



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**SÍNTESIS DE LA DIHIDRO MIYAKAMIDA A**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. JAVIER CONTRERAS LÓPEZ



TUTOR: DR. ÁNGEL GUZMÁN AÑO: 2008



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

Al jurado del presente trabajo:

Presidente	Dra. Martha Eugenia albores Velasco	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Norberto Manjares Álvarez	UAM
Secretario	Dr. Eduardo Díaz Torres	Instituto de Química, UNAM
Primer suplente	M. en C. Emma Maldonado Jiménez	Instituto de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

Por sus valiosas aportaciones y comentarios a esta tesis.

Al **Dr. Ángel Guzmán Sánchez** por ser mi tutor en la maestría. Y el orgullo de ser el último alumno de maestría que trabajó a su lado, ya que después el Dr. Guzmán pasó a retirarse después de años de fructíferos trabajos.

A CONACYT por la beca otorgada durante la realización de mis estudios de posgrado con registro 185978.

Lugar donde se realizó la tesis:  
Instituto de Química, UNAM.

## **DEDICATORIA**

A mi esposa **ANA LILIA**, por todo su amor y cariño. A mis hijos **XIMENA, EMILIANO Y EDMUNDO** por toda la felicidad que nos dan.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. RESUMEN	2
3. OBJETIVO	7
4. ANTECEDENTES	8
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	16
6. CONCLUSIONES	44
7. PARTE EXPERIMENTAL	45
8. BIBLIOGRAFÍA	52
9. APÉNDICE	56

# INTRODUCCIÓN

En este trabajo se explora la posibilidad de sintetizar miyakamida A, compuesto aislado de una cepa de *Aspergillus flavus* y que presenta actividad antibacteriana contra gran número de microorganismos. Para seleccionar los métodos adecuados se decidió sintetizar inicialmente dihidro miyakamida A, un tripéptido formado por triptamina, *N*-metil-L-fenilalanina y *N*-acetil-L-fenilalanina.

Los intermediarios necesarios para la síntesis se prepararon a partir de L-fenilalanina y de triptamina que se protegió adecuadamente para llevar a cabo el acoplamiento. Se obtuvo como producto el dipéptido triptamina-*N*-metil-L-fenilalanina y posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento del dipéptido con *N*-acetil-L-fenilalanina. Se obtuvo como resultado una mezcla del tripéptido (dihidro miyakamida A) y un péptido con una molécula de fenilalanina y otra de *N*-acetil-L-fenilalanina más.

Para la síntesis de miyakamida se requería en lugar de triptamina, la síntesis de deshidrotriptamina, por lo que se intentaron varias rutas para la síntesis de este compuesto. En primer lugar se hizo reaccionar 3-formilindol protegido, con nitrometano y tiofenol para tratar de obtener un compuesto con un grupo nitro y un grupo tioéter, que se reduciría para obtener la amina, que se acoplaría con los otros aminoácidos para después eliminar el grupo tioéter al final. No se logró esta reducción.

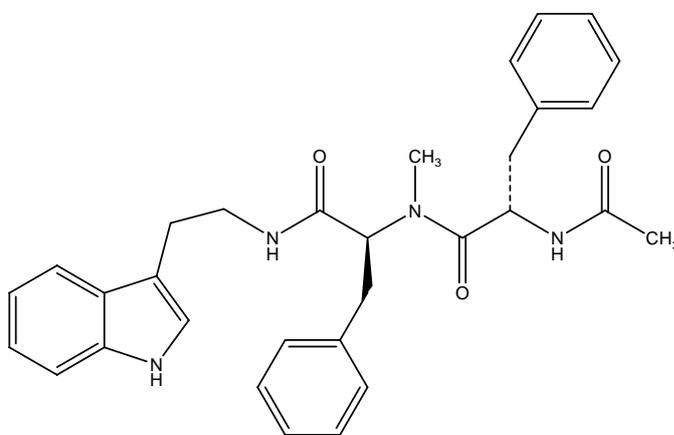
Se intentó posteriormente obtener la amina a partir del cianotioéter que se obtuvo por la sustitución de un grupo S-fenilo del tiocetal del formilindol, pero no se logró la reducción del grupo ciano.

Por último se intentó reducir el nitroalcohol obtenido de la adición, de nitrometano a 3-formilindol lo que tampoco dio el resultado esperado.

Se espera que los resultados de esta tesis sean la base para la síntesis del tripéptido miyakamida A.

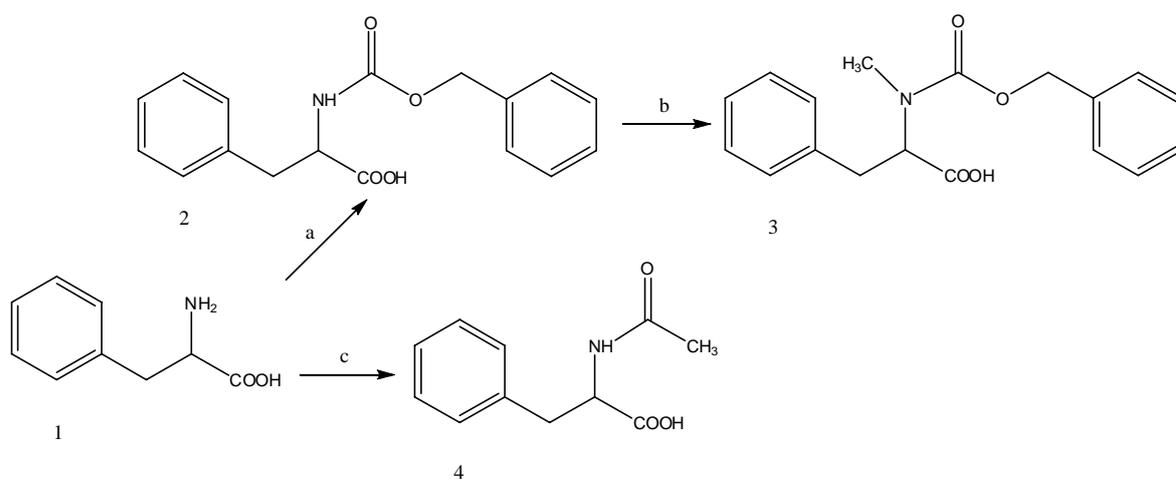
## RESUMEN

La síntesis de péptidos es un área importante de la química orgánica: cuando se determina la estructura de un péptido nuevo, generalmente se intenta sintetizarlo, ya sea para obtener una cantidad eficiente del material para pruebas biológicas o para comprobar que la estructura propuesta para el producto natural es correcta. En este trabajo se logró establecer una ruta de síntesis química para la dihidro miyakamida A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, que está formada por triptamina-*N*-metil-L-fenilalanina-*N*-acetil-L-fenilalanina.



Dihidro miyakamida A

Para la formación de los intermediarios, el precursor común de ambas rutas de síntesis fue el aminoácido natural L-fenilalanina (1), como se ilustra en la figura 1.



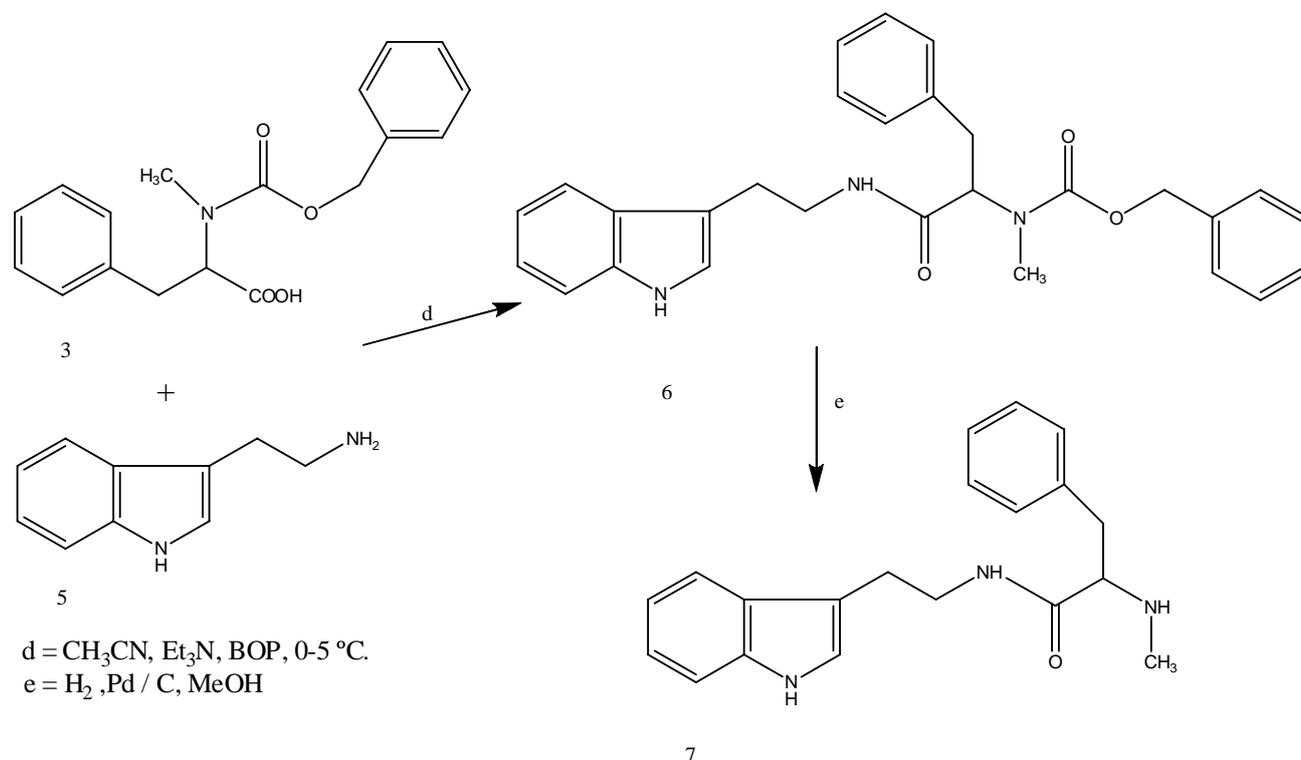
a = H<sub>2</sub>O / NaOH, 2 N., 0-5 °C, clorormiato de bencilo; b = NaH, 0 °C, MeI; c = H<sub>2</sub>O / NaOH, 2 N., 0-5 °C, Ac<sub>2</sub>O.

**Figura 1.** Síntesis química de los intermediarios 3 y 4.

La primera reacción consistió en proteger el grupo amino de L-fenilalanina (1), tratando el aminoácido libre con cloroformiato de bencilo (grupo protector Z) que dio el producto (2). Posteriormente se metilo con yoduro de metilo y se obtuvo el producto (3), como el primer intermediario.

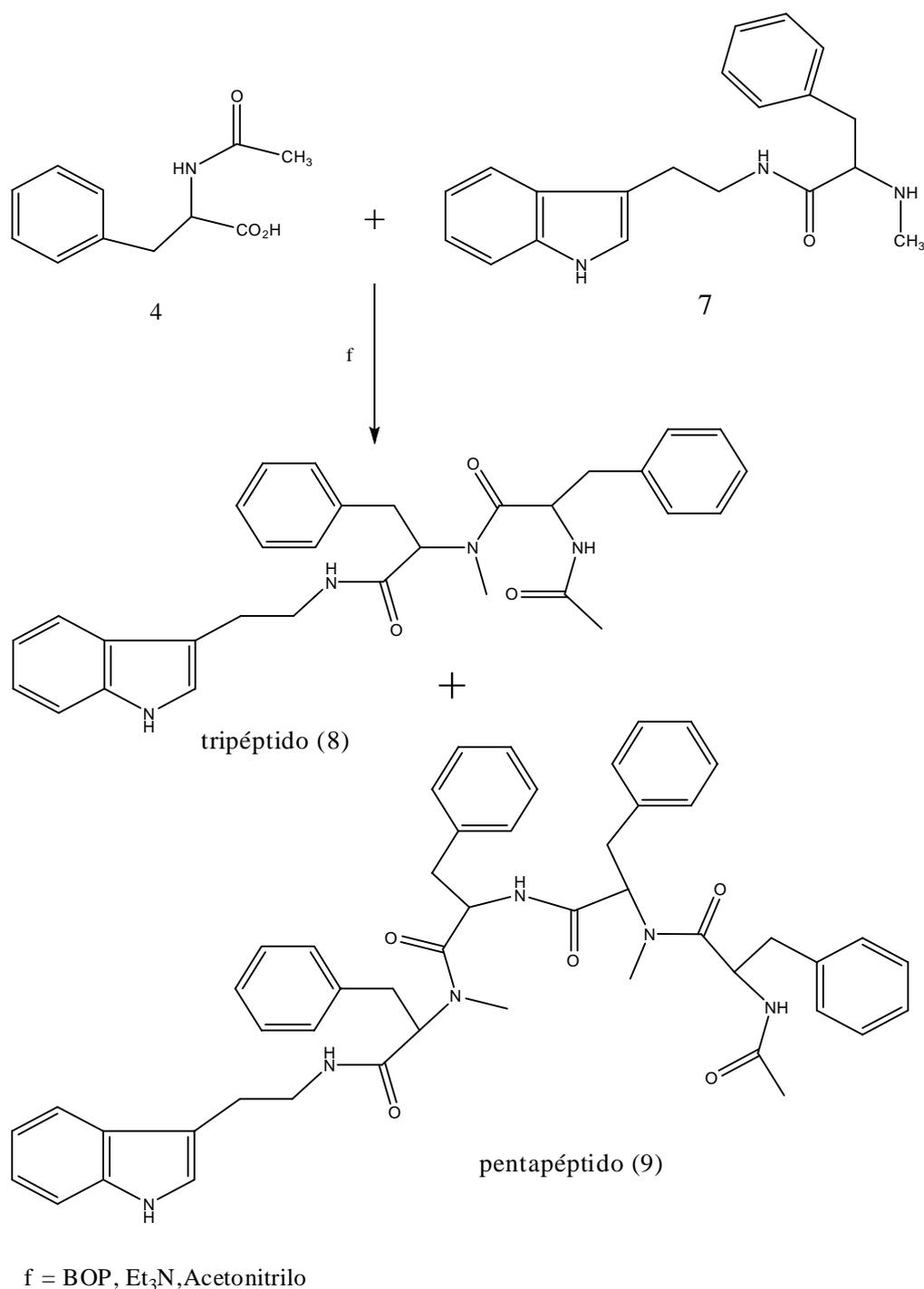
La segunda reacción consistió en la acilación del grupo amino de L-fenilalanina (1), con anhídrido acético, que dio el aminoácido acilado (4), como el segundo intermediario.

La siguiente reacción consistió en el acoplamiento del grupo carboxilo de la *N*-metil-Z-L-fenilalanina (3), con el grupo amino de la triptamina (5). Esto se realizó activando el grupo carboxilo del producto (3), tratándolo con BOP y añadiendo triptamina (5), que dio como producto el dipéptido (6). Posteriormente el éster bencílico del extremo *N*-terminal de la fenilalanina de 6, es eliminado por hidrogenólisis, para dar lugar al compuesto 7 (figura 2).



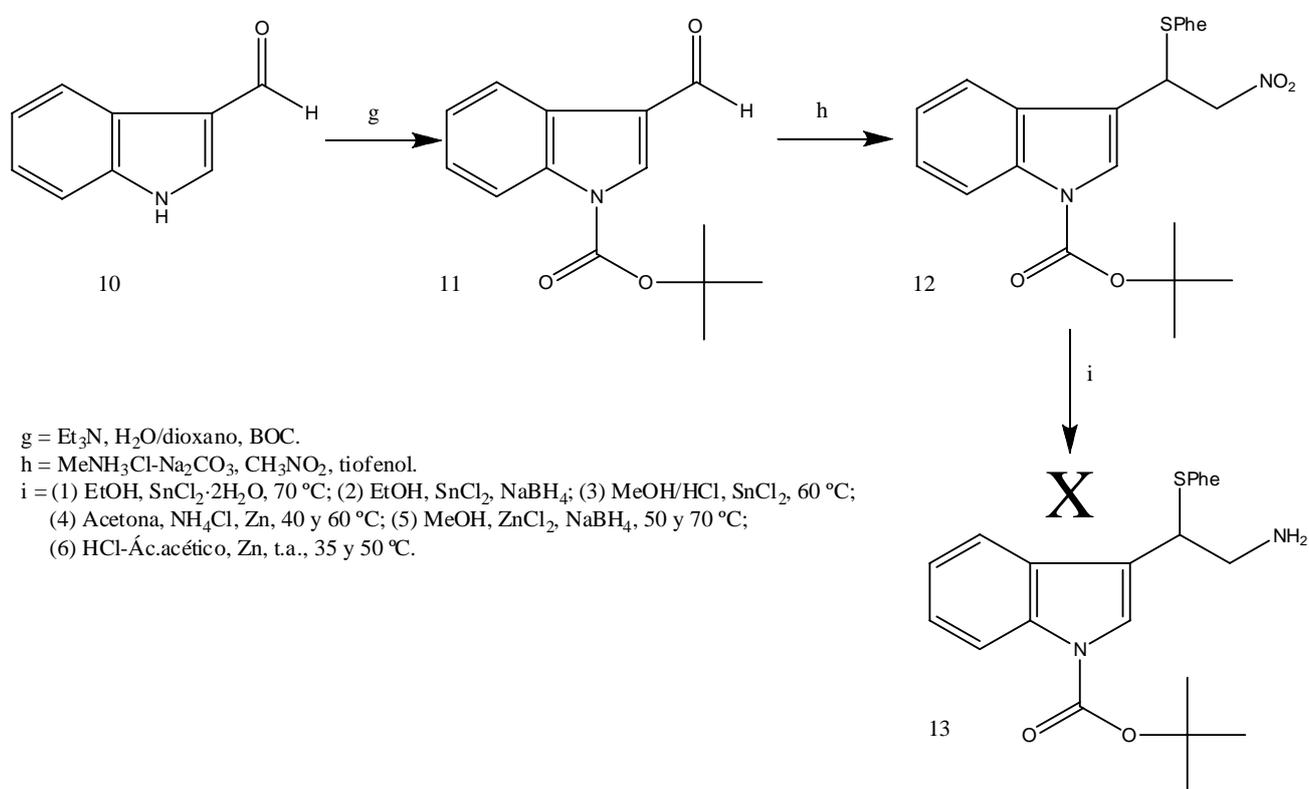
**Figura 2.** Síntesis química del dipéptido 7.

El paso final de la síntesis para la obtención de la dihidro miyakamida A, fue hacer reaccionar la *N*-acetil-L-fenilalanina (4), activando el grupo carboxilo con BOP, seguido de la adición del dipéptido (7), que dio lugar a la obtención de dos productos, la dihidro miyakamida (8), y el pentapéptido (9), como se ilustra en la figura 3.



**Figura 3.** Síntesis química de los productos finales.

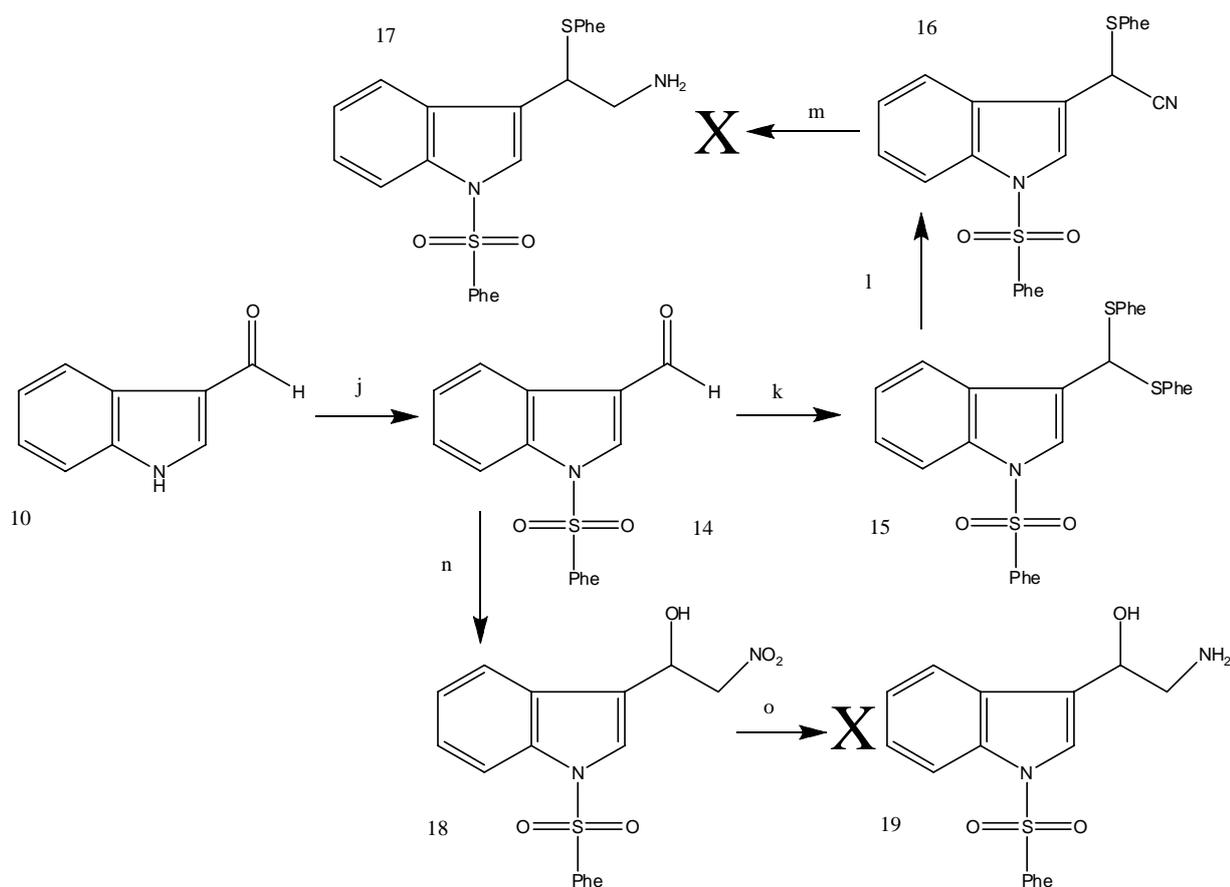
En un principio se intentó establecer una ruta de síntesis química para la estructura de la miyakamida A (Figura F). Se evaluaron tres diferentes alternativas sintéticas para la preparación de una amina insaturada como intermediario, empleando en el primer caso 3-formilindol con el grupo amino protegido con Boc y en otros 3-formilindol con el grupo amino protegido como bencensulfonilo. En la primera ruta (figura 4), se llevó a cabo la reacción que dio como producto el 3-(2-nitro-1-(bencenotiolato) etil)indol-1-carboxilato de terbutilo (12) y posteriormente se llevaron a cabo una serie de reacciones descritas en la literatura, para la reducir el grupo nitro y obtener la amina (13). En esta ruta no fue posible concretar la reducción.



