proceso de adición/ciclación 4- <i>exo</i> -tet. ....	44
1.4    Pruebas con el aminoácido desprotegido <b>157a</b> .....	46
1.5    Experimentos con los ésteres de la L-ornitina y L-lisina.....	47
1.6    Experimentos con dicarbamatos de ésteres de aminoácidos.....	52
1.6.1    Síntesis de ésteres de aminoácidos diprottegidos .....	52
1.6.2    Optimización en la síntesis de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos.....	60
Conclusiones .....	64
Perspectivas .....	65
Sección experimental .....	66
1.7    Materiales.....	66
1.8    Métodos generales .....	66
Anexos-Characterización espectroscópica .....	81

## Índice de Esquemas

Esquema 1. Formación de compuestos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos catalizada por ácidos reportada por Speckamp y colaboradores.....	18
Esquema 2. Formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos mediante reacciones hetero Diels-Alder, reportada por Arakawa y colaboradores. ....	19
Esquema 3. Formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos reportada por Duttagupta. ....	20
Esquema 4. Metodologías reportadas para la formación de derivados de ácido piperázico mediante la reacción de Diels-Alder: a) R. Stoodley <i>et al.</i> , 1999. b) J. Li <i>et al.</i> , 2004. c) H. Sashida <i>et al.</i> , 2009.....	22
Esquema 5. Metodologías para la formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por sustitución nucleofílica: a) S. Danishefsk <i>et al.</i> , 2000. b) K. Takeya <i>et al.</i> , 2003.) Y. Hamada <i>et al.</i> , 2004. ....	23
Esquema 6. Metodologías para la formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por sustitución nucleofílica a partir de sustratos marcados isotópicamente: a) K. Hale <i>et al.</i> , 1998. b) J. Herbert <i>et al.</i> , 1998. ....	24
Esquema 7. Metodologías reportadas para la formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por formación intramolecular de hidrazonas: a) J. Vidal <i>et al.</i> , 2004. b) C. Lindsley <i>et al.</i> , 2008. ....	25
Esquema 8. Formación de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por metátesis de cierre de anillo. ....	26
Esquema 9. Estrategias sintéticas para la formación del enlace <i>N-N</i> a partir de oximas: a) A. Hassner <i>et al.</i> , 1962. b) J. Reeves <i>et al.</i> , 2014.....	28
Esquema 10. Estrategias sintéticas para la formación del enlace <i>N-N</i> a partir de nitro compuestos: a) B. Kundu <i>et al.</i> , 2006. b) G. Guillaument <i>et al.</i> , 2008. c) D. Yang <i>et al.</i> , 2013. ....	29
Esquema 11. Síntesis de la neubouldina (76). ....	30
Esquema 12. Formación del enlace <i>N-N</i> libre de metales a partir de azida. ....	30

Esquema 13. Metodologías para la formación de enlace <i>N-N</i> mediante una aminación intramolecular catalizada por Cu: a) Y. Rao <i>et al.</i> , 2011. b) S. Lee <i>et al.</i> , 2011. c) B. Reddy <i>et al.</i> , 2013. ....	31
Esquema 14. Metodologías para la formación de enlace <i>N-N</i> mediante una aminación intramolecular catalizada por Fe y Pd: a) T. Driver <i>et al.</i> , 2010. b) N. Jiao <i>et al.</i> , 2013. ....	32
Esquema 15. Metodologías para la formación de enlace <i>N-N</i> en derivados de pirazol catalizada por Cu y Rh: a) F. Glorius <i>et al.</i> , 2012. b) F. Glorius <i>et al.</i> , 2013. ....	33
Esquema 16. Metodologías para la formación del enlace <i>N-N</i> en derivados pirazol catalizada por Cu: a) S. Ma <i>et al.</i> , 2014. b) H. Jiang <i>et al.</i> , 2014. ....	34
Esquema 17. Formación libre de metales del enlace <i>N-N</i> en derivados de indazol. ....	34
Esquema 18. Metodologías para la formación del enlace <i>N-N</i> en derivados indazol catalizada por Cu: a) I. Tellitu <i>et al.</i> , 2006. b) S. Cui <i>et al.</i> , 2014. ....	35
Esquema 19. Metodologías para la formación del enlace <i>N-N</i> en derivados de indazol catalizada por Cu, Co y Rh: a) X. Li et al 2016. b) X. Li et al 2016. ....	36
Esquema 20. Metodologías para la formación del enlace <i>N-N</i> en derivados de triazol con agentes halogenantes: a) Y. Zhang <i>et al.</i> , 2014. b) W. Yu <i>et al.</i> , 2015. c) Y. Du <i>et al.</i> , 2014. d) X. Lei <i>et al.</i> , 2016. ....	37
Esquema 21. Metodologías para la formación del enlace <i>N-N</i> en derivados de triazol catalizada por Cu: a) H. Nagasawa <i>et al.</i> , 2009. b) T. Punniyamurthy <i>et al.</i> , 2012. c) Y. Zhang <i>et al.</i> , 2013. d) Y. Zhang <i>et al.</i> , 2014 e) H. Nagasawa <i>et al.</i> , 2014. ....	39
Esquema 22. Formación del enlace <i>N-N</i> usando reactivos ambifílicos. ....	40
Esquema 23. Estrategia general para la formación del derivado de la aza-prolina 142a-b. .	44
Esquema 24. Reacción de adición ciclación en ausencia de base. ....	45
Esquema 25. Reacción de adición/ciclación en presencia de base. ....	45
Esquema 26. Experimento para demostrar la formación del carbanión del ciclopropilo 151a. ....	45
Esquema 27. Reacción de la L-ornitina con hipoclorito de sodio. ....	46
Esquema 28. Prueba de ciclación con ornitina y Cu(II). ....	46
Esquema 29. Formación de $\alpha$ -aminolactamas protegidas a partir del diclorhidrato del éster de aminoácido <b>165a</b> . ....	49



Esquema 30. Formación de la lactama <b>169</b> con un tratamiento básico a partir del diclorhidrato del éster de la L-ornitina <b>165a</b> .....	50
Esquema 31. Obtención del producto de degradación de Hofmann ( <b>172</b> ) de la L-glutamina protegida. ....	51
Esquema 32. Experimento de formación del enlace <i>N-N</i> a partir del aminoácido protegido <b>172</b> . ....	51
Esquema 33. Intento de ciclación del dicarbamato <b>175d</b> con sales de Cu. ....	54
Esquema 34. Reacción con microondas del compuesto <b>165d</b> en ausencia de <i>t</i> -BuOCl.....	63

## Índice de figuras

Figura 1. Estructura general de los ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos.....	14
Figura 2. Estructura de la piperazimicina A (el compuesto racémico se denotó como LY173013). .....	14
Figura 3. Estructura de las piperazimicinas ( <b>3a -3c</b> ).....	15
Figura 4. Estructuras de los híbridos estudiados por Hale y colaboradores. ....	16
Figura 5. Estructura afín a receptor de oxitocina descubierta por William y colaboradores. ....	17
Figura 6. a) Estructuras de las Kutzeridas ( <b>8a-i</b> ), b) estructura de la Monamicina. ....	17
Figura 7. Espectro de RMN $^1\text{H}$ del diclorhidrato de éster metílico de la L-lisina ( <b>165b</b> ) en DMSO- $d_6$ a 300 MHz. ....	47
Figura 8. Evidencia de la descomposición de Cl-carbamato <b>178d</b> por comparativa de los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ obtenidos en $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz: a) Espectro de <b>175d</b> , b) Espectro de <b>178d</b> tomado después de 2 semanas a t.a. c) Espectro de <b>178d</b> tomado en menos de 12 h. ....	56
Figura 9. Comparativa de los espectros de RMN de $^1\text{H}$ de los compuestos obtenidos en $\text{CDCl}_3$ a 400MHz: a) <b>175d</b> , b) <b>176d</b> c) <b>178d</b> . ....	58
Figura 10. Comparativa FT-IR en la formación de enlace <i>N-N</i> y <i>N-Cl</i> : a) Compuesto <b>165d</b> , b) Compuesto <b>178d</b> , c) Compuesto <b>176d</b> . ....	58
Figura 11. Espectro de masas de alta resolución del compuesto <b>178d</b> adquirido mediante ionización química a presión atmosférica con detector de tiempo de vuelo. ....	59
Figura 12. Comparativa entre espectros de UV-Vis de los compuestos <b>175d</b> y <b>178d</b> . ....	60

## Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del enlace <i>C-C</i> y <i>N-N</i> [] .....	27
Tabla 2. Formación de los diclorhidratos de ésteres metílicos de aminoácidos. ....	47
Tabla 3. Diclorhidrato de la L-ornitina sometido a diferentes condiciones oxidantes. ....	48
Tabla 4. Reacción del diclorhidrato del éster de la L-ornitina con Cu. ....	50
Tabla 5. Formación de carbamatos de éster de aminoácido. ....	52
Tabla 6. Experimentos de ciclación del dicarbonato <b>175d</b> sometido a diferentes agentes oxidantes. ....	53
Tabla 7. Reacción del di-carbonato <b>175d</b> con <i>t</i> -BuOCl en diferentes condiciones de calentamiento. ....	55
Tabla 8. Comparativa del desplazamiento químico $\delta$ (ppm) de los espectros de RMN <sup>13</sup> C obtenidos en CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz entre los compuestos <b>175d</b> , <b>178d</b> y <b>176d</b> . ....	57
Tabla 9. Exploración de la reacción bajo calentamiento de microondas del dicarbamato <b>175d</b> con <i>t</i> -BuOCl. ....	61
Tabla 10. Rendimientos de los compuestos <b>176d</b> y <b>178d</b> obtenidos del diseño de experimentos 2 <sup>2</sup> variando potencia y temperatura del reactor de microondas. ....	61
Tabla 11. Análisis de Varianza para Rendimiento ciclado/clorado - Suma de Cuadrados Tipo III. ....	62
Tabla 12. Síntesis de derivados de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos y cloro-carbamatos. ....	63

## Abreviaturas

RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
FT-IR	Espectofotometría de infrarrojo por transformada de Fourier
UV-Vis	Espectofotometría de ultravioleta visible
CCF	Cromatografía en capa fina
GI <sub>50</sub>	Prueba de concentración de inhibición de crecimiento medio.
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta precisión.
THF	Tetrahidrofurano
MeCN	Acetonitrilo
DCB	Diclorobenceno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
iPrOH	Propan-2-ol
Orn	Ornitina
Lys	Lisina
equiv	equivalentes
HT	Heterociclo
GE	Grupo electroattractor
Gs	Grupo saliente
P	Grupo protector
Bn	Bencilo
Ph	Fenilo
Boc	Grupo protector <i>t</i> -butoxicarbonilo
Teoc	2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo
Cbz	Grupo protector benciloxicarbonilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
LiHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amiduro de litio
TMEA	<i>Tris</i> (2-maleimidoetil)amina
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea
DEAD	Aza-dicarbonato de dietilo
DBAD	Di- <i>t</i> -butil azodicarboxilato
PIFA	[ <i>Bis</i> (trifluoroacetoxi)yodo]benceno
PIDA	Diacetoxiyodobenceno
Piv	Ácido piválico
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

IBX	Ácido 2-yodoxibenzóico
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
Bpy	2,2'-Bipiridina
Cy	Triciclohexilfosfina
dba	Dibencilidenacetona
M	Concentración molar (mol/L)
nM	Concentración nanomolar ( $1 \times 10^{-9}$ M)
$\mu$ M	Concentración micromolar ( $1 \times 10^{-6}$ M)
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
Hz	Hertz
MHz	MegaHertz ( $1 \times 10^6$ Hz)
°C	Grados Celsius
M <sup>+</sup>	Ion molecular
g	Gramos
mg	Miligramos ( $1 \times 10^{-6}$ g)
h	Horas
min	Minutos
mL	Mililitros ( $1 \times 10^{-3}$ L)
mmol	Milimoles
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
pH	Potencial de hidrógeno que se define como el logaritmo negativo de la concentración de iones hidronio
E <sub>enlace</sub>	Energía de enlace
ppm	Partes por millón ( $1 \times 10^{-6}$ )
$\nu$	Número de onda
$\lambda$	Longitud de onda
W	Watts
Å	Ángstrom ( $1 \times 10^{-10}$ m)
J	Constante de acoplamiento
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
d	Señal doble
t	Señal triple
q	Señal cuádruple
ar	Abundancia relativa

## Introducción

Si bien, los ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos son conocidos, la optimización y desarrollo de nuevas estrategias de síntesis que permitan su obtención no deja de ser de interés, debido a las múltiples aplicaciones que tienen. Prueba de ello son las diversas metodologías para lograr su síntesis, mismas que se discutirán a lo largo de este trabajo; sin embargo, los procesos reportados incluyen en muchos casos síntesis largas y rendimientos bajos.

En la sección de antecedentes de este trabajo, se describirá que la formación de enlace  $N-N$  intramolecular que no involucra el uso de metales de transición y nitrógenos de hibridación  $sp^3$  es un área poco explorada. Es por ello que se planteó el objetivo de desarrollar una nueva estrategia de síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos vía la formación del enlace  $N-N$  sin uso de metales de transición, partiendo de  $\alpha$ -aminoácidos con cadenas laterales funcionalizadas con grupos amino.

En el presente trabajo se reportan experimentos para desarrollar una estrategia de formación de enlace  $N-N$  y  $N-Cl$  mediante procesos de adición-ciclación para formar el ácido de 5 miembros, y pruebas con sales de Cu y agentes halogenantes para formar los análogos de 6 y 7 miembros. De los agentes halogenantes explorados, el  $t$ -BuOCl mostró ser el más efectivo para el propósito buscado. Durante el desarrollo de la metodología, se investigó el uso de aminoácidos libres, ésteres de aminoácidos y dicarbamatos de ésteres de aminoácidos, siendo que con estos últimos se logró una ciclación eficaz.

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas comúnmente empleadas en química orgánica, las cuales, ilustran de manera comparativa, la formación de enlace  $N-N$  por RMN  $^1H$ , espectrofotometría IR, estabilidad de los compuestos por monitoreo RMN  $^{13}C$  y formación de enlace  $N-Cl$  por RMN  $^1H$ , espectrometría de masas y espectrofotometría UV-Vis.

Finalmente, se reporta una nueva estrategia de formación de enlace  $N-N$ , una nueva metodología de síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos aplicable a miembros de 6, 7 y posiblemente de 5 miembros y una nueva estrategia para la cloración de carbamatos de manera enantiopura.

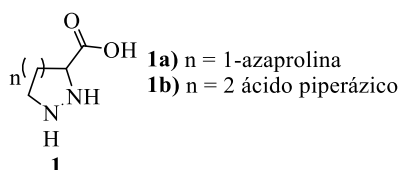
# Antecedentes

## 1.1 Ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos

### 1.1.1 Aplicaciones e importancia

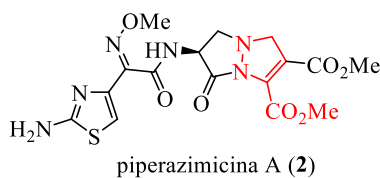
#### 1.1.1.1. Interés farmacéutico

Los ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos de estructura general **1** (Figura 1), son compuestos que se han identificado en algunos productos naturales.



**Figura 1.** Estructura general de los ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos.

Por ejemplo, los productos naturales que contienen ácido piperázico (**1b**), son conocidos por presentar actividades antitumorales y antibacterianas. El compuesto racémico LY173013 (**2**), es un agente antibacteriano con piperazimidonas bicíclicas que contiene una estructura de anillo de aza- $\gamma$ -lactama. Las propiedades de este compuesto parecen estar relacionadas con las de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, debido a que ambas clases de compuestos tienen moléculas de unión comunes como las  $\beta$ -lactamasas y las proteínas de unión a la penicilina (Figura 2).

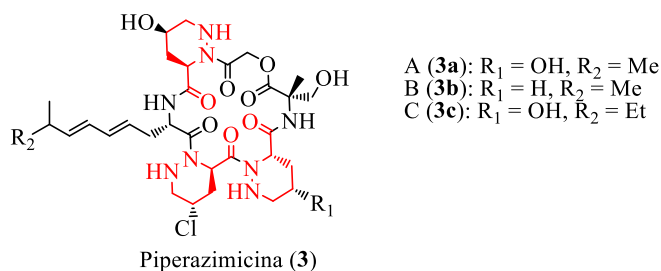


**Figura 2.** Estructura de la piperazimicina A (el compuesto racémico se denotó como LY173013).

Se encontró que el estereoisómero (*S*) del compuesto **2** era un antibacteriano dos veces más potente que el racemato, mientras que el enantiómero (*R*) esencialmente no tuvo actividad

antibacteriana. La configuración (*S*) en el anillo de pirazolona es la misma que la que se encuentra en los antibióticos de cefalosporina o penicilina [1].

Por otro lado, se han aislado tres potentes citotoxinas de células cancerosas, las piperazimicinas A-C (**3a-3c**, Figura 3), de la fermentación del caldo de *Streptomyces sp.*, cultivado a partir de sedimentos marinos cerca de la isla de Guam. La piperazimicina A (**3a**) presentó citotoxicidad potente hacia múltiples líneas de tumores celulares con un GI<sub>50</sub> medio de 100 nM [2].



**Figura 3.** Estructura de las piperazimicinas (**3a-3c**).

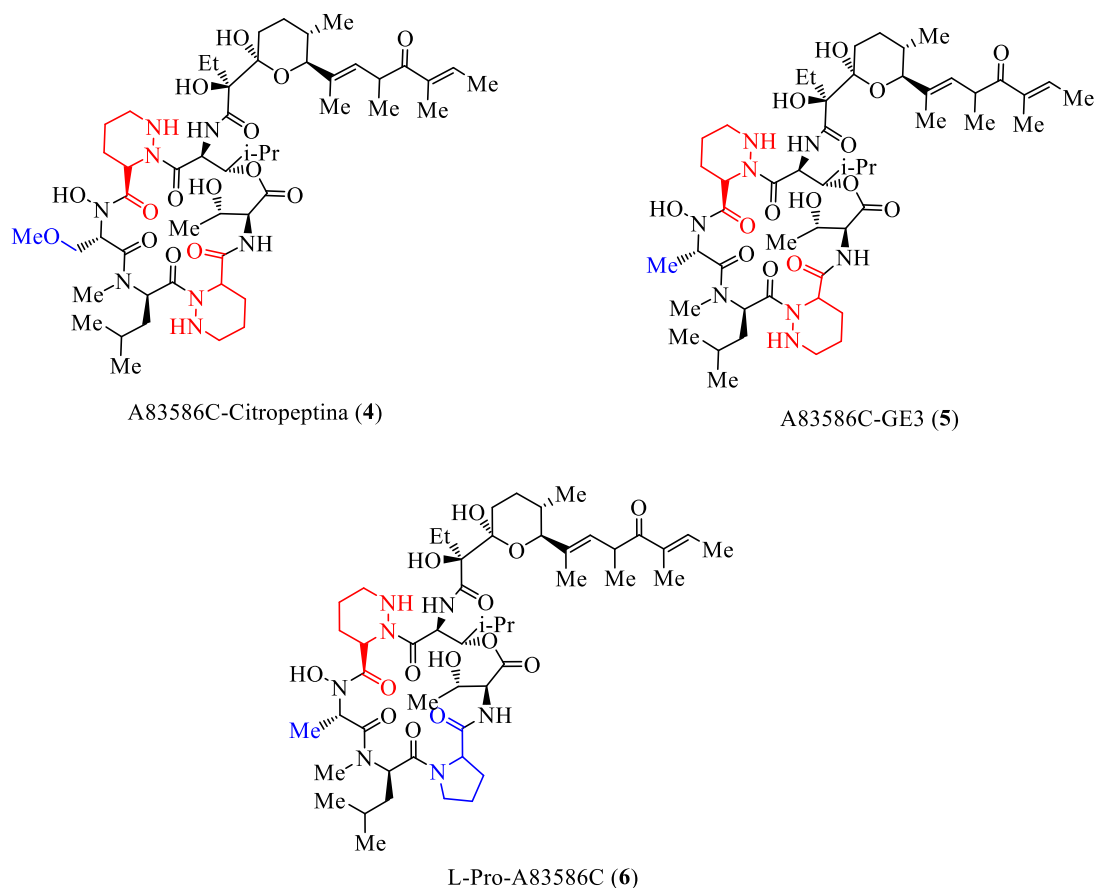
En 2009, Hale y colaboradores estudiaron la síntesis de tres nuevos agentes antitumorales potentes que tienen núcleos de ácido piperázico en su estructura: el híbrido A83586C-Citropeptina (**4**), el híbrido A83586C-GE3 (**5**) y L-Pro-A83586C (**6**) (Figura 4). Los compuestos **4** y **5** funcionan como inhibidores altamente potentes de la señalización de catenina / TCF4 dentro de las células cancerosas, mientras que simultáneamente regulan la expresión de osteopontina (Opn) [3].

[1] R. Holmes, D. Neel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5567-5570.

[2] E. Miller, C. Kauffman, P. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 323-330.

[3] K. Hale, S. Manaviyar, L. Lazarides, J. George, M. Walters, J. Cai, V. Delisser, G. Bhatia, S. Peak, S. Dalby, A. Lefranc, Y. Chen, A. Wood, P. Crowe, P. Erwin, M. Tanani, *Org. Lett.* **2009**, 11, 737-740.

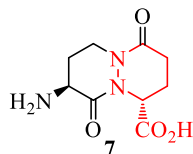




**Figura 4.** Estructuras de los híbridos estudiados por Hale y colaboradores.

En 1992, William y colaboradores encontraron una nueva estructura antagonista de oxitocina, basada en un hexapéptido que contiene el aminoácido ácido *D*-deshidropiperázico (7), el cual es determinante para obtener una buena afinidad del receptor de oxitocina, probablemente por la retención de la orientación de la cadena de aminoácidos con el reemplazamiento simultaneo de estructuras similares, actuando así como péptidomiméticos de giro  $\beta$  (Figura 5) [4].

[4] P. Williams, M. Bock, R. Tung, V. Garsky, D. Perlow, J. Erb, G. Lundell, N. Gould, W. Whitter, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3905-3918.

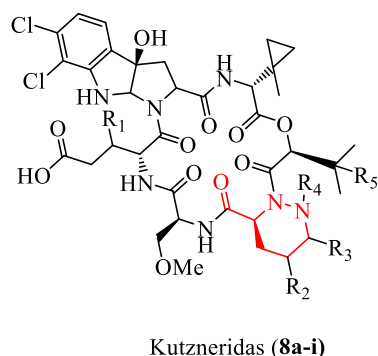


**Figura 5.** Estructura afín a receptor de oxitocina descubierta por William y colaboradores.

### 1.1.1.2 Como antibacterial.

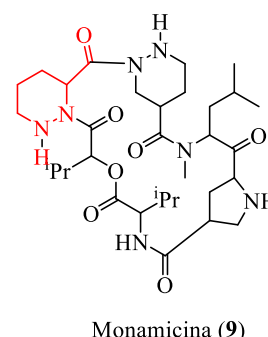
En 2006, Pohanka y colaboradores analizaron 9 compuestos nombrados como kutzneridas (**8a-i**), los cuales fueron aislados del actinomiceto *Kutzneria sp* (Figura 6a). Todos los compuestos están constituidos por un ciclohexadepsipéptido, que contiene un núcleo de ácido piperázico. Los compuestos presentaron una concentración mínima inhibitoria bacteriana por debajo de  $6\mu\text{M}$  para *Staphylococcus aureus* y *Erwinia carotoVora*, y para hongos como *Fusarium culmorum* debajo de  $70\mu\text{M}$  [5]. También, el compuesto Monamicina (**9**) demostró ser activo en dilución contra una gran variedad de organismos Gram-positivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* (Figura 6-b) [6].

a)



Kutznerida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<b>8a</b>		H	H	H	Me
<b>8b</b>		Cl	H	H	Me
<b>8c</b>		H	H	H	Me
<b>8d</b>		H	Enlace doble	H	Me
<b>8e</b>		H	H	H	H
<b>8f</b>		OH	Enlace doble	H	Me
<b>8g</b>		H	H	H	H
<b>8h</b>		Cl	H	H	Me
<b>8i</b>		H	Enlace doble	H	Me

b)



**Figura 6.** a) Estructuras de las Kutzneridas (**8a-i**), b) estructura de la Monamicina.

[5] A. Pohanka, A. Menkis, J. Levenfors, A. Broberg, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1776-1781.

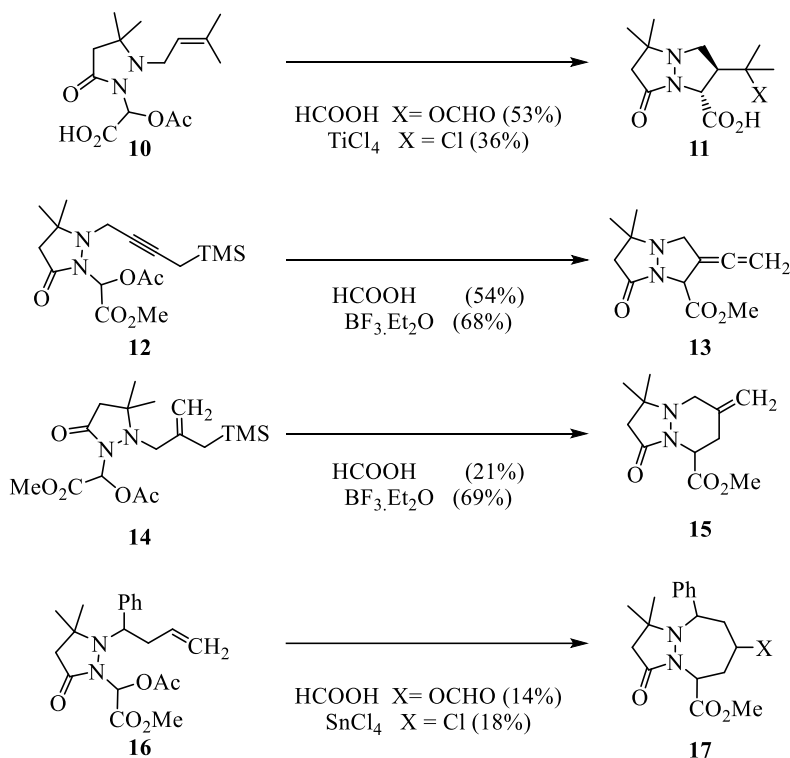
[6] C. Hassall, K. Magnus, *Nature London (U.K.)* **1959**, *184*, 1223-1224.

### 1.1.2 Síntesis de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos

Dentro de este apartado, se abordarán algunos métodos reportados para la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos, aplicables a síntesis de ciclos de 6 y 7 miembros, y algunas estrategias que sólo aplican para un ciclo u otro.

#### 1.1.2.1 Métodos aplicables a distintos tamaños de anillo

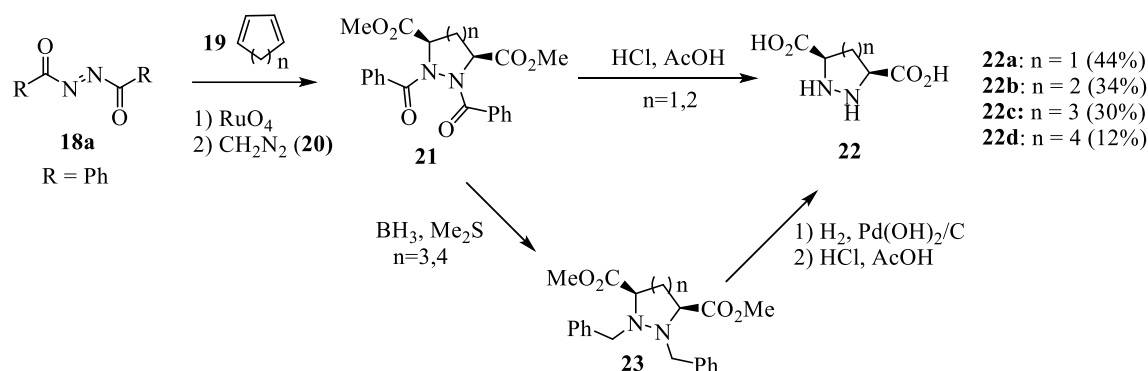
Inicialmente, se encuentra la síntesis de derivados de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos mediante la formación de enlace C-C intramolecular, catalizada por un ácido de Brønsted o Lewis. Este tipo de sistemas bicíclicos fueron sintetizados a partir de precursores de tipo  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos con una insaturación dentro de la estructura (compuestos **10**, **12**, **14** y **16**). La ciclación permitió formar anillos de 5 (compuestos **11** y **13**), 6 (compuesto **15**) y 7 miembros (compuesto **17**) miembros, dependiendo de la longitud de la cadena del precursor con la cadena insaturada y de la naturaleza del ácido (Esquema 1) [7].



**Esquema 1.** Formación de compuestos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos catalizada por ácidos reportada por Speckamp y colaboradores.

[7] W. N. Speckamp, F. P. J. T. Rutjes, J. H. Udding, H. Hiemstra, *Heterocycles* **1992**, 33, 81-85.

Otra aproximación de síntesis de este núcleo, se reportó por Arakawa y colaboradores mediante una reacción hetero Diels-Alder, entre un 1,3-dieno cíclico **19**, y un compuesto diazo **18a**. Los productos de reacción se obtienen en buenos rendimientos y el tamaño del ciclo final se ve determinado por el tamaño del dieno cíclico. Esta estrategia permite obtener ciclos de 5 y 6 miembros de manera directa (**22a** y **22b**), y ciclos de 7 y 8 miembros (**22c** y **22d**), en rendimientos moderados, a través de un intermediario dibencilado **23** (Esquema 2) [8].

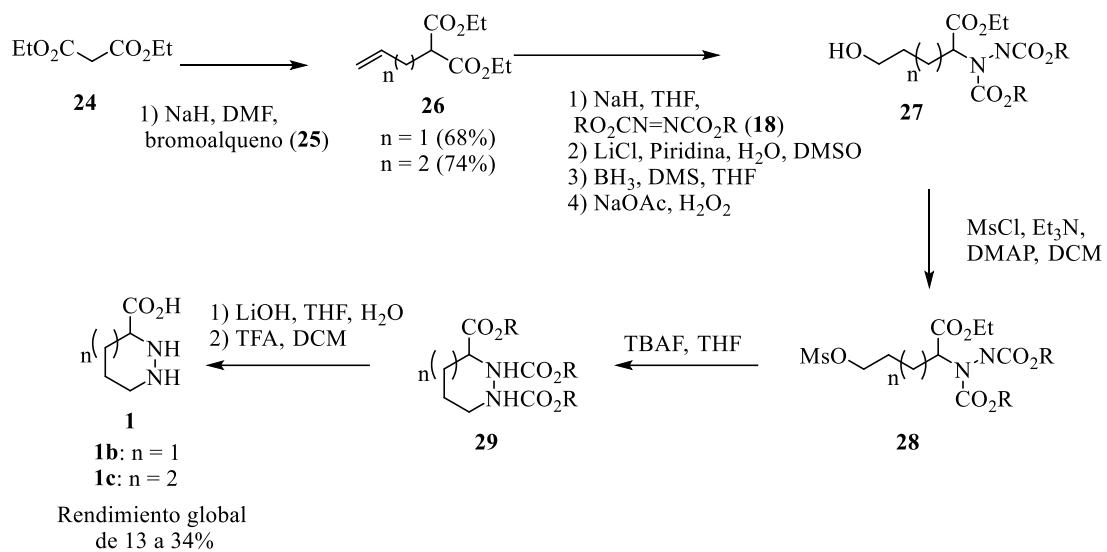


**Esquema 2.** Formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos mediante reacciones hetero Diels-Alder, reportada por Arakawa y colaboradores.

Una estrategia más reciente para la obtención de este tipo de compuestos, fue reportada por Duttagupta y colaboradores en el 2012. La reacción de ciclación se lleva a cabo por una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$ , y el tamaño del ciclo se ve determinado por la longitud del bromoalqueno con la insaturación terminal utilizado (**25**). Esta metodología puede utilizarse para obtener ciclos de 6 y 7 miembros (Esquema 3) [9].

[8] Y. Arakawa, T. Goto, K. Kawase, S. Yoshifuji, *Chem Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 674-680.

[9] I. Duttagupta, K. Goswami, S. Sinha, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8347-8357.



**Esquema 3.** Formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos reportada por Duttagupta.

Como se puede ver, la obtención de estos ciclos se puede llevar a cabo por formación de enlaces  $C-C$  y  $N-C$ , evidenciando que la generación del enlace  $N-N$  es un área de estudio con mucha oportunidad.