**Figura 4.** Síntesis química propuesta para obtener la amina (13) a partir del intermediario 12.

Una segunda alternativa sintética (figura 5) consistió en hacer reaccionar el compuesto (14) con tiofenol. Esta reacción dio 1-bencenosulfonilo-3-(di-bencenotiolato-metil) indol (15), que posteriormente se hizo reaccionar con cianuro de mercurio para dar el compuesto (16).

Se hicieron varios intentos por obtener la amina (17), a partir de la reducción del grupo ciano. Por último se optó por una tercera alternativa. A partir del compuesto (14) que se hizo reaccionar con nitrometano y fluoruro de potasio (figura 5) se aisló el producto (18), que fue sometido a varias reacciones químicas, para lograr la reducción del grupo nitro. Como en estas tres rutas no se logró la reducción para obtener la amina, se decidió entonces realizar la síntesis del compuesto dihidro miyakamida A.

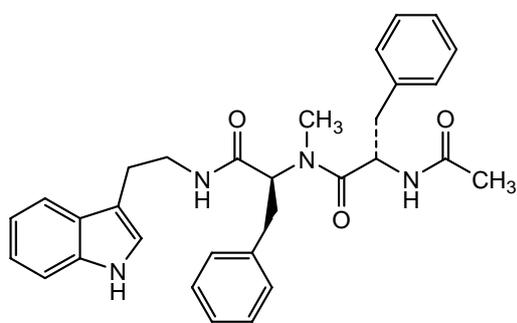


j = THF, LDA, Cloruro de bencensulfonilo; k = Ác. acético,  $ZnCl_2$ , tiofenol; l =  $CH_3CN$ ,  $I_2$ ,  $Hg(CN)_2$ ;  
m = (1) éter/ $LiAlH_4$ ,  $H_2SO_4$ , 50 y 70 °C; (2) THF,  $LiAlH_4$ ,  $ZnCl_2$ , 0, 25 Y 50 °C;  
(3) THF,  $LiAlH_4$ ,  $AlCl_3$ , t.a., 40 °C; (4) MeOH,  $CoCl_2$ ,  $NaBH_4$ , T.A., 45 °C.  
n = Isopropanol, KF,  $CH_3NO_2$ ; o =(1) Ác. acético, HCl, Zn; (2) EtOH,  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ , 70° C;  
(3) THF, Pd/C 5%,  $H_2$ .

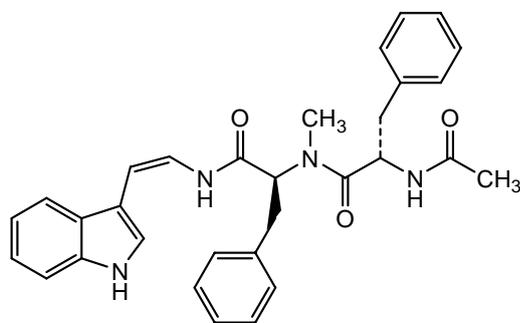
Figura 5. Síntesis química propuesta para obtener la amina (17 y 19) por medio de la reducción de los intermediarios 16 y 18.

## OBJETIVO

- Sintetizar dihidro miyakamida A y estudiar la posibilidad de síntesis de miyakamida usando diversos intermediarios.



Dihidro miyakamida A



Miyakamida A

# ANTECEDENTES

## QUÍMICA DE LAS BACTERIAS

Las bacterias han tenido un efecto profundo en el desarrollo de la química y la ciencia médica. La edad de oro de los antibióticos comprende el período de los años 1940 a 1970 del siglo pasado. Fleming inauguró este periodo con el aislamiento de la penicilina a partir del hongo filamentoso *Penicillium notatum*. Los estudios se han extendido principalmente sobre bacterias y hongos que han demostrado que los microorganismos son una fuente rica en sustancias activas y de estructuras únicas.

En 1948 se produjo otro gran descubrimiento: la cefalosporina C, un antibacteriano de amplio espectro producido por el hongo marino *Cephalosporium acremonium*. Con el transcurrir de los años, son muchos los compuestos aislados de hongos, con aplicabilidad en la medicina, los cuales incluyen: antivirales (vidarabina, acyclovir), antibacterianos (aminoglicósidos, tetraciclinas, macrólidos y estreptograminas), antimicóticos (lipopéptidos y derivados de sordarina), antimaláricos, antihelmínticos, antineoplásicos, antidiabéticos y agentes reductores del colesterol (mevinolina)<sup>1,2,3</sup> entre otros.

En los últimos 60 años se han descubierto entre 30 mil y 50 mil productos naturales derivados de la investigación de microorganismos. Más de 10 mil de estos compuestos son biológicamente activos y alrededor de 100 de estos compuestos se utilizan como antibióticos y agentes antitumorales<sup>4,5</sup>. La importancia de estos compuestos en la medicina ha servido para subrayar su importancia en la química. A través de los años, se han desarrollado metodologías para sintetizar estos productos y extender sus funciones estructurales en términos de su bioactividad. En la actualidad, los esfuerzos globales de la industria farmacéutica para explorar los productos bacterianos, han mostrado resultados interesantes.

Por lo tanto, no es de sorprenderse que la investigación química esté dedicando enormes esfuerzos en la búsqueda de nuevos compuestos. La gran mayoría de los metabolitos de origen microbiano provienen de un grupo de bacterias del orden de los Actinomicetos, que son bacterias filamentosas Gram positivas, abundantes en suelos, pero también encontradas en ambientes acuáticos dulceacuícolas y marinos<sup>6,7</sup>.

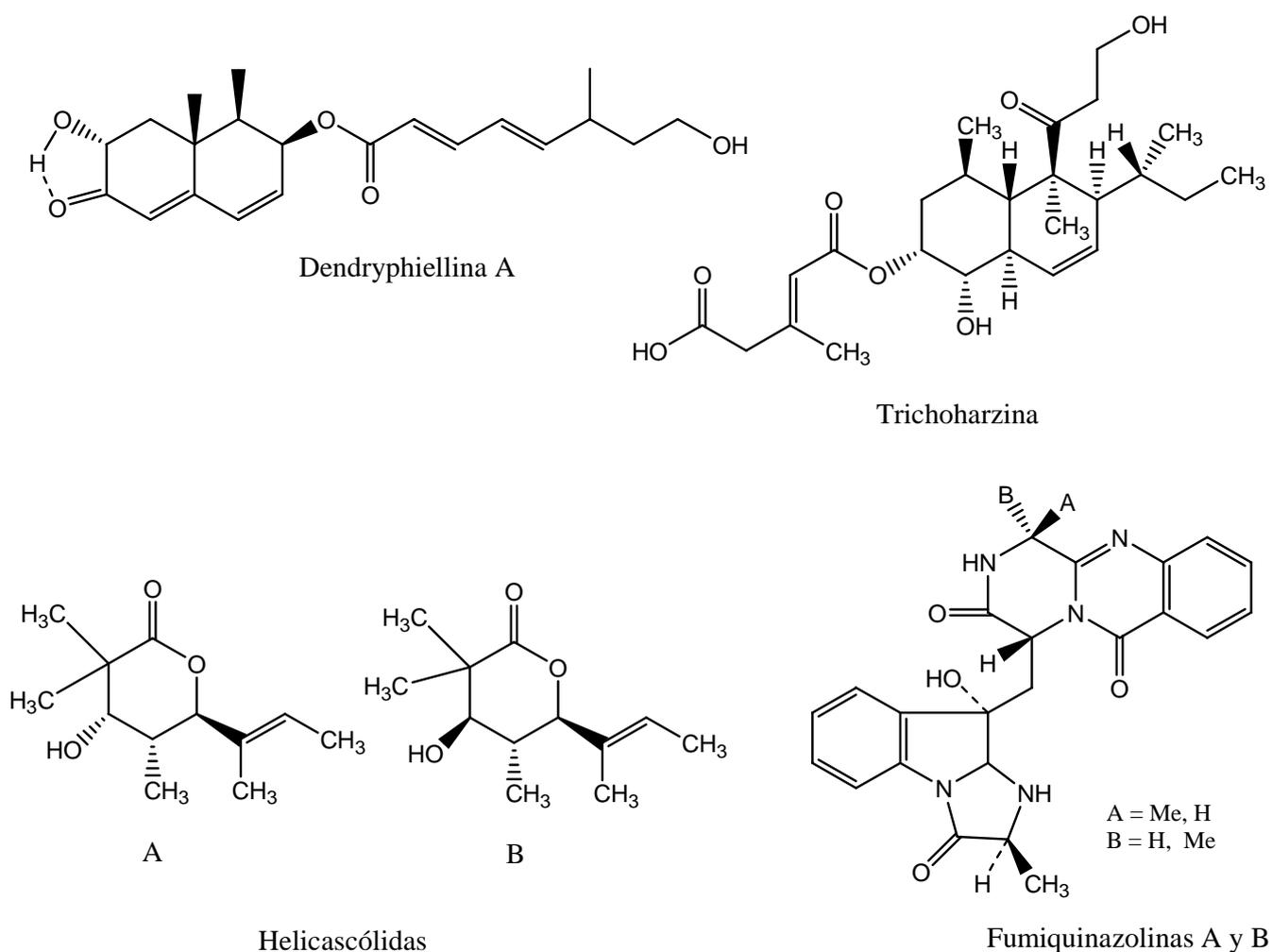
Estas bacterias continúan siendo estudiadas ampliamente; sin embargo hay una notable disminución en el hallazgo de nuevos productos, estimándose que más del 90% de los cultivos bioactivos descubiertos, producen agentes ya informados o son variaciones de los ya descritos. También se conoce que en la actualidad las enfermedades infecciosas están desarrollando rápidamente resistencia hacia los antibióticos tradicionales. Recientemente se ha observado que el *Mycobacterium tuberculosis* causante de tuberculosis en humanos, ha multiplicado su resistencia a los antibióticos, y los fármacos para controlar esta cepa bacteriana multiresistente no existen todavía. Por estas razones, las grandes compañías farmacéuticas y los investigadores han puesto un gran énfasis en la búsqueda de nuevos antibióticos a partir de fuentes de productos naturales bioactivos. Por ello, las pesquisas se han reorientado hacia otros ambientes, como los sedimentos de ríos, lagos y océanos, así como plantas y animales acuáticos, que ofrecen la posibilidad de encontrar cepas silvestres, no descritas, que produzcan nuevos metabolitos secundarios farmacológicamente activos<sup>8,9</sup>.

Debido a que los ecosistemas acuáticos difieren notablemente de los terrestres, se espera que las capacidades metabólicas y fisiológicas de los microorganismos acuáticos sean diferentes a las de sus contrapartes terrestres, lo que ofrece un enorme potencial de descubrimiento de nuevos fármacos. Es por esta razón que muchas de las investigaciones recientes han apuntado al campo de las bacterias marinas y particularmente a los

Actinomycetos marinos. Las bacterias marinas continúan siendo indudablemente una fuente productora de metabolitos nuevos. Estudios recientes de hongos marinos indican que son también una fuente excelente de compuestos con actividad antimicrobiana<sup>10</sup> y de metabolitos secundarios inusuales tales como: dendryphiellina A<sup>11</sup>, trichoharzina<sup>12</sup>, helicascólicas A y B<sup>13</sup>, y fumiquinazolininas A y B<sup>14</sup> (Figura A).

Mucho compuestos con nuevas estructuras se han aislado de hongos marinos filamentosos asociados a fuentes marinas diversas que incluyen peces<sup>14</sup>, invertebrados<sup>15</sup>, y sedimentos<sup>16</sup>.

**Figura A**



La lista de compuestos activos obtenidos a partir de microorganismos acuáticos es bastante larga, muchos de estos pertenecen a clases químicas no descritas en microorganismos terrestres; algunos de ellos están en etapa de evaluación clínica<sup>8</sup>.

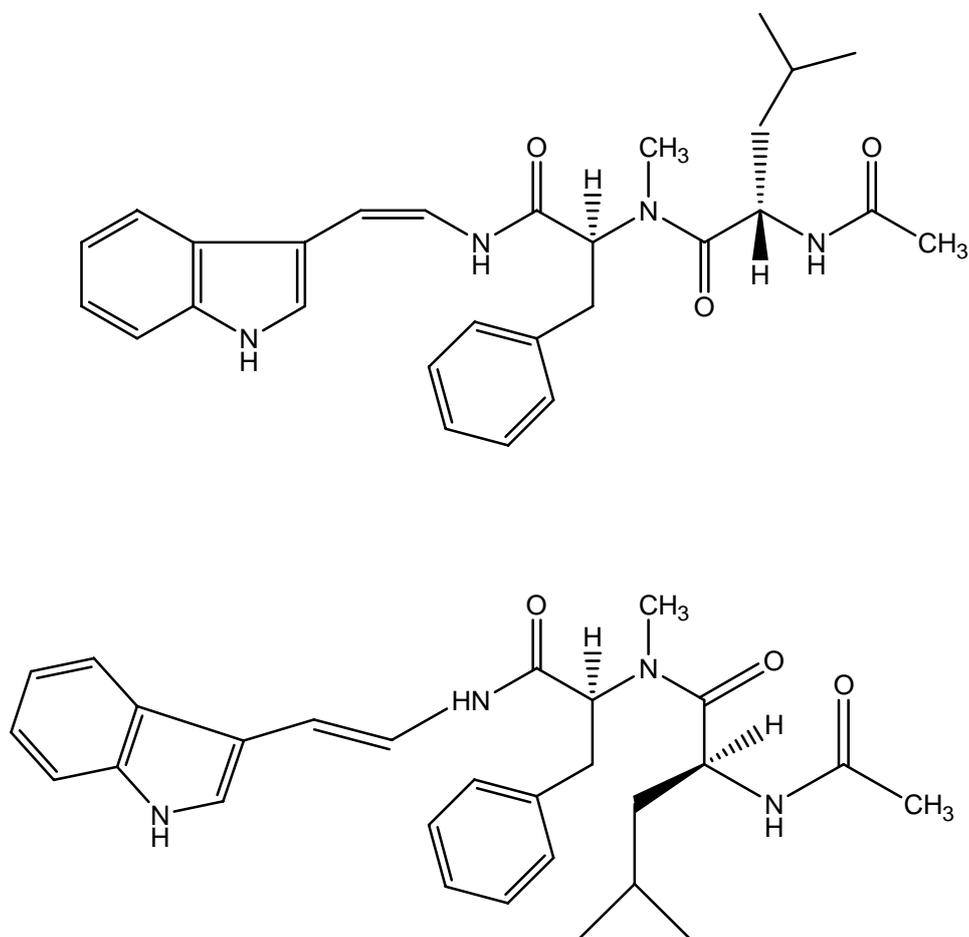
## PRODUCTOS NATURALES PROCEDENTES DE LOS MICROORGANISMOS MARINOS DEL GÉNERO *ASPERGILLUS*.

El género *Aspergillus* fue descrito por primera vez por P. A. Micheli en 1729, el cual lo denominó con este nombre por su parecido con un "aspergillum" (instrumento religioso utilizado para dispersar el agua bendita). Los *Aspergillus* son hongos filamentosos del grupo Deuteromycetes u Hongos Imperfectos, su aspecto microscópico es típico y se caracteriza por unas estructuras esporíferas o reproductoras llamadas cabezas conidiales. Estas cabezas están compuestas por una vesícula rodeada por una corona de fiálides en forma de botella, en cuyo extremo se forman cadenas de esporas.

Se conocen unas 900 especies del género *Aspergillus*. Rapper y Fennell<sup>17</sup> los clasifican en 18 grupos. Esta clasificación se basa en las siguientes características morfológicas del hongo: tamaño y forma de las cabezas conidiales, morfología de los conidióforos, fiálides y métulas. De dichas especies, doce (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. Flavipes* y *A. Ustus*) se relacionan con enfermedades humanas.

Existen varias publicaciones de productos de interés biológico aislados de microorganismos del género *Aspergillus*. Una de ellas describe el aislamiento, la elucidación estructural y la actividad biológica de las aspergillamidas A y B (Figura B), dos nuevos péptidos producidos por una cepa (CNC-120) de *Aspergillus sp.* que fue obtenida de una muestra de sedimento de un lago salino en la isla de Acklins, en las Bahamas. La aspergillamida A mostró modesta citotoxicidad *in vitro* contra la línea celular tumoral del colon humano HCT-116<sup>18</sup>.

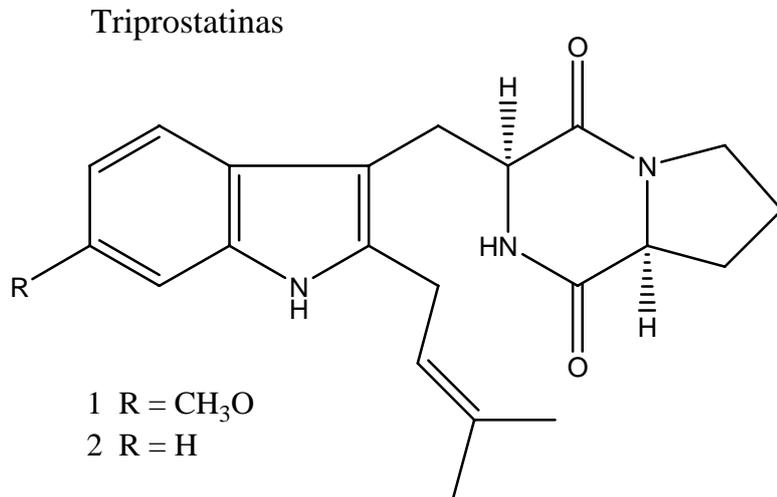
**Figura B**



aspergillamidas A y B

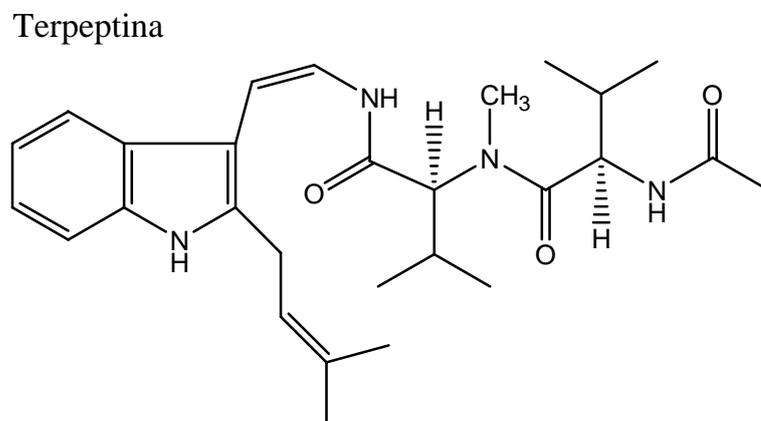
Otros productos de interés aislados de microorganismos marinos son las triprostinas (Figura C) procedentes de una cepa marina del hongo *Aspergillus fumigatus*. Estos compuestos son también de interés biológico por comportarse como inhibidores del ciclo celular en la transición G2/M por inhibición de la interacción entre una de las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP-2) y el extremo C-Terminal de la tubulina<sup>19</sup> y también como inhibidores de BRP, una proteína de resistencia a antitumorales<sup>20</sup>.

**Figura C**



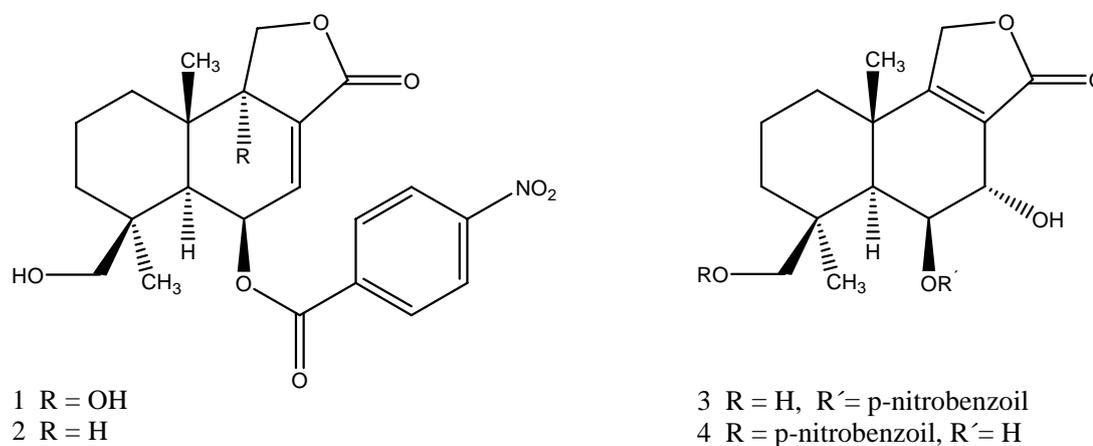
También se ha descrito que a partir de una cepa de *Aspergillus terreus*, se aisló la terpeptina (Figura D). El hongo se obtuvo de una muestra de suelo recogido en la ciudad de Naha en Okinawa, Japón. El hongo se identificó a través de un estudio taxonómico. Este compuesto actúa como inhibidor del ciclo celular en mamíferos en la fase G<sub>2</sub>/M<sup>21</sup>.

**Figura D**



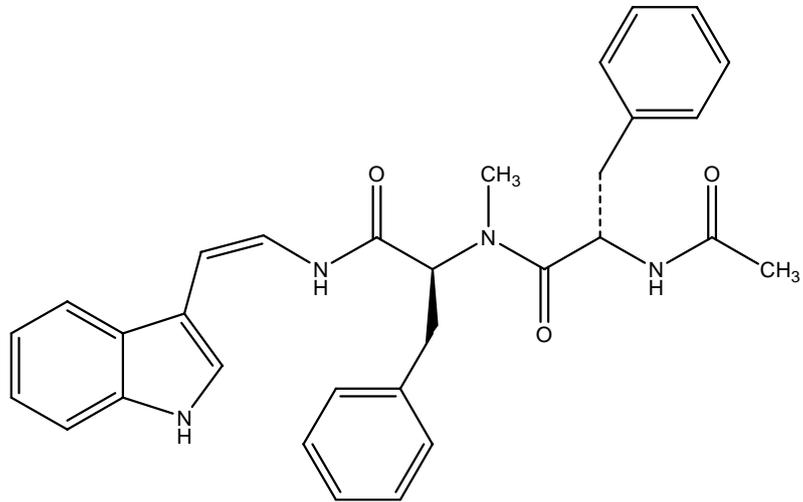
En otro artículo se informa el aislamiento, la elucidación estructural y la actividad biológica de 4 nitrobenzoatos de sesquiterpenoides (Figura E) producidos por el hongo marino *Aspergillus versicolor*, aislado de la superficie de una alga verde (*Penicillus capitatus*) que se encontró en el Caribe. El compuesto (1) presentó actividad antitumoral hacia células de cáncer; demostrando una actividad más potente hacia las células de cáncer de mama BT-549<sup>22</sup>.

**Figura E**

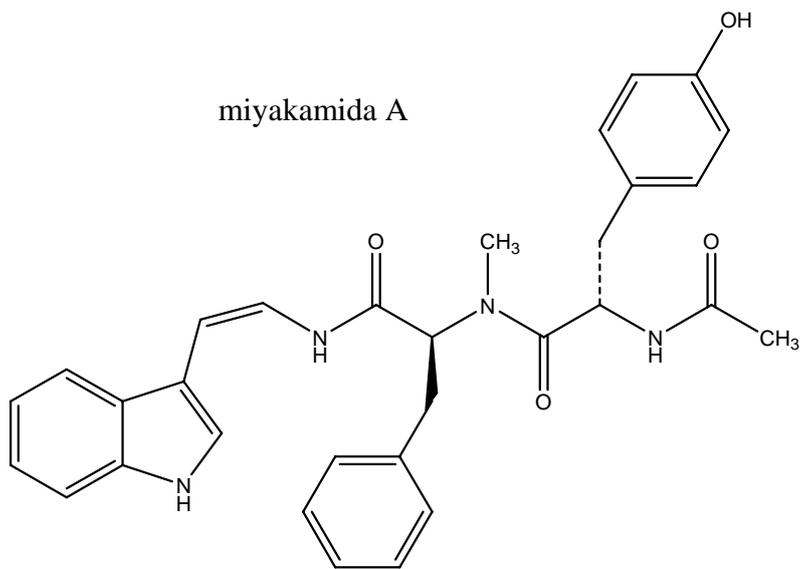


También se ha descrito la obtención de miyakamidas A y B, (Figura F) aisladas a partir de una cepa de *Aspergillus flavus* que fue obtenida de una hoja en la isla Miyakojima, Japón. Estas miyakamidas presentaron actividad antibacterial contra una gran variedad de microorganismos, como son: *Staphylococcus aureus* ATCC6538p, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, *Escherichia coli* NIHJ, *Pseudomonas aeruginosa* IFO3080, *Candida albicans* KF1, *Saccharomyces cerevisiae* KF26, *Mucor racemosus* IFO4581<sup>23</sup>.

**Figura F**



miyakamida A



miyakamida B

Este proyecto está orientado al desarrollo de una síntesis de la miyakamida A.

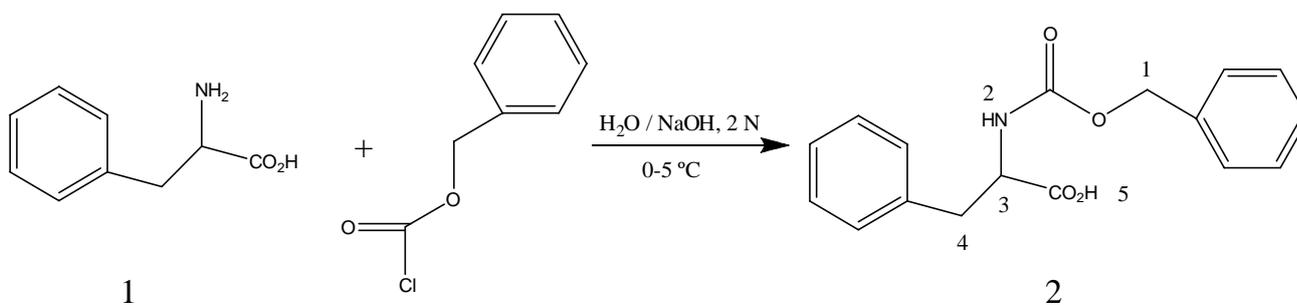
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Gran parte de este trabajo se enfocó a tratar de establecer una ruta de síntesis química de la miyakamida A (Figura F), compuesto que tiene una amina insaturada en la posición 3-(2-aminovinil) indol. Desafortunadamente, después de numerosos intentos de reducción como se describe al final de este capítulo, no se pudo concretar la preparación de la amina, motivo por el cual fue imposible continuar con la síntesis tal como se planeo originalmente.

Por lo anterior se diseñó una ruta alterna para preparar el compuesto dihidro miyakamida A. partiendo de triptamina y derivados de L-fenilalanina, como se muestra en los esquemas 4 y 5. A continuación se describen reacciones que se realizaron para obtener los intermediarios necesarios y llegar al producto final.

La primera reacción consistió en la protección del grupo amino del aminoácido L-fenilalanina (1) empleando como reactivos hidróxido de sodio 2 normal y 1.1 equivalentes de cloroformiato de bencilo como el grupo protector (denominado en este trabajo como grupo **Z**), a una temperatura de 0 a 5 °C (Esquema 1), tal como se describe en la referencia<sup>24</sup>. De esta reacción se obtuvo el intermediario 2 con un rendimiento del 77%. El producto es un sólido blanco con punto de fusión de 83-85 °C. Se caracterizó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, IR y espectrometría de masas.

Esquema 1

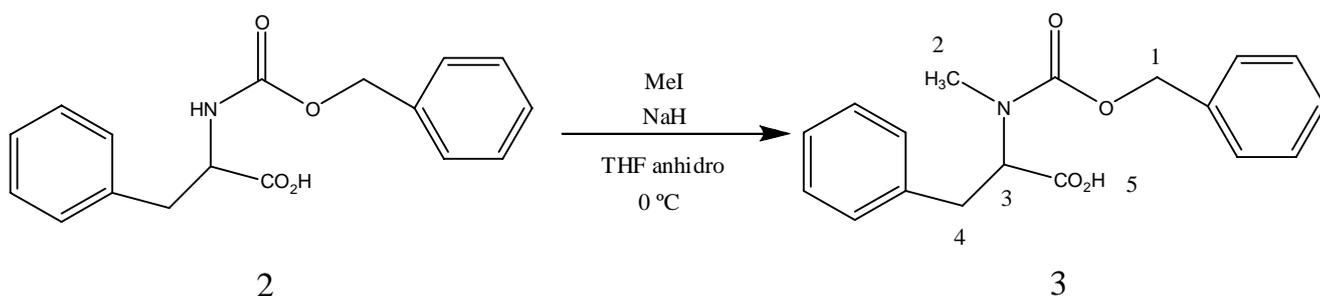


El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra a 3.15 ppm una señal doble que integró para 2 protones y que por su desplazamiento se asignó a los protones del carbono 4. A 4.60 ppm se observó una señal triple que integró para 1 protón, asignada al protón alfa al carboxilo (H-3). La señal que se observó a 5.10 ppm como una señal simple que integró para 2 protones corresponde a los protones del metileno bencílico CH<sub>2</sub>-1. A 8.40 ppm se observó una señal simple que se atribuyó al protón unido al nitrógeno (H-2). Las señales múltiples para los grupos aromáticos aparecen entre 7.10-7.30 ppm e integran para 10 protones.

En el espectro de IR se observó a 3320 cm<sup>-1</sup> una banda de intensidad media que corresponde al enlace N-H del uretano. La vibración de tensión O-H del ácido carboxílico presentó absorción en una banda amplia entre 2500-3500 cm<sup>-1</sup>. La banda del grupo carbonilo del uretano aparece en 1718 cm<sup>-1</sup> como una banda intensa; en esta posición también aparece la banda del carbonilo del ácido. En 3031 cm<sup>-1</sup> se advierte la banda de intensidad media correspondiente a los grupos aromáticos de la molécula. En espectrometría de masas se obtuvo el ion molecular [M<sup>+</sup>] m/z 299, que corresponde a la masa molecular del producto.

La segunda reacción consistió en la metilación<sup>25</sup> del grupo amino del derivado (2). Se empleó yoduro de metilo e hidruro de sodio en tetrahidrofurano anhidro a la temperatura de 0 °C (Esquema 2). Se obtuvo el *N*-metil-derivado (3) como un líquido denso y transparente, el rendimiento fue del 95%. El producto se caracterizó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, IR y espectrometría de masas.

**Esquema 2**



El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra a 2.80 ppm un singulete que integró para 3 protones que corresponde a los hidrógenos del *N*-metilo (CH<sub>3</sub>-2). A 3.30 ppm se observó una señal doble que integró para 2 protones y que corresponde a los hidrógenos del metileno (CH<sub>2</sub>-4). A 4.90 ppm se observó una señal triple que integró para 1 protón y que fue asignada al protón del carbono 3. A 5.10 ppm se observó un singulete que integró para 2 protones y que se asignó a los protones del carbono 1. Las señales múltiples para los grupos aromáticos aparecen entre 7.10-7.40 ppm e integraron para 10 protones. Se observó una señal a 9.10 ppm que integró para un protón. Ésta se asignó al hidrógeno del ácido ya que desaparece al agregar agua deuterada. En el espectro de IR se observó la absorción del grupo O-H del ácido carboxílico como una banda ancha entre 2500-3500 cm<sup>-1</sup>. A 1693 cm<sup>-1</sup> se observó una banda muy intensa que correspondió tanto al grupo carbonilo del uretano, así como al carbonilo asociado al ácido. En la región de 1262 cm<sup>-1</sup> se observaron dos bandas muy intensas que corresponden a las vibraciones C-O del uretano. Las absorciones C-H en la región de 3032 cm<sup>-1</sup> confirman la presencia de grupos aromáticos y en la región de 2950 cm<sup>-1</sup> la presencia de grupos alquilo. En espectrometría de masas se obtuvo el ion molecular [M<sup>+</sup>] m/z 313, que corresponde a la masa molecular del producto.

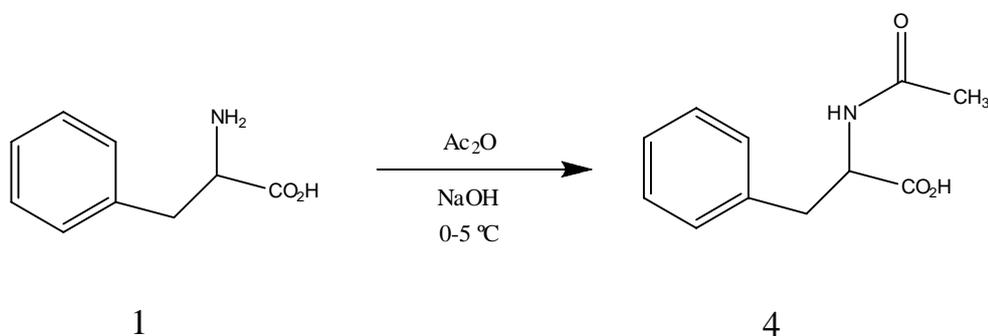
El siguiente intermediario sintetizado fue la *N*-acetil-L-fenilalanina 4 (esquema 3). Para la obtención de este producto se empleó L-fenilalanina, anhídrido acético e hidróxido de sodio 2 normal, a una temperatura de entre 0-5 °C<sup>26</sup>. El producto (4) se obtuvo como un sólido de color blanco, con punto de fusión de 170-172 °C, y con un rendimiento del 81%. El intermediario se caracterizó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, IR y espectrometría de Masas.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 4 se observó un singulete que integró para tres protones a 1.97 ppm. Esta señal corresponde al grupo metilo de la molécula. La señal doble que se observa a 3.20 ppm integró para 2 protones y se atribuyó a los hidrógenos del metileno.

En 4.80 ppm se observa una señal triple que integra para un protón y que corresponde al metino en la molécula. La señal múltiple que se encuentra centrada a 7.26 ppm y que integró para cinco protones corresponde a los hidrógenos aromáticos. La señal simple que se localizó en 6.30 ppm y que integró para 1 protón corresponde al hidrógeno de la amida.

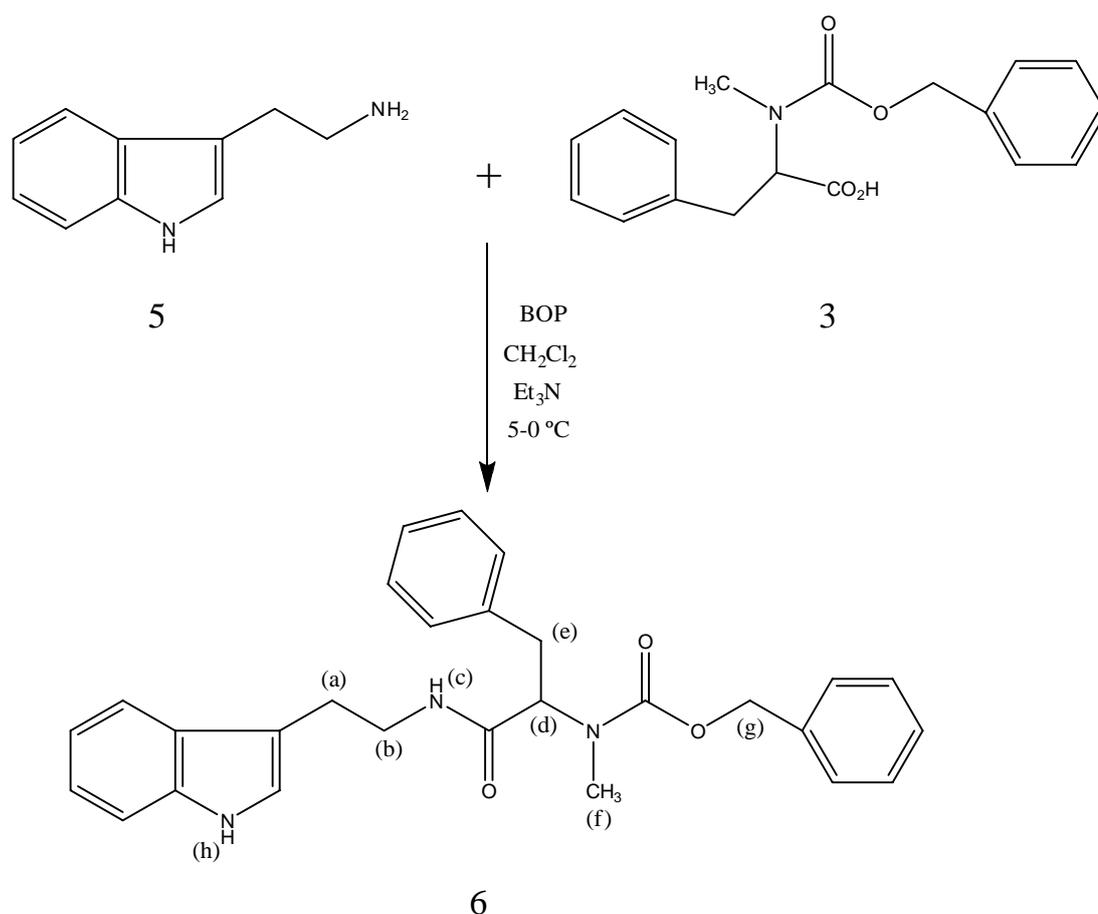
En el espectro de IR, a  $3329\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda fina intensa que correspondió al enlace N-H de la amida. A  $3009\text{ cm}^{-1}$  absorciones de los enlaces C-H de los grupos insaturados, en este caso del grupo aromático. En la región de  $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$  se ve la absorción O-H característica de los ácidos carboxílicos. La absorción que se localiza a  $1698\text{ cm}^{-1}$  corresponde al grupo carbonilo de la amida. En espectrometría de masas se obtuvo un ion molecular  $[M^+]$  m/z 207, que corresponde a la masa molecular del producto (4).

### Esquema 3



Una vez que se obtuvieron los intermediarios *N*-metil-*Z*-*L*-fenilalanina (3) y *N*-acetil-*L*-fenilalanina (4), se procedió a llevar a cabo la reacción de acoplamiento entre la triptamina (5) y el intermediario *N*-metil-*Z*-*L*-fenilalanina (3). Las condiciones fueron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-*N*-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio (BOP) como el agente acoplante y trietilamina como base, en diclorometano anhidro como disolvente, a una temperatura de entre 0-5 °C (Esquema 4)<sup>27</sup>.

#### Esquema 4



El dipéptido (6) se obtuvo como un líquido viscoso, de color café claro, con un rendimiento del 94 %. El compuesto se identificó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, infrarrojo y por espectrometría de masas. En la fórmula 6 se indican con letras los diferentes hidrógenos de la molécula.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observó un singulete a 2.70 ppm que integró para tres protones que correspondió a los hidrógenos (f) del metilo que está unido a nitrógeno. Entre 2.90-3.30 ppm se observaron señales múltiples que integraron para cuatro protones y que fueron asignadas a los hidrógenos marcados como (a) y (b). También se observó una señal doble a 3.50 ppm que integró para 2 protones, que fue asignada a los hidrógenos (e). La señal de los protones marcados como (g), que corresponden a un metileno, se observó a 5.0 ppm como un singulete que integró para 2 protones. La señal triple que se ubica a 4.86 ppm

y que integró para 1 protón corresponde al hidrógeno marcado con la letra (d). La señal simple que se observó a 6.0 ppm y que integró para 1 protón corresponde al hidrógeno (c) unido al nitrógeno. Centradas en 7.20 ppm se observaron señales múltiples que integraron para 15 protones correspondientes a los grupos aromáticos en la molécula. La señal que se observó a 7.50 ppm como singulete que integró para 1 protón, corresponde al hidrógeno marcado en la molécula con la letra (h).

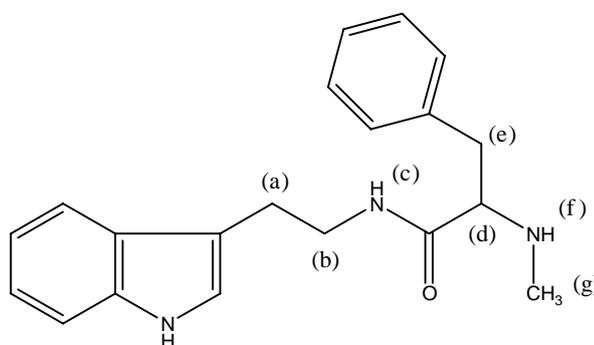
En el espectro de IR se observó a  $3326\text{ cm}^{-1}$  una absorción con una intensidad baja, que corresponde al grupo N-H de la amida. La absorción a  $1666\text{ cm}^{-1}$ , una banda ancha de intensidad alta, corresponde a los grupos carbonilo de la amida y del uretano. Las vibraciones C-H de los carbonos insaturados que corresponde a los grupos aromáticos aparecen arriba de  $3009\text{ cm}^{-1}$ . Se puede ver la presencia de tensiones C-H saturadas en la región de  $2934\text{ cm}^{-1}$  lo que confirma la presencia de grupos alquilo. Las vibraciones C-O del uretano aparecieron entre  $1313$  y  $1140\text{ cm}^{-1}$  como bandas de intensidad media. En el espectro de masas se corroboró la masa molecular del producto sintetizado, el cual dio un ion molecular  $[M^+]$  m/z 455.

La reacción de desprotección del dipéptido (6) se hizo mediante hidrogenación catalítica, utilizando como catalizador Pd/C 5% en metanol anhidro por un tiempo de 24 horas<sup>28</sup>. Se obtuvo como producto el dipéptido (7), sin el grupo protector "Z", como un líquido viscoso de color café con un rendimiento del 89 %. Este dipéptido se caracterizó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, IR y espectrometría de masas.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 7 se observa una señal simple en 1.71 ppm que integra para un protón que corresponde al hidrógeno (f) de la amina secundaria. El desplazamiento químico para los protones (g) del metilo unido a la amina se localizó en 2.15 ppm y se observó como un singulete que integró para tres protones. Con un desplazamiento químico de 2.6 ppm se encontró una señal triple, que integró para un protón

y que fue asignada a H-d. En 2.94 ppm se observó una señal doble que integró para 2 protones y fue asignada a los marcados con la letra (e). A 3.20 ppm se observó una señal triple que integró para 2 protones, y corresponde a los marcados con la letra (a). A 3.60 ppm se observa una señal triple que integró para dos protones y que corresponde a los protones marcados con la letra (b). Las señales múltiples que aparecieron centradas en 7.20 ppm y que integraron para diez protones corresponden a los grupos aromáticos de la molécula. La señal del protón (c) de la amida se observó a 8.26 ppm como un singulete.

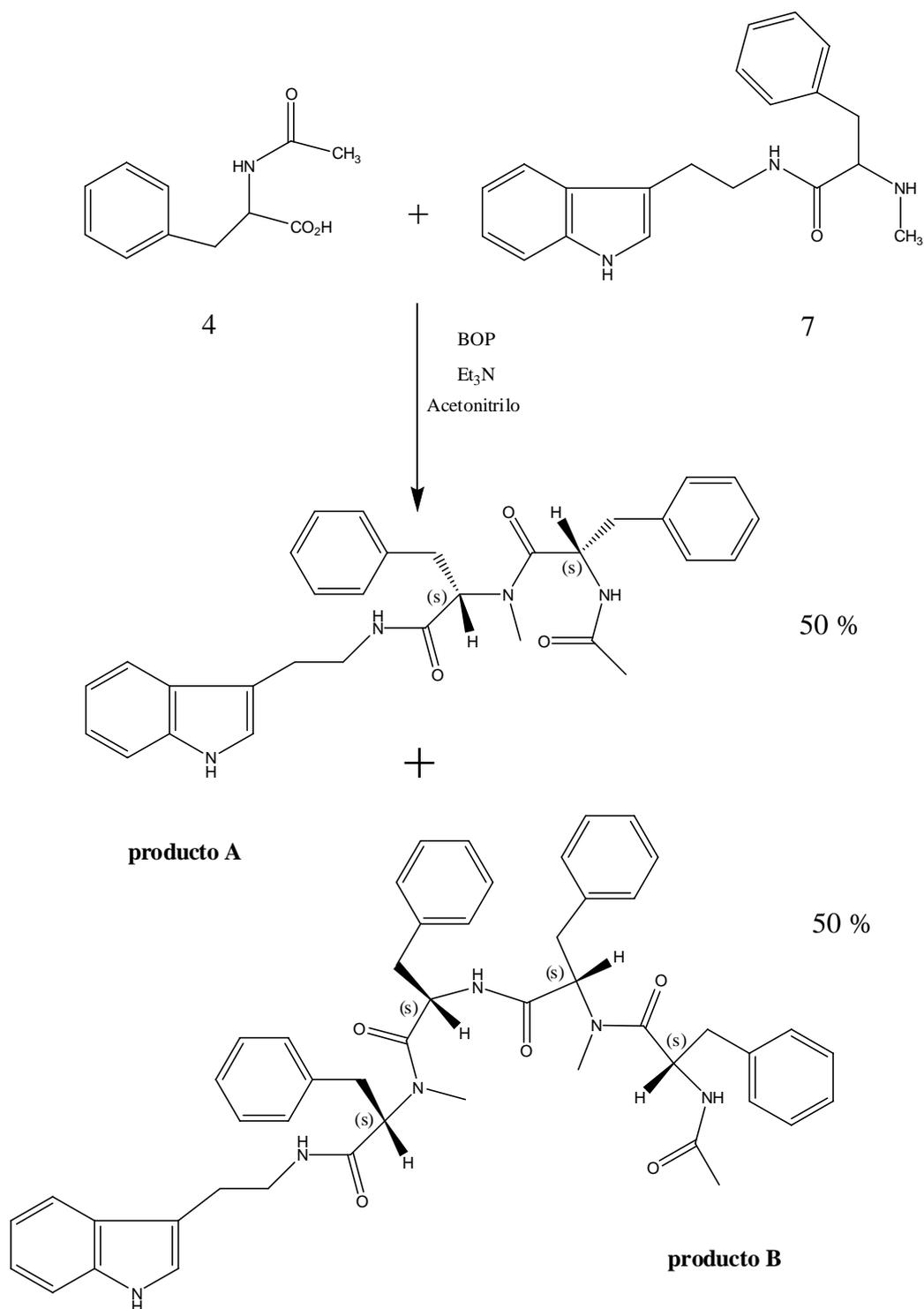
En el espectro de IR las bandas más importantes son: En  $3304\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones N-H de la amina secundaria y amida. Las vibraciones C-H de los carbonos insaturados de los grupos aromáticos aparecen en  $3010\text{ cm}^{-1}$ . Para los grupos alquilo de la molécula se ven bandas que se localizan a  $2974$  y  $1495\text{ cm}^{-1}$ . El grupo carbonilo de la amida aparece en el espectro a  $1654\text{ cm}^{-1}$  como una banda intensa aguda. El espectro de masas presentó un ion molecular  $[M^+]$  m/z 321, el cual corrobora la obtención del producto (7).