### 1.1.2.2. Síntesis de ciclos de 6 miembros

#### 1.1.2.2.1 Reacciones hetero Diels-Alder

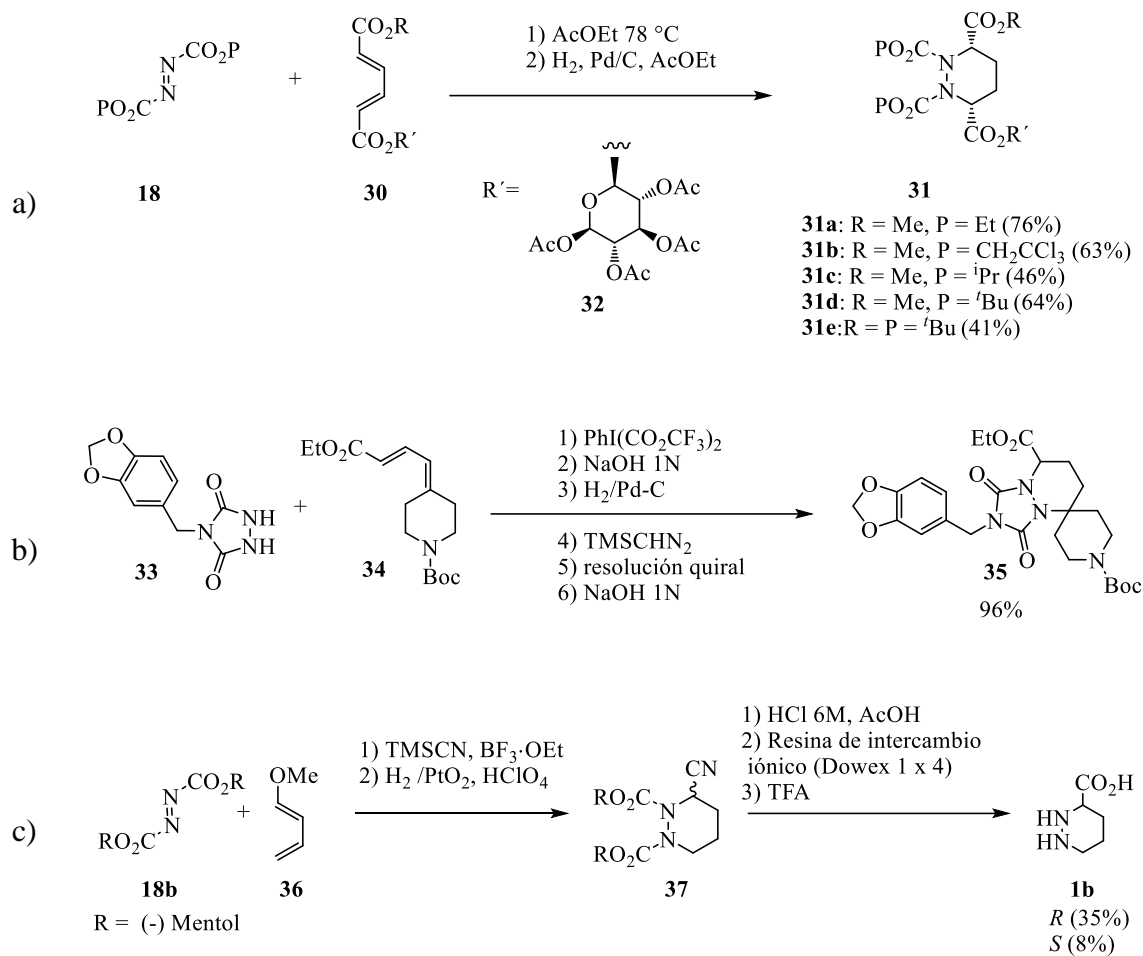
Como primera aproximación en la síntesis de este tipo de ácidos, se detalla una cicloadición 4+2 tipo Diels-Alder, reportada por el grupo de trabajo de Stoodley en 1999, en donde se encontró que el dieno **30** reacciona lentamente con una serie de diazodicarboxilatos **18** en AcOEt caliente, usando como auxiliar quiral el glucósido acetilado **32**. La formación de un sólo cicloaducto en buenos rendimientos indicó que la reacción procede con alta estereoselectividad. El tratamiento del cicloaducto generado con H<sub>2</sub> y Pd/C en AcOEt permitió la obtención del dihidroderivado **31** en buenos rendimientos (Esquema 4-a) [ **10**]. Otra metodología de síntesis de este núcleo fue reportada por el grupo de Li en el 2004, en la cual, permitió obtener un compuesto espiro bicíclico **35**, partiendo del compuesto diazo **33** tratándolo con PIFA produciendo el dienófilo que posteriormente reaccionó con el dieno **34**, generando el cicloaducto correspondiente, después de la hidrólisis en medio básico y la reducción con H<sub>2</sub> /Pd-C, se obtuvo el racemato del compuesto **35** en buenos rendimientos. Sin embargo, se presentaron problemas al separar los enantiómeros, por lo que se tuvo que sintetizar el éster metílico mediante un tratamiento con TMSCHN<sub>2</sub>, seguido de la resolución quiral y nuevamente una hidrólisis básica, obteniendo los enantiómeros separados en buenos rendimientos y ee (Esquema 4-b) [ **11**]. Más recientemente, el grupo de Sashida en el 2009 reportó una estrategia para obtener ambos enantiómeros del ácido piperáxico **1b**, colocando a reaccionar el 1-metoxi-1,3-dieno (**36**) con el di(-)-diazodicarboxilato de dimetilo (**18b**), seguido de la adición de TMSCN en presencia de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. La posterior hidrogenación en presencia de HClO<sub>4</sub> llevó al compuesto **37**, la hidrólisis del éster con HCl seguido de una purificación usando una resina de intercambio iónico y la adición de TFA permitió obtener ambos isómeros del compuesto **1b** (Esquema 4-b) [ **12**]. Como se puede ver, dentro de estas estrategias no se genera el enlace *N-N*, éste proviene de la materia prima utilizada.

---

[ **10** ] I. Aspinall, P. Cowley, G. Mitchell, C. Raynor, R. Stoodley, *J.Chem. Soc., Perkin Transactions*, **1999**, *1*, 2591-2600.

[ **11** ] J. Li, H. Chao, H. Wang, J. Tino, R. Lawrence, W. Ewing, Z. Ma, M. Yan, D. Slusarchyk, R. Seethala, H. Sun, D. Li, N. Burford, R. Stoffel, M. Salyan, C. Li, M. Witkus, N. Zhao, A. Rich, D. Gordon, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1704-1708.

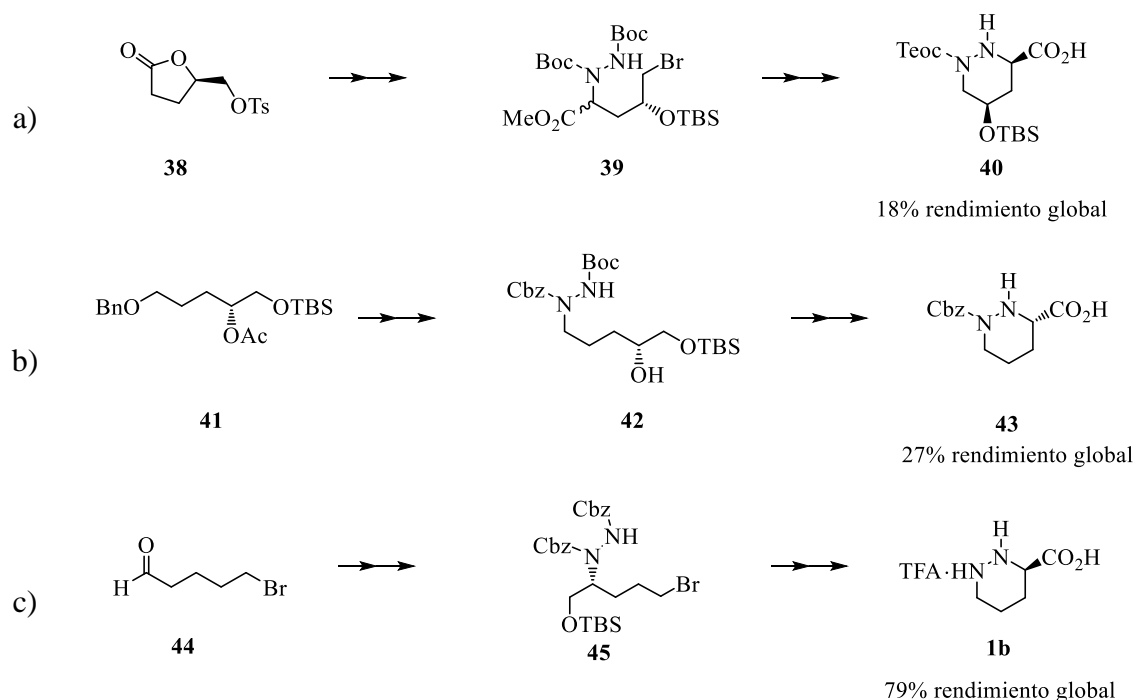
[ **12** ] M. Kaname, M. Yamada, S. Yoshifuji, H. Sashida, *Chem Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 49-54.



**Esquema 4.** Metodologías reportadas para la formación de derivados de ácido piperázico mediante la reacción de Diels-Alder: a) R. Stoodley *et al.*, **1999**. b) J. Li *et al.*, **2004**. c) H. Sashida *et al.*, **2009**.

### 1.1.2.2.2. Ciclación por desplazamiento nucleofílico

Algunas metodologías en donde el paso clave es una ciclación mediante una reacción de sustitución nucleofílica son descritas a continuación. Como se puede ver en el Esquema 5, se lleva a cabo la formación de enlace *N-C* a partir un carbamato que realiza una sustitución en el carbono enlazado a un halogenuro o *t*-butildimetilsiléter (OTBS) [13, 14,15].



**Esquema 5.** Metodologías para la formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por sustitución nucleofílica: a) S. Danishefsk *et al.*, **2000**. b) K. Takeya *et al.*, **2003**.) Y. Hamada *et al.*, **2004**.

Otra estrategia de síntesis para ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos, que también involucran una sustitución nucleofílica para formar el enlace *N-C* fue reportada por Hale en 1998, mediante la síntesis del derivado **47** como una  $\alpha$ -hidrazino amida, al tratar la amida **46** con LDA, seguido de la adición del dicarbamato **48** sin marcaje isotópico (Esquema 6-a) [16]. En ese mismo año, Herbert reportó la hidrólisis del compuesto **47** para obtener el ácido cíclico libre **49** marcado con  $^{15}\text{N}$  (Esquema 6-b) [17].

[13] K. Depew, T. Kamenecka, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 289-292.

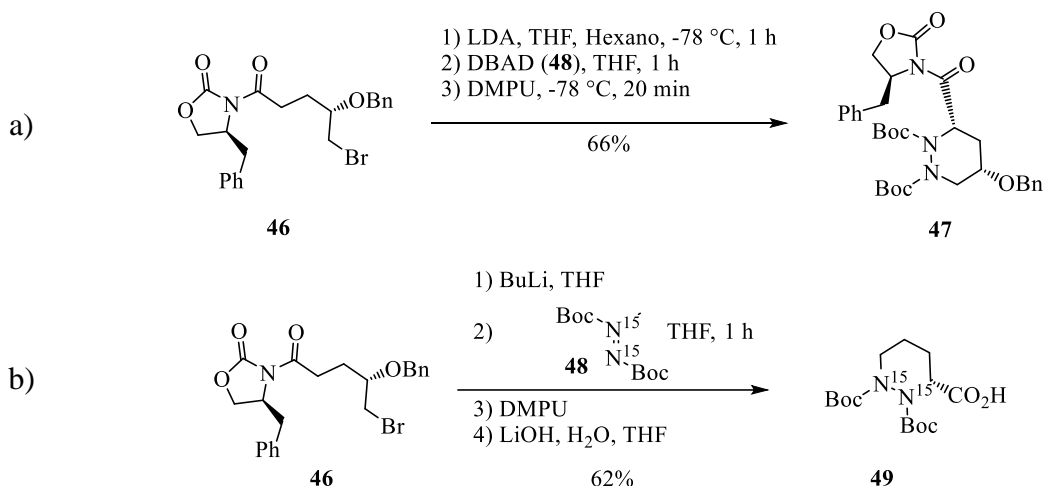
[14] Y. Aoyagi, Y. Saitoh, T. Ueno, M. Horiguchi, K. Takeya, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6899-6904.

[15] Y. Henmi, K. Makino, Y. Yoshitomi, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3477-3481

[16] K. Hale, N. Jogiya, S. Manaviyar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7163-7166.

[17] J. Herbert, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1998**, 41, 859-862.





**Esquema 6.** Metodologías para la formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por sustitución nucleofílica a partir de sustratos marcados isotópicamente: a) K. Hale *et al.*, **1998**. b) J. Herbert *et al.*, **1998**.

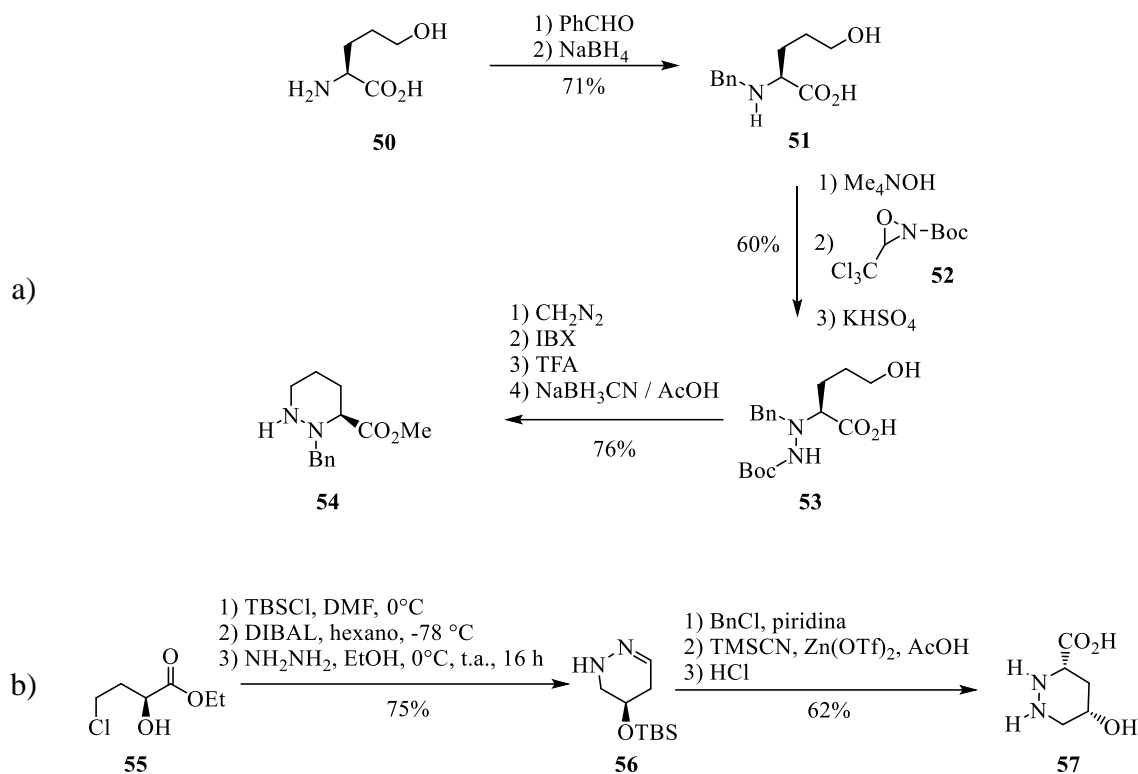
#### 1.1.2.2.3. Formación intramolecular de hidrazonas

Dentro del uso de hidrazonas para la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos destaca la metodología del grupo de Vidal en el 2004, debido a que su estrategia implica el uso del  $\alpha$ -aminoácido **50**, el grupo amino de éste se protege con bencilo para obtener el compuesto **51**, posteriormente se da la formación del enlace *N-N* usando la oxaziridina **52** en una reacción libre de metales, mismo objetivo que se demostró en esta tesis y se explica más adelante; sin embargo, la formación del enlace *N-N* se da de manera intermolecular, y éste no es el paso determinante en la ciclación. Posterior al tratamiento del compuesto **53** con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, IBX, se da la desprotección selectiva del *N*-Boc con TFA y después de la reducción de la hidrazona generada con NaBH<sub>3</sub>CN se obtuvo el ciclo **54** (Esquema 7-a) [18].

Otra estrategia reportada es la síntesis de Lindsley en el 2008, la cual parte del  $\alpha$ -hidroxi éster **55**, que bajo el tratamiento con TBSCl, DIBAL e hidrazina se obtiene la hidrazona **56**. Posteriormente, se hace reaccionar con BnCl y piridina, TMSCN y HCl, y se logra obtener el derivado del ácido  $\alpha$ -hidrazino carboxílico cíclico **57** (Esquema 7-b) [19].

[18] J. Hannachi, J. Vidal, J. Mulatier, A. Collet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2367-2373.

[19] J. Kennedy, J. Brogan, C. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4116-4118.

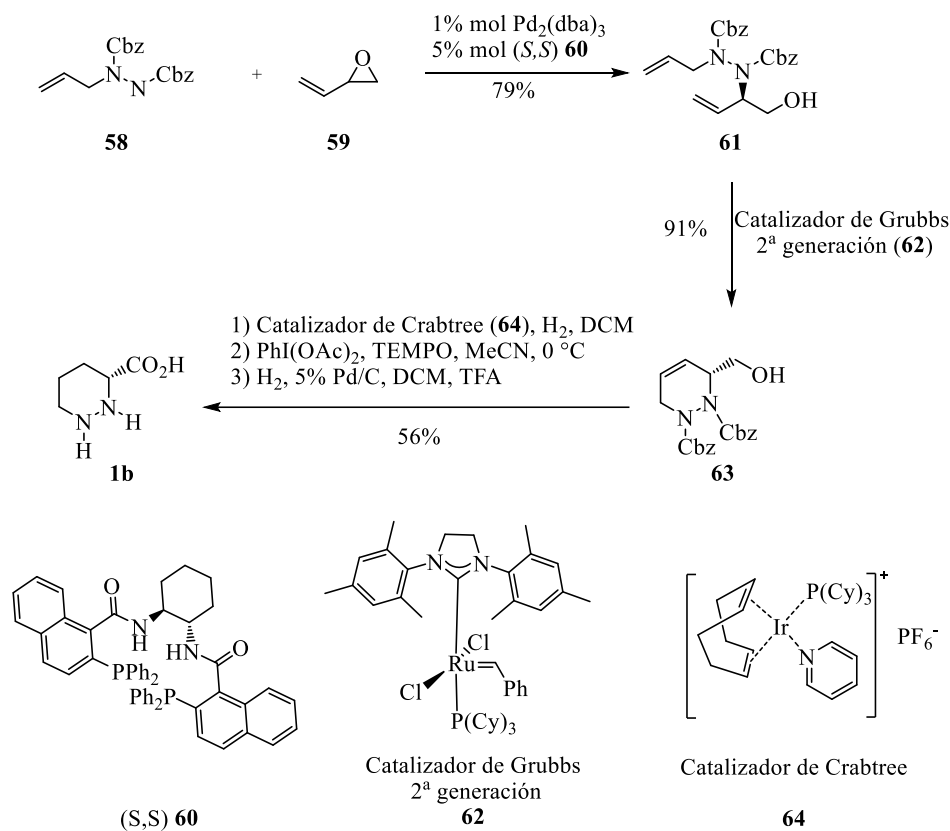


**Esquema 7.** Metodologías reportadas para la formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por formación intramolecular de hidrazonas: a) J. Vidal *et al.*, **2004**. b) C. Lindsley *et al.*, **2008**.

#### 1.1.2.2.4. Ciclaciones por metátesis

Finalmente, se ha descrito una estrategia para obtener ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos, donde el paso determinante es una metátesis de cierre de anillo (RCM) del compuesto **61**, empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación. En esta estrategia se controla la estereoquímica usando el ligante quirál **60**, descrito como “(S,S)” (Esquema 8) [20].

[20] I. Mangion, N. Strotman, M. Drahl, J. Imbriglio, E. Guidry, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3258-3260.



**Esquema 8.** Formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos por metátesis de cierre de anillo.

Como se puede notar, la formación de distintos ciclos se puede llevar a cabo de diversas formas. En la mayoría de los casos, el paso de ciclación se da por la formación del enlace C-N, y sólo se encontró una reacción que involucró la formación del enlace N-N durante la etapa de ciclación, por lo que la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos sigue siendo un área de oportunidad para poder desarrollar metodologías sintéticas en la generación del enlace N-N.

Las síntesis de compuestos en donde el enlace N-N está presente, generalmente usa precursores en los cuales éste enlace está preformado. De hecho, las reacciones de ciclación de compuestos orgánicos que implican la formación de un enlace N-N son poco conocidas. Empero la formación del enlace N-N se ha usado en síntesis orgánica para la obtención de una amplia variedad de núcleos, desde esqueletos pequeños hasta macrociclos, siendo el paso final, la formación de este enlace. Se ha demostrado que el enlace N-N se puede generar de manera intramolecular e intermolecular. A continuación se discuten algunos métodos.

### 1.1.3 Formación intramolecular del enlace $N-N$

#### 1.1.3.1. Generalidades del enlace $N-N$

En la Tabla 1 se muestra una comparación de algunas propiedades fisicoquímicas del enlace  $N-N$  vs  $C-C$ .

**Tabla 1.** Propiedades fisicoquímicas del enlace  $C-C$  y  $N-N$  [21]

Enlace	Longitud (Å)	$E_{\text{enlace}}$ (kcal/mol)
$C - C$	1.54	83
$C = C$	1.34	146
$C \equiv C$	1.20	200
$N - N$	1.45	38
$N = N$	1.24	100
$N \equiv N$	1.10	226

Como se puede apreciar en la Tabla 1, el enlace simple  $N-N$  resulta ser más lábil que el  $C-C$ , quizás esta sea una de las razones por lo que tener un enlace  $N-N$  estable resulte más complicado que uno  $C-C$ . Aunque el gasto energético para oxidar un enlace simple  $C-C$  y  $N-N$  a uno doble, es de aproximadamente 62 kcal/mol, nuevamente el enlace  $N=N$  es mucho más débil que uno  $C=C$ . Todo cambia si comparamos un enlace triple  $N\equiv N$ , el cual resulta ser bastante estable.

A continuación, se muestran algunas estrategias sintéticas para generar enlace simple  $N-N$  de manera intramolecular.

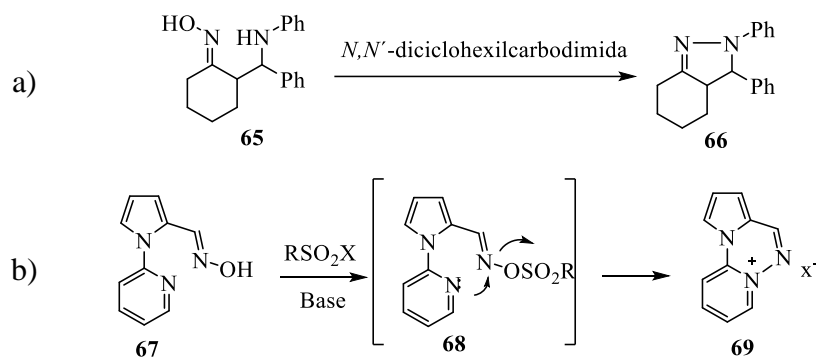
[21] G. Castellan, *Fisicoquímica*, Pearson, México, 1998.

### 1.1.3.2. Ruptura de enlace N-O

En este apartado se describe la formación del enlace N-N de forma intramolecular por reducción simultánea de oximas o nitro compuestos. La estrategia consiste en generar un grupo saliente, como un carboxilato o tosilato, para que posteriormente el par electrónico de un segundo átomo de nitrógeno lo desplace. En otros casos, el acoplamiento N-N es mediado por metales de transición.

#### 1.1.3.2.1. Formación del enlace N-N a partir de oximas

Una primera aproximación para formar el enlace N-N a partir de oximas fue reportada en 1962 por Hassner y colaboradores, quienes al calentar *p*-aminoximas **65** en tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) obtuvieron derivados de pirazolina **66** (Esquema 9-a) [22]. En otro estudio se prepararon heterociclos tricíclicos con un núcleo catiónico de triazonio (**69**) a partir de una de la oxima **67** (Esquema 9-b) [23].



**Esquema 9.** Estrategias sintéticas para la formación del enlace N-N a partir de oximas: a) A. Hassner *et al.*, 1962. b) J. Reeves *et al.*, 2014.

#### 1.1.3.2.2. Formación del enlace N-N a partir de nitro-compuestos

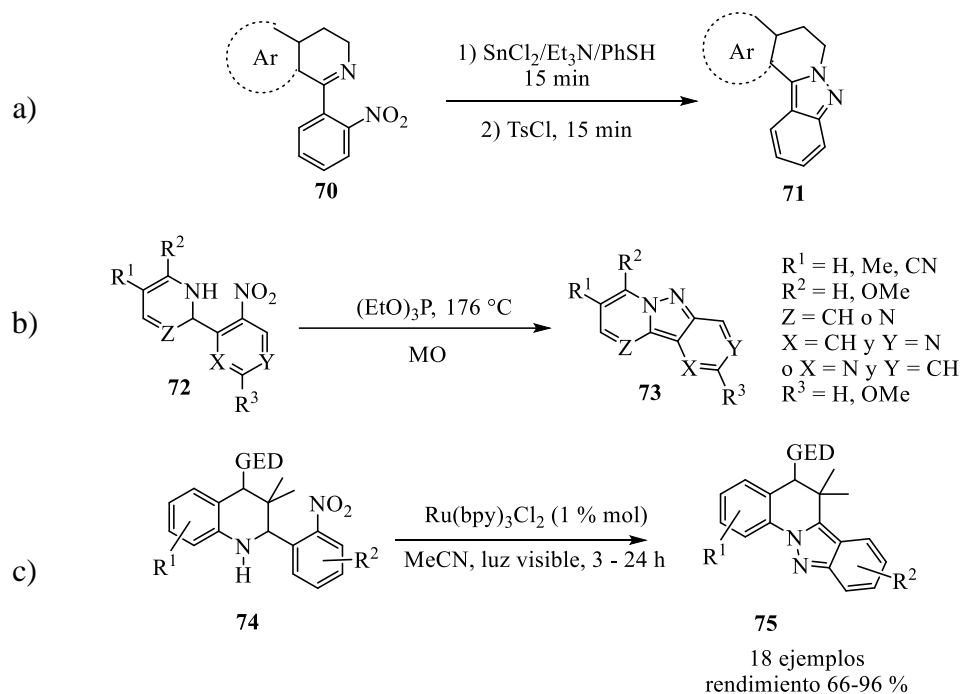
En 2006, Kundu y colaboradores reportaron un protocolo para la ciclación de nitroarenos **70** para formar indazoles **71** usando SnCl<sub>2</sub> y TsCl. El mecanismo de reacción propuesto sugiere la formación de una hidroxilamina como intermediario, la cual experimenta una ciclación intramolecular a través de la formación de enlaces N-N (Esquema 10-a) [24].

[22] A. Hassner, M. Michelson, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 298-301.

[23] J. Reeves, Z. Han, N. Goyal, H. Lee, C. Busacca, C. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2492-2494.

[24] D. Sawant, R. Kumar, P. Maulik, B. Kundu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1525-1528.

Otros estudios ilustran la síntesis de anillos azaheterocíclicos fusionados **73** mediante una reacción de nitro *bis*-(heteroarilo) mediada por los nitrocompuestos **72**, en presencia de trietilfosfito de manera quimioselectiva (Esquema 10-b) [25]. Otra opción es el uso de los nitroarenos **74** y un fotocatalizador de rutenio Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> y luz visible para la formación de los compuestos **75** mediante la formación del enlace *N-N* (Esquema 10-c) [26].



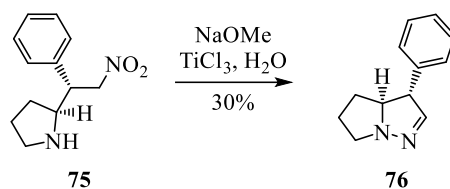
**Esquema 10.** Estrategias sintéticas para la formación del enlace *N-N* a partir de nitro compuestos: a) B. Kundu *et al.*, **2006**. b) G. Guillaumet *et al.*, **2008**. c) D. Yang *et al.*, **2013**.

Cabe destacar que la formación del enlace *N-N* se puede emplear como una buena estrategia sintética para la obtención de algunos productos naturales, como lo demostraron Trauner y su grupo de investigación, al sintetizar la (-)-neubouldina (**76**). Este compuesto es útil en el tratamiento para un bazo dilatado, disentería, infestaciones de gusanos, migraña, dolor de oído, conjuntivitis y diversas formas de orquitis. También se ha demostrado que un extracto crudo de estos alcaloides presenta potentes efectos neurológicos (Esquema 11) [27].

[25] C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, C. Jarry, J. Léger, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9567-9573

[26] W. Lin, D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4862-4865.

[27] M. Pangerl, C. Hughes, D. Trauner, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6626-6631.

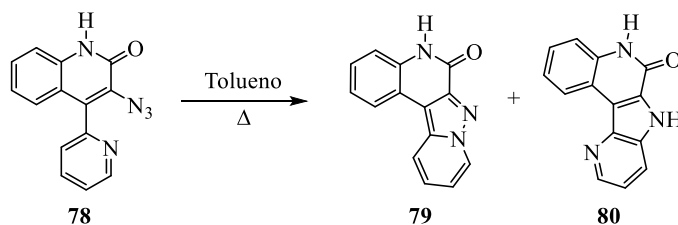


**Esquema 11.** Síntesis de la neoubouldina (**76**).

### 1.1.3.3. Ruptura de enlace *N-N*

Otra estrategia para la formación de enlace *N-N* usa un metal de transición como Cu, Fe o Pd, empleando azidas como donador de nitrógeno, en la mayoría de los casos con iminas. En estas reacciones, el  $N_2$  funge como grupo saliente, como se puede apreciar en los trabajos descritos a continuación.

En una reacción libre de metales, se describe la pirólisis de la 3-azido-4-(piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona (**78**), para obtener mezclas de productos tetracíclicos isoméricos, resultantes de la ciclación por formación de enlaces *N-N* y *N-C*, productos **79** y **80** respectivamente (Esquema 12) [28].



**Esquema 12.** Formación del enlace *N-N* libre de metales a partir de azida.

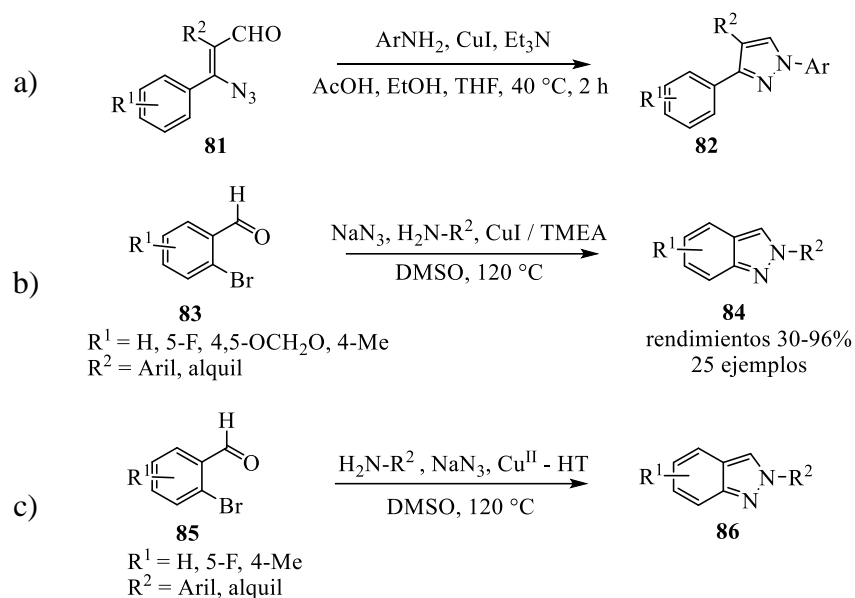
Pasando a reacciones catalizadas por metales, en 2011 se describió una reacción de aminación intramolecular catalizada por Cu para sintetizar derivados de *2H*-indazol y *1H*-pirazol con una amplia variedad de sustituyentes (**82**) a partir de azidas (**81**) y anilinas, (Esquema 13-a) [29]. También se reportó un método para la síntesis de *2H*-indazoles (**84**) a partir de 2-bromobenzaldehídos (**83**), aminas primarias y azida de sodio, catalizadas por Cu, el cual juega el papel clave en la formación de enlaces *C-N* y *N-N* (Esquema 13-b) [30]. Recientemente, se reportó una síntesis eficiente y directa de *2H*-indazoles (**86**) a partir de 2-

[28] R. Ning, P. Madan, L. Sternbach, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3995-3998.