7

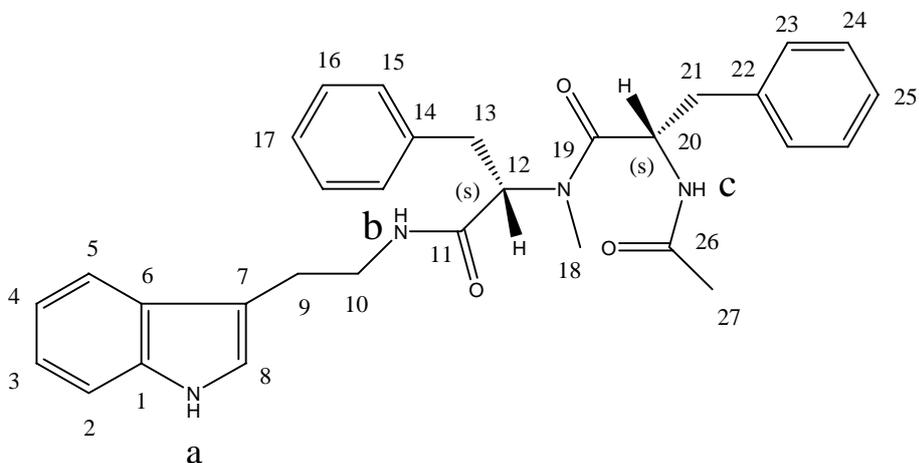
Posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento de la *N*-acetil-L-fenilalanina (4) con el dipéptido (7). La reacción se hizo bajo las condiciones descritas en la literatura<sup>27</sup>, utilizando BOP como el agente acoplante en presencia de trietilamina como base y acetonitrilo como disolvente, a una temperatura de entre 0-5 °C (Esquema 5).

## Esquema 5



De esta reacción se obtuvo una mezcla de dos productos que se separaron por cromatografía en columna de sílica gel. Se obtuvieron como sólidos amorfos en una proporción de 1:1. Los desplazamientos químicos de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, del producto A, se muestran en la tabla 1. La estructura de A fue elucidada mediante el análisis de sus

espectros (1,2,3,4) de RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , HSQC y HMBC. (Tabla 1). El espectro de  $^{13}\text{C}$  reveló la presencia de ocho carbonos no protonados, diecisiete metinos, cuatro metilenos y dos metilos. Los protones aromáticos fueron asignados a dos anillos bencénicos monosustituídos y a un benceno disustituído y se dedujo que corresponden a dos fenilalaninas y un indol. Los acoplamientos a larga distancia  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en el espectro HMBC indicaron que el grupo amino de una fenilalanina está acetilado y el de la otra está metilado. La espectrometría de masas presentó un ion molecular  $[\text{M}^+]$   $m/z$  510 el cual corresponde a la masa molecular del producto A (dihidro miyakamida A).

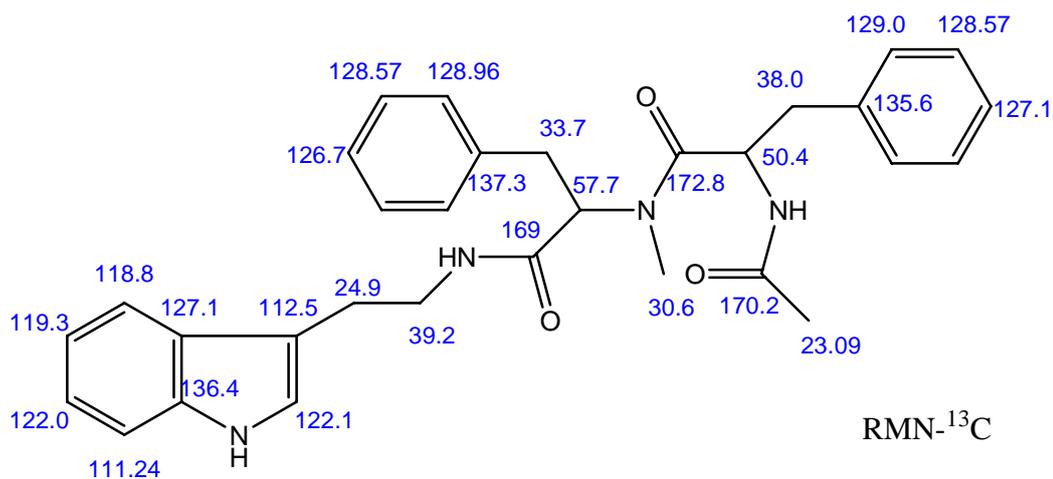
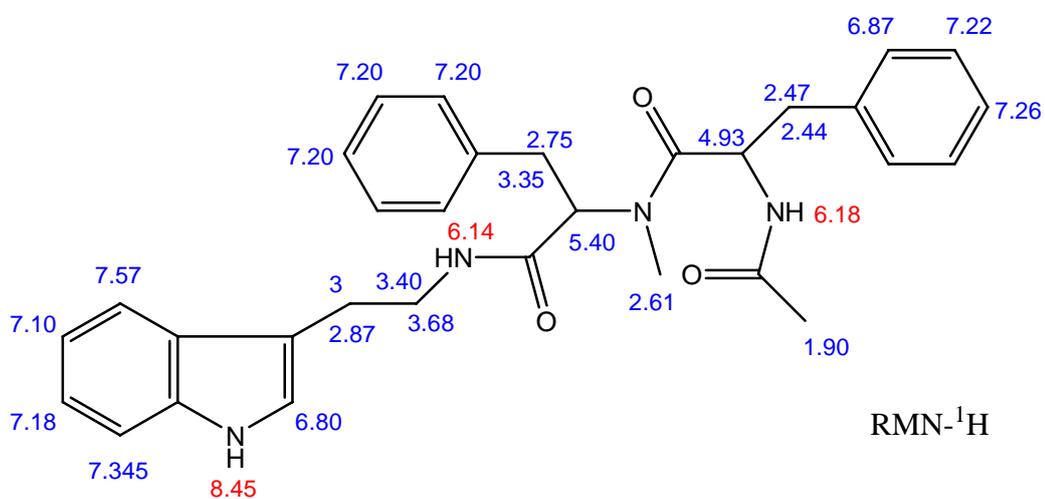


**ESTRUCTURA DE LA DIHIDRO MIYAKAMIDA A**

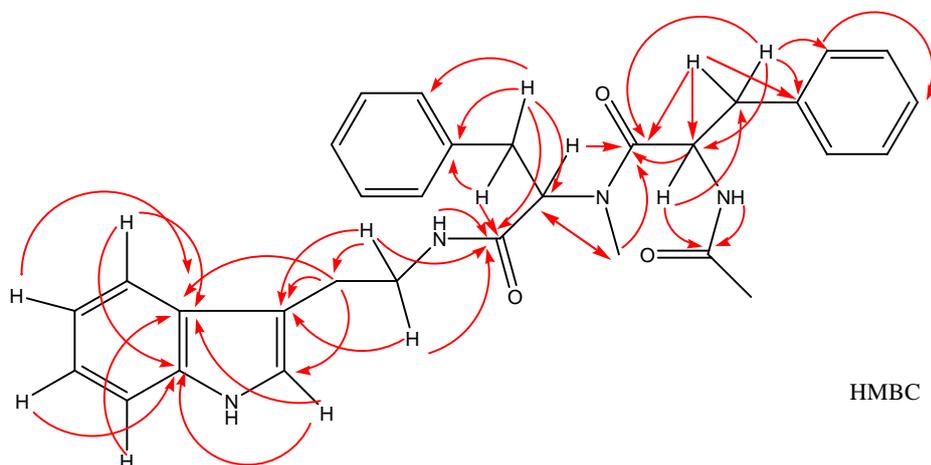
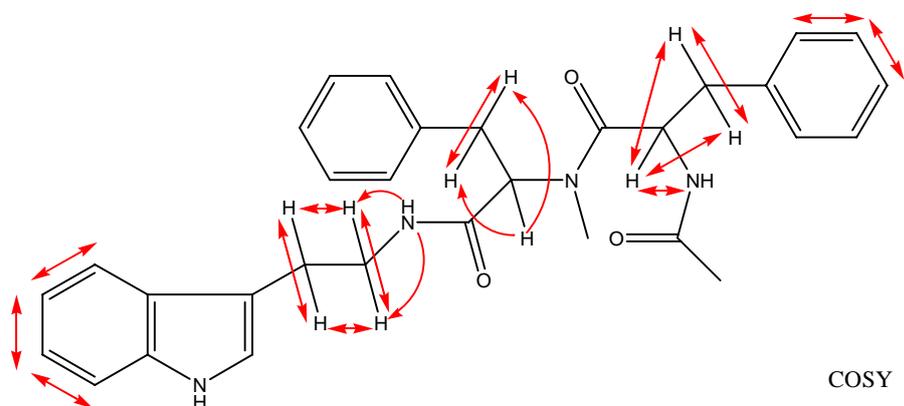
**Tabla 1 datos de RMN para el producto A (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**

# carbono	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>13</sup> C (ppm)	COSY	HMBC
1		136.4		
2	7.34 (ddd, J=0.5,0.75,8.0 Hz,1H)	111.2	7.18	127.1
3	7.18 (ddd, J=1.0,7.0,8.0 Hz,1H)	122.0	7.10,7.34	136.4
4	7.10 (ddd, J=1.0,7.0,8.0 Hz,1H)	119.3	7.18,7.57	127.1
5	7.57 (ddd, J=1,1,7.5 Hz,1H)	118.8	7.10	127.1,136.4
6		127.1		
7		112.5		
8	6.80 (s,1H)	122.1		127.1,136.4
9	2.87 (dtd, J=0.5,6.0,7.0,-15.0 Hz,1H) 3.0 (dtd, J=0.5,6.0,6.0,-15.0 Hz,1H)	24.9	3.0,3.68 2.87,3.40	39.2,112.5 122.1,127.1
10	3.40 (dtd, J=5.0,6.0,-13.5,-13.0 Hz,1H) 3.68 (dtd, J=6.5,7.5,-13.0 Hz,1H)	39.2	3.68,3.0 2.87,3.4	24.9,112.5, 169.0
11		169.0		
12	5.4 (dd, J=6.5,10 Hz,1H)	57.7	2.75,3.35	30.6,33.7,172
13	2.75 (dd, J=9.5,-14.5 HZ,1H) 3.34 (dd, J=6.5,-14.5 Hz,1H)	33.7	3.35 2.75	57.7,128.9 137.3,169.0
14		137.3		
15	7.20 (m, 2H)	128.9		
16	7.20 (m, 2H)	128.5		
17	7.20 (m, 1H)	126.7		
18	2.61 (s,3H)	30.6		
19		172.8		
20	4.93 (dt, J=6.5,7.5 Hz,1H)	50.4	2.47,2.4,6.1	38,170.2,172.8
21	2.44 (dt, J=7.5,-14.0 Hz,1H) 2.47 (dt, J=6.5,-14.0 Hz,1H)	38.0	2.47,4.93 2.44,4.93	50.4,129.0 135.6,172.8
22		135.6		
23	6.87 (m, 2H)	129.0	7.22	127.1

24	7.22 (m, 2H)	128.5	7.87,7.26	
25	7.26 (m, 1H)	127.1	7.22	
26		170.2		
27	1.9 (s,3H)	23.1		
NH(a)	8.45 (s, 1H)			
NH(b)	6.14 (t, J=5.5 Hz, 1H)		3.4,3.68	C11 (169.0)
NH(c)	6.18 (d, J=8.0 Hz, 1H)		4.93	C26 (170.2)

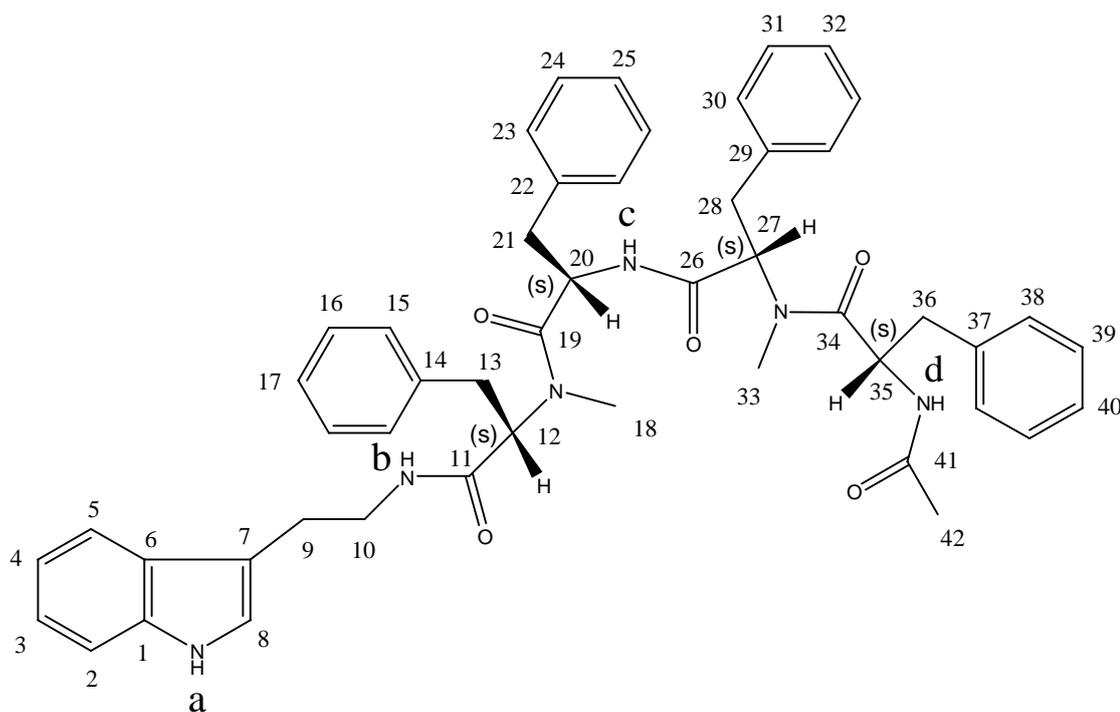


### Correlación del producto A, $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY, HMBC.



Para la formación del producto B podría ser que los compuestos 4 y 7 contuvieron como impureza al compuesto 1 (fenilalanina) y su *N*-metil derivado, así como exceso del agente acoplante, entidades en el medio de reacción que dieron lugar a la formación del péptido B.

Para el producto B los desplazamientos químicos de RMN- $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se muestran, en la tabla 2. Como en el caso anterior, la estructura fue elucidada por estudio de RMN. Análisis de RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , HSQC y HMBC (espectros 9,10,11,12). El espectro mostró la presencia de doce carbonos no protonados, veintinueve metinos, seis metilenos y tres metilos. Los protones aromáticos fueron asignados a cuatro anillos bencénicos monosustituídos y el núcleo indólico y que fueron racionalizados como cuatro unidades de fenilalanina y un indol; esto se logró por  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y HMBC (tabla 2). Los acoplamientos  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a larga distancia se observaron en el espectro HMBC indicaron que el residuo de amina de una fenilalanina está acetilado y dos de los otros están metilados.

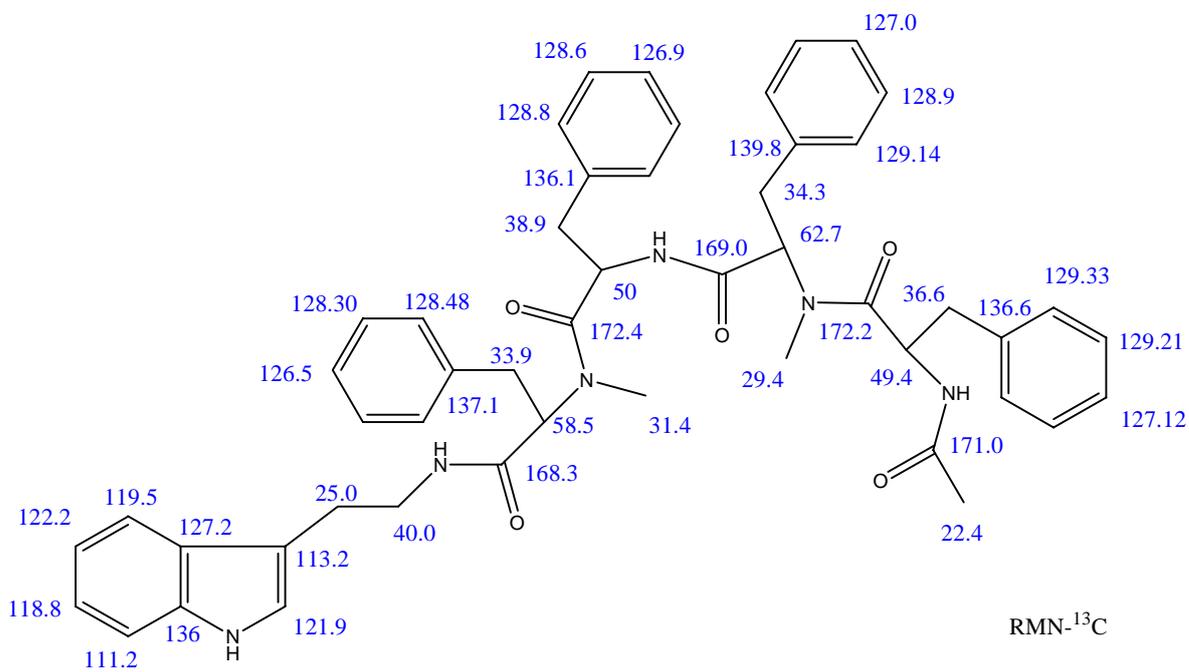
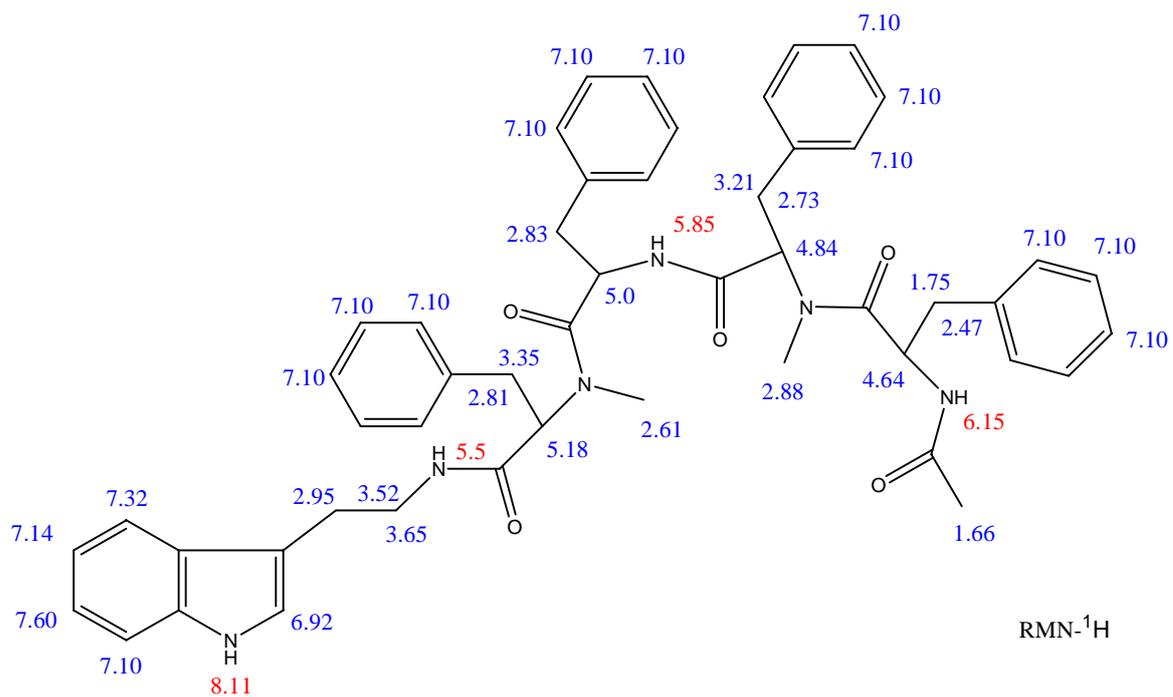


**ESTRUCTURA DEL PRODUCTO B**

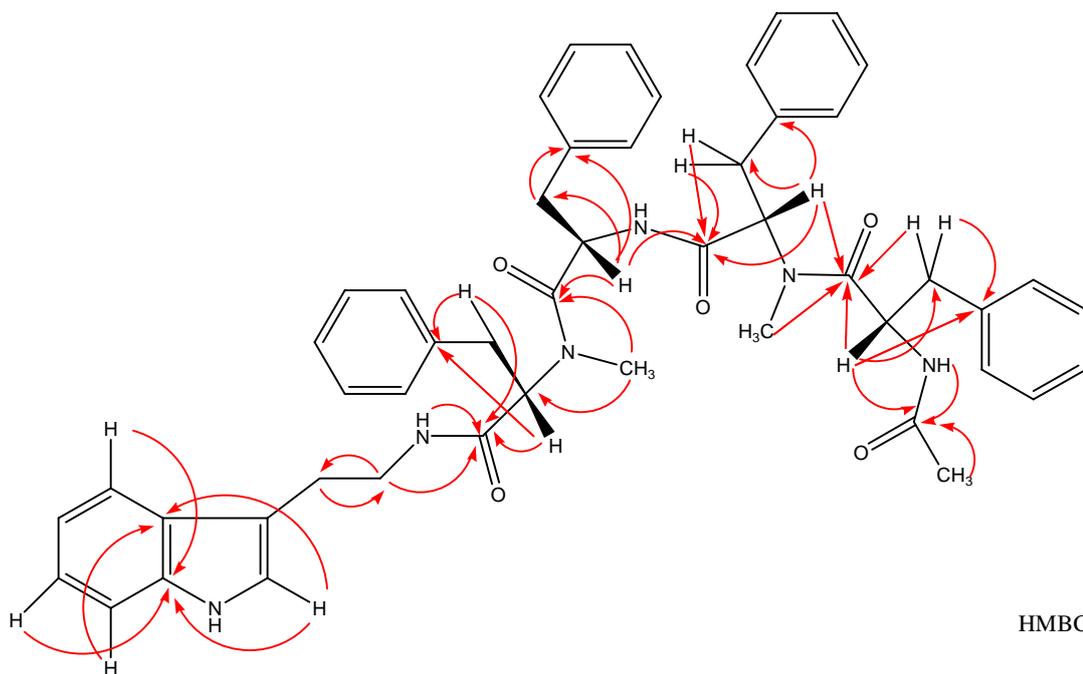
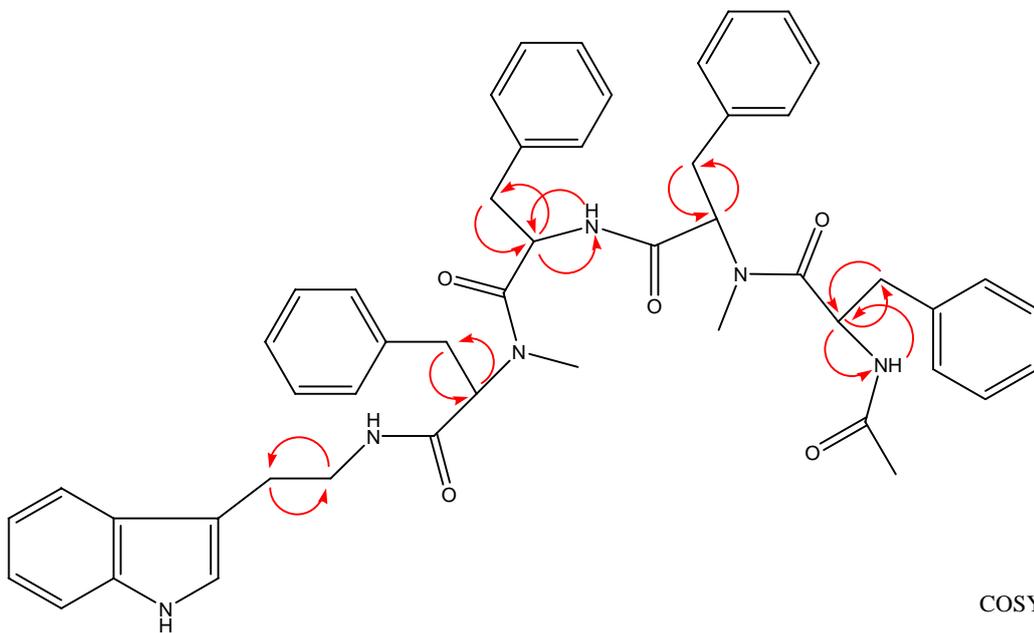
**Tabla 2 datos de RMN para el producto B (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**

# carbono	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>13</sup> C (ppm)	COSY	HMBC
1		136.0		
2	7.10 (m,1H)	111.2		127.2
3	7.6 (m,1H)	118.8		136.0
4	7.14 (m,1H)	122.2		
5	7.32 (m,1H)	119.5		136.0
6		127.2		
7		113.2		
8	6.92 (d, 1H)	121.9		127.2,136.0
9	2.95 (dd, 2H, J=6.9)	25.0	3.52	40.0
10	3.52 (m,1H) 3.65 (m,1H)	40.0	2.95	25.0,168.3
11		168.3		
12	5.18 (dd, 1H, J=6.5,9.0)	58.5	2.81,3.35	137.1,168.3
13	2.81 (d,1H) 3.35 (m,1H)	33.9	5.18	137.1,168.3,
14		137.1		
15	7.10 (m,2H)	128.5		
16	7.10 (m,2H)	128.3		
17	7.10 (m,1H)	126.5		
18	2.61 (s,3H)	31.4		58.5,172.4
19		172.4		
20	5.0 (ddd,1H, J=6.5,8.5,8.5)	50.0	2.83, 5.85	38.9,136.0,172.4,169.0
21	2.83 (d,2H)	38.9	5.0	136.1
22		136.1		
23	7.10 (m,2H)	128.8		
24	7.10 (m,2H)	128.6		
25	7.10 (m,1H)	126.9		

26		169.0		
27	4.84 (dd,1H, J=5.0,9.5)	62.7	2.73, 3.21	34.3,137.8,169.0,172.2
28	2.73 (dd,1H, J=10,-14.0) 3.21 (dd,1H, J=5.0,-14.0)	34.3	4.84	169.0
29		139.8		
30	7.10 (m,2H)	129.1		
31	7.10 (m,2H)	128.9		
32	7.10 (m,1H)	127.0		
33	2.88 (s,3H)	29.3		172.2
34		172.2		
35	4.64 (ddd,1H, J=5.0,7.0,10)	49.4	1.75,2.47,6.15	36.6,136.6,171.0,172.2
36	1.75 (dd,1H, J=5.0,-14.5) 2.47 (dd,1H, J=10.0,-14.5)	36.6	4.64	136.6,172.2
37		136.6		
38	7.10 (m,2H)	129.3		
39	7.10 (m,2H)	129.2		
40	7.10 (m,1H)	127.1		
41		171.0		
42	1.66 (s,3H)	22.4		171.0
NH (a)	8.11 (s,1H)			
NH (b)	5.5 (d,1H, J=5.7)			168.3
NH (c)	5.85 (d,1H, J=8.4)		5.0	
NH (d)	6.15 (d, 1H, J=7.2)			171.0

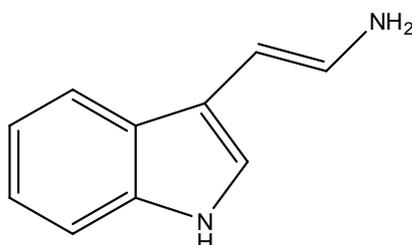


Correlación del producto B,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC.



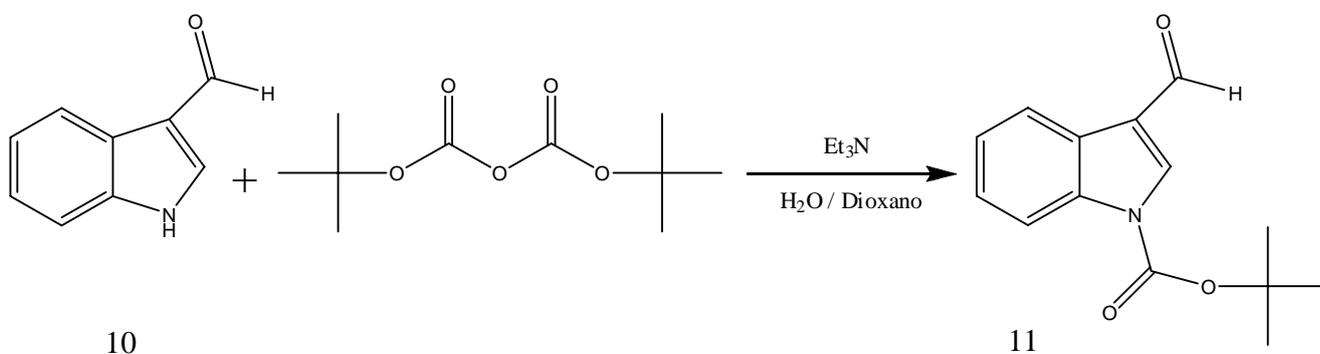
En este apartado se discuten los resultados y se describen las reacciones llevadas a cabo para obtener la amina insaturada (Figura H), intermediario que no fue posible obtener. Se ensayaron tres diferentes alternativas sintéticas para su preparación.

**Figura H**



En la primera ruta sintética (Esquema 6) se partió del 3-formilindol (10), el átomo de nitrógeno se protegió con BOC (anhídrido del ácido ter-butoxi carboxílico) utilizando como disolventes agua/dioxano y trietilamina<sup>29</sup>. La materia prima se disolvió en presencia de trietilamina. La reacción dio como resultado la formación del 3-formilindol-1-carboxil ter-butil éster, (11), como un sólido de color blanco y con un rendimiento del 98%. El producto se caracterizó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H. Se observó a 1.7 ppm una señal simple que integró para 9 protones, asignada al grupo ter-butilo. El desplazamiento químico de los protones del indol se localizó centrado en 7.40 ppm como una señal múltiple que integró para 5 protones. A 10.10 ppm se localizó una señal simple que se asignó al protón del aldehído.

**Esquema 6**

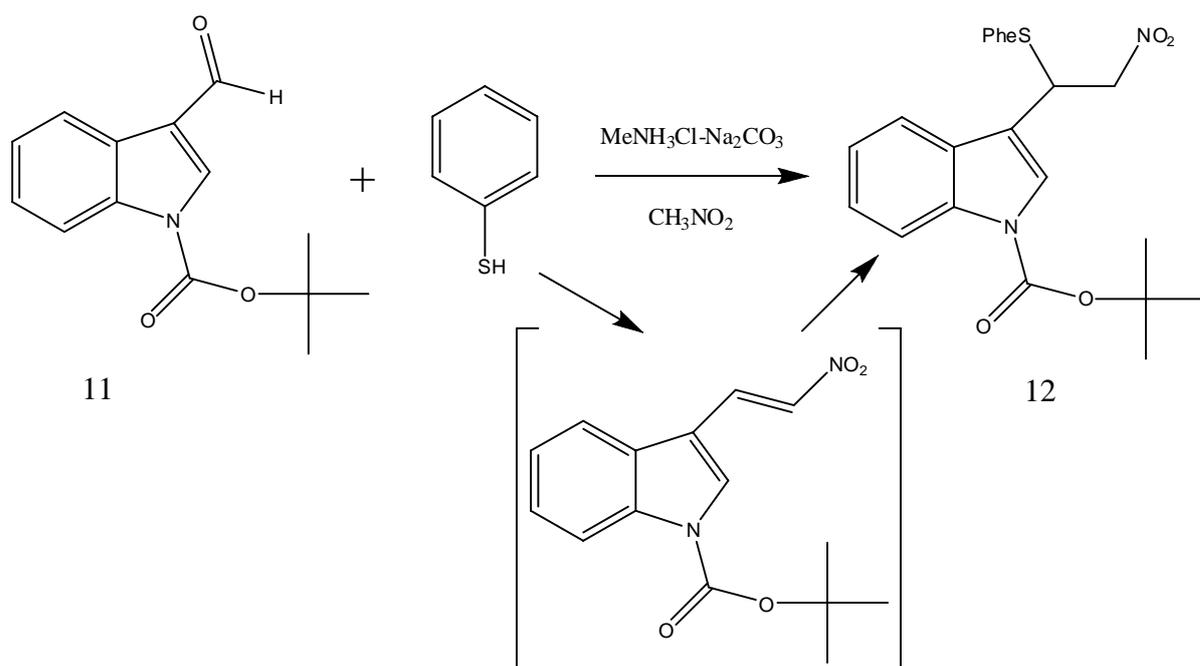


Se prosiguió la síntesis, preparando el compuesto 12, haciendo reaccionar el 3-formilindol-1-carboxil ter-butil éster (11) con tiofenol en solución alcalina y nitrometano durante 48 horas<sup>30</sup>. Al intermediario 3-(2-nitrovinil)indol-1-carboxil ter-butil éster que se forma en el medio de reacción se adiciona el tiofenol (Esquema 7) para dar el producto final 3((2-nitro-1-feniltioéter)etil)indol-1-carboxilato de ter-butilo (12).

Para evitar la formación de difenildisulfuro por oxidación del tiol, la reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. El producto se obtuvo como un líquido viscoso café claro en un rendimiento del 80%. Este rendimiento fue satisfactorio, ya que en reacciones previas se habían obtenido rendimientos por debajo del 50%. Este producto al purificarse por columna de gel de sílice, se descompone antes o durante la eliminación del disolvente a temperaturas arriba de 25 °C.

El compuesto se caracterizó por espectroscopia; en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observó un singulete a 1.60 ppm que integró para 9 protones que corresponde a los hidrógenos del grupo ter-butilo. A 4.80 ppm se observó una señal doble; que integró para 2 protones y corresponden al metileno vecino al grupo nitro. A 5.10 ppm se observó una señal triple que integró para 1 protón que corresponde al carbono que soporta al grupo tiofenilo. La señal múltiple que se localizó centrada a 7.30 ppm integró para 10 protones asignados al grupo heteroaromático (indol) y al aromático unido al azufre.

### Esquema 7



Se intentó llevar a cabo la reducción del grupo nitro del compuesto (12). Para la reducción del grupo nitro existe una gran cantidad de referencias; se probaron algunas como los que se ilustran en el esquema 8, donde a partir del cloruro de estaño dihidratado en etanol y calentando a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ <sup>31</sup>, se esperaba obtener la amina (13)

De la reacción del intermediario 12 con cloruro de estaño dihidratado en etanol a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , no se logró obtener la amina, sino tres subproductos que fueron 3-(2-nitrovinilindol), difenildisulfuro, así como 3-formilindol. Se intentó la reducción bajo diferentes condiciones de temperatura; ( $35$ ,  $45$  y  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ) en ninguno de los casos se dio la reducción del compuesto nitrado.

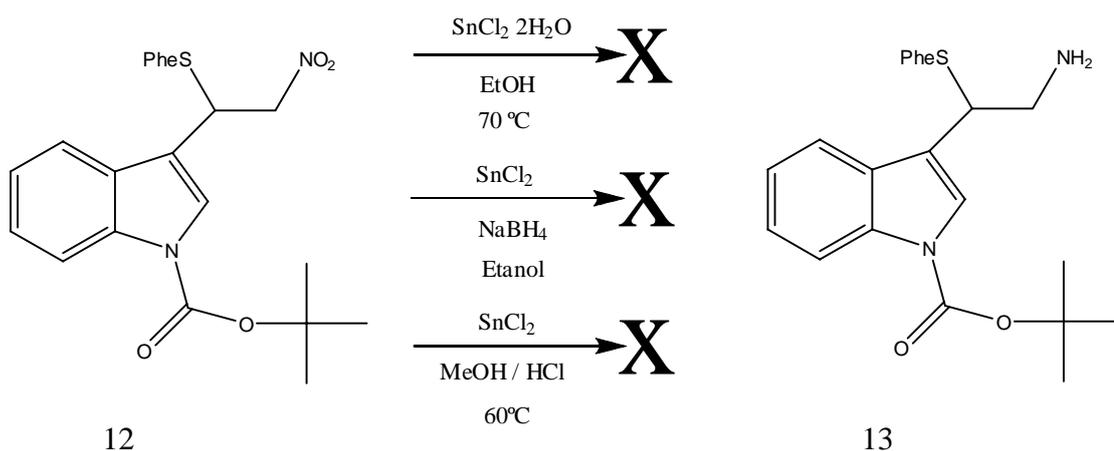
Se recurrió a otra técnica descrita en la literatura en donde a partir de la combinación de reductores: borohidruro de sodio y cloruro de estaño en etanol se llevó a cabo la reducción de nitro compuestos alifáticos a aminas<sup>32</sup>, se esperaba obtener la amina (13) como producto de la reducción (esquema 8).

A temperatura ambiente la materia prima no reaccionó, esto se observó por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 24 horas hasta el consumo total del compuesto (12). Bajo estas condiciones se aisló, por filtración al vacío, un sólido color gris que fue imposible caracterizar, ya que es insoluble en una variedad de disolventes como fueron dimetilsulfóxido, metanol, diclorometano, acetato de etilo y hexano.

Se eliminó el etanol por evaporación y la mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo. Por cromatografía en capa fina se identificaron 8 posibles productos que no pudieron ser aislados e identificados. Se hicieron un par de intentos más con esta metodología variando la cantidad de los reductores en 1.4 y 1.8 equivalentes, pero ninguno dio resultados satisfactorios.

En otra de las referencias consultadas para llevar a cabo la reducción, se parte de cloruro de estaño y metanol en ácido clorhídrico diluido calentando a 60 °C<sup>33</sup>. (Esquema 8) por un tiempo de 6 horas.

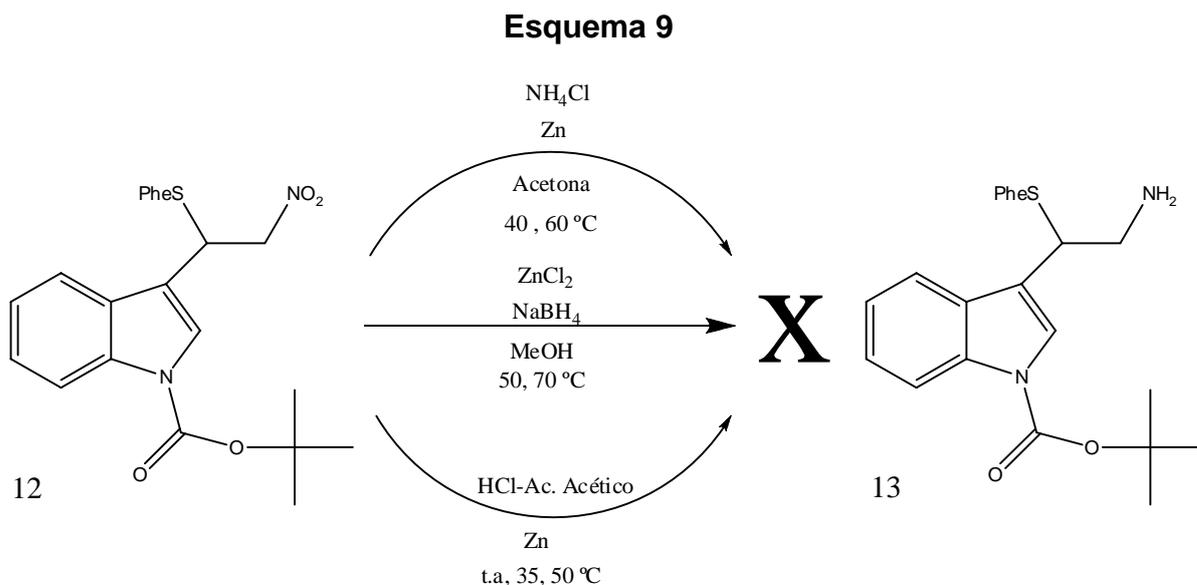
### Esquema 8



Los resultados de esta reacción tampoco fueron los deseados. Con el tratamiento adecuado se obtuvieron como subproductos difenildisulfuro, 3-formilindol, un poco de

materia prima, y un sólido blanco insoluble en disolventes orgánicos comunes.

Se intentó proceder con otras metodologías descritas (Esquema 9) en donde se utilizaron diferentes reductores, a diferentes temperaturas, así como la variación de los disolventes<sup>34,35,30</sup>.

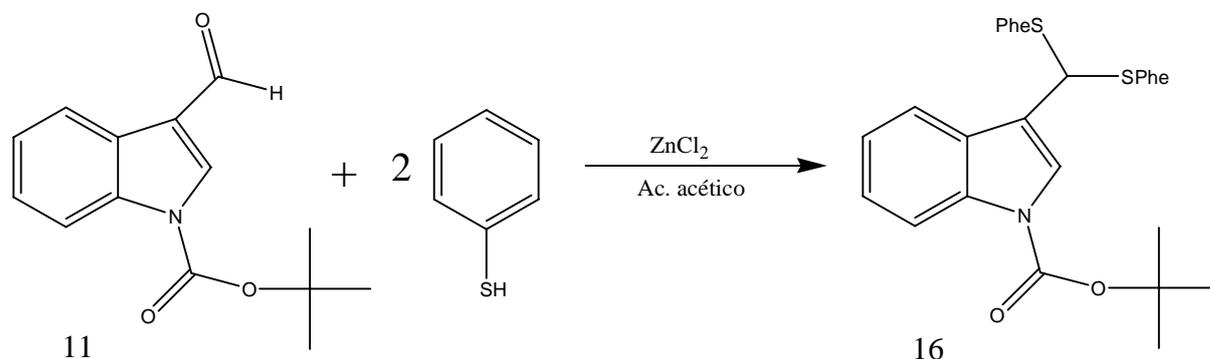


En la mayoría de estos casos se obtuvieron sólidos insolubles, difenildisulfuro, formación del 3-formilindol, así como mezclas de polímeros que fueron imposibles de purificar.

Como en esta ruta no se obtuvieron los resultados deseados se procedió por una segunda alternativa, para obtener el 3(1-feniltioetér-acetonitrilo)indol-1-bencensulfonilo.

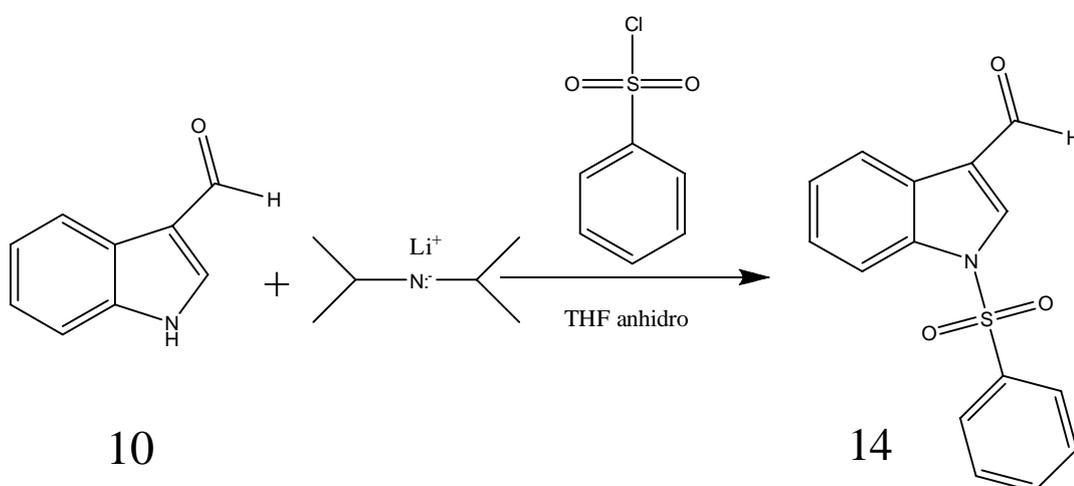
Se partió del 3-formilindol carboxilato de ter-butilo (11) previamente protegido. Se esperaba la obtención del compuesto (16), mediante la síntesis que fue adaptada de la metodología conocida<sup>36</sup>, y que consistió en el tratamiento directo con tiofenol y cloruro de zinc en ácido acético (Esquema 10).