[29] J. Hu, Y. Cheng, Y. Yang, Y. Rao, *ChemInform* **2011**, *43*, 10133-10135.

[30] M. Kumar, A. Park, N. Park, S. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3542-3245.

bromobenzaldehídos (**85**), aminas primarias y azida de sodio, mediante una condensación consecutiva, y la formación de enlaces *C-N* y *N-N*, catalizadas por un nuevo catalizador heterogéneo Cu<sup>II</sup>-HT. Este catalizador tiene varias ventajas como su fácil recuperación, alta actividad catalítica y no necesita de algún aditivo (Esquema 13-c) [31].



**Esquema 13.** Metodologías para la formación de enlace *N-N* mediante una aminación intramolecular catalizada por Cu: a) Y. Rao *et al.*, 2011. b) S. Lee *et al.*, 2011. c) B. Reddy *et al.*, 2013.

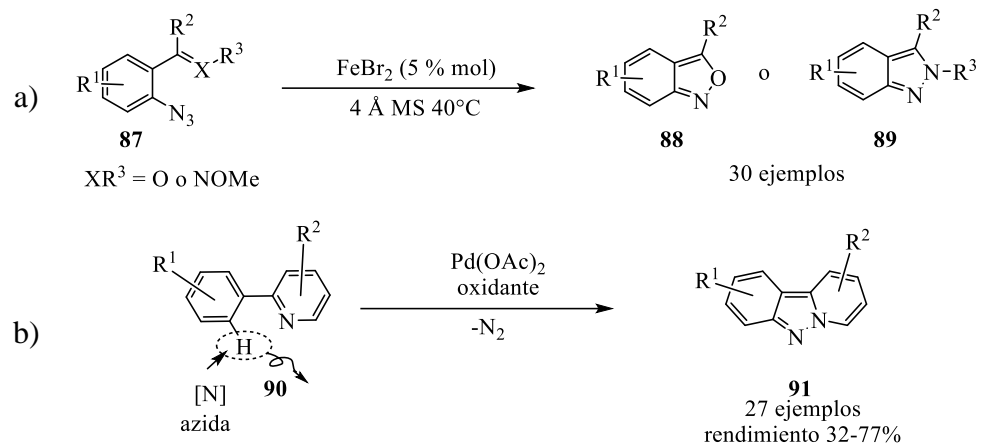
En cuanto a otro tipo de metales, se ha empleado Fe(II) para la transformación de aril y vinil azidas con cetonas o metil oximas sustituidas (**87**), para la formación de 2,1-benzisoxazoles (**88**) o indazoles (**89**) (Esquema 14-a) [32]. También se ha utilizado Pd para catalizar una reacción de azidación de arilpiridinas (**90**) mediante un proceso de activación *C-H*, seguida de la formación del enlace *N-N*. La estrategia permite obtener núcleos de pirido-[1,2-*b*]-indazoles bioactivos (**91**), usando azidas como la fuente de átomos de nitrógeno y un oxidante como nitrato cérico amoniacal (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (Esquema 14-b) [33].

[31] A. Prasad, R. Srinivas, B. Reddy, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 654-658.

[32] B. Stokes, C. Vogel, L. Urnezis, M. Pan, T. Driver, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 12, 2884-2887.

[33] Q. Zheng, P. Feng, Y. Liang, N. Jiao, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 16, 4262-4265.





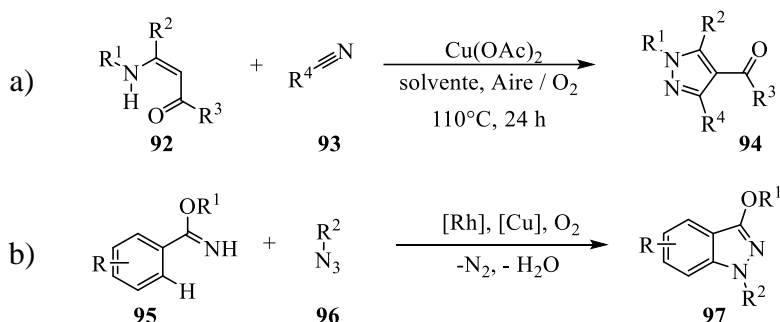
**Esquema 14.** Metodologías para la formación de enlace *N-N* mediante una aminación intramolecular catalizada por Fe y Pd: a) T. Driver *et al.*, **2010**. b) N. Jiao *et al.*, **2013**.

#### 1.1.3.4. Ruptura de enlace N-H

##### 1.1.3.4.1. Construcción de derivados del pirazol

En este apartado se describe el acoplamiento de diversos sustratos para generar esqueletos de pirazol empleando metales de transición.

Glorius y colaboradores reportaron la formación eficaz de pirazoles (**94**) catalizada por Cu empleando una amplia variedad de enaminas (**92**) y nitrilos (**93**) usando oxígeno molecular como oxidante (Esquema 15-a) [34]. El mismo autor demostró la formación de *H*-indazoles sustituidos (**97**) a partir de arilimidatos (**95**) y azidas orgánicas (**96**) por activación del enlace C-H y formación de enlaces C-N catalizada por Rh(III) con la formación de N<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O como subproductos (Esquema 15-b) [35].



**Esquema 15.** Metodologías para la formación de enlace N-N en derivados de pirazol catalizada por Cu y Rh: a) F. Glorius *et al.*, **2012**. b) F. Glorius *et al.*, **2013**.

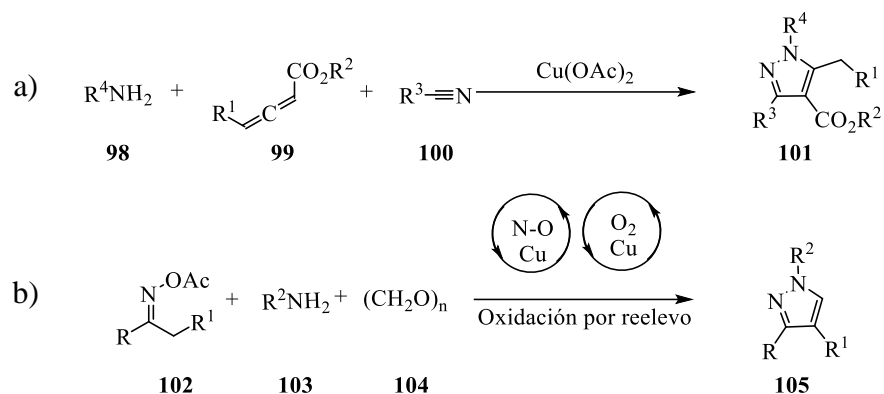
Ma y colaboradores reportaron en 2014 una reacción de tres componentes entre aminas (**98**), 2,3-allenoatos o 2-alquinoatos (**99**) y nitrilos (**100**) para obtener pirazoles completamente sustituidos (**101**) con una amplia variedad de sustratos y sustituyentes mediante catálisis con cobre (Esquema 16-a) [36]. En ese mismo año, Jiang y colaboradores prepararon pirazoles 1,3 y 1,3,4 sustituidos (**105**) partiendo de oximas acetiladas (**102**), aminas (**103**) y aldehídos (**104**) a través de reacciones en cascada. Este proceso implica la ruptura del enlace N-O promovido por el metal y la formación del enlace N-N para obtener pirazolininas. Una

[34] M. Suri, T. Jousseume, J. Neumann, F. Glorius, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2193-2198.

[35] D. Yu, M. Suri, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8802-8805.

[36] B. Chen, C. Zhu, Y. Tang, S. Ma, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7677-7679.

posterior deshidrogenación oxidativa con el sistema Cu/O<sub>2</sub> conllevó a la formación de los pirazoles correspondientes (**105**) (Esquema 16-b) [37].

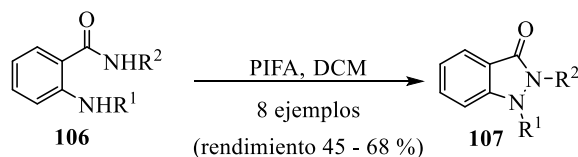


**Esquema 16.** Metodologías para la formación del enlace N-N en derivados pirazol catalizada por Cu: a) S. Ma *et al.*, 2014. b) H. Jiang *et al.*, 2014.

#### 1.1.3.4.2. Construcción de derivados del indazol y pirazolina

La estrategia de formar enlaces N-N también se ha usado para la síntesis de anillos fusionados como indazoles y pirazolininas.

Tellitu y colaboradores reportaron la síntesis libre de metales de transición de una serie de derivados de indazolonas *N,N'*-disustituidas (**107**) a partir de antranilatos de metilo (**106**). El paso clave de la ciclación involucra la formación de un *N*-acilnitrenio como intermediario clave mediante el uso del reactivo de yodo hipervalente [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA), y una reacción S<sub>N</sub>2 intramolecular por la amina generada (Esquema 17) [38].



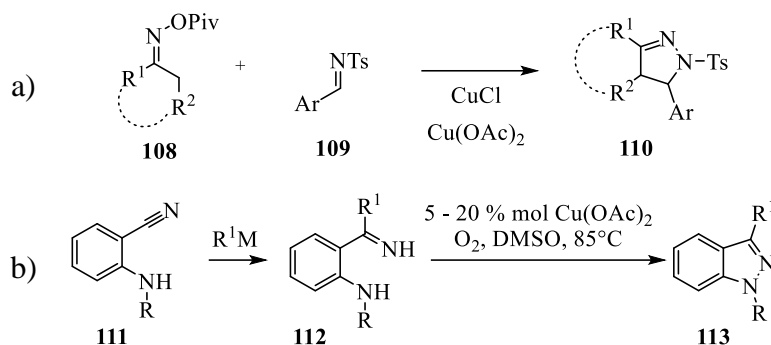
**Esquema 17.** Formación libre de metales del enlace N-N en derivados de indazol.

Cui y colaboradores describieron la ciclación catalizada por Cu(I) de un éster de oxima (**108**) como parte de la síntesis divergente de heterociclos. El éster de oxima sirve como un

[37] X. Tang, L. Huang, J. Yang, Y. Xu, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14793-14796.

[38] A. Correa, I. Tellitu, E. Dominguez, R. SanMartin, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3501-3505.

precursor de enamina para ciclarla con malononitrilo y aldehídos, accediendo a 2-aminonicotinonitrilos. Si la ciclación ocurre con *N*-sulfoniliminas (**109**) se obtienen las pirazolinas correspondientes (**110**, Esquema 18-a) [39]. Por otro lado, Chen y colaboradores describieron la síntesis de 1*H*-indazoles (**113**), a partir de una amplia variedad de 2-aminobenzonitrilos (**111**), catalizada por Cu(II) y utilizando oxígeno como aceptor terminal de electrones con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 18-b) [40].



**Esquema 18.** Metodologías para la formación del enlace *N-N* en derivados indazol catalizada por Cu: a) I. Tellitu *et al.*, 2006. b) S. Cui *et al.*, 2014.

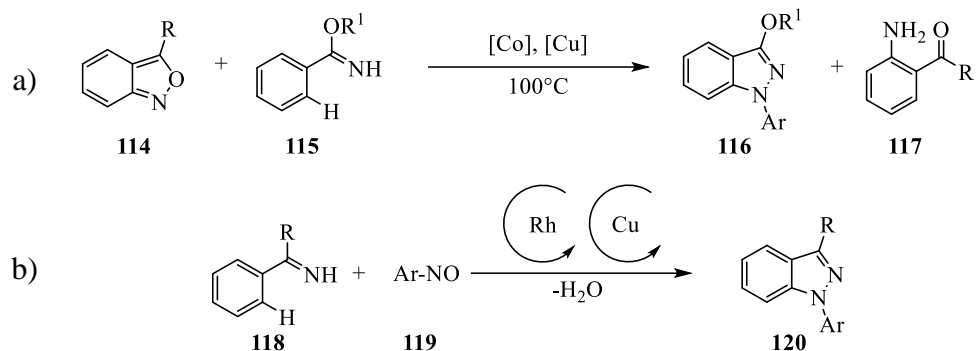
Otras metodologías usan la catálisis cooperativa de metales de transición; por ejemplo, Li y su grupo de investigación dieron a conocer en 2016 la activación del enlace *C-H* catalizada por Cu(II) y Co(III) de ésteres de imidato (**115**) y su subsecuente acoplamiento con diversos antranilos (**114**), para obtener 1*H*-indazoles (**108**) en ausencia de oxidantes metálicos. En esta metodología, el antranilo actúa tanto como fuente de nitrógeno como oxidante orgánico y el Cu resulta ser clave en la formación del enlace *N-N* (Esquema 19-a) [41]. El mismo autor describió la síntesis de 1*H*-indazoles (**120**) usando como materia prima iminas (**118**) y nitrosobencenos (**119**), así como Rh y Cu para catalizar la activación del enlace *C-H* y generar los enlaces *C-N* y *N-N* bajo condiciones redox neutras. Este proceso es muy eficiente, y tolera un amplio rango de grupos funcionales (Esquema 19-b) [42].

[39] Q. Wu, Y. Zhang, S. Cui, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1350-1353.

[40] C. Chen, G. Tang, F. He, Z. Wang, H. Jing, R. Faessler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 7, 1690-1693.

[41] L. Li, H. Wang, S. Yu, X. Yang, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3662-3665.

[42] Q. Wang, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 9, 2102-2105.



**Esquema 19.** Metodologías para la formación del enlace *N-N* en derivados de indazol catalizada por Cu, Co y Rh: a) X. Li et al 2016. b) X. Li et al 2016.

#### 1.1.3.4.3. Construcción de derivados de triazol

La formación del enlace *N-N* puede usarse para generar esqueletos de 1,2,3-triazoles siendo una opción a la química click tradicional para obtener estos compuestos. También es posible su aplicación en otro tipo de isómeros.

##### 1.1.3.4.3.1. Uso de agentes halogenantes

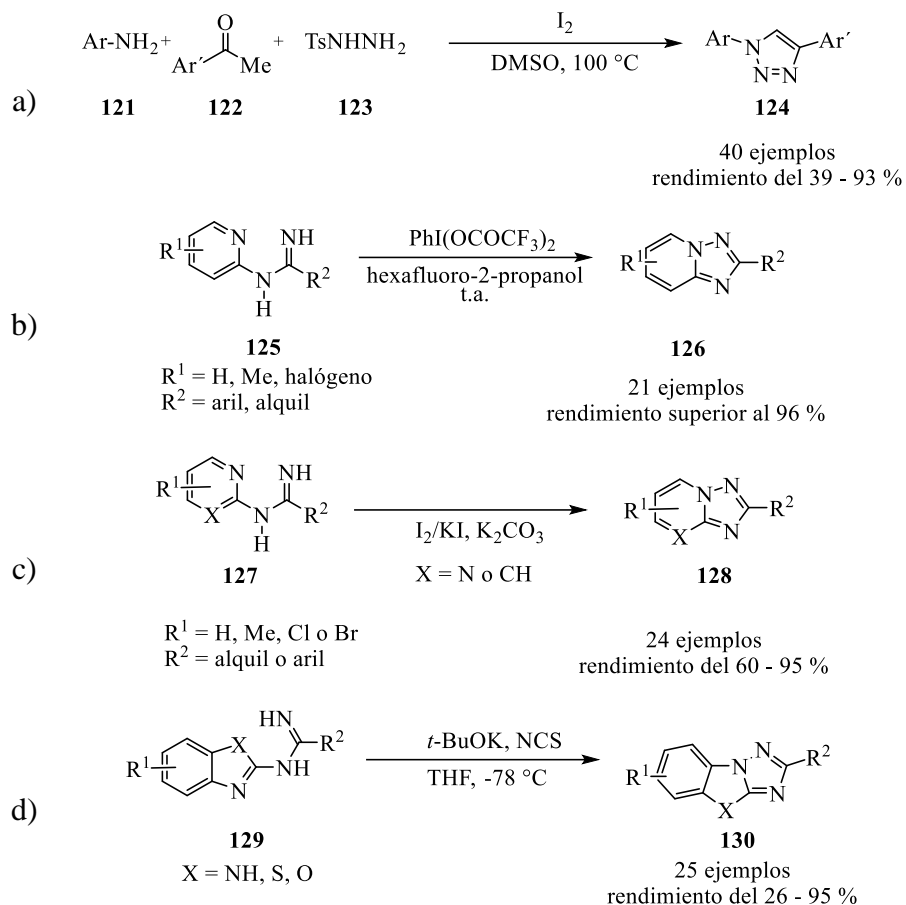
En algunas estrategias sintéticas libres de metales se utilizan agentes halogenantes para introducir buenos grupos salientes. Zhang y colabores reportaron un método de síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos (**124**) a partir de una anilina (**121**), metil aril cetona (**122**) y *N*-tosilhidrazina (**123**). La síntesis procede con control regioselectivo completo para la formación espontánea de enlaces *C-N* y *N-N* (Esquema 20-a) [43]. Yu y colaboradores desarrollaron un método para la síntesis de 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]piridinas (**126**) a través de oxidación intramolecular directa de un *N*-arilamidinas (**125**) usando un compuesto de yodo hipervalente (PIFA), generando el enlace *N-N* en esta ciclación (Esquema 20-b) [44]. Por otro lado, Du y colaboradores demostraron la formación del enlace *N-N* mediado por el sistema oxidante  $I_2/KI$ , a partir de *N*-aril amidinas (**127**), aplicando la metodología para la síntesis de varios 1,2,4-triazolo [1,5-*a*] piridinas y otros 1,2,4-triazoles fusionados (**128**) (Esquema 20-c) [45]. Recientemente, Lei y su grupo desarrollaron un método para la

[43] Z. Chen, Q. Yan, Z. Liu, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1-6.

[44] Z. Zheng, S. Ma, L. Tang, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4687-4693.

[45] L. Song, X. Tian, Z. Lv, E. Li, J. Wu, Y. Liu, W. Yu, J. Chang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7219-7225.

formación del enlace *N-N* libre de metales de transición para preparar varios [1,2,4]triazolo[1,5-a]benzazoles (**130**) usando *N*-clorosuccinimida (NCS) como oxidante (Esquema 20-d) [46].



**Esquema 20.** Metodologías para la formación del enlace *N-N* en derivados de triazol con agentes halogenantes: a) Y. Zhang *et al.*, **2014**. b) W. Yu *et al.*, **2015**. c) Y. Du *et al.*, **2014**. d) X. Lei *et al.*, **2016**.

#### 1.1.3.4.3.2. Uso de metales de transición

Típicamente, la formación del enlace *N-N* se ha logrado mediante la catálisis con Cu(I) o Cu(II).

Ueda y Nagasawa reportaron la síntesis en un solo paso de 1,2,4-triazoles (**133**), a partir de 2-aminopiridinas (**131**) y nitrilos aromáticos (**132**), y los catalizadores de Cu(I)/O<sub>2</sub>,

[46] E. Shang, J. Zhang, J. Bai, Z. Wang, X. Li, B. Zhu, X. Lei, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7028-7031.

combinados con ZnI<sub>2</sub> como sistema oxidante, para generar el enlace *N-N* y *N-C* (Esquema 21-a) [47]. Punniyamurthy describió el uso de una oxidación aerobia para la síntesis de 1,3,5-triaril-1,2,4-triazoles (**136**) y 2,4,5-triaril-1,2,3-triazoles (**137**) a partir de bisarilhidrazonas (**134** y **135**) como precursores comunes mediante la funcionalización en cascada del enlace *C-H* logrando la formación de enlaces *C-C*, *N-N* y *C-N* bajo condiciones de reacción moderadas (Esquema 21-b) [48]. Zhang y colaboradores reportaron la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos (**140**) con una alta regioselectividad, mediada por catálisis con Cu, a partir de *N*-tosilhidrazonas (**138**) y anilinas (**139**) en presencia de ácido píválico (PivOH). Esta síntesis implica la activación del enlace *C-H* y la formación espontánea de los enlaces *C-N* y *N-N*; sin embargo, esta metodología quedó limitada a aminas aromáticas debido a que las aminas alifáticas son prácticamente inactivas en las condiciones probadas (Esquema 21-c) [49]. Estudios posteriores de este grupo de investigación demostraron que al emplear glicina acetilada (Ac-Gly-OH) se logran obtener 1,5-dialquil-4-aryl-1,2,3-triazoles (**144**) y 1,4-dialquil-5-aryl-1,2,3-triazoles (**145**) usando diferentes *N*-tosilhidrazonas (**142** y **143**) y alquilaminas (**141**). Esto permitió que la metodología se ampliara a la síntesis de triazoles a partir de no sólo aminas aromáticas, sino que también aminas alifáticas (Esquema 21-d) [50]. La catálisis con Cu para formar el enlace *N-N* ha mostrado ser aplicable, inclusive para sintetizar heterociclos con anillos fusionados. Nagasawa y colaboradores reportaron la síntesis de [1, 2, 3]-triazolo-[1, 5-a]-piridinas (**147**); el método implica como primer paso la formación de una hidrazona, a partir de la cetopiridina (**146**) e hidrazina, seguida de una oxidación con oxígeno atmosférico. En esta reacción el uso de acetato de etilo como solvente promueve drásticamente la formación del enlace *N-N* (Esquema 21 -e) [51].

---

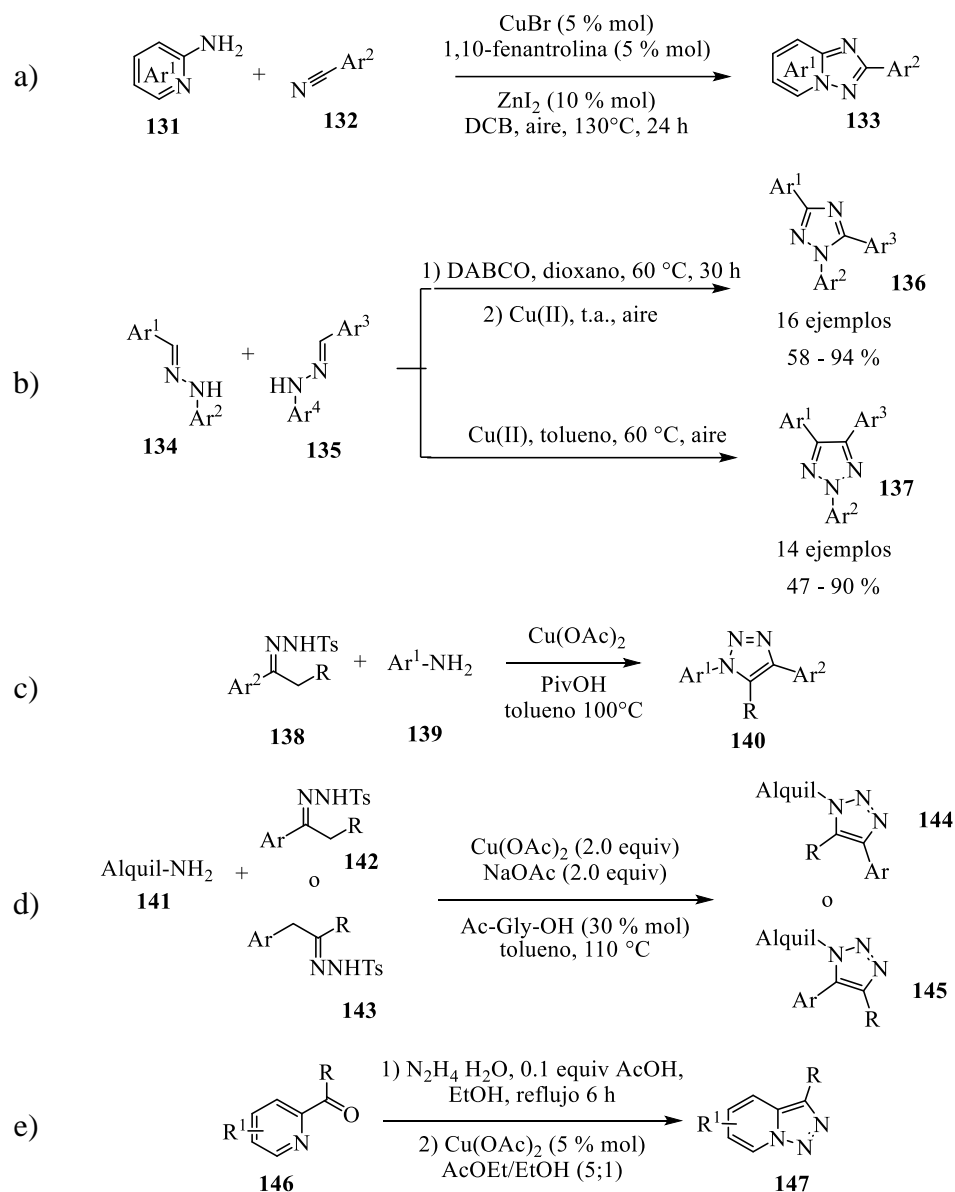
[47] S. Ueda, H. Nagasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080-15081.

[48] M. Guru, T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5063-5073.

[49] Z. Chen, Q. Yan, Z. Liu, Y. Xu, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13324-13328.

[50] Z. Chen, Q. Yan, H. Yi, Z. Liu, A. Lei, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13692-13697.

[51] T. Hirayama, S. Ueda, T. Okada, N. Tsurue, K. Okuda, H. Nagasawa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4156-4162.



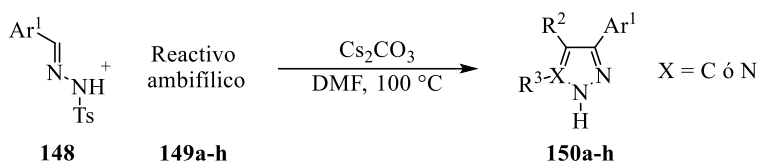
**Esquema 21.** Metodologías para la formación del enlace *N-N* en derivados de triazol catalizada por Cu: a) H. Nagasawa *et al.*, **2009**. b) T. Punniyamurthy *et al.*, **2012**. c) Y. Zhang *et al.*, **2013**. d) Y. Zhang *et al.*, **2014** e) H. Nagasawa *et al.*, **2014**.

#### 1.1.3.4.3.3. Reacciones ambifílicas

En trabajos recientes se ha reportado la síntesis de varios 1,2,3-triazoles (**150a-c**) y pirazoles (**150d-h**) polisustituidos, al formar enlaces *C-N* y *N-N*, a partir de *N*-tosilhidrazonas (**148**) y una amplia variedad de reactivos ambifílicos (**149**). El uso de una segunda *N*-tosilhidrazona



(**149a**) permite generar 1,2,3-triazoles (**150a**) simétricos o asimétricos. La reacción se lleva a cabo en ausencia de metales de transición, azidas y reactivos oxidantes (Esquema 22) [52].



Reactivo ambifílico	Producto	Reactivo ambifílico	Producto	Reactivo ambifílico	Producto
<b>149a</b>	<b>150a</b>	<b>149d</b>	<b>150d</b>	<b>149g</b>	<b>150g</b>
<b>149b</b>	<b>150b</b>	<b>149e</b>	<b>150e</b>	<b>149h</b>	<b>150h</b>
<b>149c</b>	<b>150c</b>	<b>149f</b>	<b>150f</b>		

**Esquema 22.** Formación del enlace *N-N* usando reactivos ambifílicos.

De manera general, se puede concluir que la formación del enlace *N-N* tiene una amplia aplicación en la obtención de compuestos nitrogenados, principalmente compuestos heterocíclicos, a partir de una amplia variedad de sustratos. Para lograr este objetivo se hace uso de metales de transición, donde destaca el Cu. En algunos casos, el objetivo se consiguió mediante la formación de compuestos halonitrogenados, o análogos con un buen grupo saliente, por lo que esta estrategia de síntesis representa un área de oportunidad atractiva como nueva ruta de formación de enlaces *N-N*.

[52] S. Panda, P. Maity, D. Manna, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1534-1537.

## Planteamiento del problema

En las últimas décadas, se ha identificado que varios productos naturales contienen uno o más ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos (**1**) en su estructura y fungen como análogos de aminoácidos no naturales, bloques de construcción para péptidomiméticos, e intermediarios y auxiliares en muchas síntesis. Asimismo, varios de estos compuestos son productos farmacéuticos interesantes. [53]

Además de los ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos, se han descrito más de 200 productos naturales que contienen el enlace  $N-N$  con actividad biológica. Estos productos naturales contienen una amplia variedad de grupos funcionales en su estructura tales como diazoxi, nitrosoaminas, nitrosohidroxilaminas, diazo compuestos, hidrazinas, hidrazonas, azinas, pirazoles e indazoles, piridazinas, cinnolinas, triazoles y triazinas. Su origen puede ser marino o terrestre, además de que ejercen una amplia variedad de funciones biológicas como antibiótico, antibacterial, antifúngico, antitumoral, antineoplásico, citotóxico, antiviral, nematicida, antioxidante, analgésico y compuestos con actividad de antifertilidad [54]. Aquí radica el valor de la formación del enlace  $N-N$  y el descubrimiento de métodos sintéticos eficientes para el estudio de compuestos que contienen este enlace.

La importancia de las reacciones descritas en la introducción, radica en la capacidad para ofrecer una estrategia eficiente y rápida de formación de heterociclos aromáticos y no aromáticos de gran valor. En general, los protocolos mencionados con anterioridad, se pueden realizar convenientemente en condiciones moderadas utilizando materias primas accesibles y catalizadores económicos. Los avances recientes que implican la ciclación catalizada por cobre son una estrategia extremadamente poderosa. Cualquier otro desarrollo que no implique usar cobre será novedoso [55]. Es por esto que el desarrollo de una metodología eficiente para generar el enlace  $N-N$  usando como modelo la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos cobra gran importancia.

---

[53] L. Blair, J. Sperry, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 794-812.

[54] W. Maison, C. Küchenthal, *Synthesis* **2010**, 2010, 719-740.

[55] Q. Guo, Z. Lu, *Synthesis* **2017**, 49, 3835-3847.

## Hipótesis

La formación del enlace *N-N* puede darse espontáneamente a través de una reacción  $S_N2$  usando como intermediario un compuesto que contenga enlace *N*-halógeno. Esta estrategia puede aplicarse para la obtención de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos partiendo de  $\alpha$ -amino ácidos funcionalizados en la cadena lateral con grupos amino.

## Objetivos

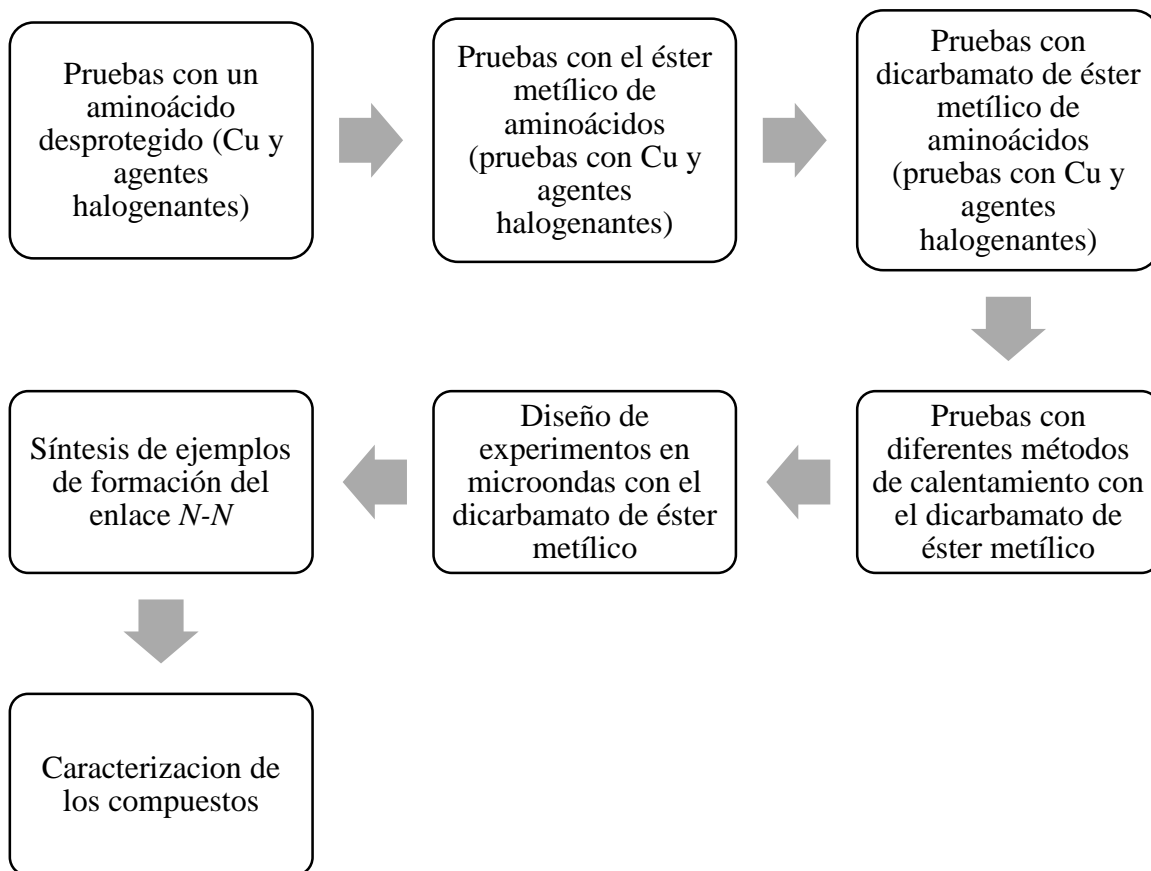
### 1.2 General

Desarrollar una metodología de síntesis para la obtención de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos de manera enantiopura usando la formación de enlace *N-N* como paso clave en la reacción de ciclación.

#### 1.2.1 Particulares

- Emplear compuestos *N*-halogenados como intermediarios clave para la formación del enlace *N-N* a partir de nitrógenos con hibridación  $sp^3$ .
- Utilizar la metodología desarrollada para la obtención de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos de 6 y 7 miembros de manera enantiopura.

## Metodología

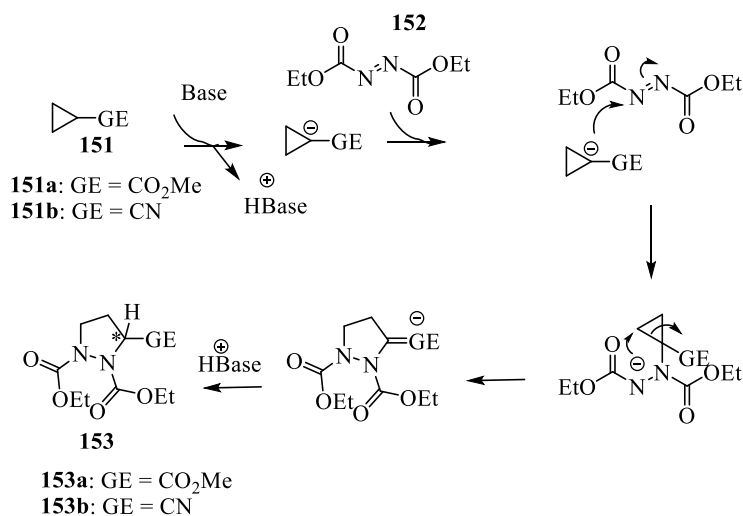


## Resultados y discusión

En esta sección se abordará el desarrollo experimental que se utilizó para llevar a cabo la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos de manera enantiopura, haciendo pruebas con  $\alpha$ -aminoácidos sin protección, con el éster del aminoácido y con ésteres de aminoácidos protegidos en el grupo amino de la posición  $\alpha$  y de la cadena lateral. En todas las reacciones, el paso clave es la formación del enlace *N-N*. Las estructuras de los intermediarios y productos fueron elucidadas por técnicas espectroscópicas y espectrométricas de uso común en química orgánica.

### 1.3 Estrategia para sintetizar el anillo de 5 miembros usando un proceso de adición/ciclación 4-*exo*-tet.

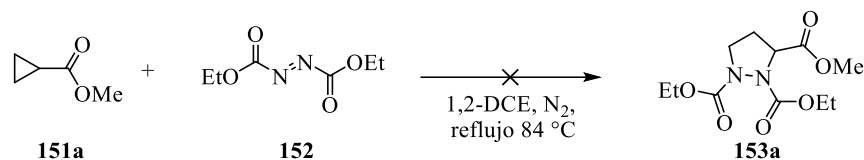
Como estrategia general se planteó el uso de un proceso de adición/ciclación 4-*exo*-tet [56] donde el carbanión de un ciclopropilo activado con un grupo carbonilo o nitró (151a-b) reacciona con el aza-dicarbonato de dietilo (DEAD, 152) como una fuente de nitrógeno. La desventaja de esta estrategia es que no hay estereocontrol del proceso. Por lo tanto el producto 153 es racémico (Esquema 23).



Esquema 23. Estrategia general para la formación del derivado de la aza-prolina 142a-b.

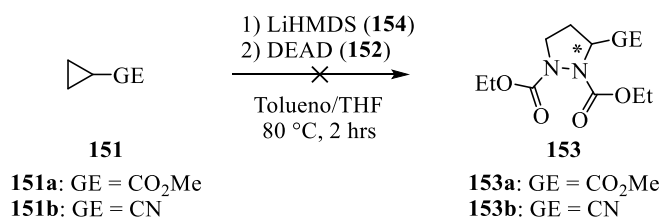
[56] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

Como primer intento, se llevó a cabo la reacción en ausencia de base entre el ciclopropanocarboxilato de metilo **151a** y el DEAD (**152**) en DCE a su temperatura de reflujo; sin embargo, no se observó algún avance en la reacción después de 48 h (Esquema 24).



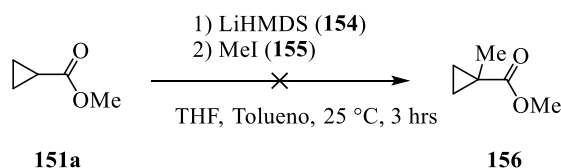
**Esquema 24.** Reacción de adición ciclación en ausencia de base.

Posteriormente, se evaluó la reacción entre el carbanión generado de la reacción del ciclopropanocarboxilato de metilo (**151a**) ó el ciclopropilcarbonitrilo (**151b**) con LiHMDS (**154**) en THF/tolueno como solventes. Posterior a esto, se le adicionó DEAD (**152**), pero nuevamente la reacción no se llevó a cabo, y solo se obtuvo la hidracina como producto de reducción del DEAD (Esquema 25).



**Esquema 25.** Reacción de adición/ciclación en presencia de base.

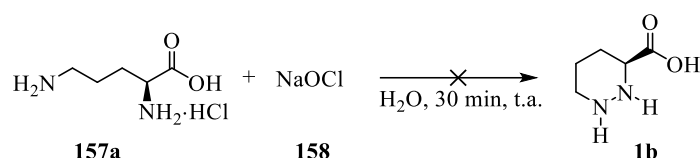
Bajo sospecha de que la base que se estaba utilizando no fuera lo suficientemente fuerte para abstraer el hidrógeno deseado, se realizó una reacción de metilación de la posición  $\alpha$  al carbonilo con yodometano (**155**); desafortunadamente no se logró obtener el producto **156**, concluyendo que la base utilizada no era la adecuada para llevar a cabo esta estrategia (Esquema 26).



**Esquema 26.** Experimento para demostrar la formación del carbanión del ciclopropilo **151a**.

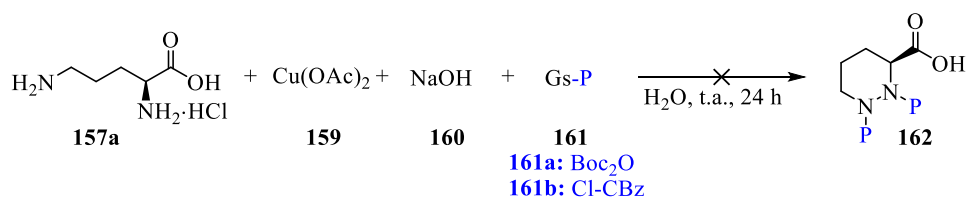
## 1.4 Pruebas con el aminoácido desprotegido 157a

Como modelo para la formación del enlace *N-N* se exploró la síntesis del ácido piperázico (**1b**), principalmente debido a la disponibilidad de ambos enantiómeros de su precursor lineal: la ornitina. Se hizo reaccionar el clorhidrato de la L-ornitina (**157a**) con hipoclorito de sodio acuoso comercial al 5 % (**147**) utilizando una proporción de 0.5, 1.0 y 1.5 equivalentes. En este experimento, se obtuvieron diversos productos de degradación aromáticos no identificados, probablemente debido a que el tratamiento de  $\alpha$ -aminoácidos libres con agentes oxidantes conducen a la degradación de Strecker, la cual genera compuestos como aldehídos, CO<sub>2</sub>, amoníaco y agua (Esquema 27) [57].



**Esquema 27.** Reacción de la L-ornitina con hipoclorito de sodio.

Otra propuesta para la formación del enlace *N-N* fue el uso de sales de Cu(II), específicamente con acetato de Cu(II) (**159**). Una vez formado el ácido  $\alpha$ -hidrazino carboxílico cíclico **1b**, se formarían los carbamatos correspondientes con pirocarbonato de diterbutilo (**161a**) o cloroformiato de bencilo (**161b**), para dar el ácido protegido **162**; sin embargo, esta ruta tampoco fue exitosa, posiblemente por la formación de complejos de Cu difíciles de aislar (Esquema 28).



**Esquema 28.** Prueba de ciclación con ornitina y Cu(II).

Por la dificultad de manipulación, aislamiento y caracterización de los productos, se decidió abandonar esta ruta sintética y proteger el ácido carboxílico como su éster metílico.

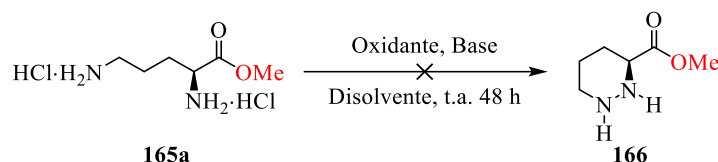
[57] A. Schonberg, R. Moubacher, *Chem Rev.* **1952**, *50*, 261-277.





Por la accesibilidad de la materia prima, se decidió trabajar con el diclorhidrato del éster metílico de la L-ornitina (**165a**) para los experimentos posteriores. Se sometió dicho éster a diferentes condiciones de reacción con agentes halogenantes, con el objetivo de formar una haloamina como intermediario y mediante una sustitución nucleofílica por parte del segundo grupo amino, llevar a cabo la ciclación al formar el enlace *N-N* y obtener el compuesto **166** (Tabla 3).

**Tabla 3.** Diclorhidrato de la L-ornitina sometido a diferentes condiciones oxidantes.



Entrada	Oxidante (1.2 equiv)	Base (1.2 equiv)	Disolvente*	Temperatura <sup>#</sup>	Tiempo
1		-		t.a.	1 h
2	NaOCl	-	H <sub>2</sub> O	t.a.	1 h
3		-		110 °C	1 h
4	Ca(OCl) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	t.a.	4 h
5	<i>t</i> -BuOCl	-	MeCN	50 °C (Microondas) <sup>##</sup>	1 h
6		NaHCO <sub>3</sub>	DCM:H <sub>2</sub> O (1:1)	t.a.	3 h
7	NCS	NaHCO <sub>3</sub>	Tolueno:H <sub>2</sub> O (1:1)	t.a.	2 h
8		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	t.a.	2 h
9		Buffer**	H <sub>2</sub> O	t.a.	2 h
10	NBS	Buffer**	H <sub>2</sub> O:THF (1:1)	t.a.	30 min

\*La cantidad de disolvente usado se ajustó para que la concentración del compuesto **165a** fuera 0.1 M.

\*\* Buffer de Carbonatos pH 10 (1.0 M)

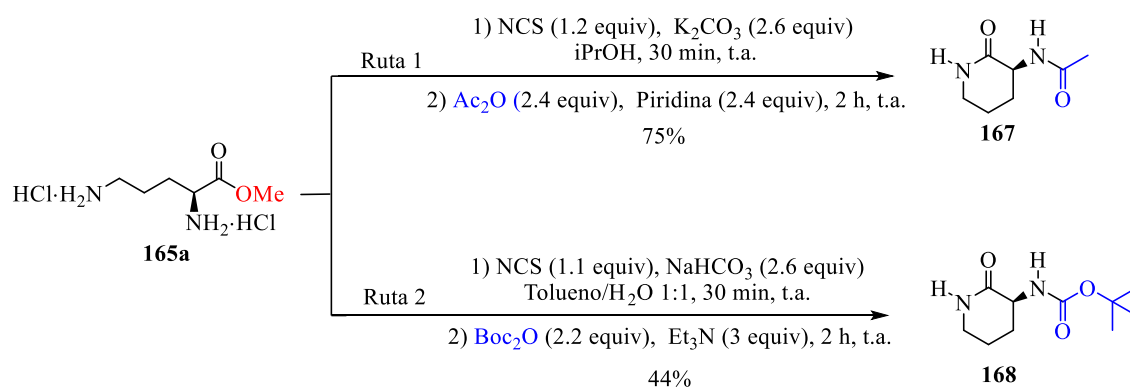
# Temperatura bajo calentamiento convencional, excepto en la entrada 5.

## Condiciones del Microondas: 2 ciclos de 30 min, 50 W, 50 °C.

Como se puede observar en la Tabla 3, la formación del enlace *N-N* no fue posible bajo las condiciones estudiadas, empleando el éster del aminoácido **165a**, independientemente del agente halogenante, base, disolvente, sistemas de dos fases (entradas 6, 7 y 10) o temperatura.

En el caso de la ausencia de base (Entradas 1, 2, 3 y 5), el que no se formara el producto deseado posiblemente se debe a la generación de productos de degradación de Strecker, ya que los dos grupos amino desprotegidos pueden ser un punto de inicio para esta reacción.

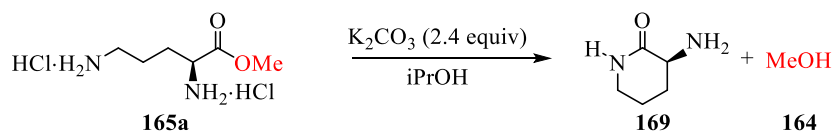
Otra de las posibles explicaciones de que la reacción no procediera de acuerdo a lo esperado, puede deberse a la inestabilidad del éster del ácido piperázico, tal como lo observaron Hannachi y su grupo de investigación [18]. En nuestro caso, esperaríamos que con ambos grupos amino desprotegidos el compuesto fuera aún más inestable. Para solucionar este problema, se propuso en la metodología la protección de los grupos amino una vez formado el producto deseado. Como primer experimento se colocó a reaccionar el éster de la L-ornitina (**165a**) en presencia de NCS y  $K_2CO_3$  suspendidos en Isopropanol, una vez consumido el éster se adicionó  $Ac_2O$  y piridina, después de 2 h se pudo aislar la  $\alpha$ -aminolactama acetilada **167** y ningún derivado de ácido  $\alpha$ -hidrazino carboxílico cíclico (Ruta 1, Esquema 29). Como segundo intento, se colocó el éster **165a** en presencia de NCS y  $NaHCO_3$  en un sistema de dos fases de Tolueno/ $H_2O$ , y como segundo paso se adicionó  $Boc_2O$  y  $Et_3N$ . Trascurridas 2 h, se pudo aislar la  $\alpha$ -aminolactama **168** y nuevamente no se aisló ningún derivado de ácido  $\alpha$ -hidrazino carboxílico cíclico (Ruta 2, Esquema 29).



**Esquema 29.** Formación de  $\alpha$ -aminolactamas protegidas a partir del diclorhidrato del éster de aminoácido **165a**.

Para determinar las posibles causas de los resultados anteriores, se probó una reacción en ausencia del agente halogenante, observando la formación de la lactama **169** (seguimiento por CCF). Se confirmó que cuando se trata el diclorhidrato del éster **165a** con base, se liberan las aminas en posición  $\alpha$  y  $\delta$ , de las cuales, la amina de la posición  $\delta$  es la que realiza una

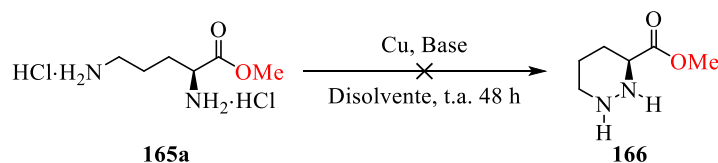
ciclación intramolecular formando la  $\alpha$ -aminolactama por la pérdida de metanol (Esquema 30).



**Esquema 30.** Formación de la lactama **169** con un tratamiento básico a partir del diclorhidrato del éster de la L-ornitina **165a**.

Debido a que se presentan dos reacciones en competencia bajo las condiciones estudiadas, la formación del enlace *N-N* no fue posible con el éster del aminoácido, independientemente del agente halogenante, uso de base, solvente o temperatura, por lo que se trabajó con sales de Cu como alternativa. Desafortunadamente estas condiciones tampoco no fueron adecuadas (Tabla 4).

**Tabla 4.** Reacción del diclorhidrato del éster de la L-ornitina con Cu.

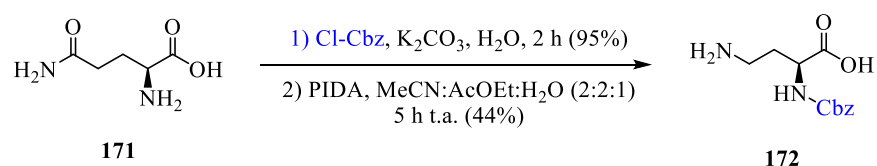


Entrada	Cu (1.2 equiv)	Base (1.4 equiv)	Disolvente
1	CuSO <sub>4</sub>	-	H <sub>2</sub> O
2	CuI	Et <sub>3</sub> N	THF

Por otro lado, se exploró la posibilidad de formar el enlace *N-N* cuando se tiene un aminoácido  $\alpha$ -*N*-Protegido usando como materia prima el producto de degradación de Hofmann (**172**) de la glutamina protegida. Para su obtención, como primer paso se protegió la L-glutamina (**171**) de acuerdo a la metodología descrita en la literatura [58], donde se colocó a reaccionar L-glutamina con cloroformiato de bencilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en medio acuoso,

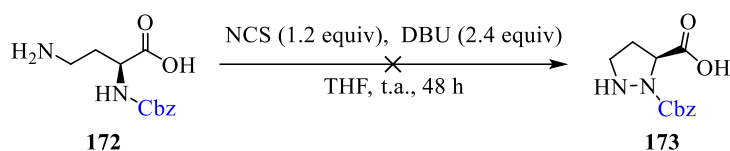
[58] Hefei Medical Industry Pharmaceutical Co., Ltd., Preparation Method Of Lenalidomide Intermediate, 2013, CN103242215A.

seguido de una adaptación a la degradación de Hofmann de la asparagina [59]. Esto permitió obtener la L-glutamina protegida con un 95% de rendimiento. Para la degradación de Hofmann, se hizo reaccionar la L-glutamina protegida con PIDA en una mezcla de MeCN, AcOEt y H<sub>2</sub>O obteniendo el producto de degradación **172** en un 44% de rendimiento (Esquema 31).



**Esquema 31.** Obtención del producto de degradación de Hofmann (**172**) de la L-glutamina protegida.

Una vez obtenido el producto **172**, éste se sometió a una prueba de formación del enlace *N-N* mediante reacción con *N*-clorosuccinimida (NCS) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a t.a. Sin embargo, después de 48 h se obtuvieron múltiples productos difíciles de aislar e identificar (Esquema 32).



**Esquema 32.** Experimento de formación del enlace *N-N* a partir del aminoácido protegido **172**.

De acuerdo a la evidencia experimental, los aminoácidos no protegidos (ya sea en el ácido carboxílico o en el grupo amino) no son sustratos adecuados para la formación del enlace *N-N*. Por esta razón, se decidió usar los ésteres de aminoácidos como los dicarbamatos correspondientes.

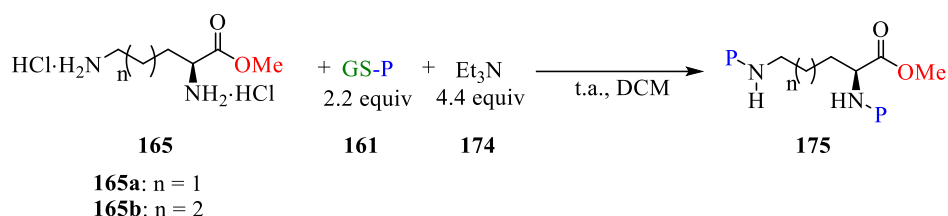
[59] L. Zhang, G. Kauffman, J. Pesti, J. Yin, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6918-6920.

## 1.6 Experimentos con dicarbamatos de ésteres de aminoácidos

### 1.6.1 Síntesis de ésteres de aminoácidos diprottegidos

En primer término, se decidió estudiar la protección de los clorhidratos del éster metílico de la L-ornitina **165a** (entradas 1-4) y lisina **165b** (entradas 5-8). La protección se llevó a cabo con una suspensión del diclorhidrato del éster en DCM, seguido de la adición del cloroformiato correspondiente o del pirocarbonato de di-*t*-butilo, y la adición lenta de Et<sub>3</sub>N condujo a los correspondientes ésteres diprottegidos **175a-h** (Tabla 5).

**Tabla 5.** Formación de carbamatos de éster de aminoácido.

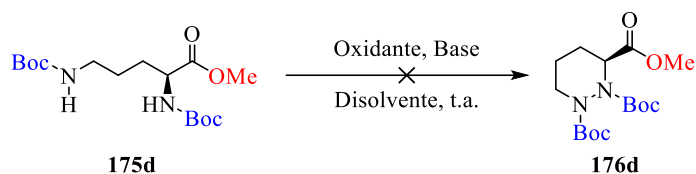


Entrada	n	GS-P*	Tiempo	Producto	Rendimiento (%)
1	1		12 h	<b>175a</b>	60
2			48 h	<b>175b</b>	23
3			48 h	<b>175c</b>	6
4			12 h	<b>175d</b>	96
5	2		24 h	<b>175e</b>	3
6			24 h	<b>175f</b>	10
7			12 h	<b>175g</b>	4
8			12 h	<b>175h</b>	52

\* Gs = Grupo saliente; P = Grupo protector

Todas las reacciones de protección se llevaron a cabo exitosamente, pero en general, las mejores condiciones resultaron usando pirocarbonato de diterbutilo (entradas 4 y 8, Tabla 5). Una de las razones del bajo rendimiento cuando se usan otros grupos protectores puede ser la formación no deseada de la lactama correspondiente. Por esta razón, se decidió trabajar con el compuesto **175d** para llevar a cabo los experimentos descritos en la Tabla 6.

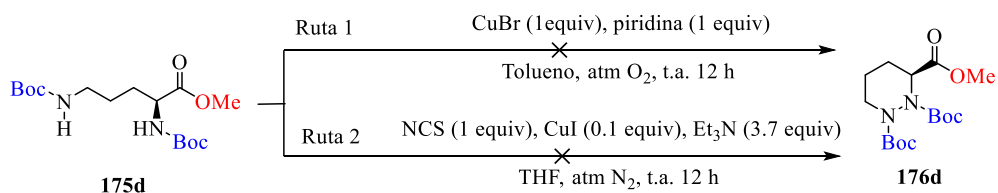
**Tabla 6.** Experimentos de ciclación del dicarbonato **175d** sometido a diferentes agentes oxidantes.



Entrada	Oxidante (2 equiv)	Base (2.4 equiv)	Disolvente*	Temperatura	Tiempo
1	NaOCl	-	H <sub>2</sub> O/DCM (1:1)	t.a.	2 h
2	<i>t</i> -BuOCl	-	MeOH	t.a.	24 h
3		-	THF	t.a.	2 h
4		-	THF	75 °C	2 h
5		-	Tolueno /H <sub>2</sub> O (1:1)	105 °C	5 h
6		Et <sub>3</sub> N	THF	t.a.	48 h
7	NCS	NaHCO <sub>3</sub>	THF	t.a.	2 h
8		NaHCO <sub>3</sub>	Tolueno/H <sub>2</sub> O (1:1)	t.a.	24 h
9		NaHCO <sub>3</sub>	Tolueno /H <sub>2</sub> O (1:1)	105 °C	5 h
10		DBU	DCM	-30 °C	2 h
11		DBU	DCM	t.a.	2 h
12	NBS	-	THF	t.a.	2 h

\*La cantidad de disolvente usado se ajustó para que la concentración del compuesto **175d** fuera 0.1 M.

De acuerdo a los resultados mostrados en la Tabla 6, la reacción de oxidación a través de la cual se formaría el enlace *N-N* no se llevó a cabo con los agentes oxidantes, bases, disolvente o temperatura evaluados, por lo que se decidió estudiar el uso de sales de Cu como alternativa para la formación de enlace *N-N* a partir del dicarbamatos **175d**. En un primer experimento se probó usar la mezcla de CuBr, piridina y atmósfera de oxígeno, para generar el producto **176d**; sin embargo, después de 12 h no se observó avance de la reacción (Ruta 1, Esquema 33). Como segundo experimento se planteó usar una combinación del agente halogenante y sal de cobre en presencia de una base, para lo cual se emplearon NCS, CuI y Et<sub>3</sub>N, no obstante, después de 12 h no se observó ningún producto de reacción (Ruta 2, Esquema 33).



### Esquema 33. Intento de ciclación del dicarbamato **175d** con sales de Cu.

Debido a que los experimentos con sales de Cu no fueron exitosos, se retomó el uso de agentes halogenantes como el *t*-BuOCl (**167**). De acuerdo a los experimentos mostrados en la Tabla 7, el uso de *t*-BuOCl (preparado de acuerdo al método de Mintz y Wallin [60]) permite la formación del enlace *N-N*. Como primer experimento se probó hacer la reacción en DCM a t.a. en ausencia de luz. Al cabo de 96 h se pudo aislar el compuesto **176d** en bajos rendimientos, y también se logró aislar el dicarbamato clorado **178d** (Entrada 1, Tabla 7). Para tratar de mejorar los rendimientos del ciclo **176d** se probó usar DBU como base; transcurridas 24 h no se observó avance en la reacción, por lo que se descartó el uso de base para los experimentos posteriores (Entrada 2, Tabla 7). Como segunda variante se probó el variar la temperatura, ya que el DCM tiene una temperatura de ebullición relativamente baja (39.6°C) se decidió cambiar este disolvente por MeCN (temperatura de ebullición 82°C). Al colocar la reacción a 65°C se logró disminuir el tiempo de reacción a 24 h y se mejoró el rendimiento del ciclo **176d** (Entrada 3, Tabla 7). También se exploró la posibilidad de realizar la reacción en un reactor de microondas, aplicando 2 ciclos de 30 min a 80°C y 100 W de potencia se logró aislar los compuestos **176d** y **178d**, y para el caso del dicarbamato clorado **178d** se mejora el rendimiento en un tiempo de reacción mucho más corto (Entrada 4, Tabla 7). Cabe destacar que ya existen metodologías que reportan la cloración de carbamatos, ya sea con ácido tricloroisocianúrico [61], *N,N'*-diclorobis(2,4,6-triclorofenil)urea [62] ó una combinación de Ca(OCl)<sub>2</sub> y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [63]. También es conocido que el *t*-BuOCl es un buen agente clorante de compuestos nitrogenados [64]. Además, se ha usado una combinación de NaI y *t*-BuOCl para formar *in situ* *t*-BuI, para generar el enlace doble *N=N* de diversas anilinas sustituidas con una amplia variedad de grupos funcionales [65, 66]; sin embargo,

---

[60] M. J. Mintz, C. Wallin. *Organic Syntheses* **1969**, 49, 9-11.

[61] L. De Luca, G. Giacomelli, G. Nieddu, *Synlett* **2005**, 2, 223-226.

[62] M. Sathe, H. Karade, M. Kaushik, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 8, 996-997.

[63] O. Larionov, S. Kozhushkov, A. de Meijere, *Synthesis* **2003**, 12, 1916-1919.

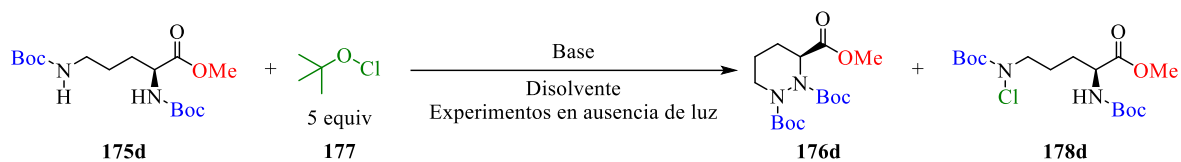
[64] H. Zimmer, L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 14, 3856-3857

[65] Y. Takeda, S. Okumura, S. Minakata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1-6.

[66] S. Okumura, C. Lin, Y. Takeda, S. Minakata, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12090-12105.

hasta donde tenemos conocimiento, esta es la primera vez que se reporta una cloración de carbamatos con *t*-BuOCl.

**Tabla 7.** Reacción del di-carbonato **175d** con *t*-BuOCl en diferentes condiciones de calentamiento.

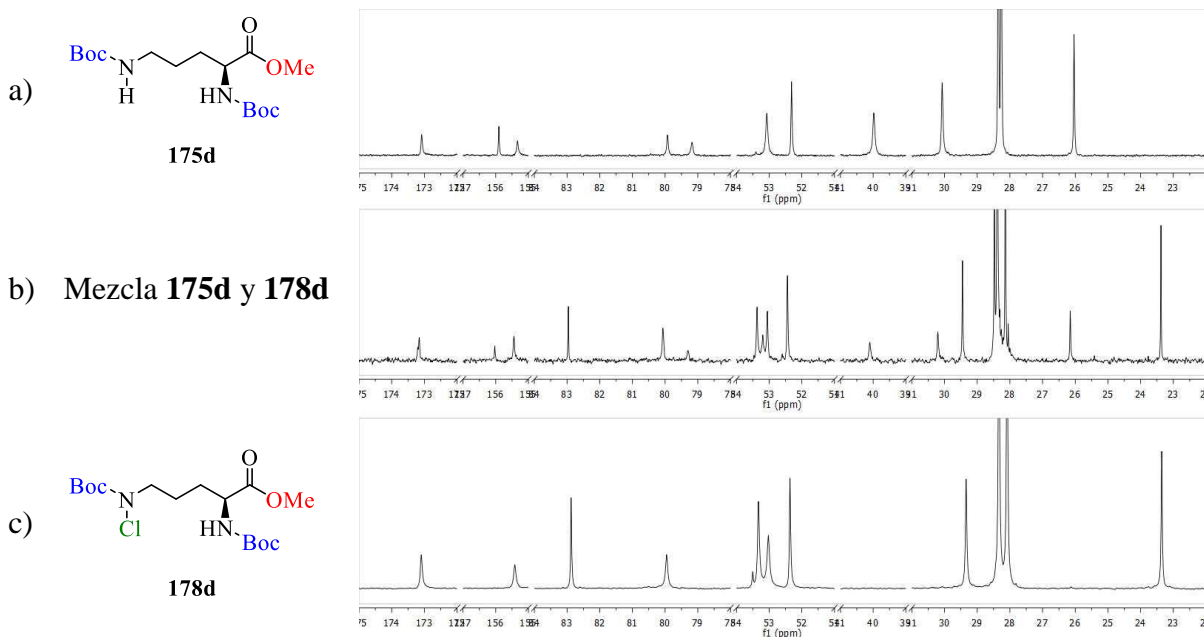


Entrada	Base (1.2 equiv)	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento <b>166d</b>	% Rendimiento <b>168d</b>
1	-	DCM	25	96	4	50
2	DBU	DCM	25	24	0	0
3	-	MeCN	65	24	12	28
4*	-	MeCN	80	1	10	57

\* Reacción en reactor de microondas: 2 ciclos, 30 min, 100 W, 80 °C.

Desafortunadamente, el carbamato clorado **178d** resultó ser inestable, evidencia de esto se obtuvo al realizar un análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$ . En la Figura 8a se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del precursor abierto **175d**; en la Figura 8c el del compuesto clorado **178d** (el experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  se realizó en menos de 12 h), y en la Figura 8b se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  resultante de un análisis del compuesto **178d** cuando se deja en solución de  $\text{CDCl}_3$  por dos semanas a t.a. Claramente se aprecia que están presentes las señales tanto del compuesto clorado **175d** y **178d**. Para tener una mejor idea de la estabilidad del cloro-carbamato **178d** se monitoreó el avance de la reacción por un análisis por CCF en solución de DCM. Después de 12 h a t.a. se observa la formación del compuesto **175d**; si el derivado clorado **178d** se almacena en refrigeración (5 °C) y sin disolvente es estable por lo menos durante 3 días en ausencia de luz. Este punto es clave al considerar las posibles aplicaciones en donde se requiera llevar a cabo una síntesis a mayor escala y se desee usar como intermediario.