### Esquema 10



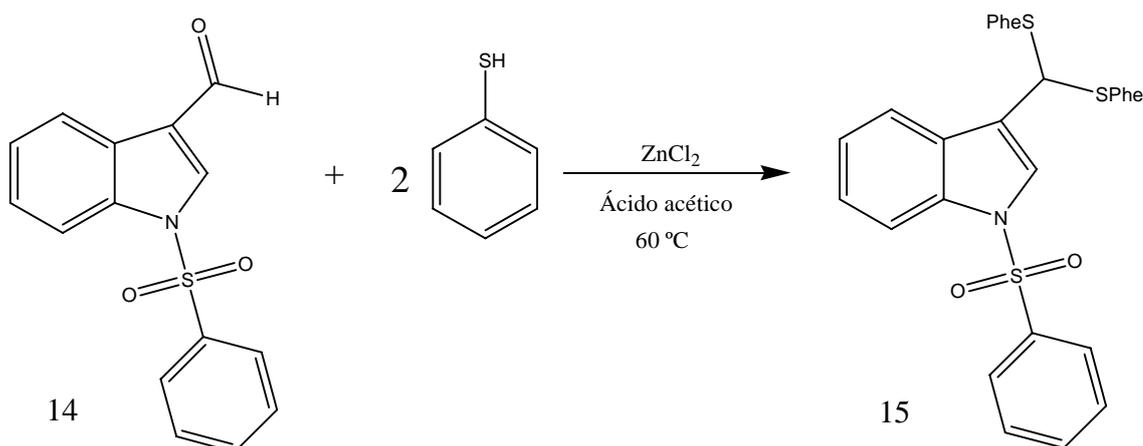
De esta reacción no fue posible obtener el producto deseado. Se aisló 3-formilindol a lo cual indica que el grupo protector se eliminó en el medio de reacción. Asimismo se identificó difenildisulfuro. A partir de esta experiencia se decidió proteger el grupo amino del 3-formilindol con otro grupo protector para evitar reacciones no deseadas. Se intentó utilizando el diisopropilamido de litio (LDA) y cloruro de bencensulfonilo en tetrahidrofurano seco<sup>37</sup>. El compuesto (14) fue obtenido a partir del 3-formilindol (10) como se ilustra en la siguiente ecuación (Esquema 11).

### Esquema 11



El rendimiento obtenido del 1-bencensulfonilo-3-formilindol (14) fue del 50% y se obtuvo como un sólido amorfo de color amarillo con punto de fusión de 151-153 °C. El producto aislado se identificó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H. El espectro muestra señales múltiples entre 7.30-8.20 ppm que integraron para 10 protones, los cuales corresponden al grupo heteroaromático (indol) y aromático unido al azufre. La señal del protón del aldehído aparece a 10.10 ppm como una señal simple. A partir del producto de la reacción anterior se sintetizó el intermediario (15) siguiendo la metodología descrita en la literatura<sup>36</sup>. Se utilizaron como reactivos tiofenol y cloruro de zinc en ácido acético bajo atmósfera de argón (Esquema 12).

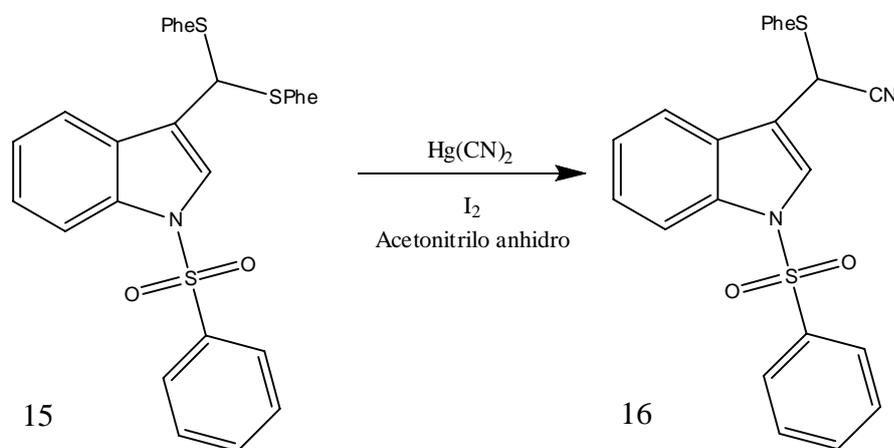
**Esquema 12**



El producto 15 se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco, con rendimiento del 76% y punto de fusión 127-129 °C que fue identificado por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H. El espectro muestra una señal simple a 5.60 ppm que integró para un protón que corresponde al único hidrogeno alifático. Entre 7.20-8.0 ppm se encontraron señales múltiples que integraron para 20 protones que correspondieron a los anillos aromáticos del bencenosulfónilo, bencenotiolato y al heteroaromático del indol. El compuesto (15) se hizo reaccionar químicamente con cianuro de mercurio (II) y yodo metálico utilizando como disolvente acetonitrilo anhidro (Esquema 13)<sup>36</sup>, para obtener el compuesto (16). El rendimiento de la reacción fue del 90 % y se obtuvo un sólido de color blanco que se

identificó por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H. El espectro muestra una señal simple a 5.10 ppm integró para un protón que corresponde al único hidrogeno alifático en la molécula. Entre 7.20-8.0 ppm se encontraron señales múltiples que integraron para 15 protones que correspondieron a los anillos aromáticos del bencenosulfónilo, bencenotiolato y al heteroaromático del indol. En el espectro de infrarrojo se observó la banda de absorción del grupo nitrilo a 2239 cm<sup>-1</sup> corroborandose la obtención del producto.

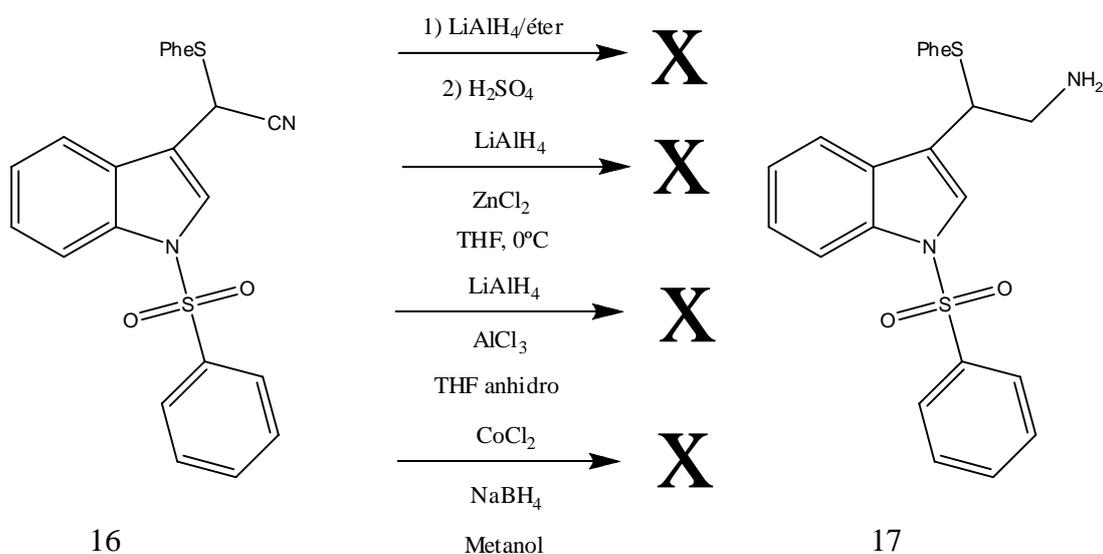
### Esquema 13



Con el compuesto (16) se hicieron varios intentos por reducir el grupo ciano de la molécula. En una de las metodologías empleadas se parte de hidruro doble de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>), en éter y su posterior tratamiento con ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)<sup>38</sup>, para intentar obtener el compuesto (17) como se ilustra en la siguiente reacción (Esquema 14).

Sin embargo, en esta reacción no fue posible llegar a la reducción del grupo ciano de la molécula. Se aislaron como subproductos materia prima, 3-formilindol, difenildisulfuro y un sólido inorgánico insoluble. Esta técnica se empleó dos veces más variando la temperatura a 50 y 70 °C utilizando el mismo disolvente que en la primera reacción. Los resultados no fueron los esperados, ya que se aislaron los mismos subproductos de la reacción descrita anteriormente.

### Esquema 14



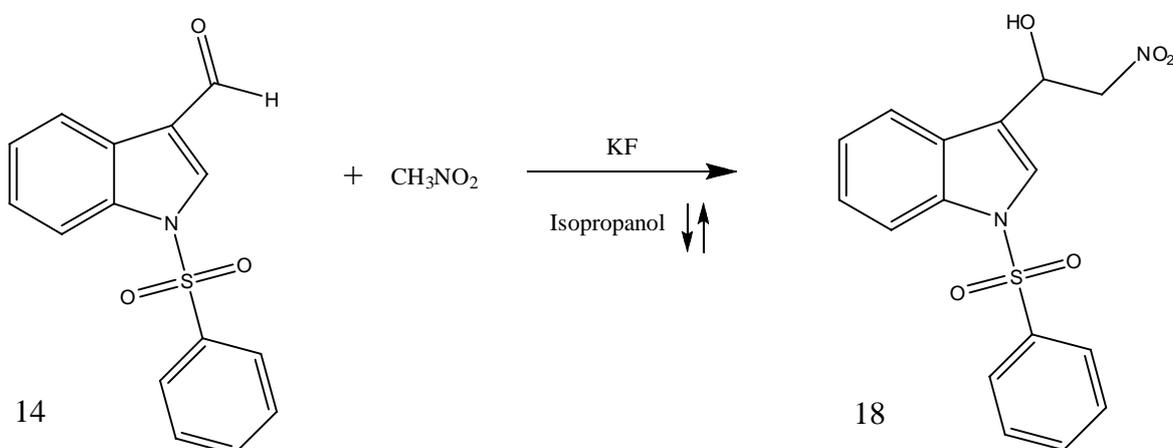
En consecuencia, se intentó la reducción del grupo ciano de la molécula utilizando el hidruro doble de litio y aluminio con cloruro de zinc<sup>38</sup> a  $0^\circ\text{C}$  en tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de argón (Esquema 14). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, se filtró la mezcla de reacción y se obtuvo un sólido de color gris insoluble. Después del tratamiento adecuado de la mezcla de reacción se pudieron aislar tres subproductos, los cuales se identificaron como difenildisulfuro, 3-formilindol y un poco de materia prima. Con esta técnica tampoco se logró obtener la reducción del grupo ciano.

Esta metodología se empleó dos veces más variando la temperatura a 25 y  $50^\circ\text{C}$ , obteniendo los mismos subproductos de la primera reacción. La reducción se volvió a plantear bajo otras condiciones (Esquema 14). Para el primer caso se utilizó tricloruro de aluminio con hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro<sup>39</sup> a temperatura ambiente y calentando  $40^\circ\text{C}$ . Para la segunda reacción se utilizó cloruro de cobalto con borohidruro de sodio en metanol anhidro<sup>40</sup> a temperatura ambiente y calentando a  $45^\circ\text{C}$ .

Con ninguna de estas dos técnicas se pudo obtener el producto reducido; los subproductos generados fueron 3-(2-nitrovinil) indol-1-bencensulfonilo, y difenildisulfuro.

Se optó por una tercera ruta utilizando 1-bencensulfonilo-3-formilindol (14) con nitrometano y fluoruro de potasio<sup>41</sup> en alcohol isopropílico (Esquema 15). La mezcla de reacción se llevó a ebullición. Al término de la reacción se logró aislar el producto (18), un líquido espeso de color amarillo pálido con un rendimiento del 62% y caracterizado por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H e infrarrojo.

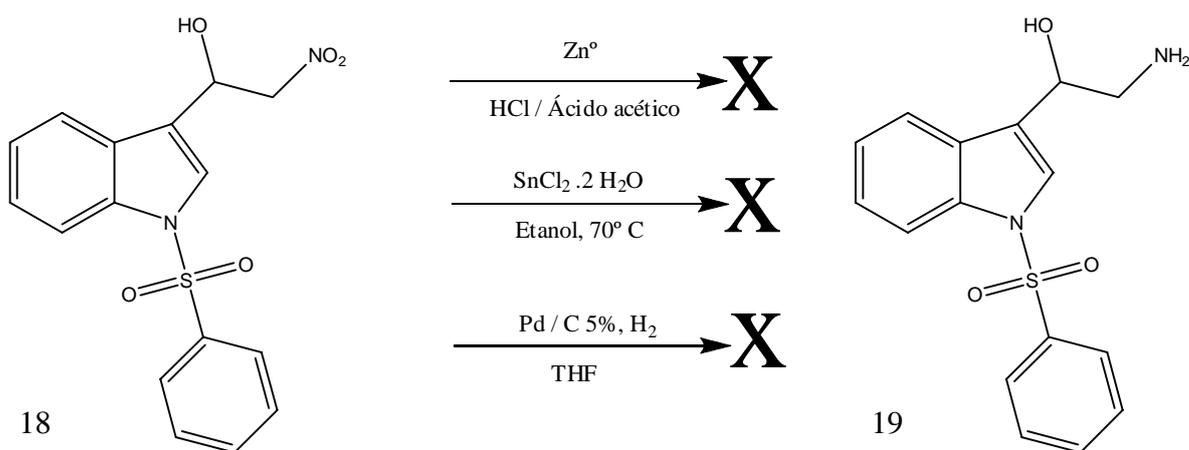
### Esquema 15



El espectro de RMN-<sup>1</sup>H presentó a 4.60 ppm una señal doble que integró para 2 protones, que corresponde al metileno vecino al grupo nitro. A 5.70 ppm se observó una señal triple que integró para un protón y corresponde al hidrógeno del carbono que se encuentra unido al grupo hidroxilo. Se advirtió una señal muy pequeña a 2.10 ppm que no se aprecia con mucha claridad e integra para un protón que se asignó al hidrógeno del grupo hidroxilo. En el espectro de infrarrojo se observó a 3519  $\text{cm}^{-1}$  una banda ancha que corresponde a la vibración O-H, así como a 1374 y 1555  $\text{cm}^{-1}$  se observaron dos bandas intensas que corresponden al grupo nitro. A 3066  $\text{cm}^{-1}$  se observaron bandas características de los grupos aromáticos.

La serie de reacciones que se ilustran a continuación (Esquema 16) se efectuaron con el objeto de reducir el grupo nitro (18) obtenido en la reacción anterior, de acuerdo a las condiciones descritas en la literatura <sup>30, 31, 33</sup>.

### Esquema 16



De esta serie de reacciones llevadas a cabo, se obtuvieron 3-formilindol, 3-(2-nitrovinil) indol, recuperación de materia prima y formación de sólidos inorgánicos insolubles.

Como se pudo constatar en estas tres rutas trazadas no fue posible obtener la amina a partir de las reducciones del grupo nitro y ciano con diferentes agentes reductores. Si se lograba obtener la amina a partir de la reducción, el siguiente paso consistiría en la eliminación de los grupos feniltioéter ó hidroxilos mediante alguno de los diferentes métodos descritos para obtener la amina insaturada, que sería el intermediario de partida para la síntesis total de la miyakamida A.

## CONCLUSIONES

- Se desarrolló un proceso eficiente para la síntesis química de la dihidro miyakamida A, que involucra procesos simples, limpios y con buenos rendimientos.
- No se logró establecer una ruta de síntesis para obtener la miyakamida A.
- En las tres rutas de síntesis evaluadas no se pudo concretar la obtención del intermediario amino insaturado contenido en la miyakamida A.
- Considerando los problemas para obtener la amina insaturada, se recomienda continuar con el estudio, así como con la evaluación de otros agentes reductores para los grupos nitro y ciano de la molécula en cuestión.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se obtuvieron en espectrómetros modelo Varian Unity 500. Trabajando a 500 MHz para <sup>1</sup>H y 125.7 MHz para <sup>13</sup>C. Se utilizaron para la elucidación de los desplazamientos químicos protones y carbonos de las diferentes moléculas, experimentos conocidos como COSY, NOESY, DEPT, HSQC y HMBC, usando para las secuencias de pulso de cada uno de ellos el software Standard contenido en el instrumento. Se utilizaron como disolventes CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> y D<sub>2</sub>O. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS como referencia interna. Para indicar la multiplicidad de la señales en RMN-<sup>1</sup>H se utilizaron las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuarteto, (m) múltiple, las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27. Las rotaciones ópticas fueron determinadas en un polarímetro Perkin Elmer 343, utilizando una celda de 1 decímetro de longitud, las rotaciones se informan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de la muestra en g/100 mL. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Jeol modelo JMS-AX505HA, por impacto electrónico ó FAB (Fast Atom Bombardment).

### ***N*- Acetil-L-fenilalanina (4)**

En un matraz de tres bocas de fondo redondo provisto de barra magnética, adaptado con 2 embudos de adición y termómetro de baja temperatura, se disolvieron 10 gramos (60 mmol) de L-fenilalanina en 40 mL de hidróxido de sodio 2 N. La mezcla se enfrió en un baño de hielo entre 0-5° C y se adicionaron a través de los embudos, 7 mL (97.6 mmol) de anhídrido acético y 50 mL de hidróxido de sodio 2 N. La adición del anhídrido acético e

hidróxido de sodio fue gota a gota en intervalos de 3 minutos, en un tiempo de 2 horas, manteniendo la temperatura entre 5-0° C. Después de la adicción se quitó el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando como eluyentes: hexano 79%, acetato de etilo 20% y ácido acético 1%. Cuando terminó la reacción se suspendió la agitación, la mezcla se agregó a un matraz Erlenmeyer de 500 mL y se enfrió entre 0-5° C en baño de hielo y se adicionó ácido clorhídrico 1 N hasta tener un pH = 1. Se formó en el medio de reacción un precipitado color blanco que fue separado de la fase líquida por filtración al vacío; el sólido que quedó depositado en el papel filtro se lavó 3 veces con 20 mL de agua destilada fría. Se obtuvieron 11.4 gramos del producto crudo como un sólido color blanco con punto de fusión 158-160° C. Se recrystalizó de metanol-agua, obteniéndose 10.2 gramos de producto puro con rendimiento del 81.39% y punto de fusión 170-172 °C.

RMH-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ): 1.97 (s, 3H), 3.2 (d, 2H), 4.8 (t, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.2 (m, 5H).

**EM** (IE): m/z 207 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3329, 3009, 2933, 2913, 2458, 1698, 1620, 1553, 1278, 1244.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +38.66; (c = 0.8, CH<sub>3</sub>OH)

### **Z-L-fenilalanina (2)**

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo provisto con barra magnética, termómetro de baja temperatura y dos embudos de adición, uno contenía 20 mL de hidróxido de sodio 2 N y el otro 7 mL (42.62 mmol) de cloroformiato de bencilo, se disolvieron 5 gramos (30.26 mmol) de L-fenilalanina en 20 mL de agua destilada y 20 mL de hidróxido de sodio 2 N. La

mezcla se enfrió en baño de hielo entre 0-5° C. y se adicionaron el cloroformiato de bencilo (como el grupo protector Z) e hidróxido de sodio simultáneamente, gota a gota en intervalos de 3 minutos durante dos horas; se cuidó que la temperatura no subiera a más de 5° C. Terminada la adición la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando como eluyente: ácido acético 1%, acetato de etilo 20% y hexano 79%. Cuando se consumió toda la materia prima se detuvo la agitación. La mezcla de reacción se vació en un embudo de separación de 250 mL y se hicieron extracciones con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase acuosa se colocó en un matríz Erlenmeyer de 500 mL con agitación y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta tener pH = 1. Durante la adición del ácido se formó un precipitado de color blanco que fue separado de la fase acuosa por filtración al vacío. El producto crudo pesó 8.15 gramos. Se recristalizó de hexano-acetato de etilo, obteniéndose 7 gramos de producto puro, con rendimiento del 77.34% y punto de fusión de 83-85 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.15 (d, 2H), 4.6 (t, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 10H), 8.4 (s, 1H).

**EM** (IE): m/z 299 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3412, 3320, 3031, 2958, 1953, 1879, 1718, 1517, 1415, 1259, 1217, 1056, 754, 699.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = +3.8; (c = 0.5, CH<sub>3</sub>COOH)

### **N-metil-Z-L-fenilalanina (3)**

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 mL provisto de barra magnética, trampa de humedad y termómetro de baja temperatura. Se disolvieron 7 gramos (23.41 mmol) de Z-L-fenilalanina en 100 mL de THF seco recién destilado. Posteriormente se agregaron 11.65 mL (187.2 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se enfrió en baño de hielo

entre 0-5° C, se adicionaron lentamente 3.27 gramos (23.41 mmol) de hidruro de sodio. Se cuidó que no subiera la temperatura a más de 5 °C. Terminada la adición se quitó el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando como eluyente: hexano 89%, acetato de etilo 10%, ácido acético 1%. Al término de la reacción se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un líquido viscoso blanquizco. El exceso de hidruro de sodio fue eliminado con la adición de agua destilada, la mezcla fue acidificada con ácido clorhídrico 1N hasta pH ácido. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), las fases fueron separadas con ayuda de un embudo de separación de 250 mL. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido espeso transparente que pesó 6.94 gramos con rendimiento del 94.81 %.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.85 (s, 3H), 3.3.(d, 2H), 4.9 (t, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 10H), 9.1 (s, 1H).

**EM** (IE): m/z 313 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3324, 3032, 2950, 2926, 1954, 1874, 1693, 1606, 1584, 1455, 1420, 1296, 1262, 736, 699.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -78; (c = 0.1, CH<sub>3</sub>OH)

### **{1-[2-(1H-indol-3-il)-etilcarbomoi]-2-feniletil}-metil-ácido carbámico benzil ester (6)**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL adaptado con una trampa de humedad y con agitador magnético se disolvieron 6.94 gramos (22.198 mmol) de *N*-metil-*Z*-*L*-fenilalanina en 100 mL de diclorometano recién destilado y 8 mL (57.5 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo entre 0-5° C por 30 minutos, después se

agregaron simultáneamente 3.55 gramos (22.198 mmol) de triptamina y 9.817 gramos (22.198 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-*N*-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio (BOP). El matraz se mantuvo entre 0-5° C, durante 30 minutos más; después de este tiempo se quitó el baño de hielo y la agitación se siguió a temperatura ambiente por 5 horas. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando como disolvente hexano 80% y acetato de etilo 20%. Cuando terminó el consumo de la materia prima se suspendió la agitación, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un líquido espeso de color café, que se disolvió con 100 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N (2 x 30 mL), después con bicarbonato de sodio (2 x 30 mL) y por último con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto se obtuvo como un líquido espeso de color café claro que pesó 9.5 gramos, con un rendimiento del 94%.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.7 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 7.2 (m, 15H), 7.5 (s, 1H).

**EM** (IE): m/z 455 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3408, 3326, 3030, 3009, 2934, 1951, 1881, 1806, 1685, 1666, 1496, 1454, 1313, 1140, 746, 699.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -69; (c = 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### ***N*-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-metilamino-3-fenil-propionamida (7)**

En un matraz de hidrogenación catalítica de 125 mL provisto con barra magnética se disolvieron 9.5 gramos (20.87 mmol) del dipéptido (6) en 60 mL de metanol anhidro. Posteriormente, al medio de reacción se le burbujeó argón por 15 minutos y se adicionaron 6 gramos de Pd/C al 5%. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura

ambiente por 24 horas. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Cuando concluyó el consumo de la materia prima, se filtró el catalizador y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida por medio de un rotavapor. El producto se obtuvo como líquido color amarillo paja y pesó 6 gramos con un rendimiento del 89.52 %.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.71 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.6 (t, 1H), 2.9 (d, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 7.2 (m, 10H), 8.26 (s, 1H).

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3410, 3304, 3010, 2974, 1654, 1527, 1495, 1454, 1313, 1140, 746, 701.

**EM** (IE): m/z 321 (M<sup>+</sup>)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -40; (c = 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

***N*-acetil-L-fenilalanina-*N*-metil-L-fenilalanina- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihidrotriptamina (producto A)**

***N*-acetil-L-fenilalanina-*N*-metil-L-fenilalanina-*N*-acetil-L-fenilalanina-*N*-metil-L-fenilalanina- $\alpha$ ,  $\beta$ -dihidrotriptamina (producto B)**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de barra magnética y trampa de humedad se disolvieron 5.22 gramos (16.26 mmol) del dipéptido desprotegido (7) en 100 mL de acetonitrilo. El matraz se agitó manualmente hasta total disolución de la materia prima, y se agregaron 3.5 mL (25.22 mmol) de trietilamina. Posteriormente se dejó en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. Enseguida se adicionaron simultáneamente 3.37 gramos (16.26 mmol) de *N*-acetil-L-fenilalanina y 7.2 gramos (16.26 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-*N*-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio (BOP). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, el avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf). Cuando terminó el consumo de la materia prima se suspendió la agitación y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un líquido espeso de color café que se disolvió con 100 mL de acetato

de etilo, la solución se lavó con ácido clorhídrico 1N (2 x 40 mL), así como con bicarbonato de sodio (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL). Las fases fueron separadas con ayuda de un embudo de separación de 250 mL. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se decoloró con carbón activo, se filtró sobre celita. El disolvente se evaporó al vacío con ayuda de un rotavapor. El producto se obtuvo como un sólido amorfo de color café claro, en una cantidad de 7 gramos con un rendimiento del 84.33%. Este producto se purificó por columna de sílica gel, separándose dos compuestos en una proporción 1:1.

Los datos siguientes corresponden al producto A.

**EM** (IE): m/z 510 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3302, 3061, 3027, 3007, 2929, 2855, 1636, 1539, 1495, 1454, 1412, 1098, 750, 700.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -132; (c = 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Los datos siguientes corresponden al producto B.

**EM** (IE): m/z 818 (M<sup>+</sup>)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) 3410, 3294, 3062, 3008, 2929, 2856, 1952, 1883, 1807, 1630, 1549, 1496, 1453, 1220, 1081, 751, 701.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = (N.D.)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Newman, D. J., Cragg, G. M., Snader, K., M. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 2000, 17, 215-234.
2. Cragg G. M., Boyd M. R., Khanna R., Kneller, R., Mays, T. D., Mazan, K. D., Newman, D. J., Sausville, E. A. International collaboration in drug discovery and development; the NCI experience. *Pure Appl. Chem.* 1999, 71,1619-1633.
3. Ling, T., Poupon, E., Rueden, E. J., Kim, S. H., Theodorakis, E. A. Unified synthesis of quinone sesquiterpenes based on a radical decarboxilation and quinone addition reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12261-12267.
4. Berdy, J. *Bioactive Metabolites from Microorganisms, Progress in Microbiology*; Eds.; Elsevier. Ámsterdam, 1989, 27, 3-25.
5. Betina, V. *The Chemistry and Biology of Antibiotics*; Elsevier: Ámsterdam. 1983.
6. Cross T. Aquatic Actinomycetes: A critical survey of the ocurrence, growth and role of Actinomycetes in aquatic habitats. *J. Appl. Bacteriol.* 1981, 50, 397-423.
7. Niemi, R. M., Knuth, S., Lundström, K. Actinomycetes and fungi in surface waters and in potable water. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982, 43, 378-388.
8. Fenical W. Chemical studies of marine bacteria: developing a new resource. *Chem. Rev.* 1993, 93, 1673-1683.
9. Jensen, P. R., Fenical, W. Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: Ecological perspectives. *Annu. Rev. Microbiol.* 1994, 48, 559-584.
10. Cuomo, V., Palomba, I., Perritti, A., Pietra, F. *J. Mar. Biotechnol.* 1995, 6, 284.

11. Guerriero, A., D'Ambrosio, M., Cuomo, V., Vanzanella, F., Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* 1988, 71, 57.
12. Kobayashi, M., Uehara, H., Matsunami, K., Shunji, A., Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7925.
13. Poch, K., Gloet, B. *J. Nat. Prod.* 1989, 52, 257.
14. Numata, A., Takahashi, C., Matsushita, T., Miyamoto, T., Kawai, K., Usami, Y., Matsumura, E., Inoue, M., Ohishi, H., Shingu, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1621.
15. Cheng, X., Varoglu, M., Abrell, L., Crews, P., Lobkovsky, E., Clardy, J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6344.
16. Kakeya, H., Takahashi, I., Okada, G., Isono, K., Hiroyuki, O. *J. Antibiot.* 1995, 48, 733.
17. Raper, K. B. and D. I. Fennell. *The genus Aspergillus.* P. 686. The Williams and Wilkins, Baltimore, 1965.
18. Toske, S., Jensen, P., Kauffman, Ch., Fenical, W. *Tetrahedron*, 1998, 54, 13459.
19. Usui, T., Kondoh, M., Cui, C., Mayumi, T., Osada, H. Tryprostatin A, a specific and novel inhibitor of microtubule assembly. *Biochem. J.* 1998, 333, 543.
20. Woehlecke, H., Osada, H., Herrmann, A., Lage, H. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by tryprostatin A. *Int. J. Cancer*, 2003, 107, 721-728.
21. Kagamizono, T., Sakai, N., Arai, K., Kobinata, K., Osada, H. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1223-1226.
22. Belofsky, G., Jensen, P., Renner, M., Fenical, W. *Tetrahedron*, 1998, 54, 1715-1724.

23. Shiomi, K., Hatae, K., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Tomoda, H., Kobayashi, S., Omura, S. *J. Antibiotics*, 2002, 55, 952-961.
24. Bodansky, M. *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, GDR, 1984, P.11
25. Cheung, S., Benoiton, N. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 906.
26. Andracò, J., Smith, D., Hartung, W. *J. Pharm. Sci.* 1961, 50, 337.
27. Castro, B., Dormoy, J., Evin, G., Selve, C. *Tetrahedron Lett.* 1975, 14, 1219-1222
28. Johnson A., Bergman J., Sjogren M., Bohlin, L. *Tetrahedron*, 2004, 60, 961-965
29. Tamaki, M., Han, G., Hruby, J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3593-3596
30. Obrecht, J., Hellberg, L., Somanathan, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1219-1220.
31. Bellamy, F., Ou, K. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 839-842.
32. Osby, J., Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 6413-6416.
33. Hengartner, U., Valentine, D., Johnson, K., Larscheid, M., Pigott, F., Scheidl, F., Scott, J., Sun, R., Townsend, J., Williams, T. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3741-3747.
34. Boyer, J., Alul, H. *J. Chem. Soc.* 1959, 2136-2137.
35. Suzuki, Y., Miyaji, Y., Imai, Z. *Tetrahedron Lett.* 1969, 4555-4558.
36. Jung, M., Miller, S. *Heterocycles*, 1990, 30, 839-847.
37. Gribble, G., Keavy, D., Davis, D., Saulnier, M., Pelcman, B., Barden, T., Sibi, M., Olson, E., Belbruno, Joseph. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5878-5891.
38. Ashby, E., Sanders, J., Claudy, P., Schwartz, R. *J. Amer. Chem. Soc.* 1973, 95, 6485-6486.

39. Brown, H., Yoon, N. *J. Amer. Chem. Soc.* 1966, 88, 1464-1472.

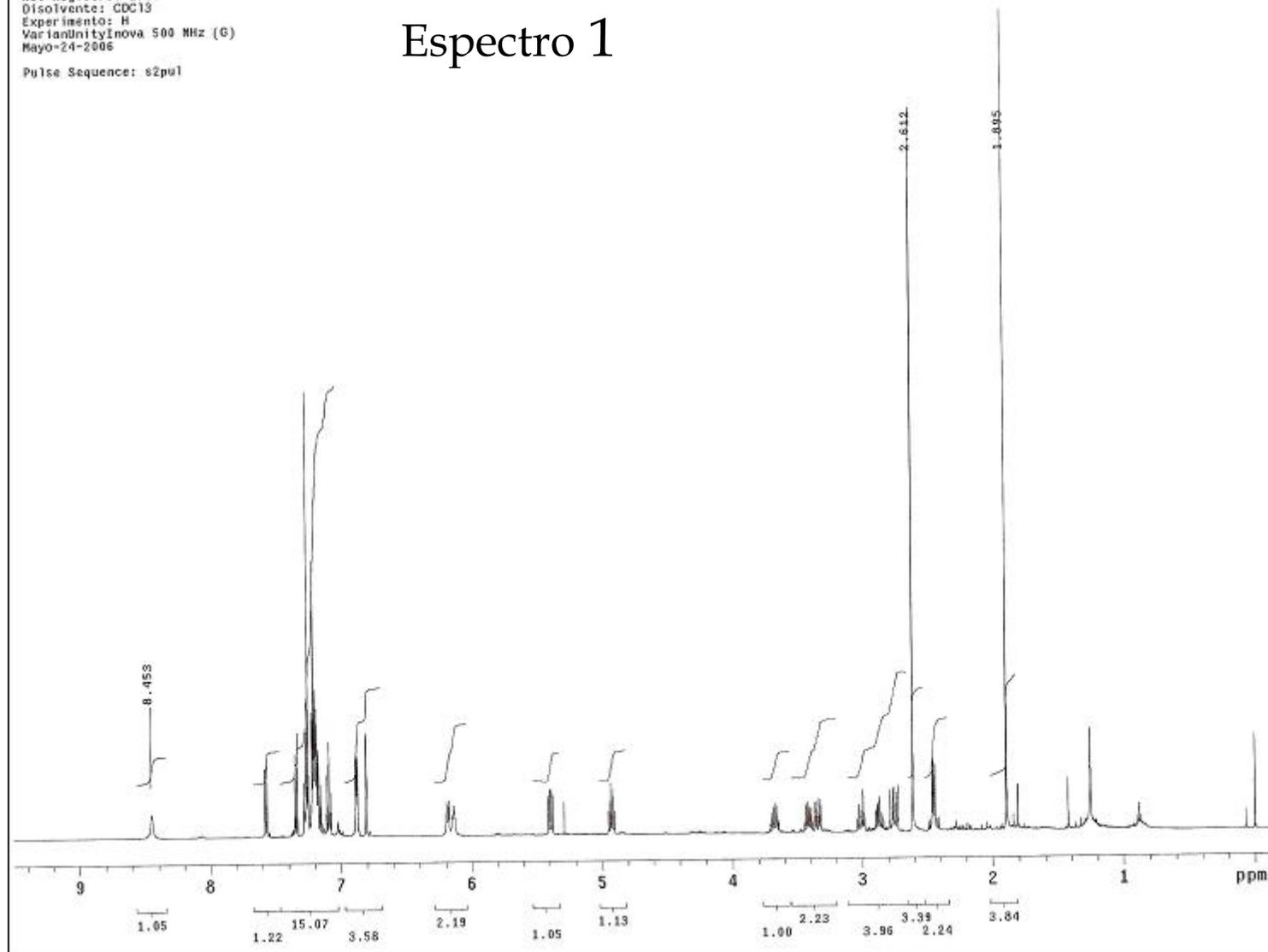
40. Heinzman, S., Ganem, B. *J. Amer. Chem. Soc.* 1982, 104, 6801-6802.

41. Michael and Knoevenagel Reactions. *Synthesis*. 1983. 173.

## APÉNDICE

Instituto de Química UAM (H. Ríos)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCI-91  
No. Registro: 1522  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: H  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Mayo-24-2006  
Pulse Sequence: s2pu1

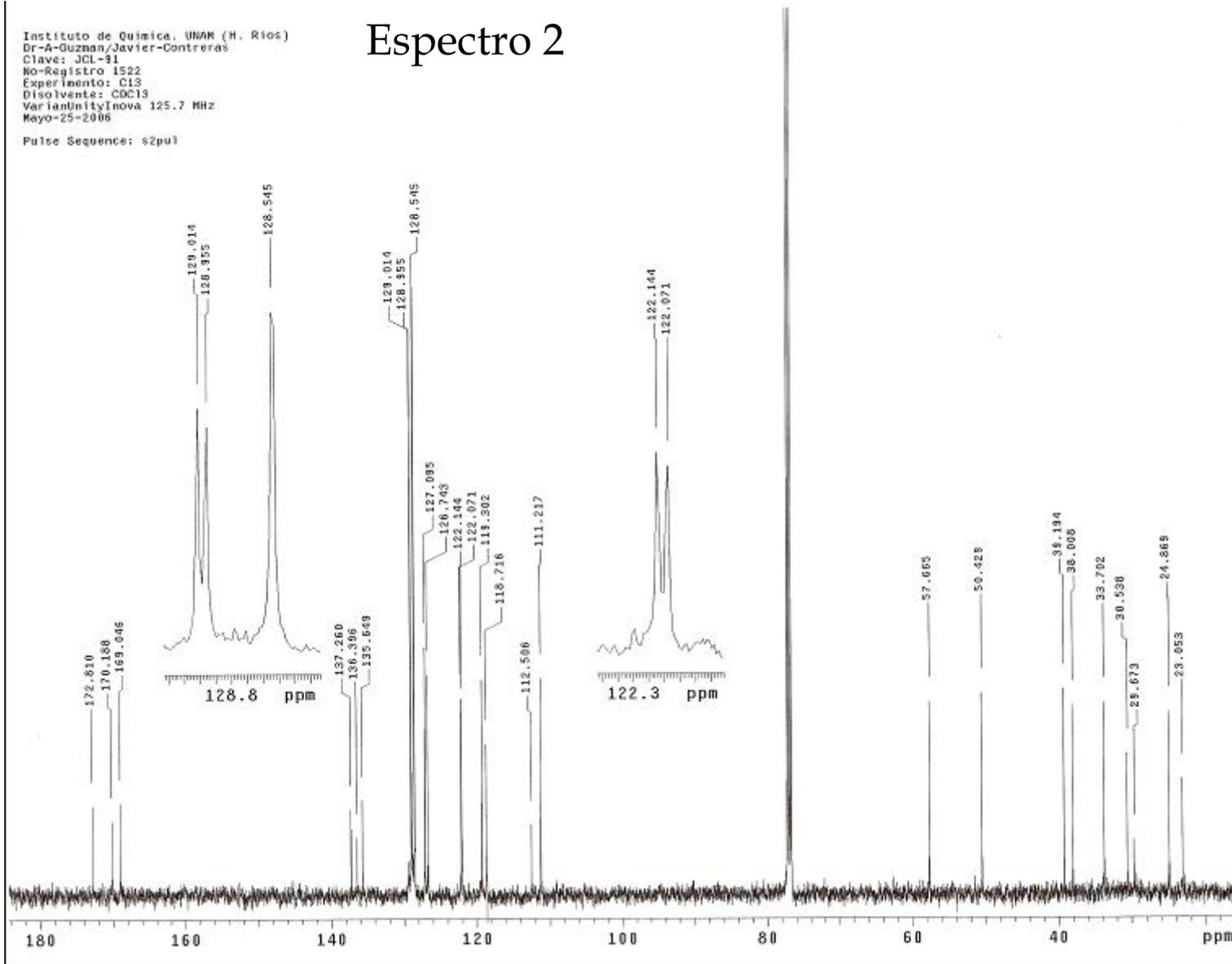
# Espectro 1



Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCL-31  
No-Registro 1522  
Experimento: C13  
Disolvente: CDCl3  
VarianUnityInova 125.7 MHz  
Mayo-25-2006

## Espectro 2

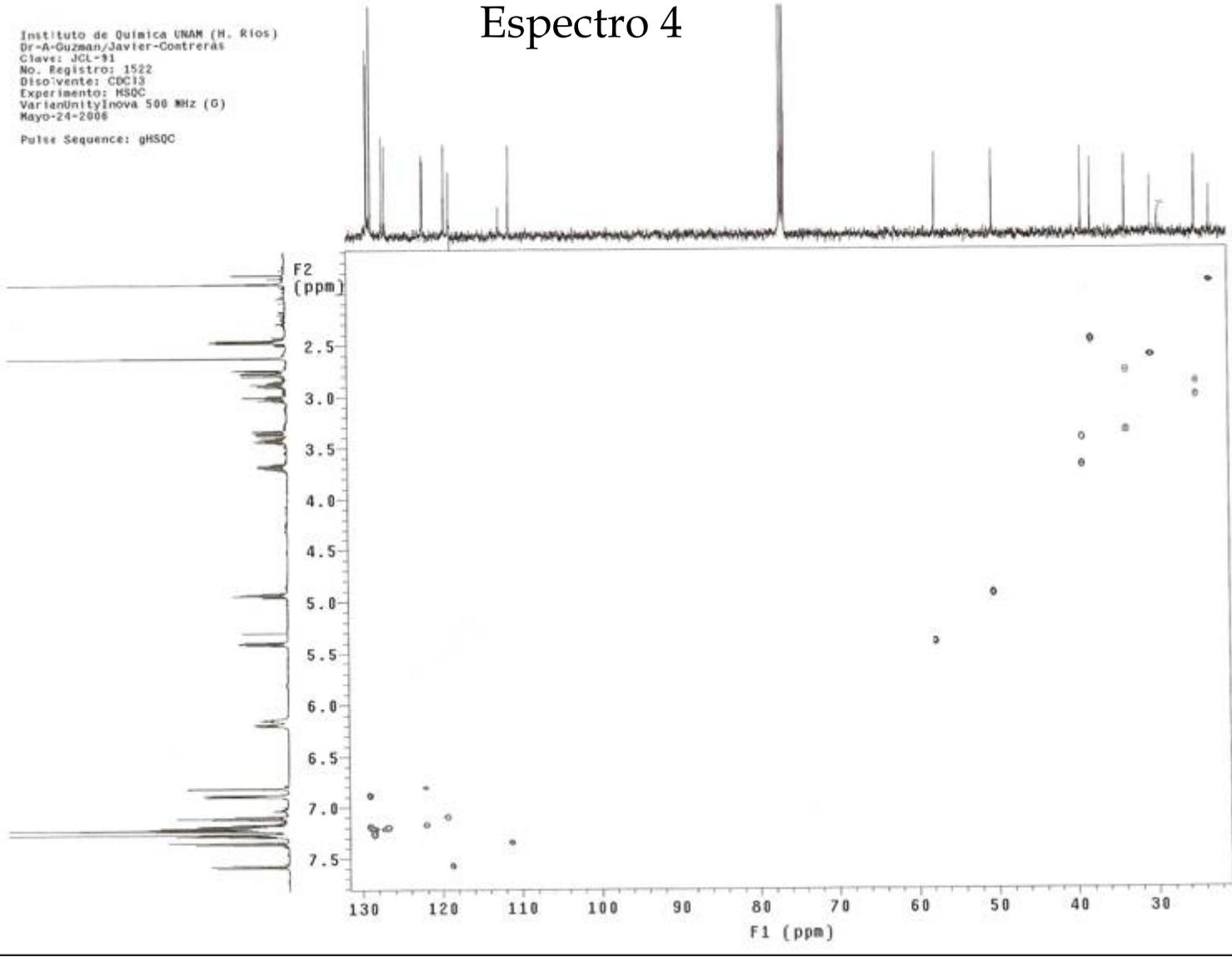
Pulse Sequence: s2pu1





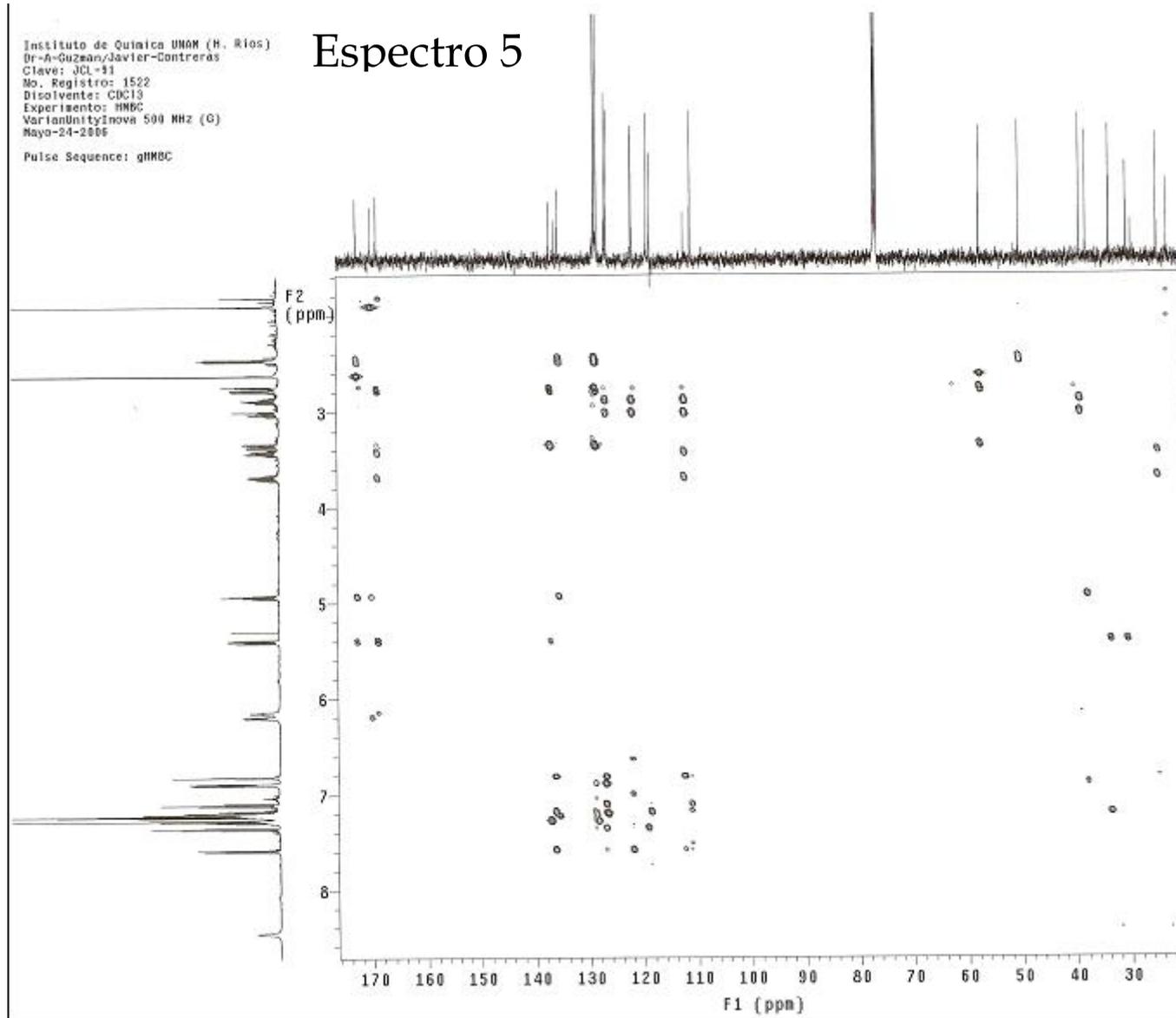
# Espectro 4

Instituto de Química UNAM (H. Ríos)  
Dr. A. Guzmán, Javier Contreras  
Clave: JCL-91  
No. Registro: 1522  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: HSQC  
VarianUnitynova 500 MHz (G)  
Mayo-24-2006  
Pulse Sequence: gHSQC