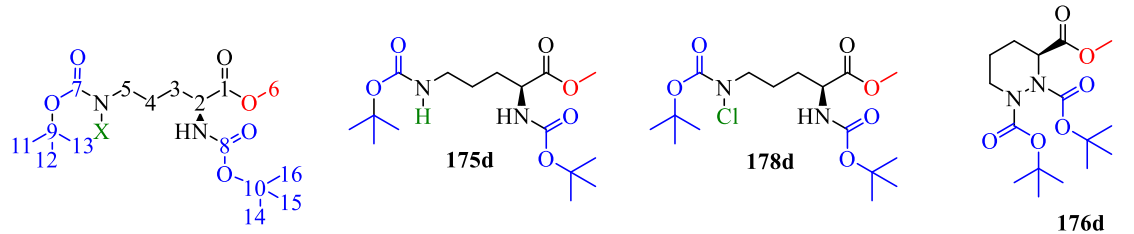




**Figura 8.** Evidencia de la descomposición de Cl-carbamato **178d** por comparativa de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  obtenidos en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz: a) Espectro de **175d**, b) Espectro de **178d** tomado después de 2 semanas a t.a. c) Espectro de **178d** tomado en menos de 12 h.

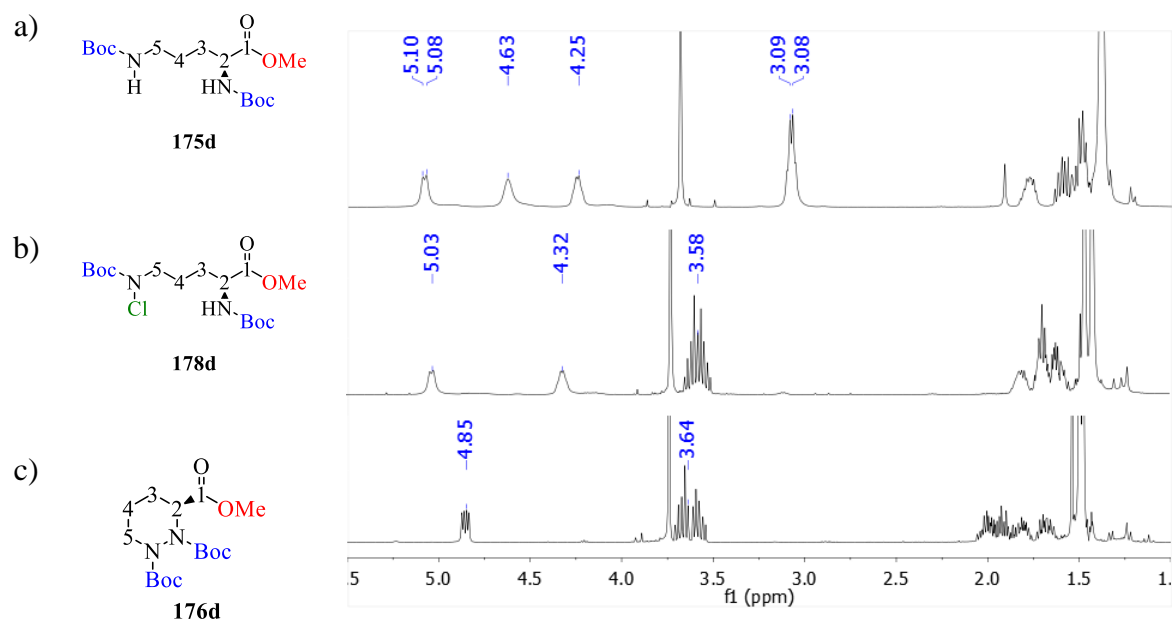
A pesar de que el derivado clorado **178d** es inestable, éste se pudo caracterizar sin problema. En la Tabla 8 se muestra una comparativa de los de los desplazamientos químicos obtenidos de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **175d**, **176d** y **178d**. Se observa que el cambio más drástico resulta ser en el carbono 5, el cual que pasa de 40.0 ppm del compuesto abierto **175d** a 52.4 ppm del carbamato clorado **178d**, y una vez que se lleva a cabo la ciclación, el cambio también se hace notar en el desplazamiento del carbono quiral (2) que pasa de 53.1 ppm del compuesto abierto **175d** a 62.3 ppm del compuesto ciclado **176d**.

**Tabla 8.** Comparativa del desplazamiento químico  $\delta$  (ppm) de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  obtenidos en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz entre los compuestos **175d**, **178d** y **176d**.



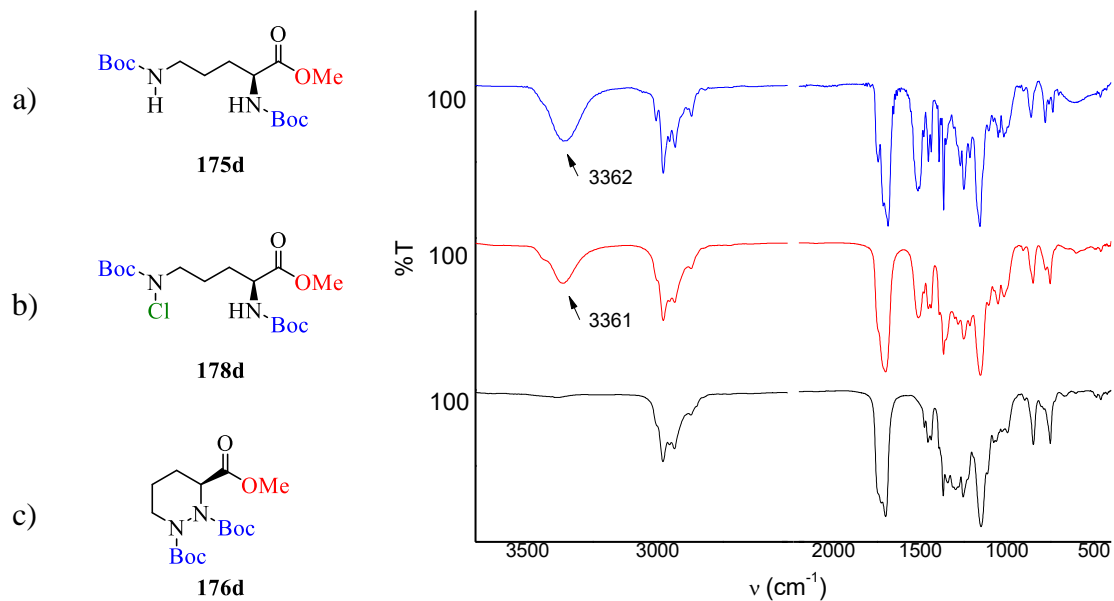
	X = H	X = Cl	X = N
Átomo	$\delta$ en RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ en RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ en RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)
1	173.1	173.1	169.9
2	53.1	53.3	62.3
3	30.1	29.3	25.2
4	26.0	23.4	23.5
5	40.0	52.4	52.4
6	52.3	53.0	52.9
7	155.3	155.4	154.6
8	155.9	154.8	155.0
9	79.2	82.9	82.7
10	79.9	80.0	83.6
11, 12, 13	28.3	28.1	27.8
14, 15, 16	28.4	28.3	27.9

Para hacer más gráfica la formación del enlace *N-N*, en la Figura 9 se hace una comparativa entre los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **175d**, **176d** y **178d**. Partiendo del compuesto abierto **175d**, se pueden observar las señales correspondientes a los *NH* de los carbamatos en 5.9 y 4.63 ppm, de los nitrógenos en posición *C2* y *C5* respectivamente, y el hidrógeno de la posición *C2* en 4.25 ppm (Figura 9-a). Una vez que el compuesto **175d** se clora, ya no se observa la señal simple en 4.63 ppm del *NH* de la posición *C5* y aún se pueden apreciar la señal del *NH* de la posición *C2* ahora en 5.03 ppm, así mismo, se observa un desplazamiento en la señal del hidrógeno de la posición *C2* ahora en 4.32 ppm y se aprecia mejor la multiplicidad de los metilenos de la posición *C4* a 3.58 ppm (Figura 9-b). Una vez que se forma el ciclo **176d** ya no se observa la señal en 5.03 ppm del *NH* de la posición *C2* del compuesto clorado **178d**, además se aprecia mejor el doble de dobles del hidrógeno en *C2* a 4.85 ppm, así como la multiplicidad del metileno de la posición *C4* a 3.64 ppm (Figura 9-c), lo cual es una característica de un sistema más rígido como un ciclo.



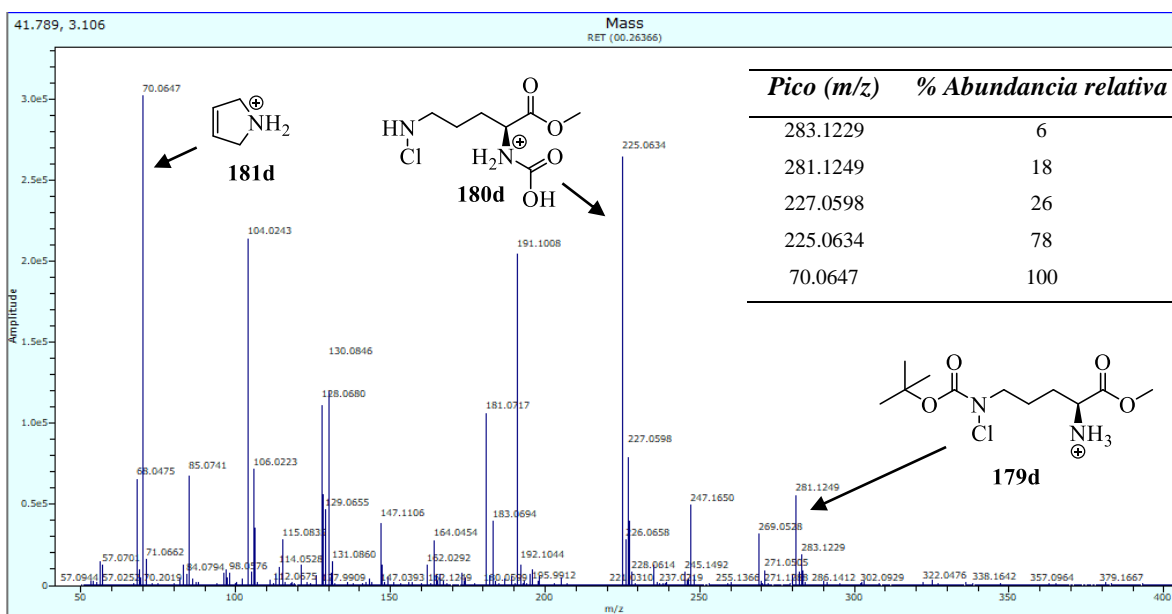
**Figura 9.** Comparativa de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos obtenidos en  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz: a) **175d**, b) **178d** c) **176d**.

Otra manera en la que se puede evidenciar la formación del ciclo es por espectrofotometría IR, en donde se observó una señal a  $3362\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento  $N-H$ , la cual es más intensa en el compuesto abierto **175d** (Figura 10a) que en el carbamato clorado **178d** (Figura 10b). Dicha señal se pierde en el compuesto ciclado **166d** (Figura 10c).



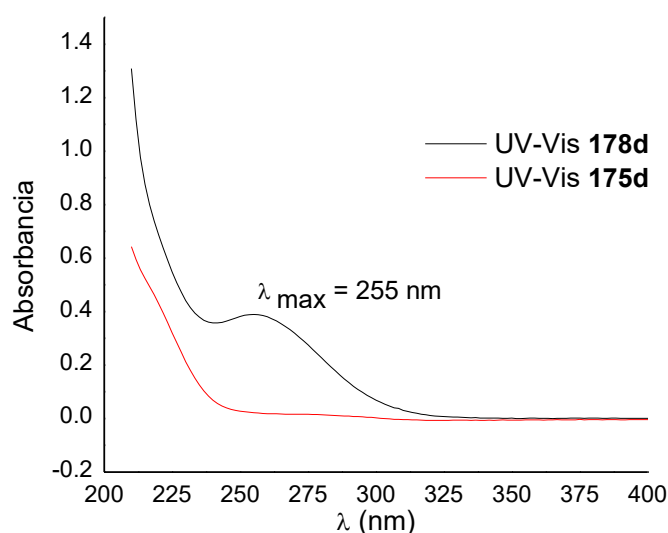
**Figura 10.** Comparativa FT-IR en la formación de enlace  $N-N$  y  $N-Cl$ : a) Compuesto **165d**, b) Compuesto **178d**, c) Compuesto **176d**.

En cuanto a la formación del compuesto clorado **178d**, En la Figura 11 se muestra el análisis por espectrometría de masas de éste, así como las relaciones  $m/z$  de algunos fragmentos y su abundancia relativa. En primer lugar, observamos que el pico base corresponde a una relación  $m/z = 70.0647$ ; donde se propone que la estructura probable para esta señal sea la **181d**. También se aprecian dos fragmentos de relación  $m/z = 281.1249$  y  $283.1229$  respectivamente, éstos guardan una relación en abundancia relativa de 3:1, en base a esto se propone que la estructura correspondiente contenga un cloro y corresponden a la pérdida de un grupo *t*-butoxicarbonil de la estructura **178d**, por lo que se propuso que la estructura **179d** sea correspondiente a estos fragmentos. Otros fragmentos importantes en la elucidación de la estructura son los que corresponden a una relación  $m/z = 255.0634$  y  $227.0598$  con una relación en abundancia relativa de 3:1. Nuevamente, se propone que la estructura contenga un cloro y corresponden a la pérdida de un grupo *t*-butoxicarbonilo y *tert*butilo de la estructura **178d**, por lo que se propuso la estructura **180d** para estos fragmentos. Cabe aclarar que el ión molecular  $[M+1]^+$  de relación  $m/z = 381.1775$  se alcanza a apreciar con un acercamiento en el espectro de  $1 \times 10^6$  veces, por lo que no se discute en este apartado.



**Figura 11.** Espectro de masas de alta resolución del compuesto **178d** adquirido mediante ionización química a presión atmosférica con detector de tiempo de vuelo.

Así mismo, se ha demostrado que la espectroscopía UV-Vis es una técnica eficiente en el seguimiento cinético de la cloración de compuestos nitrogenados, como lo mostraron Vedenyapin y su grupo de investigación en el 2016 [67]. En la Figura 12, se muestra una comparativa de los espectros de UV-Vis del compuesto abierto **175d** y el carbamato clorado **178d** en acetonitrilo. Se aprecia que el enlace *N-Cl* presenta una banda de absorción máxima a 255 nm, que no tiene el compuesto sin clorar **175d** esto es un parteaguas para posteriores estudios cinético-mecanísticos en la formación de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos mediante la metodología descrita en este trabajo.



**Figura 12.** Comparativa entre espectros de UV-Vis de los compuestos **175d** y **178d**.

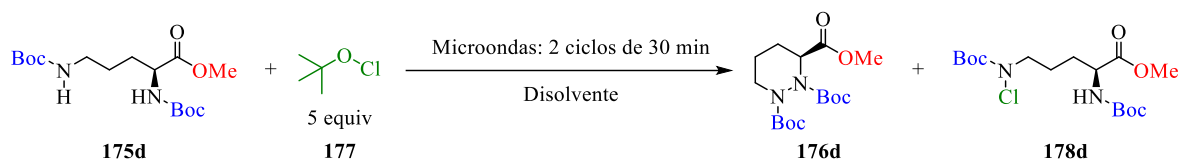
### 1.6.2 Optimización en la síntesis de ácidos $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos.

En vista de que la ciclación procede mejor bajo calentamiento con microondas, se decidió explorar el uso del reactor de microondas usando 2 ciclos de 30 min con diferentes condiciones de solvente, temperatura y potencia; condiciones a la cual la reacción se completa. Conforme a lo mostrado en la Tabla 9, podemos observar que el solvente juega un papel importante en la formación del enlace *N-N*, siendo que con el DCE no se observa la

[67] V. Kuznetsov, M. Vedenyapina, M. Pleshchev, S. Gashev, N. Makhova, A. Vedenyapin, *J. Phy. Chem. A* **2016**, 90, 3, 541-544.

formación del ciclo, pero si el derivado clorado (Entrada 1, Tabla 9). El uso de MeCN mostró una notable superioridad en la formación del enlace *N-N* (Entrada 2, Tabla 9). Otros disolventes polares próticos (Entrada 3, Tabla 9) o apróticos (Entradas 4 y 5, Tabla 9) inhiben la formación de los compuestos **176d** y **178d**.

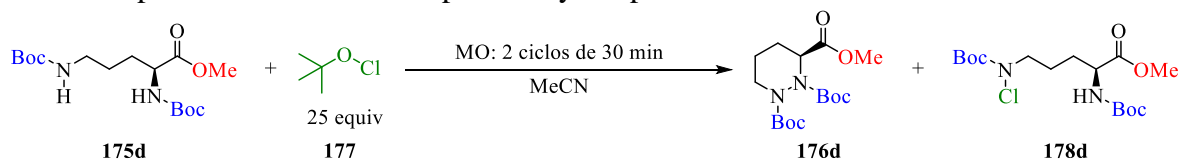
**Tabla 9.** Exploración de la reacción bajo calentamiento de microondas del dicarbamato **175d** con *t*-BuOCl.



Entrada	Disolvente	T (°C)	P (W)	% Rendimiento <b>176d</b>	% Rendimiento <b>178d</b>
1	DCE	80	100	0	50
2	MeCN	80	100	30	61
3	Alcohol isopropílico	80	100	0	0
4	DME	50	50	0	0
5	Nitrometano	50	50	0	0

Teniendo en cuenta la influencia del solvente se propuso un diseño de experimentos  $2^2$  variando potencia y temperatura del reactor de microondas. Cabe aclarar que en este diseño de experimentos se evalúa el efecto que tienen dos variables en una respuesta probando dos niveles en cada variable (nivel alto y nivel bajo). Para este caso las dos variables fueron Temperatura y Potencia en el reactor de microondas, y la respuesta fue la relación de % Rendimiento **176d** / % Rendimiento **178d**.

**Tabla 10.** Rendimientos de los compuestos **176d** y **178d** obtenidos del diseño de experimentos  $2^2$  variando potencia y temperatura del reactor de microondas.



Entrada	T (°C)	P (W)	% Rendimiento <b>176d</b>	% Rendimiento <b>178d</b>	R*
1	50	50	44	56	0.78
2	50	100	33	54	0.61
3	80	50	39	58	0.68
4	80	100	30	61	0.48

\* R = % Rendimiento **176d** / % Rendimiento **178d**.

Los datos mostrados en la Tabla 10 se analizaron con el programa STATGRAPHICS Centurion [68] obteniendo el análisis de varianza mostrado en la Tabla 11, en donde se tomó como variable de respuesta la relación de rendimiento **176d/178d** (R).

**Tabla 11.** Análisis de Varianza para Rendimiento ciclado/clorado - Suma de Cuadrados Tipo III.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
<b>EFFECTOS PRINCIPALES</b>					
A: Temperatura	44.08	1	44.08	97.16	0.00
B: Potencia	310.08	1	310.08	683.45	0.00
RESIDUOS	4.08	9	0.45		
Total (Corregido)	358.25	11			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual.

Puesto que un valor-P es menor que 0.05 en la potencia y la temperatura, estos factor tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la relación rendimiento **176d/178d** con un 95.0% de nivel de confianza; es decir, la potencia y la temperatura del reactor de microondas afecta el rendimiento del producto ciclado, siendo que a menor potencia y temperatura se favorece la ciclación del producto (Entrada 1, Tabla 10). Con base en los experimentos previos se puede modelar el comportamiento de la relación “% de rendimiento 176d / % de rendimiento 178d” en base a la variación de la temperatura y potencia de reactor de microondas planteando la Ecuación 1.

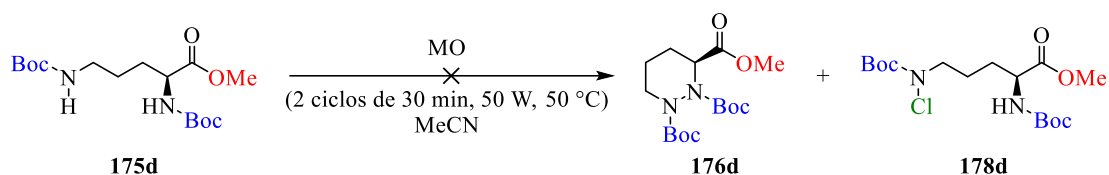
### Ecuación 1

$$\frac{\% \text{ Rendimiento } 176d}{\% \text{ Rendimiento } 178d} = 1.15694 - 0.00372222(T) - 0.0037(P)$$

Donde  
*T* = Temperatura  
*P* = Potencia

Para corroborar que la ciclación no sea por efecto de temperatura o modo de calentamiento, se realizó un experimento blanco en ausencia de *t*-BuOCl. Se colocó el compuesto **175d** en reactor de microondas aplicando 2 ciclos de 30 min, 50 W a 50 °C, y efectivamente no ocurrió la reacción para obtener los compuestos **176d** o **178d** (Esquema 34).

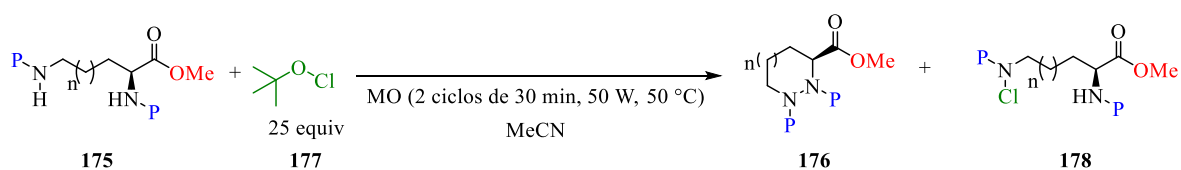
[68] "STATGRAPHICS Centurion XVIII - Potente herramienta de análisis", puede ser encontrado en <https://statgraphics.net/>, 2020.



**Esquema 34.** Reacción con microondas del compuesto **165d** en ausencia de *t*-BuOCl.

Con las condiciones determinadas anteriormente, se realizaron más ejemplos de la formación del enlace *N-N* partiendo de dicarbamatos del éster metílico de aminoácidos. La formación del enlace *N-N* se llevó a cabo con éxito para obtener 3 ejemplos de ciclos de 6 miembros (Entradas 1 - 3, Tabla 12) y un ejemplo de 7 miembros (Entrada 4, Tabla 12) en rendimientos moderados.

**Tabla 12.** Síntesis de derivados de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos y cloro-carbamatos.



Entrada	n	P	Producto	% Rendimiento	Producto	% Rendimiento
1	1	CO <sub>2</sub> Me	<b>176a</b>	61	<b>178a</b>	46
2	1	CO <sub>2</sub> Et	<b>176b</b>	52	<b>178b</b>	43
3	1	Boc	<b>176d</b>	56	<b>178d</b>	44
4	2	Boc	<b>176h</b>	32	<b>178h</b>	34

En este trabajo quedó evidenciada la posibilidad de realizar una ciclación novedosa vía formación del enlace *N-N* que no necesita catálisis catalizada por cobre, dicha estrategia se utilizó para formar derivados de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos. Es un parteaguas para explorar la posibilidad de sintetizar otro tipo de compuestos más complejos con alto valor sintético, farmacéutico o comercial, que contengan al menos un enlace *N-N* en su estructura.



## Conclusiones

Se puede formar el enlace *N-N* intramolecular con hibridación  $sp^3$  sin hacer uso de metales de transición, a partir de los dicarbamatos de ésteres metílicos de  $\alpha$ -aminoácidos funcionalizados en la cadena lateral con grupos amino, usado *t*-BuOCl y calentamiento por microondas para generar derivados de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos de 6 y 7 miembros en rendimientos moderados.

Se reporta por primera vez la cloración de carbamatos de  $\alpha$ -aminoácidos con *t*-BuOCl. Estos compuestos resultan ser lo bastante estables para poder ser caracterizados.

La formación del enlace *N-N* puede monitorearse usando espectroscopía UV-Vis para posteriores estudios cinético-mecanísticos.

Los aminoácidos libres no son buenos sustratos para la formación del enlace *N-N*.

## Perspectivas

Completar la serie de ejemplos de anillos de 7 miembros.

Realizar estudios mecanísticos para explicar la reducción de los carbamatos clorados en solución de  $\text{CDCl}_3$ .

Extrapolar la formación del enlace *N-N* para usar amidas como materia prima.

Explorar la formación del enlace *N-N* con otros agentes clorantes, inclusive de ser posible, usar  $\text{NaOCl}$  comercial.

Extrapolar la metodología desarrollada a la síntesis de ácidos  $\alpha$ -hidrazino carboxílicos cíclicos de 5, 8 y 9 miembros.

## Sección experimental

### 1.7 Materiales

Los reactivos comerciales se adquirieron de la empresa Sigma-Aldrich y se usaron como se recibieron. Los solventes usados se purificaron por destilación fraccionada. Los solventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de N<sub>2</sub> de la siguiente manera: diclorometano se destiló sobre CaH<sub>2</sub>, el tolueno se destiló sobre sodio metálico y el tetrahidrofurano (THF) sobre sodio metálico en presencia de benzofenona.

### 1.8 Métodos generales

El baño para reacciones a baja temperatura, fue hielo agua (0-5 °C).

Concentración a vacío se refiere a remover los volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Büchi V-700.

Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo en placas de vidrio de 2 x 5 cm recubiertas (0.25 mm) con gel sílice SIL – G-50 UV<sub>254 nm</sub>. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo lámpara de luz ultravioleta o por inmersión de la cromatoplaça en una disolución de ninhidrina y ácido sulfúrico seguido de calentamiento con pistola de aire caliente.

Las cromatografías en columna se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard [69] utilizando gel sílice 60 (230 – 400 micras) de la marca Macherey Nagel Kieselgel 60. Todas las mezclas de solventes usadas como eluyentes se reportan como mezcla v/v.

### Instrumentación

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN <sup>1</sup>H) y los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN <sup>13</sup>C) se registraron en los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNRS-400, y están reportados en partes por millón a menor campo que

---

[69] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*, CRC Press, Boca Raton, Fla., 2013.

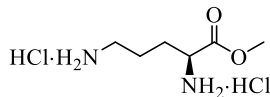
el tetrametilsilano (TMS). Se utilizó la señal residual del TMS o el solvente como referencia. El desplazamiento químico para el carbono está reportado en partes por millón a menor campo que el TMS y se utilizó la señal residual de carbono del solvente como referencia. Los datos se reportan como desplazamiento químico, integración, multiplicidad de señal (s = simple, sa = señal simple ancha, d = doble, t = triple, c = cuádruple, m = multiplete, dd = doble de dobles), las constantes de acoplamiento se reportan en Hertz (Hz).

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron usando un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum – 400 FT-IR/FT-FIR, se utilizó el estándar de poliestireno como referencia. Los datos están representados de la siguiente forma frecuencia de adsorción ( $\text{cm}^{-1}$ ), intensidad de la adsorción (f = fuerte, m = media, d = débil, an =ancha).

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un Espectrómetro de Masas de Alta Resolución Modelo: AxION-2 TOF MS, por la técnica de ionización química a presión atmosférica (APCI), con detector de iones positivos. Se introdujo la muestra de manera directa a través de módulo DSA de PERKIN ELMER, modelo AxION DSA , el calentamiento de APCI fue de 280 °C, a un flujo de gas secante (Nitrógeno) de 4L/min, flujo de gas auxiliar (Nitrógeno) 4L/min, presión del gas nebulizador 80 psi, detector de 2650 V, velocidad espectral 6 espectros /s, intervalo de masas 50-3000 u, y las masas [M+1] de los compuestos de calibración son 121, 195, 322, 622, 922, 1522 y 2122.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión de tipo capilar marca MEL-TEMP modelo 1101D.

Las reacciones en reactor de microondas se llevaron a cabo en un equipo CEM Focused Microwave<sup>TM</sup> Synthesis System, Discover Model.



### Diclorhidrato del (S)-2,5-diaminopentanoato de metilo (165a)

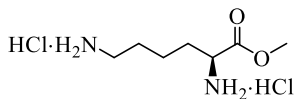
Se adicionó  $\text{SOCl}_2$  (0.4 mL, 2.44 mmol) lentamente a metanol grado HPLC (14 mL, 346 mmol) enfriado a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en baño de hielo/agua en agitación magnética. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó agitando por 10 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó L-Orn·HCl (200 mg, 1.23 mmol), se calentó a reflujo a  $72\text{ }^\circ\text{C}$  con agitación por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, obteniendo una pasta verde, la cual se diluyó con 20 mL de AcOEt bajo agitación hasta observar un precipitado blanco. Se decantó el sobrenadante y se adicionaron 10 mL de AcOEt repitiendo el proceso dos veces más. El sólido obtenido se secó al vacío obteniendo el producto como un polvo blanco 260 mg (97 %), p.f.:  $184\text{-}186\text{ }^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 8.66 (sa, 1H), 8.02 (sa, 1H), 4.16 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96-1.73 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 170.7, 54.1, 53.6, 40.2, 28.7, 24.6.

**FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2837, 2000, 1737, 1598, 1532, 1439, 1284, 1223, 913.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV)  $m/z$  (% ar) [Asignación]:** 138.0811 (100)  $[\text{M}-8]^+$ , 110.0898 (20)  $[\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2]^+$ , 94.0579 (7)  $[\text{M}-52]^+$ , 83.0803 (14)  $[\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ;  $[\text{M}+1]^+$  147.1233/ $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$



### Diclorhidrato del (S)-2,6-diaminohexanoato de metilo (165b)

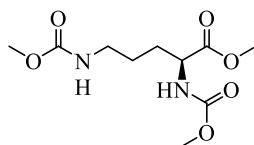
Se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para el diclorhidrato del 2,5-diaminopentanoato de metilo, solo se realizaron los ajustes estequiométricos pertinentes, obteniendo el producto como un polvo blanco 1.35g, (97 %), p.f.:  $199\text{-}203\text{ }^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.75 (s, 3H), 8.22 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.41 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 175.9, 58.0, 56.8, 43.3, 34.4, 31.3, 26.4.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3464, 3389, 2943, 1998, 1738, 1504, 1228, 817, 524.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 161.1438 (58) [C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 144.1182 (54) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 84.1038 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>++</sup>, 56.0742 (13) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 161.1438/ C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



**(*S*)-2,5-bis((metoxycarbonil)amino)pentanoato de metilo (175a)**

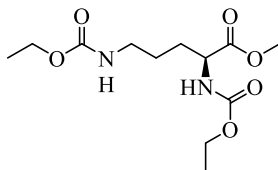
El diclorhidrato del 2,5-diaminopentanoato de metilo (540 mg, 2.5 mmol) fue adicionado a 24 mL de DCM. A la suspensión en agitación se le adicionó ClCO<sub>2</sub>Me (0.5 mL, 6.35 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.6 mL, 11.5 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 12 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando por columna usando AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0.39 g (60%) de un aceite traslúcido que solidifica en un sólido blanco después de un tiempo, pf 70-74 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 173.0, 157.3, 156.7, 53.6, 52.6, 52.5, 52.2, 40.5, 30.0, 26.0.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3337.65, 2959, 1732, 1693, 1535, 1437, 1266, 1244, 1186, 1070.12, 670.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 263.1297 (X 10<sup>4</sup>) [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 231.1053 (6) [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>++</sup>, 128.075 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>++</sup>, 84.1015 (15) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>++</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 263.1297/ C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-2,5-bis((etoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (175b)**

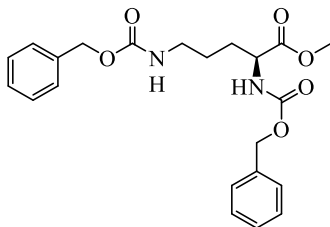
El diclorhidrato del 2,5-diaminopentanoato de metilo (500 mg, 2.3 mmol) fue adicionado a 20 mL de DCM destilado. A la suspensión en agitación se le adicionó ClCO<sub>2</sub>Et (0.53 mL, 5.54 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.6 mL, 11.5mmol) gota a gota; la suspensión se dejó en agitación por 12 h a t.a., la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando por columna usando sistema de elución a gradiente comenzando con Hexano al 100 % y acabando con AcOEt al 100 %. Se obtuvieron 160 mg (23 %) de un aceite traslúcido que solidifica en un sólido blanco después de un tiempo, pf 40-41 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.9, 7.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.9, 156.7, 156.2, 61.2, 60.7, 53.4, 52.4, 40.3, 29.9, 25.9, 14.6, 14.5.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3322, 2981, 2931, 1743, 1689, 1536, 1262, 1213, 1141, 1063, 779, 165, 663.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 291.1546 (8) [C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 245.1162 (64) [C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 142.0981 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 128.0836 (54) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 70.0838 (81) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 291.1546/ C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-2,5-bis((benziloxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (175c)**

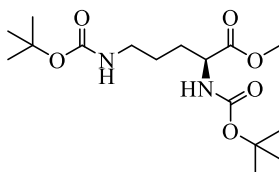
El diclorhidrato del (S)-2,5-diaminopentanoato de metilo (540 mg, 2.5 mmol) fue adicionado a 24 mL de DCM destilado. A la suspensión en agitación se le adicionó Cbz-Cl (0.9 mL, 6.30 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.5 mL, 10.8 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 12 h a t.a., la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando por columna usando sistema de elución 7:3 Hex:AcOEt. Se obtuvieron 65mg (6 %) de un aceite verdoso.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.35 (s, 10H), 5.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.6, 156.4, 155.9, 136.5, 136.1, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 67.1, 66.7, 53.5, 52.5, 40.4, 30.0, 25.9.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3324, 2949, 1750, 1684, 1531, 1450, 1256, 1210, 1026, 695.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 415.1852 (4) [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 371.1956 (51) [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 281.1523 (4) [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 195.0972 (48) [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 181.1121 (13) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 138.0809 (27) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>, 91.0725 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 415.1852/ C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-2,5-bis((t-butoxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (175d)**

El diclorhidrato del (S)-2,5-diaminopentanoato de metilo (2.0 g, 9.2 mmol) fue adicionado a 10 mL de DCM destilado. A la suspensión en agitación se le adicionó Boc<sub>2</sub>O (4.65 g, 21.3



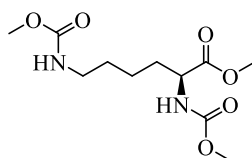
mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.6 mL, 40.2 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 2 h observado una solución traslúcida. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando el residuo por columna usando sistema de elución 1:1 Hex: AcOEt, aislando 3 g (96 %) de un aceite traslúcido que solidifica en un sólido blanco después de un tiempo, pf 67-70 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.10 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.39 (s, 18H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 173.1, 155.9, 155.3, 79.9, 79.2, 53.1, 52.3, 40.0, 30.1, 28.4, 28.3, 26.0.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3362, 2978, 1743, 1685, 1504, 1365, 1249, 1156, 1051, 780.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asignación]:** 347.2191 (3) [C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 291.1588 (9) [C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 235.1000 (31) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 191.1133 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 147.1273 (28) [C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 130.1019 (68) [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 347.2191/ C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-2,5-bis((metoxycarbonil)amino)hexanoato de metilo (175e)**

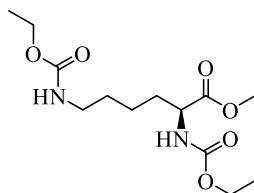
El diclorhidrato del (S)-2,6-diaminohexanato de metilo (500 mg, 2.2 mmol) fue adicionado a 25 mL de DCM. A la suspensión en agitación se le adicionó ClCO<sub>2</sub>Me (0.5 mL, 6.35 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 10 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 24 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando el residuo por columna usando el sistema de elución AcOEt al 100 %. Se obtuvieron 20 mg (4 %) de un aceite traslúcido que solidifica en un sólido blanco después de un tiempo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.7, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.21 – 3.12 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 173.1, 157.3, 156.8, 53.7, 52.6, 52.5, 52.2, 40.6, 32.3, 29.5, 22.3.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3328, 2952, 1694, 1528, 1440, 1250, 1213, 1193, 1057, 779.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asig]:** 277.1306 (3) [C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 245.1046 (13) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 219.1254 (26) [C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 185.0838 (16) [C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 142.0778 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 72.0398 (37) [C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 277.1306/ C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-2,5-bis((etoxicarbonil)amino)hexanoato de metilo (175f)**

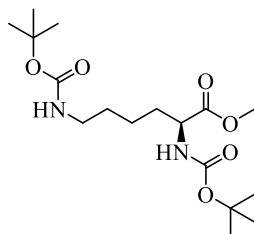
El diclorhidrato del (S)-2,6-diaminohexanoato de metilo (500 mg, 2.16 mmol) fue adicionado a 20 mL de DCM destilado. A la suspensión en agitación se le adicionó ClCO<sub>2</sub>Et (0.53 mL, 5.38 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 10.0 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 50 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando por columna usando sistema de elución a gradiente comenzando con Hexano al 100 % y finalizando con AcOEt al 100 %, aislando 66mg (10 %) de un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 20.7, 11.3, 6.6 Hz, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.24 (td, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 173.2, 156.9, 156.4, 61.3, 61.0, 53.6, 52.5, 40.5, 32.3, 29.5, 22.4, 14.8, 14.7.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3332, 2980, 2936, 1691, 1525, 1440, 1372, 1247, 1211, 1054, 779.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV)  $m/z$  (% ar) [Asignación]:** 305.1760 (26)  $[C_{12}H_{25}N_2O_6]^+$ , 259.1360 (76)  $[C_{11}H_{19}N_2O_5]^+$ , 156.1167 (100)  $[C_7H_{12}N_2O_2]^+$ , 142.1004 (51)  $[C_7H_{12}NO_2]^+$ , 84.1020 (42)  $[C_3H_2NO_2]^+$ ;  $[M+1]^+$  305.1760/  $C_{12}H_{25}N_2O_6$



**(S)-2,5-bis((*t*-butoxycarbonyl)amino)hexanoato de metilo (175h)**

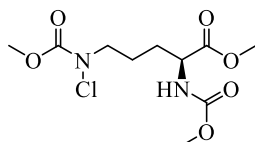
El diclorhidrato del (*S*)-2,6-diaminohexanoato de metilo (1.0 g, 4.2 mmol) fue adicionado a 20 mL de DCM destilado. A la suspensión en agitación se le adicionó  $Boc_2O$  (2.05 g, 9.1 mmol) y  $Et_3N$  (2.6 mL, 18.7 mmol) gota a gota, la suspensión se dejó en agitación por 24 h observado una solución traslúcida, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, purificando por columna usando sistema de elución 7:3 Hex: AcOEt, aislando 668 mg (44 %) de un aceite traslúcida que solidifica en un sólido blanco después de un tiempo, pf 83 - 84 °C.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 5.07 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.28 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J = 12.5, 6.2$  Hz, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.29 (m, 2H).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 173.2, 156.0, 155.4, 79.8, 79.0, 53.2, 52.2, 40.0, 32.2, 29.5, 28.4, 28.3, 22.4.

**FT-IR (ATR)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ):** 3348, 3311, 2976, 1744, 1703, 1681, 1539, 1294, 1222, 1164, 651.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV)  $m/z$  (% ar) [Asignación]:** 361.2332 (5)  $[C_{17}H_{33}N_2O_6]^+$ , 305.1739 (8)  $[C_{13}H_{25}N_2O_6]^+$ , 205.1268 (100)  $[C_7H_{14}NO_2]^+$ , 144.116 (39)  $[C_7H_{14}NO_2]^+$ ;  $[M+1]^+$  361.2332/  $C_{17}H_{33}N_2O_6$



**(S)-5-(cloro(metoxycarbonyl)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (178a)**

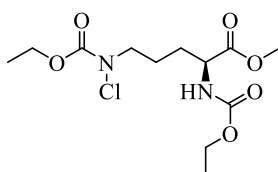
El (S)-2,5-*bis*((metoxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (100 mg, 0.38 mmol) fue disuelto en 6 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.8 mL, 7mmol) y, la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas. La reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W), la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el residuo se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 7:3 Hex:AcOEt, obteniendo 45 mg (61 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.35 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 1.91 – 1.55 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.8, 156.7, 156.5, 54.5, 53.5, 52.6, 52.5, 29.2, 23.2.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3342, 2956, 1701, 1527, 1445, 1351, 1195, 1060, 751, 602.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asignación]:** 299.0907 (x 10<sup>1</sup>/30) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>37</sup>]<sup>+</sup>, 297.0934 (x 10<sup>1</sup>/100) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>, 239.0691 (5) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sup>37</sup>]<sup>+</sup>, 237.0714 (15) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>, 138.0712 (64) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 128.0751 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 104.0313 (51) [C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 297.0934/ C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>35</sup>



**(S)-5-(cloro(etoxycarbonyl)amino)-2-((etoxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (178b)**

El (S)-2,5-*bis*((etoxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (80 mg, 0.27 mmol) fue disuelto en 6 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.8 mL, 7 mmol), la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas. La reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W), la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío; el crudo de

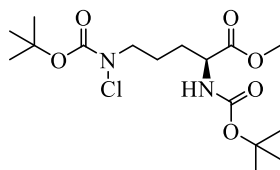
reacción se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 8:2 Hex:AcOEt, obteniendo 46 mg (52 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 4.16 (qd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 – 3.53 (m, 2H), 1.91 – 1.58 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.8, 156.2, 155.9, 63.7, 61.2, 53.4, 52.5, 29.2, 23.2, 14.5, 14.4.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3345, 2982, 2955, 1698, 1526, 1402, 1373, 1239, 1209, 1057, 1038, 779, 751.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 327.1204 (12) [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>, 325.1239 (36) [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>, 281.0802 (7) [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sup>37</sup>]<sup>+</sup>, 279.0854 (21) [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>, 200.0973 (23) [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 128.0750 (87) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 104.0310 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 325.1239/ C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sup>35</sup>



**(S)-5-(cloro(*t*-butoxicarbonil)amino)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (178d)**

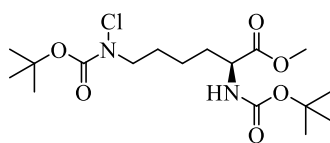
El (*S*)-2,5-*bis*((*t*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (50 mg, 0.14 mmol) fue disuelto en 3 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.4 mL, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas; la reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W) y, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 95:05 Hex:AcOEt, obteniendo 25 mg (56 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.70 (tt, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 173.1, 155.4, 154.8, 82.9, 80.0, 53.3, 53.0, 52.4, 29.3, 28.3, 28.1, 23.4.

**FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3361, 2978, 1699, 1511, 1366, 1249, 1153, 1017, 850, 752.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV)  $m/z$  (% ar) [Asignación]:** 381.1775 ( $\times 10^6$ ) [ $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \text{Cl}^{35}$ ] $^+$ , 283.1229 (6) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \text{Cl}^{37}$ ] $^+$ , 281.1249 (18) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \text{Cl}^{35}$ ] $^+$ , 227.0598 (26) [ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \text{Cl}^{37}$ ] $^+$ , 225.0634 (78) [ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \text{Cl}^{35}$ ] $^+$ , 191.1008 (68) [ $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ] $^+$ , 70.0647 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$ ] $^+$ ;  $[\text{M}+1]^+$  381.1775/  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \text{Cl}^{35}$



**(S)-5-(cloro(*t*-butoxicarbonil)amino)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)hexanoato de metilo (178h)**

El (*S*)-2,5-*bis*((*t*-butoxicarbonil)amino)hexanoato de metilo (135 mg, 0.37 mmol) fue disuelto en 8 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (1.15 mL, 10 mmol), la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas, la reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W), la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el crudo de reacción se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 97:03 Hex:AcOEt, obteniendo 95 mg (64 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

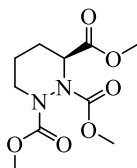
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 5.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 13.0, 7.8$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.77 (dt,  $J = 11.4, 9.9$  Hz, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.35 – 1.23 (m, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 170.4, 155.3, 154.9, 83.7, 82.8, 62.8, 53.8, 52.6, 28.4, 28.2, 28.1, 26.7, 22.5.

**FT-IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3366, 2978, 2934, 1700, 1505, 1366, 1249, 1154, 1046, 1018, 916, 852, 732.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV)  $m/z$  (% ar) [Asignación]:** 395.1944 ( $\times 10^5$ ) [ $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}^{35}$ ] $^+$ , 297.1359 (27) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}^{37}$ ] $^+$ , 295.1391 (81) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}^{35}$ ] $^+$ , 239.0766 (87)

$[C_{12}H_{17}NO_4]^+$ , 205.1157 (88)  $[C_8H_{17}N_2O_4]^+$ , 120.0351 (20)  $[C_4H_5NO Cl^{37}]^+$ , 118.0392 (60)  
 $[C_4H_5NO Cl^{35}]^+$ , 84.0792 (100)  $[C_3H_2NO_2]^+$ ;  $[M+1]^+$  395.1944/  $C_{17}H_{31}N_2O_6Cl^{35}$



**(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarbonato de trimetilo (176a)**

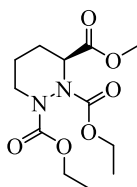
El (S)-2,5-bis((metoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (100 mg, 0.38 mmol) fue disuelto en 6 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.8 mL, 7 mmol), la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas, la reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W), la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el residuo se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 7:3 Hex:AcOEt, obteniendo 45 mg (47 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.93 (dd, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.72- 3.56 (m, 2H), 2.09 – 1.58 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 169.7, 156.9, 156.5, 62.5, 54.9, 54.5, 53.3, 52.8, 25.1, 23.6

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 2957, 1738, 1703, 1439, 1348, 1272, 1223, 1194, 1070, 749.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) *m/z* (% ar) [Asignación]:** 261.1097 (X10<sup>1</sup>)  $[C_{10}H_{17}N_2O_6]^+$ , 138.0687 (100)  $[C_6H_6N_2O_6]^+$ , 126.0575 (47)  $[C_6H_8NO_2]^+$ , 104.0385 (25)  $[C_4H_{10}NO_2]^+$ ;  $[M+1]^+$  261.1097/  $C_{10}H_{17}N_2O_6$



**(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de -1,2-dietil-3-metilo (176b)**

El (S)-2,5-bis((etoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (80 mg, 0.27 mmol) fue disuelto en 6 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.8 mL, 7 mmol), la mezcla de reacción se colocó

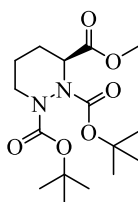
en un reactor de microondas. La reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W), la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el crudo de reacción se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 8:2 Hex:AcOEt, obteniendo 34 mg (43 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.93 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.11 – 1.57 (m, 4H). 1.32 (t, J = 9, 3H) 1.30 (t, J = 6, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 169.7, 156.4, 156.0, 64.2, 63.7, 62.4, 53.2, 52.7, 25.1, 23.6, 14.5, 14.4.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 2955, 2982, 1702, 1438, 1373, 1269, 1094, 1038, 750.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asignación]:** 289.1469 (x 10<sup>1</sup>) [C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 200.0974 (42) [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 177.0037 (72) [C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 138.0692 (51) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 128.0749 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 289.1469/ C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O



#### **(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de -1,2-di-*t*-butil-3-metilo (176d)**

El (S)-2,5-*bis*((*t*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (50 mg, 0.14 mmol) fue disuelto en 3 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (0.4 mL, 3.5 mmol); la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas, la reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el residuo se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 95:05 Hex:AcOEt. Se obtuvieron 25 mg (44 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

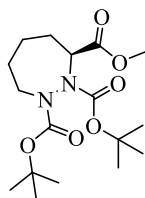
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.85 (dd, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (qdd, J = 11.6, 7.5, 4.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).



**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 169.9, 155.0, 154.6, 83.6, 82.7, 62.3, 52.9, 52.4, 27.9, 27.8, 25.2, 23.5

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3384, 2979, 1725, 1699, 1456, 1368, 1253, 1150, 848, 751

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asignación]:** 345.2020 (x10<sup>5</sup>) [C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 283.1224 (14) [C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 227.0591 (16) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 191.1006 (37) [C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 128.0679 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 345.2020/ C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**(S)-1,2-diazepan-1,2,3-tricarboxilato de-1,2- di-*t*-butil-3-metilo (176h)**

El (*S*)-2,5-*bis*((*t*-butoxicarbonil)amino)hexanoato de metilo (135 mg, 0.37 mmol) fue disuelto en 8 mL de MeCN, se le adicionó *t*-BuOCl (1.15 mL, 10 mmol), la mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas, la reacción finalizó después de 2 ciclos (Hold time = 30 min, T = 50 °C, P = 50 W). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, el crudo de reacción se soportó en sílica gel y se purificó por columna, usando sistema 97:03 Hex:AcOEt. Se obtuvieron 45 mg (34 %) del compuesto como un aceite traslúcido.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.81 (dd, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.09 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.15 (m, 2H).

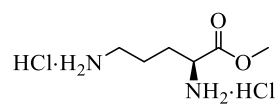
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 170.3, 155.3, 154.9, 83.7, 82.8, 62.8, 53.7, 52.6, 28.4, 28.2, 28.1, 26.7, 22.5.

**FT-IR (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 3391, 2978, 2935, 1701, 1456, 1368, 1296, 1252, 1151, 1062, 849, 751.

**EMAR-IQPA/TV (19 eV) m/z (% ar) [Asignación]:** 359.2131 (x10<sup>5</sup>) [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 239.0771 (85) [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 205.1151 (87) [C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 84.0792 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+1]<sup>+</sup> 359.2131/ C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

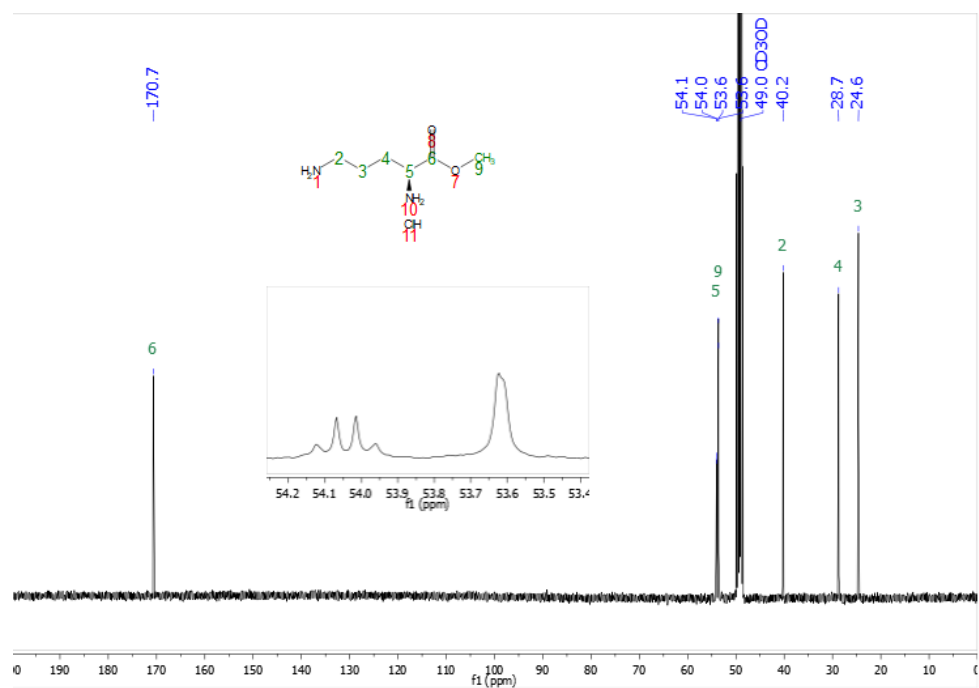
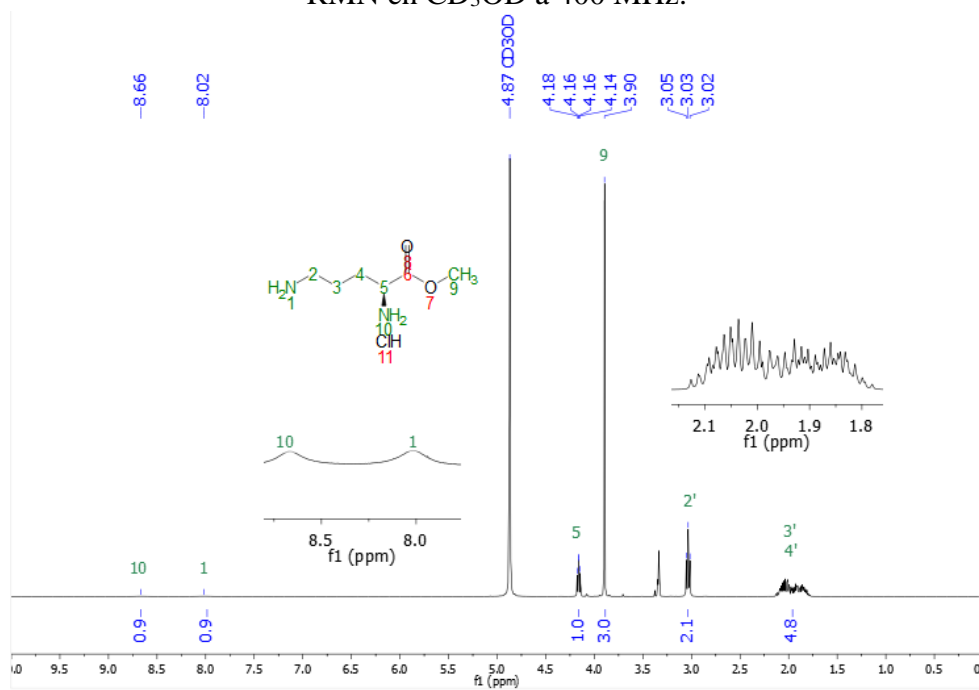
## **Anexos-Characterización espectroscópica**

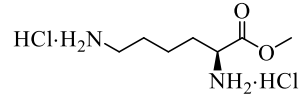
Las numeraciones en las estructuras presentadas a continuación, siguen la arrojada por el programa MestreNova para facilitar la asignación de las señales mostradas, y no corresponde a la numeración de la IUPAC.



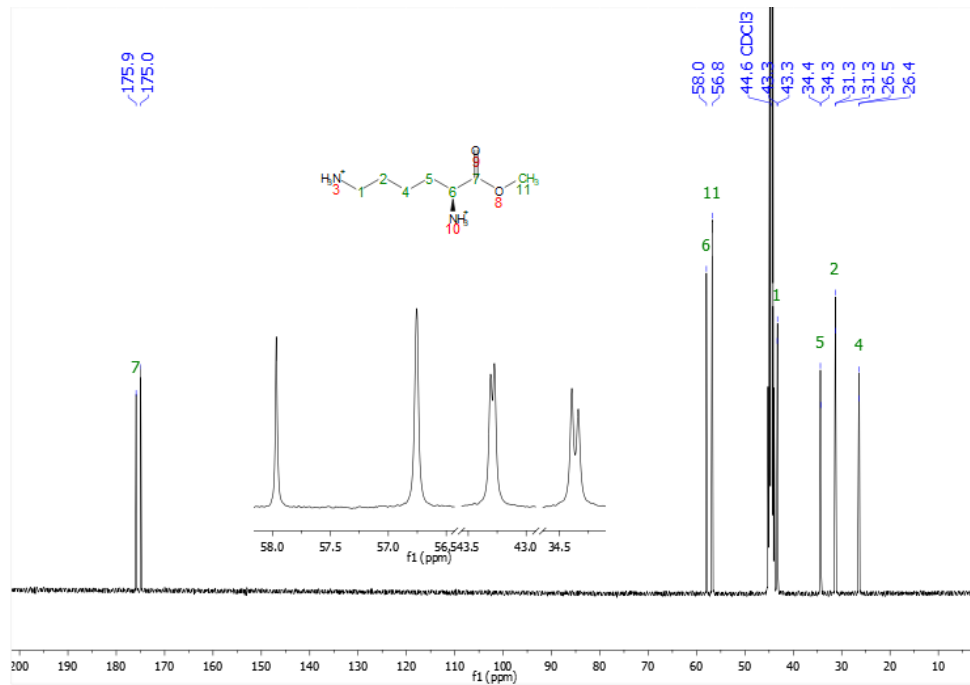
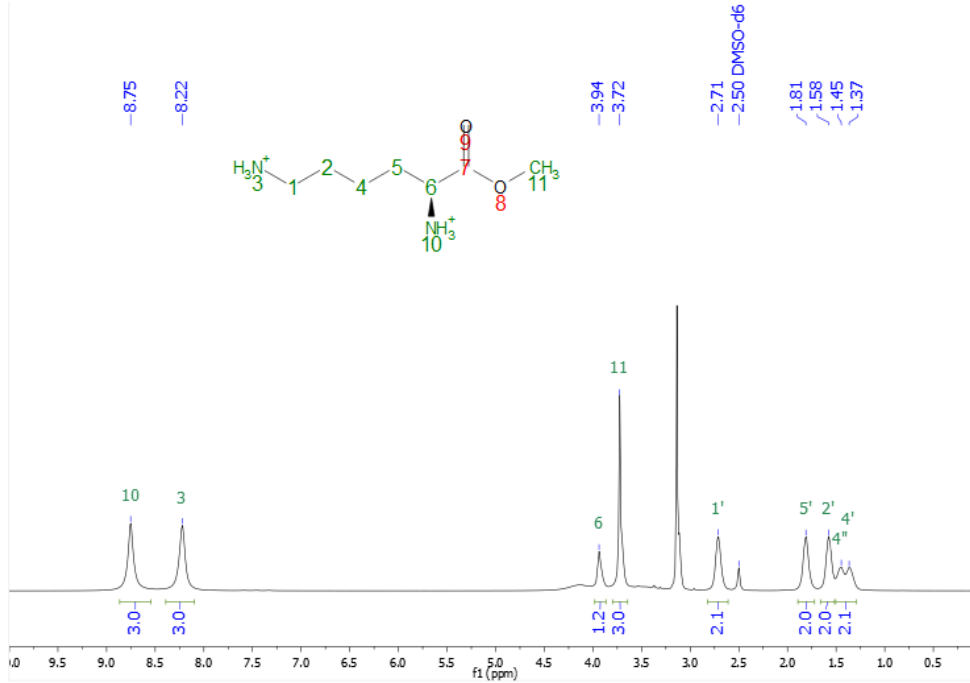
**Diclorhidrato del (S)-2,5-diaminopentanoato de metilo (165a)**

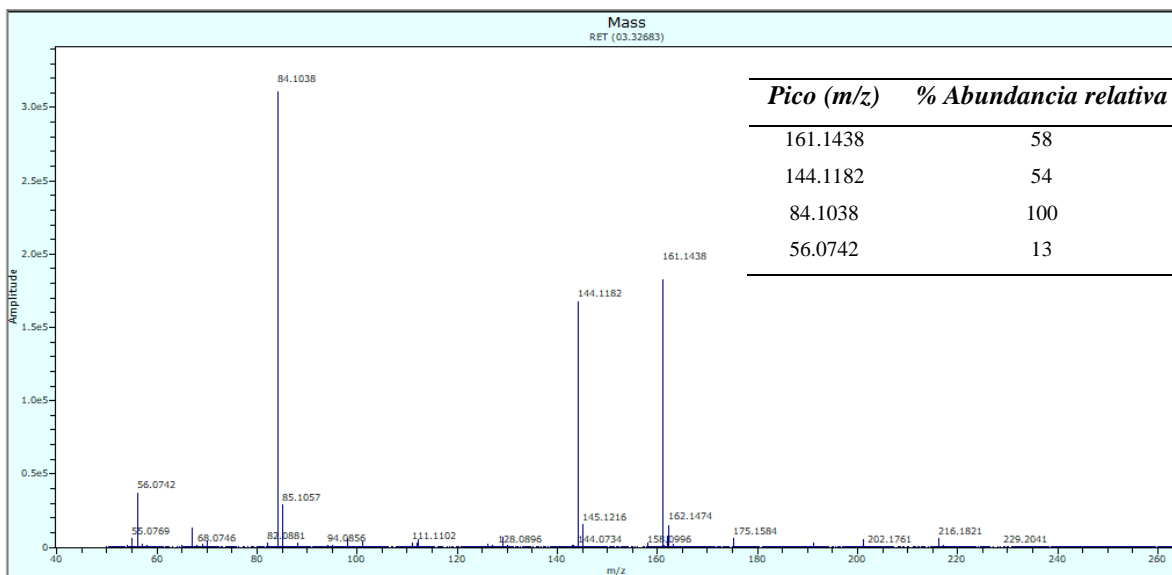
RMN en CD<sub>3</sub>OD a 400 MHz.

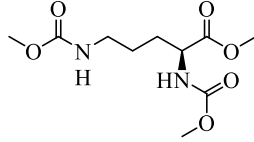




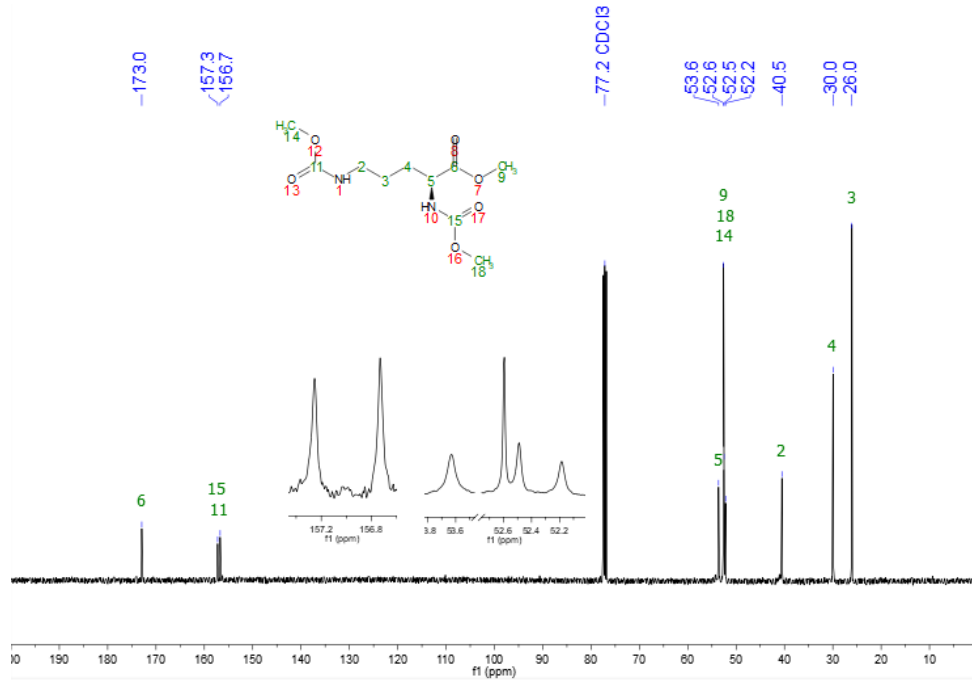
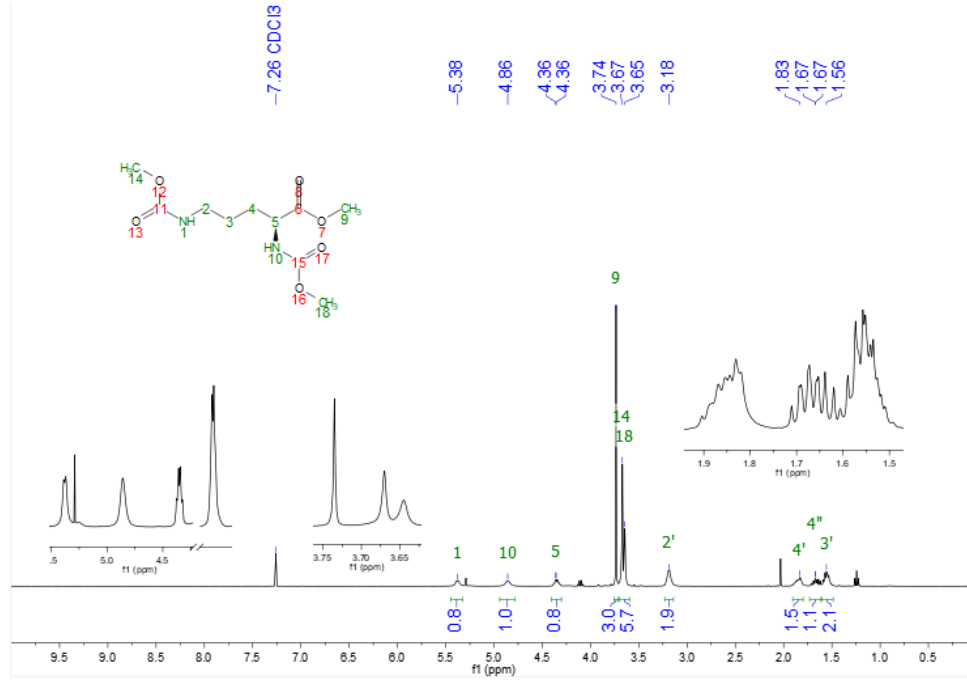
**Diclorhidrato del (S)-2,6-diaminohexanoato de metilo (165b)**  
 RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

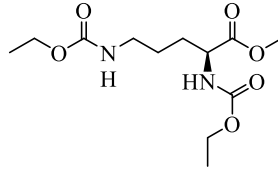




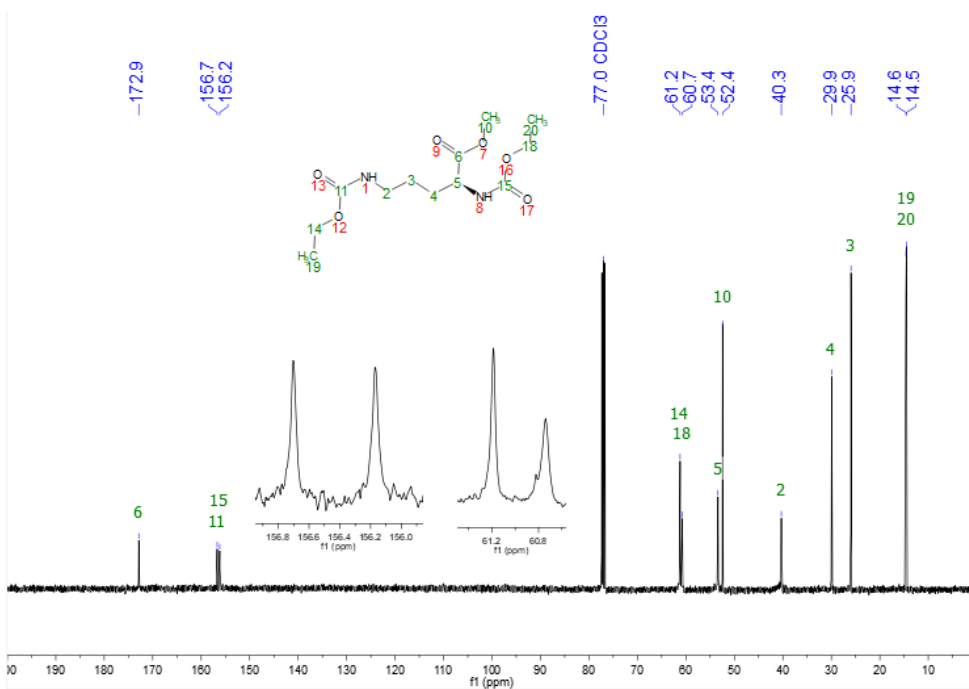
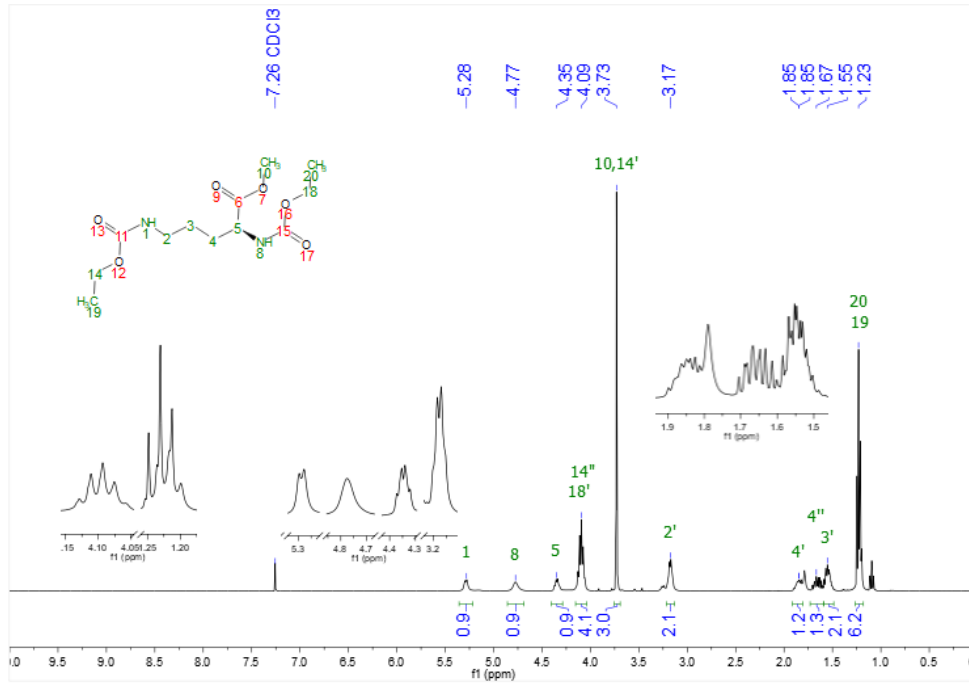


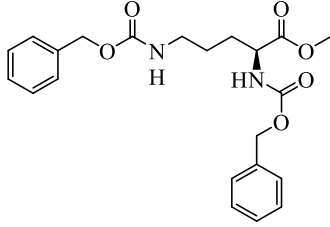
**(S)-2,5-bis((metoxycarbonil)amino)pentanoato de metilo (175a)**  
 RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.



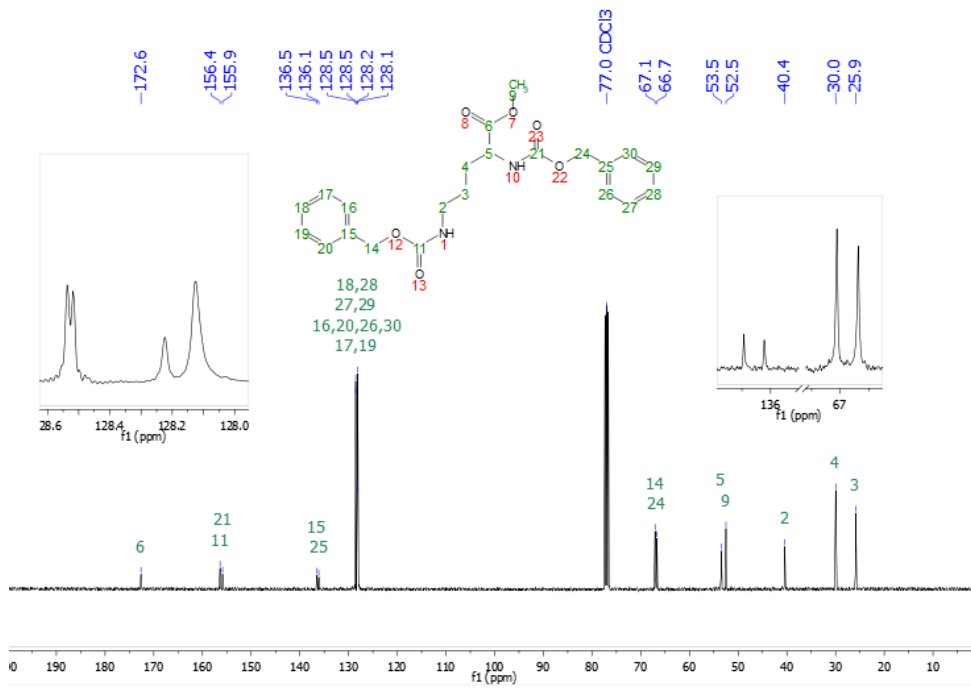
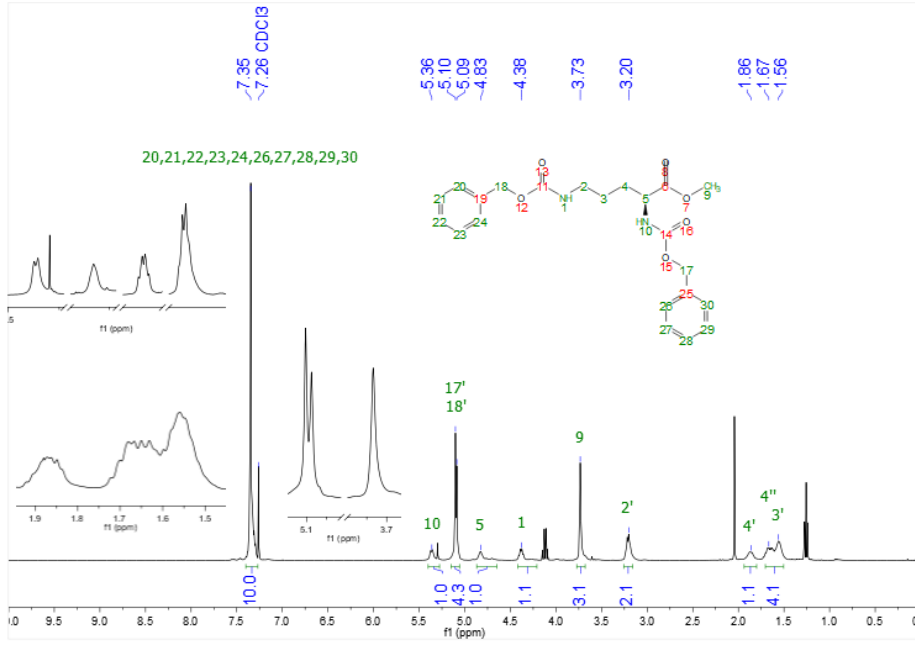


**(S)-2,5-bis((etoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (175b)**  
 RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.

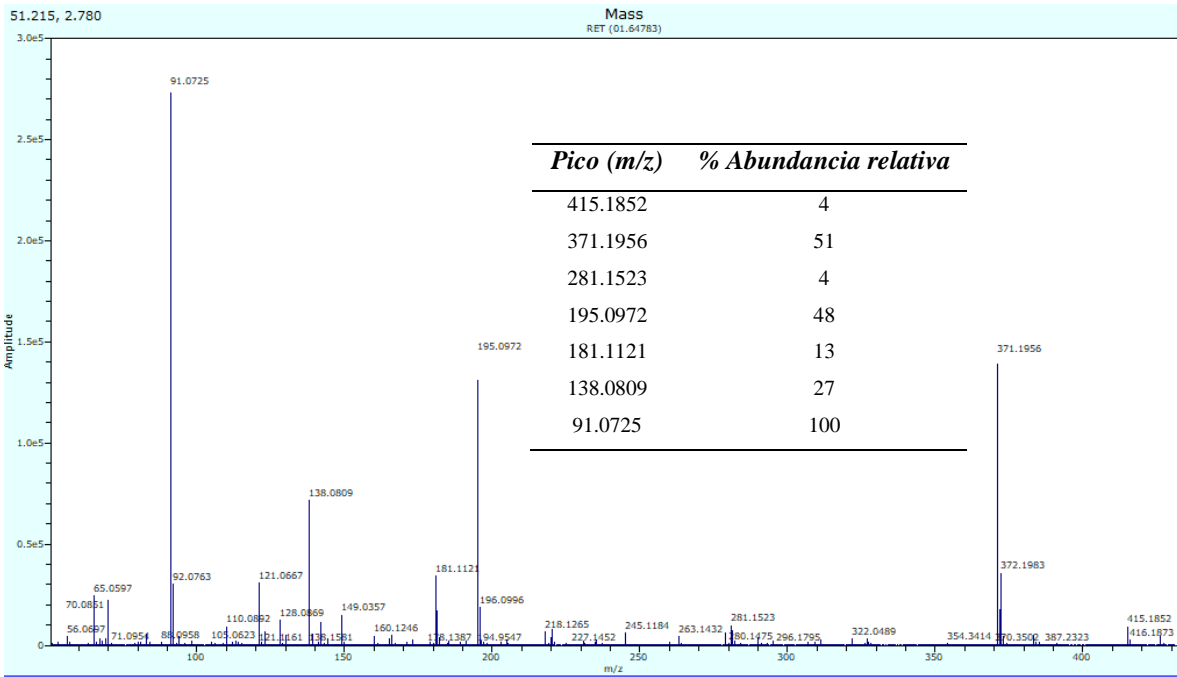


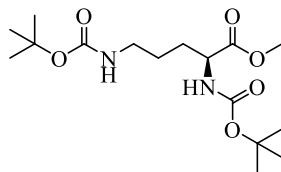


(*S*)-2,5-bis((benziloxycarbonyl)amino)pentanoato de metilo (175c)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.

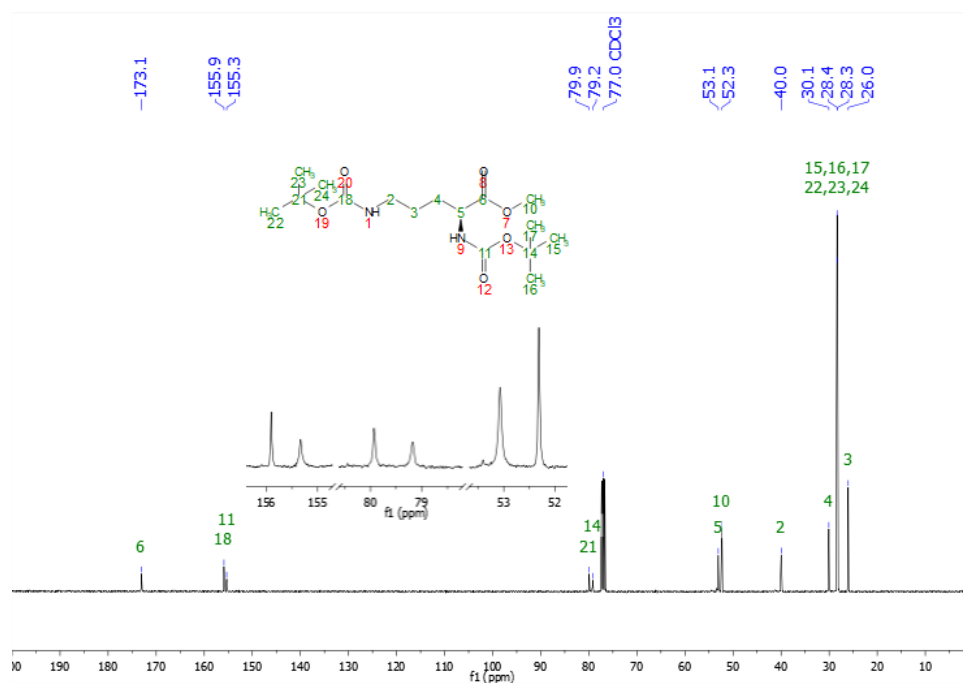
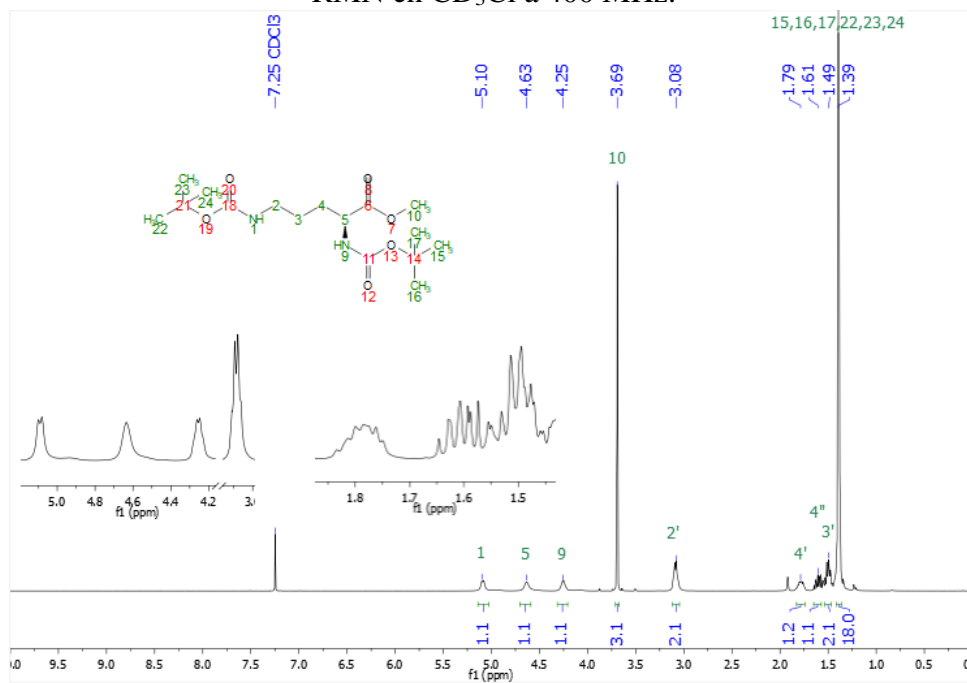


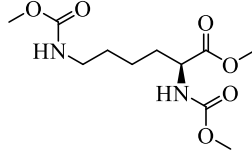




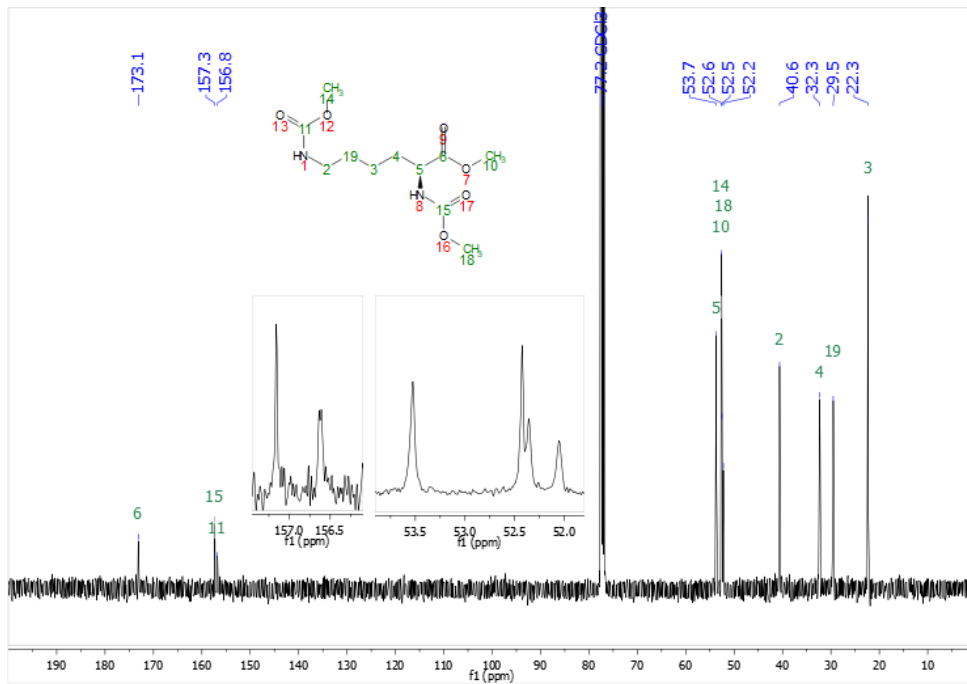
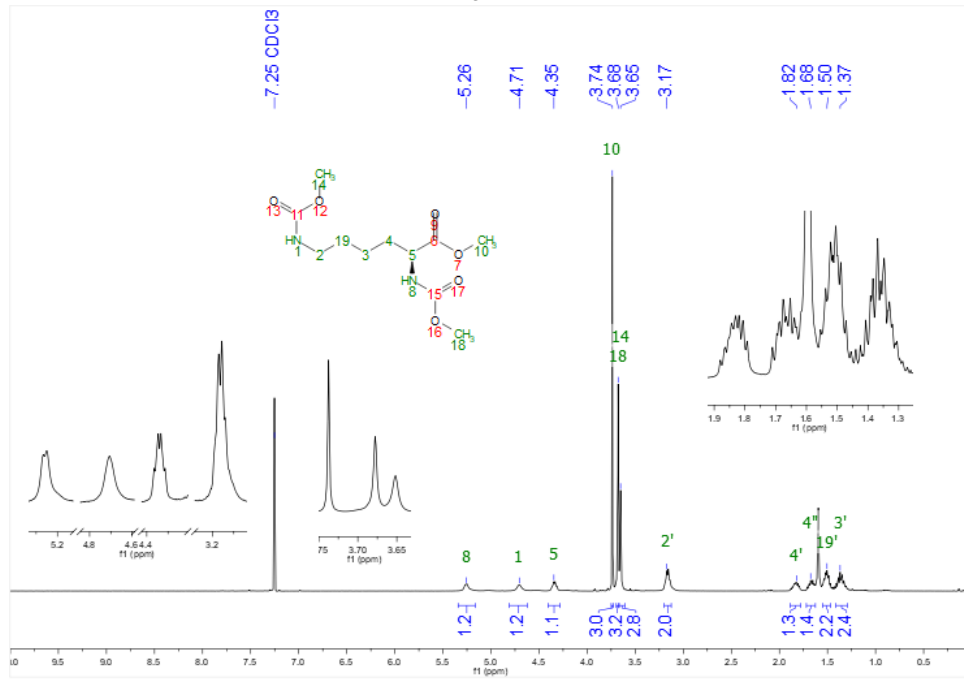


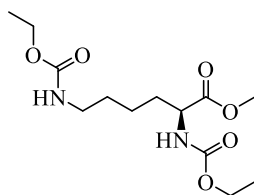
(S)-2,5-bis((t-butoxycarbonyl)amino)pentanoate de metilo (175d)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.



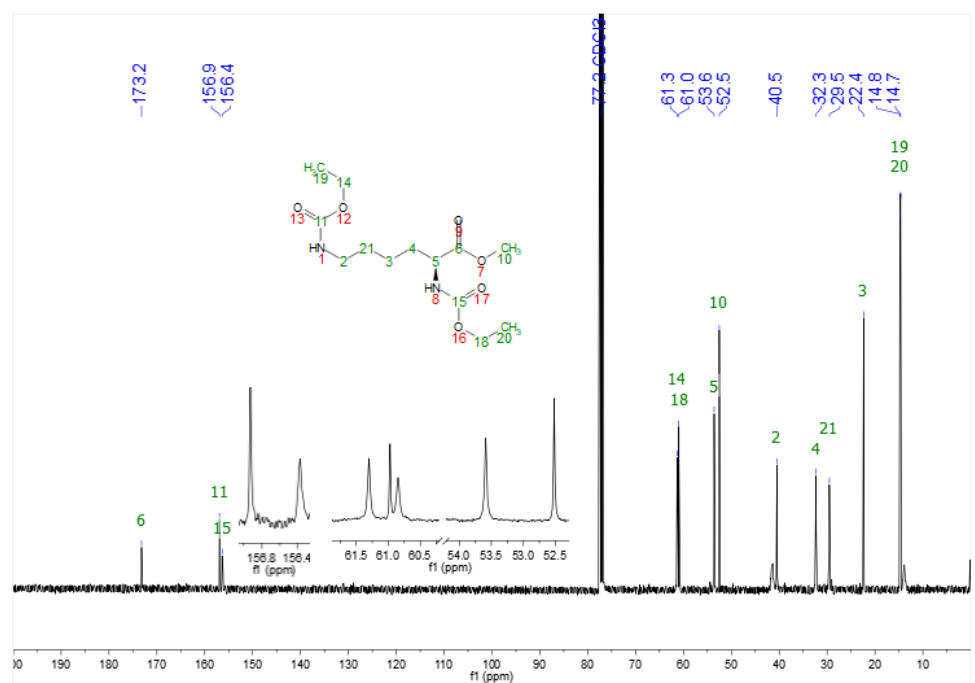
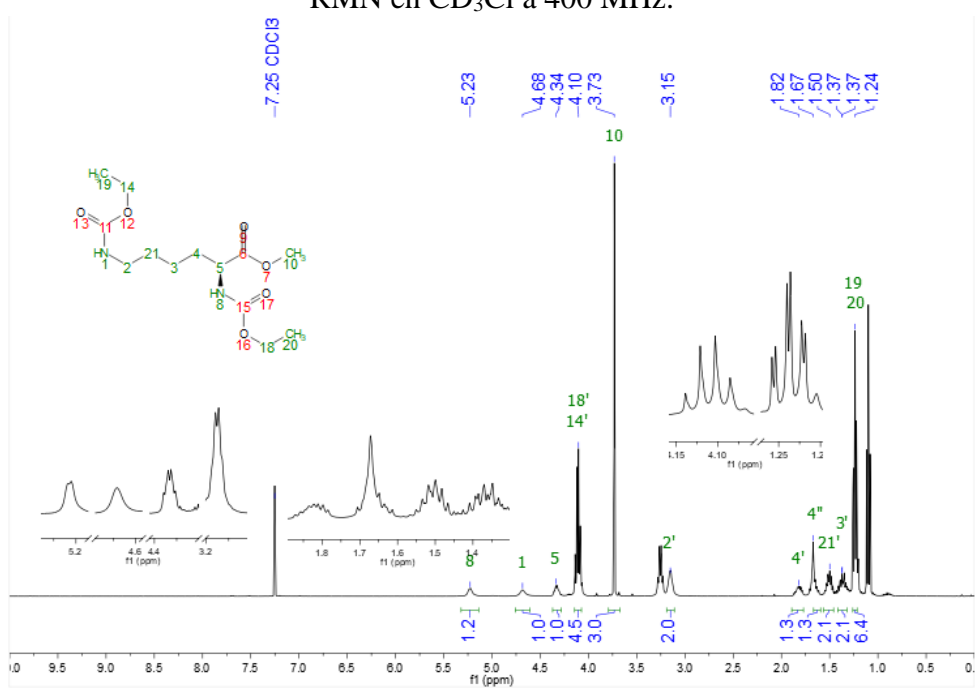


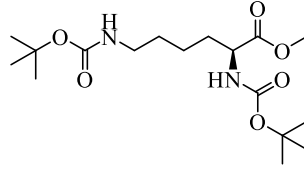
(S)-2,5-bis((metoxycarbonil)amino)hexanoato de metilo (175e)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.



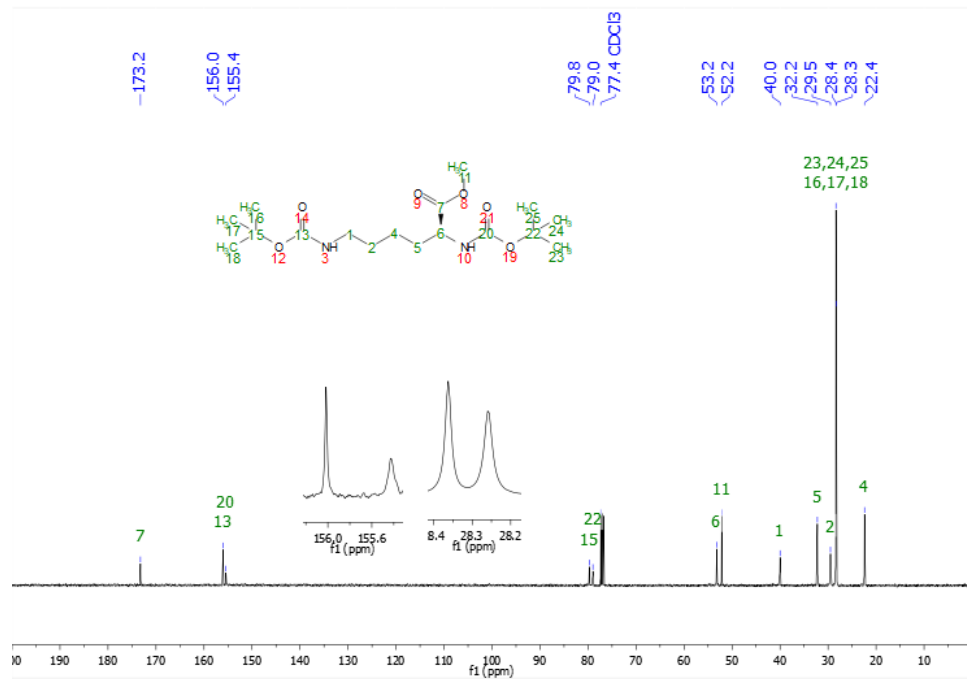
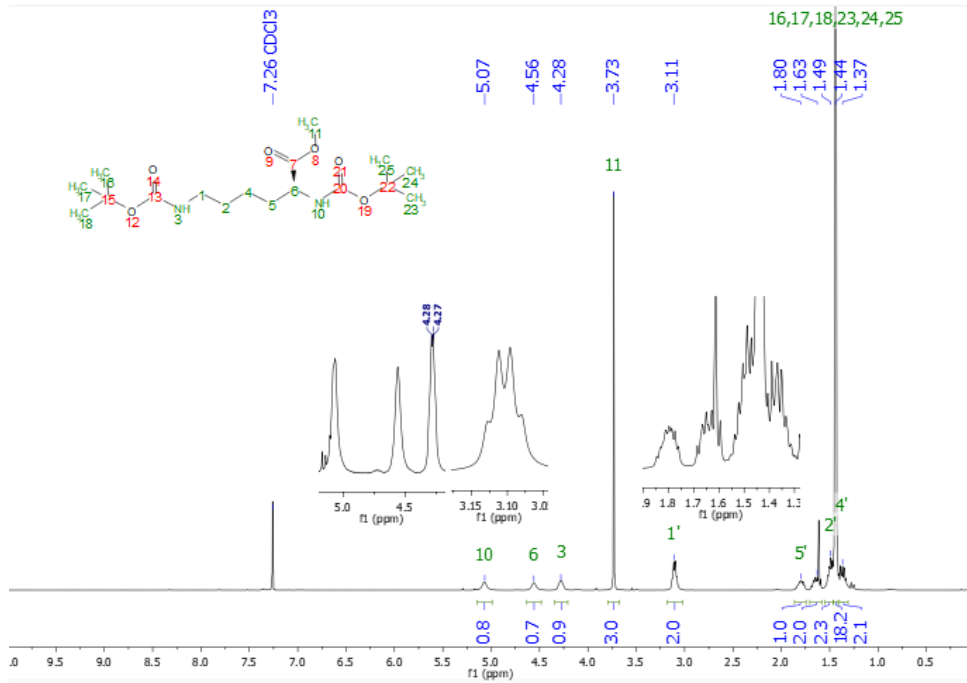


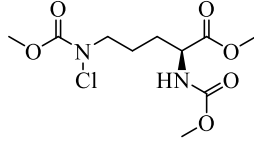
(S)-2,5-bis((etoxicarbonil)amino)hexanato de metilo (175f)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.





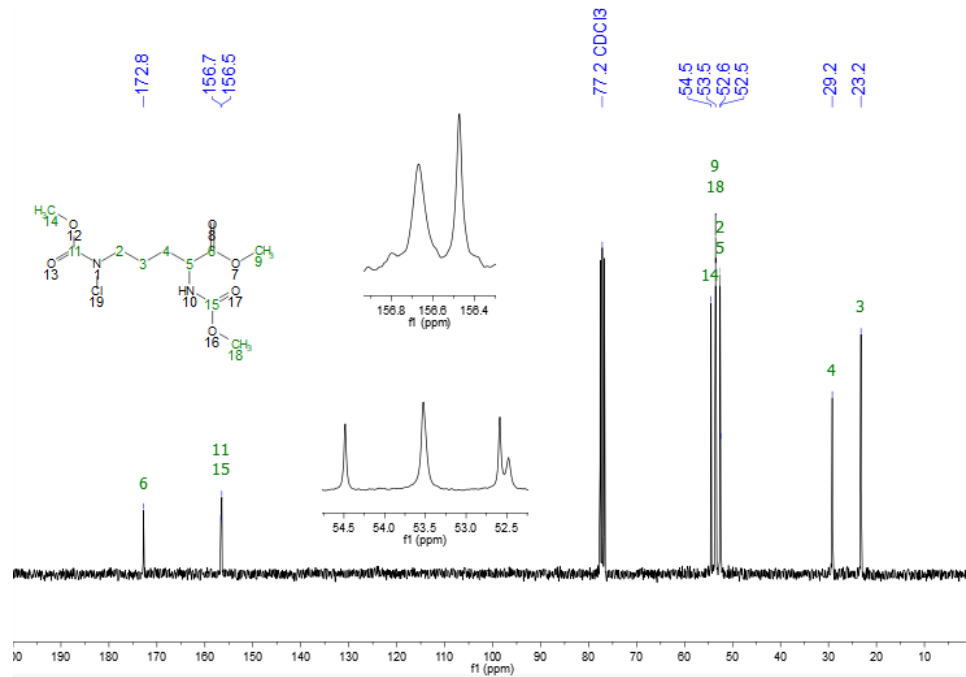
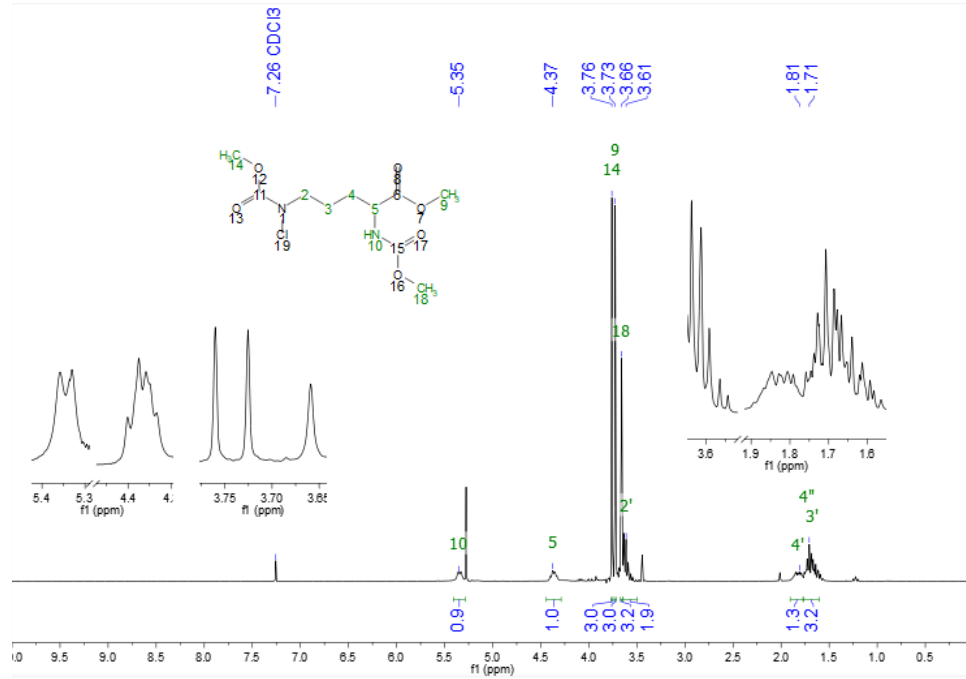
**(S)-2,5-bis((*t*-butoxycarbonyl)amino)hexanoato de metilo (175h)**  
 RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.

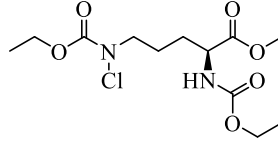




**(S)-5-(cloro(metoxicarbonil)amino)-2-((metoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (178a)**

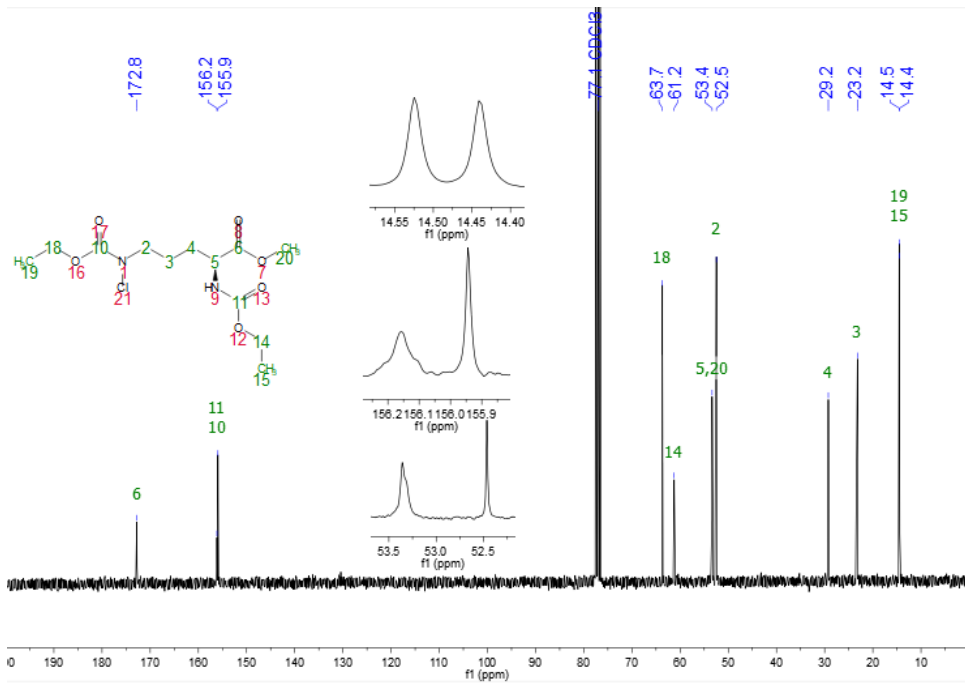
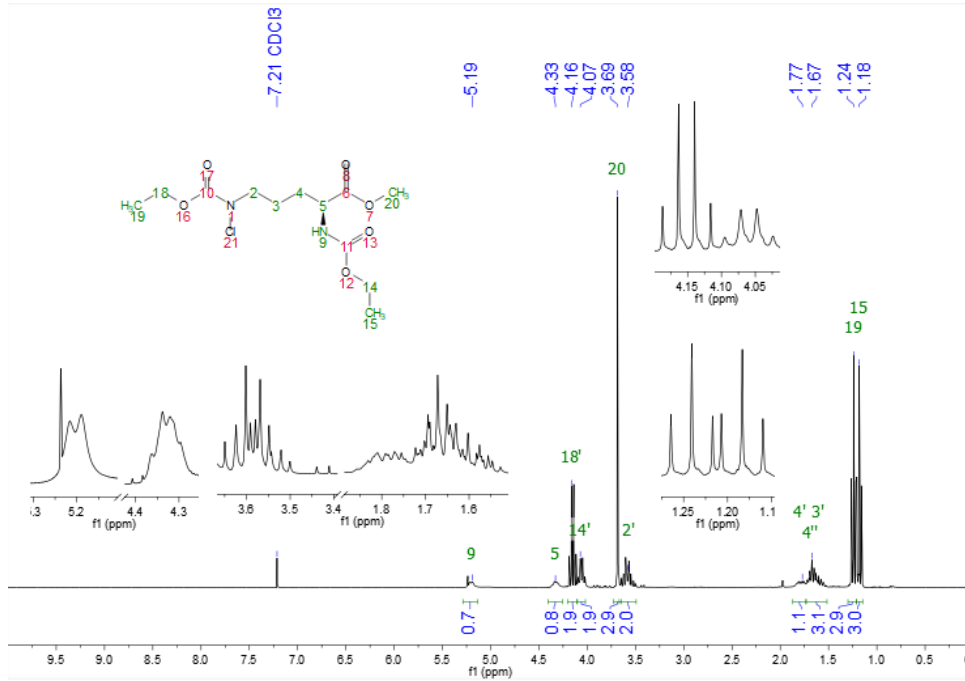
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.

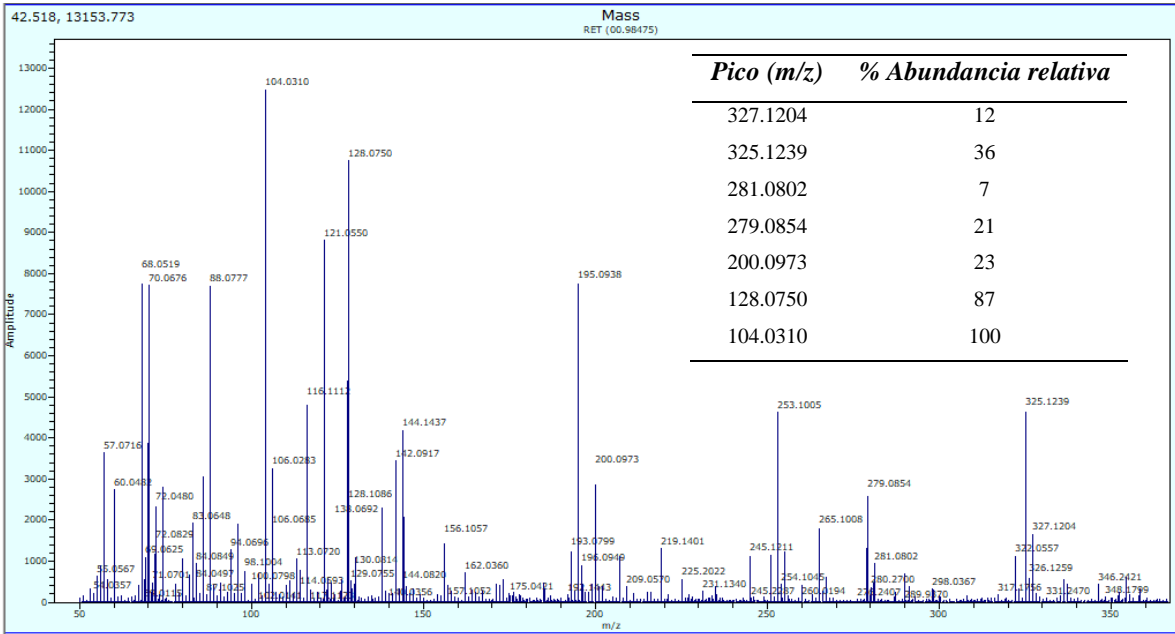




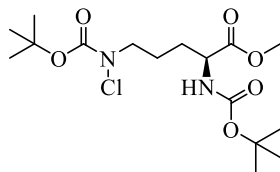
**(S)-5-(cloro(etoxicarbonil)amino)-2-((etoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo (178b)**

RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.



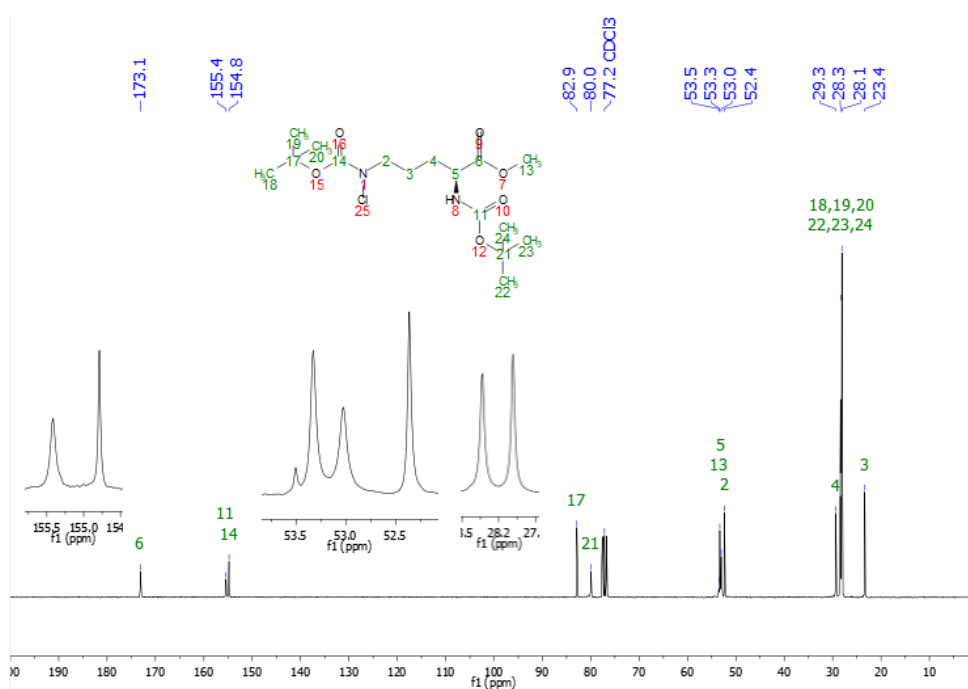
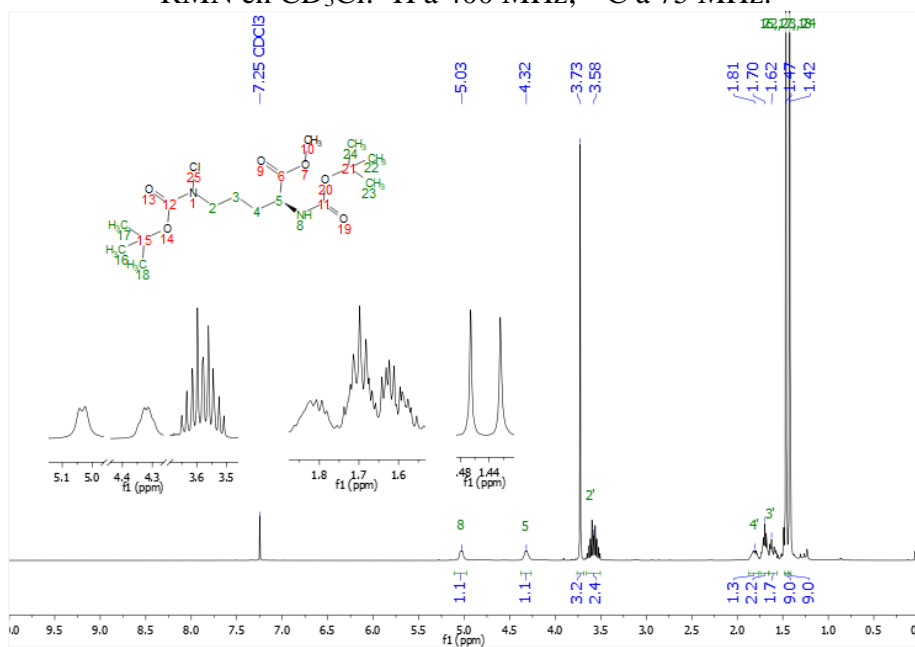


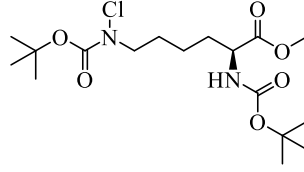




**(S)-5-(cloro(*t*-butoxicarbonil)amino)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de metilo  
(178d)**

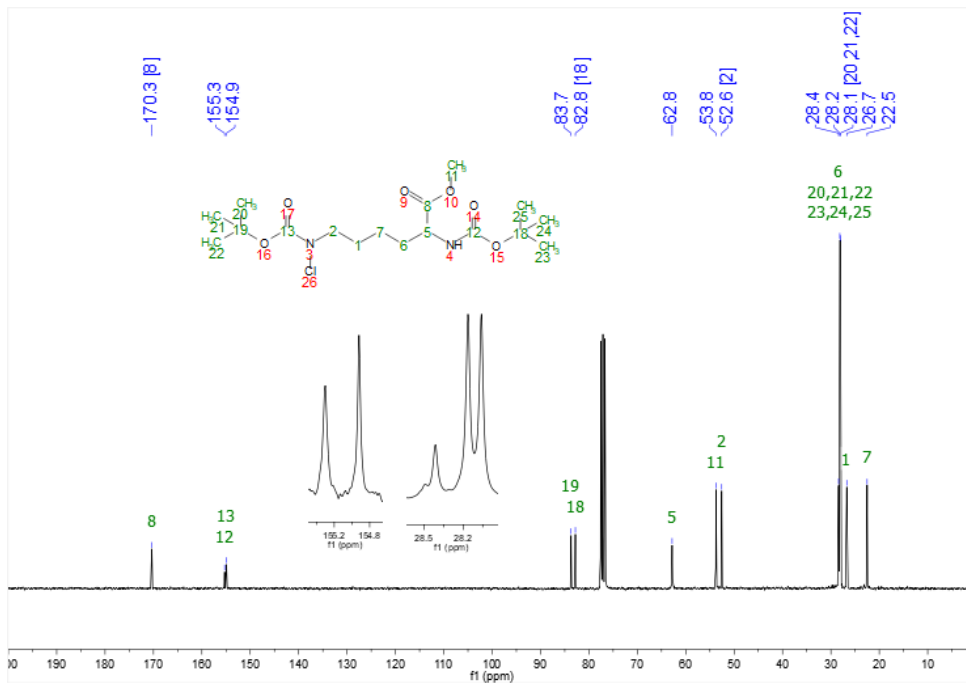
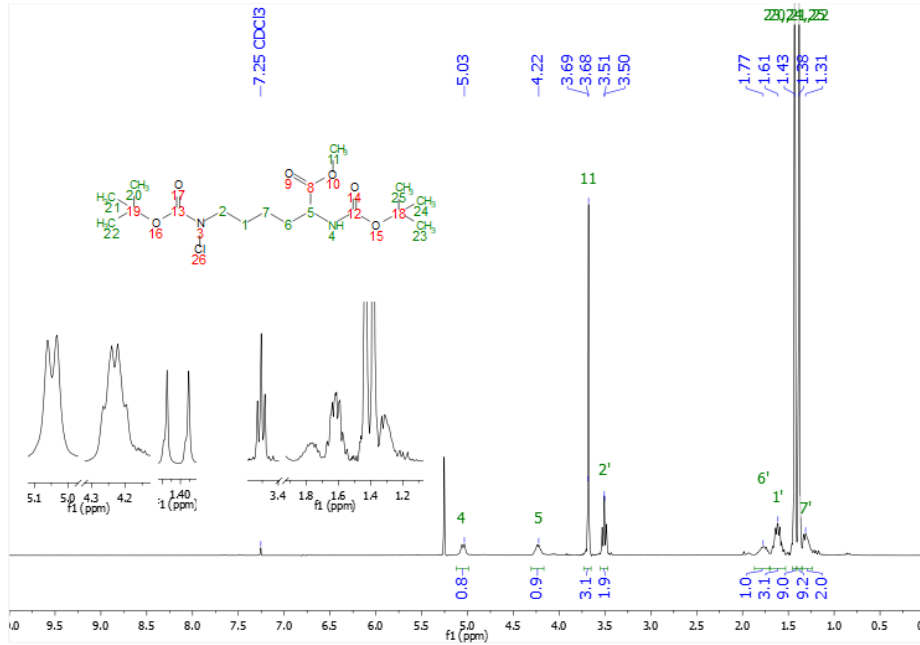
RMN en CD<sub>3</sub>Cl: <sup>1</sup>H a 400 MHz; <sup>13</sup>C a 75 MHz.

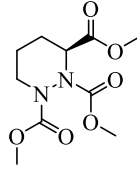




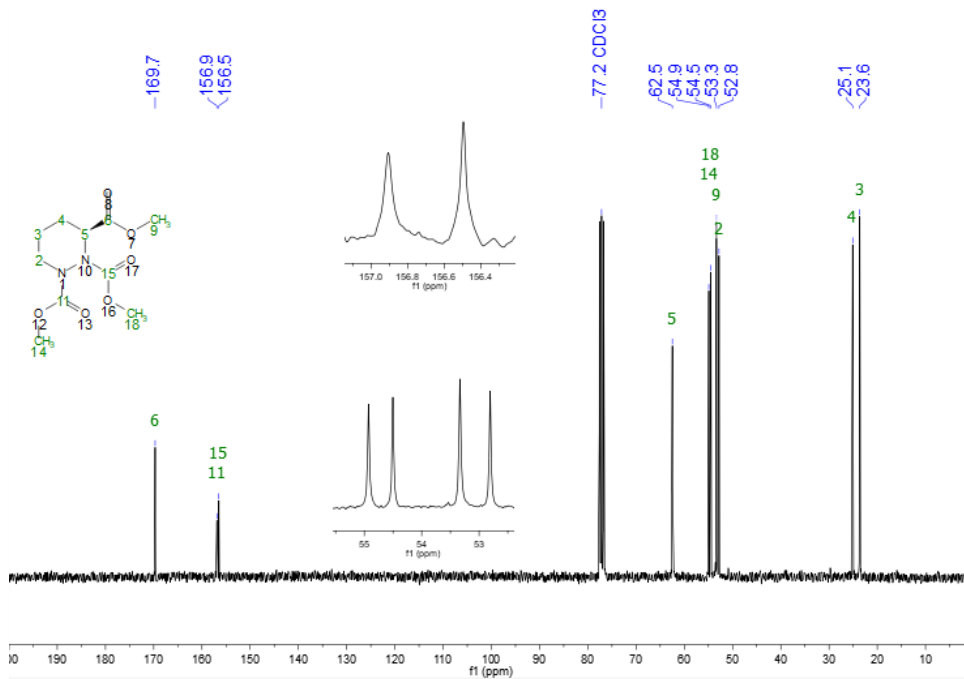
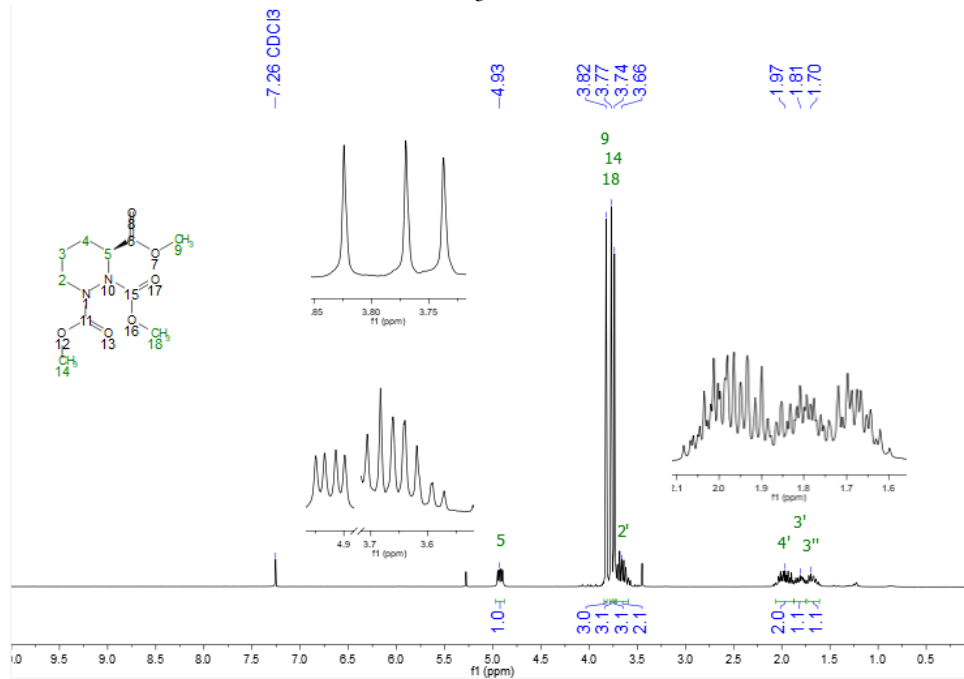
**(S)-5-(cloro(*t*-butoxicarbonyl)amino)-2-((*t*-butoxicarbonyl)amino)hexanoato de metilo  
(178h)**

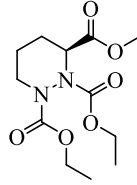
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.



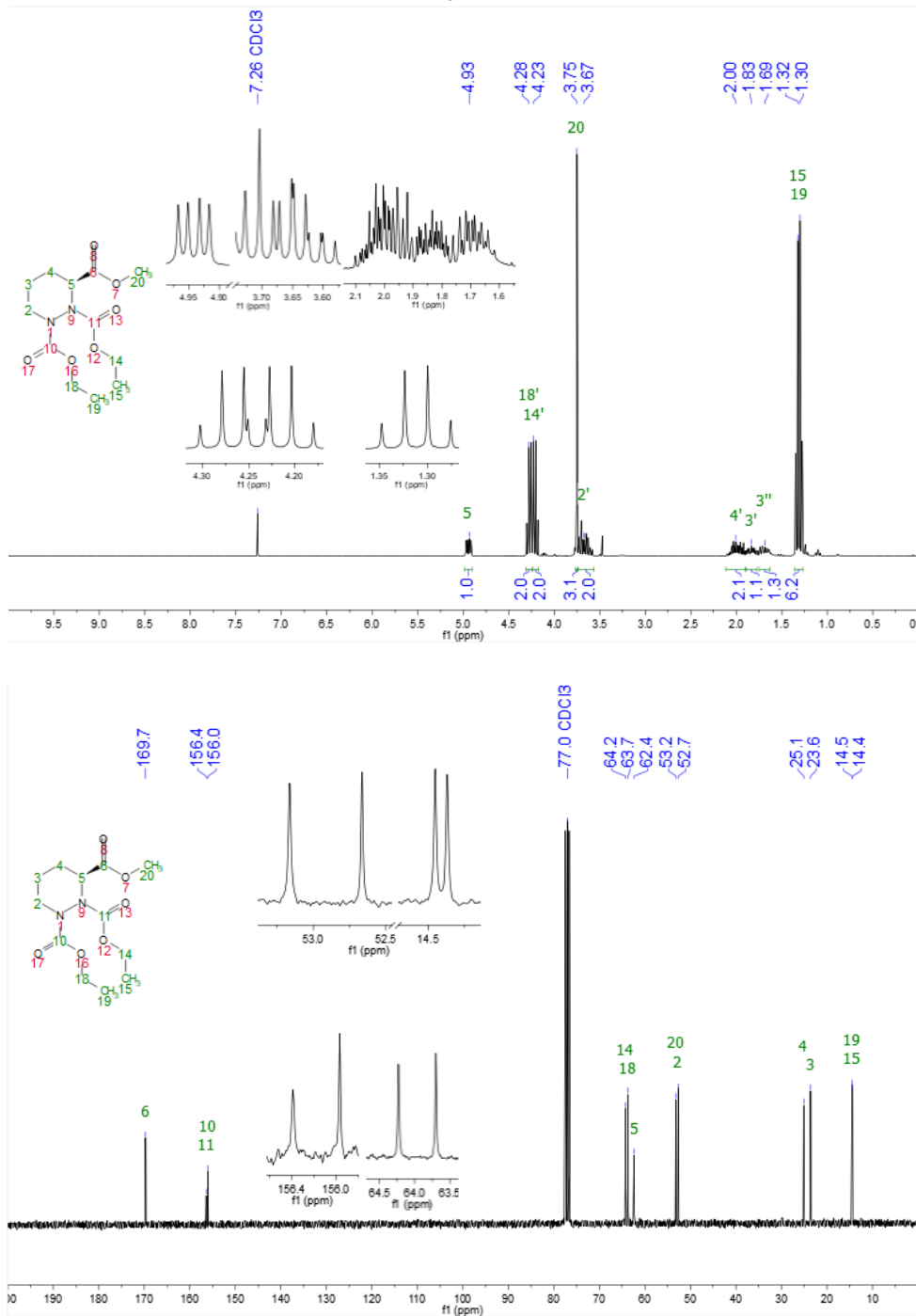


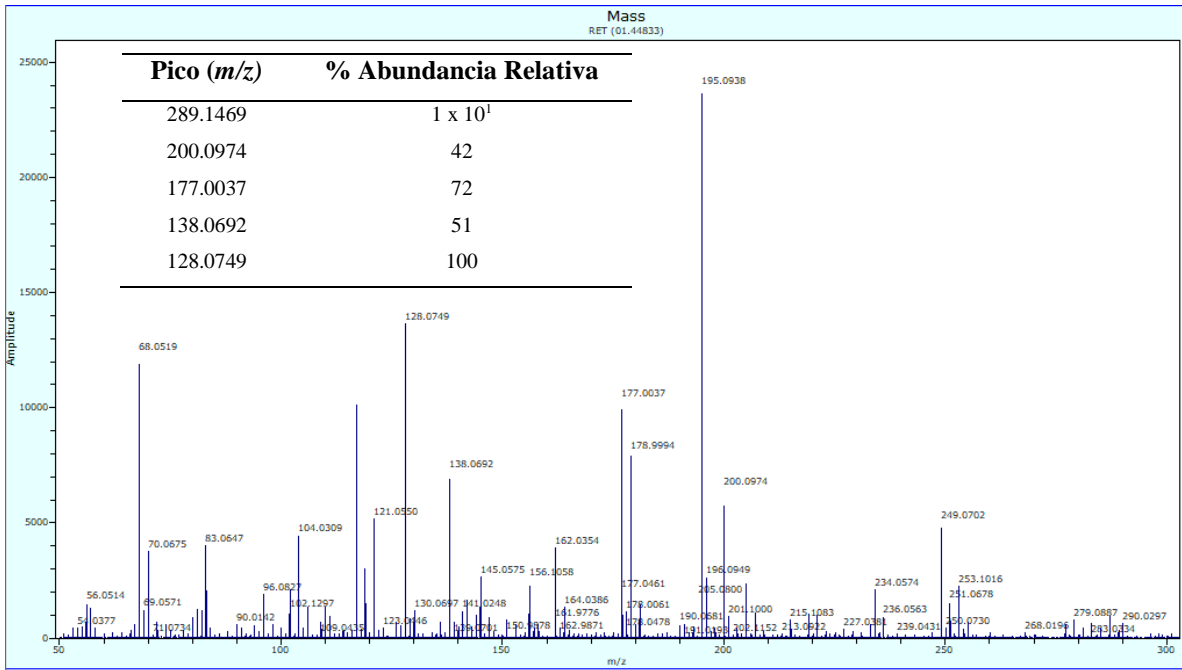
**(S)-tetrahydropiridazina-1,2,3-tricarbonato de trimetilo (176a)**  
 RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.

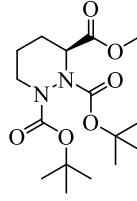




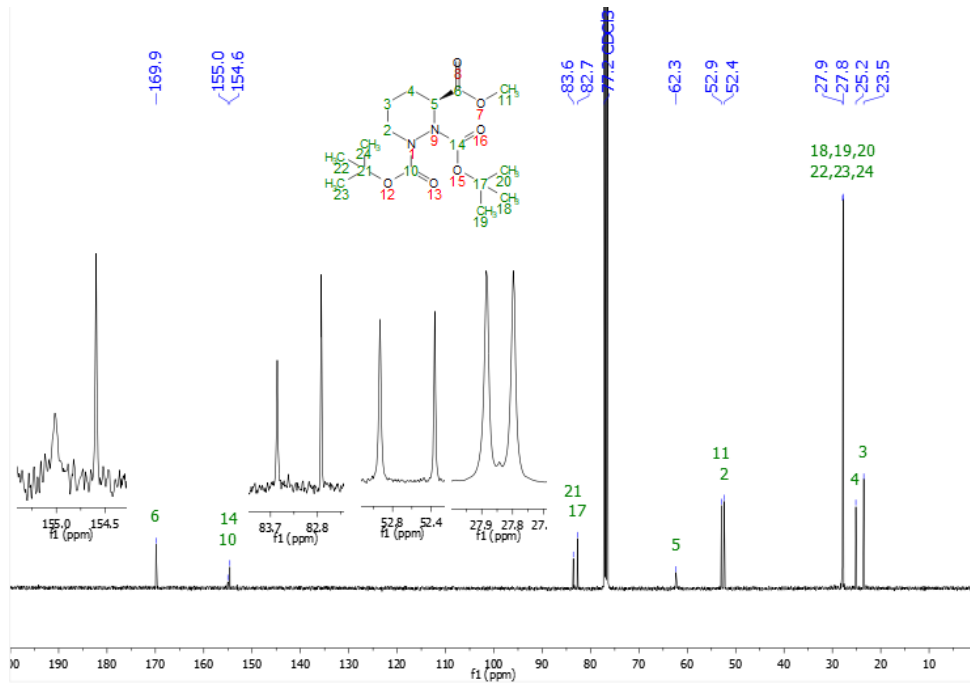
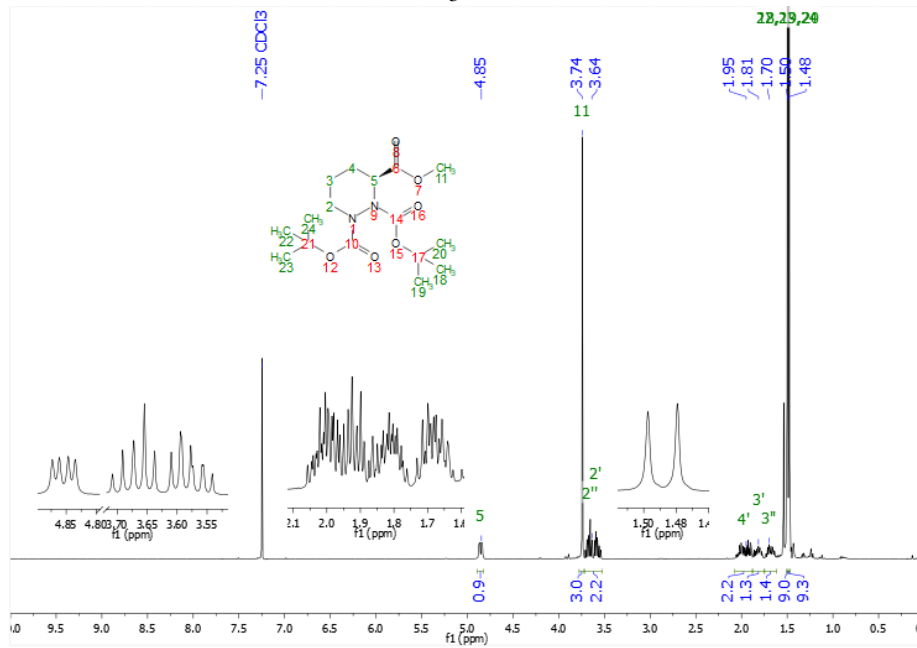
(S)-tetrahydropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de -1,2-diethyl-3-metilo (176b)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.

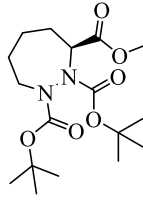






(S)-tetrahidropiridazina-1,2,3-tricarboxilato de -1,2-di-*t*-butil-3-metilo (176d)  
RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 400 MHz.





**(S)-1,2-diazepan-1,2,3-tricarboxilato de-1,2- di-*t*-butil-3-metilo (176h)**  
 RMN en CD<sub>3</sub>Cl a 300 MHz.