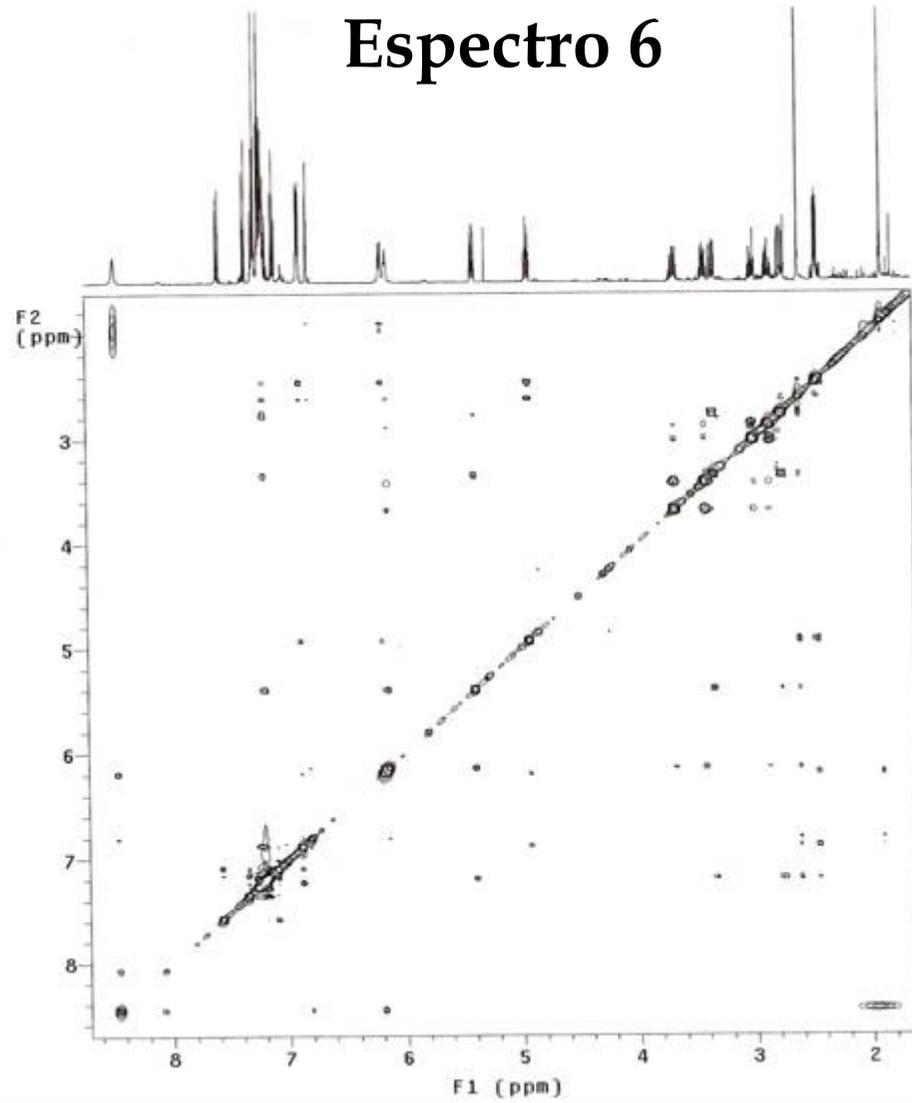
Instituto de Química UNAM (H. Ríos)  
Dr. A-Guzmán/Javier-Contreras  
Clave: JCI-41  
No. Registro: 1522  
Disolvente: CDCl3  
Experimento: HMBC  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Mayo-24-2006  
Pulse Sequence: gHMBC

# Espectro 5

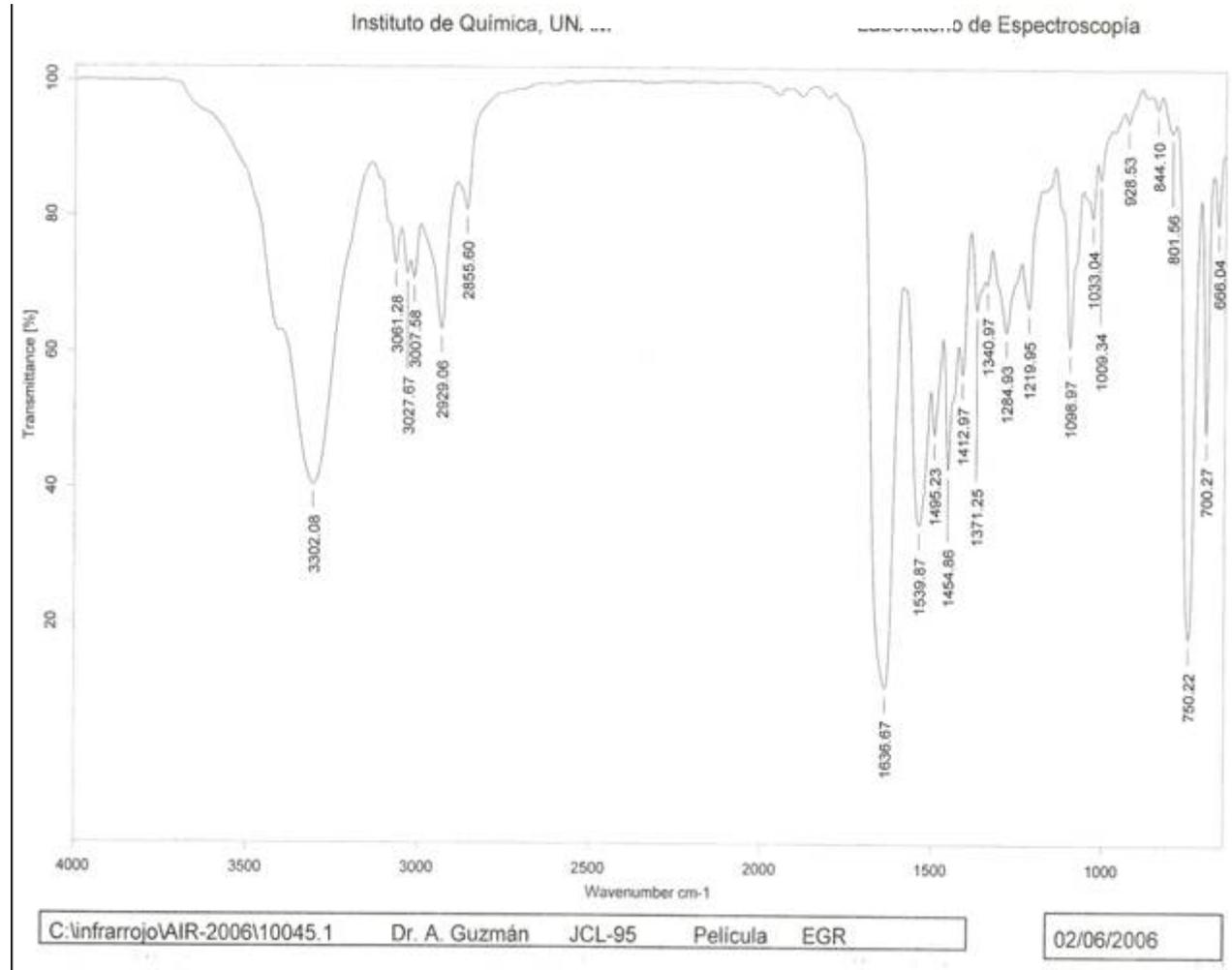


# Espectro 6

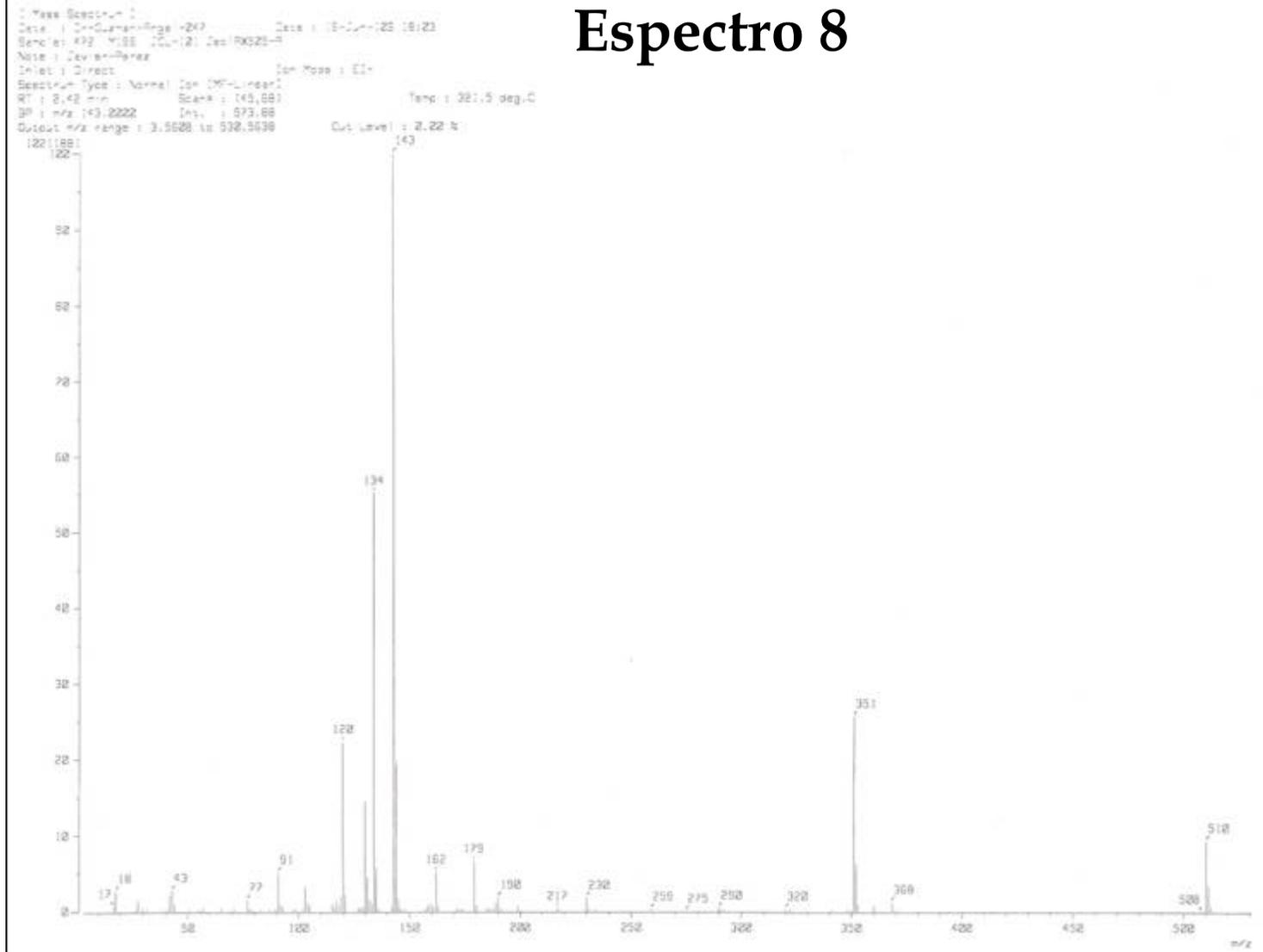
Instituto de Química UNAM (H. Rios)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCL-91  
No. Registro: 1522  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: Noesy  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Mayo-24-2006  
Pulse Sequence: NOESY



# Espectro 7

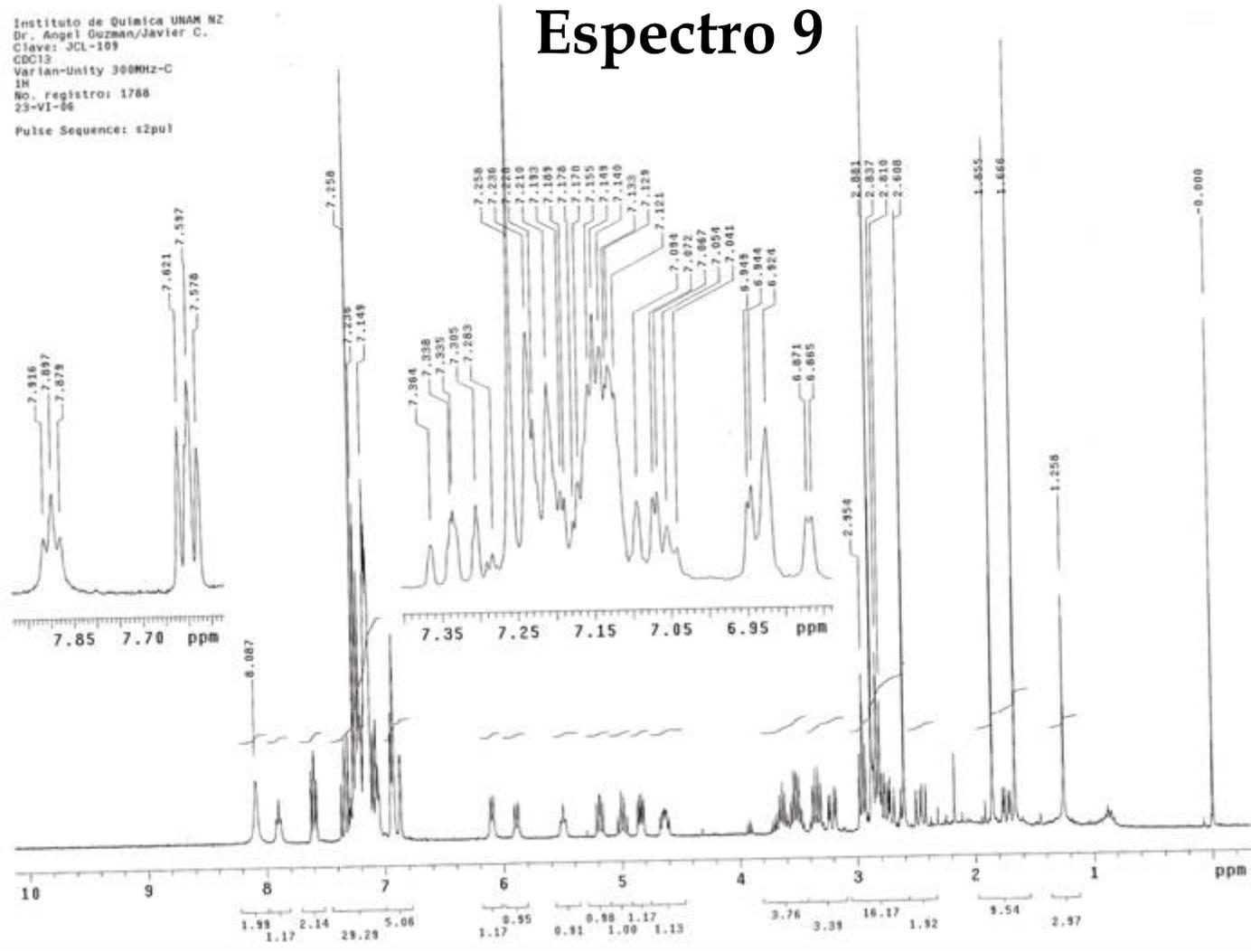


# Espectro 8



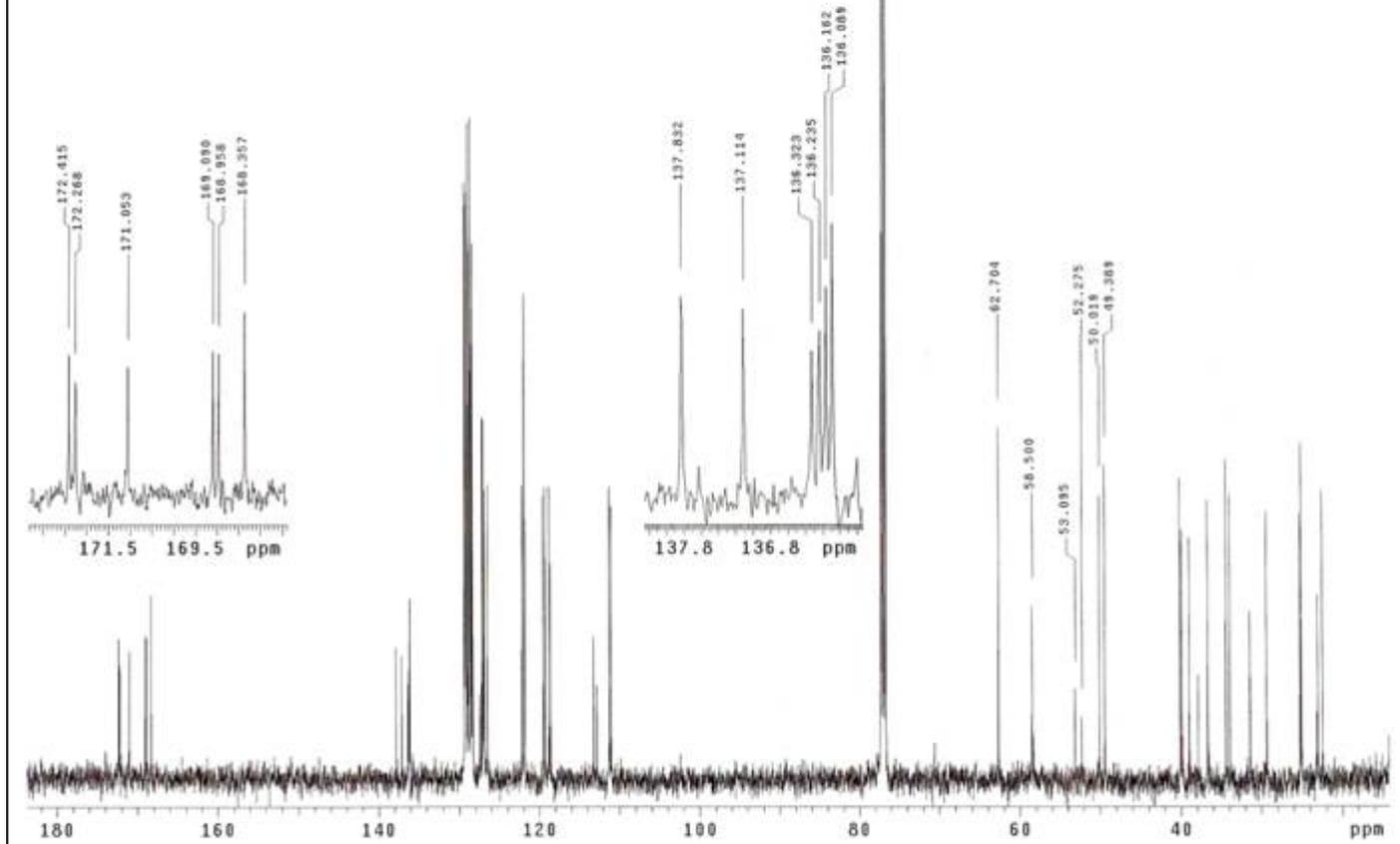
# Espectro 9

Instituto de Química UNAM MZ  
Dr. Angel Guzman/Javier C.  
Clave: JCL-109  
CDCl<sub>3</sub>  
Varian-Unity 300MHz-C  
IH  
No. Registro: 1788  
23-VI-86  
Pulse Sequence: s2pu1



# Espectro 10

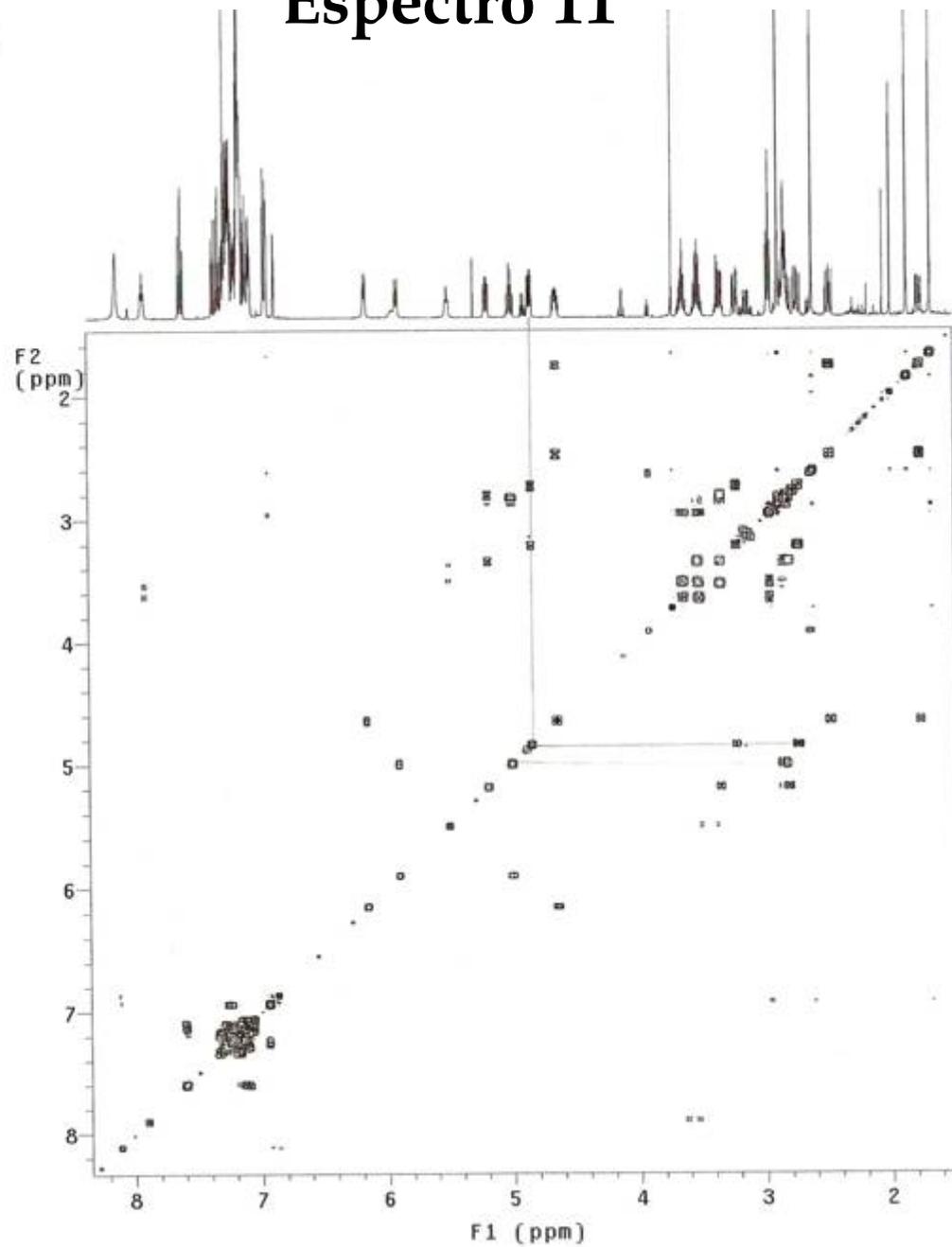
Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCL-99  
No-Registro: 1663  
Experimento: C13  
Disolvente: CDCl3  
VarianUnityInova 125.7 MHz  
Junio-9-2006  
Pulse Sequence: s2pu1



# Espectro 11

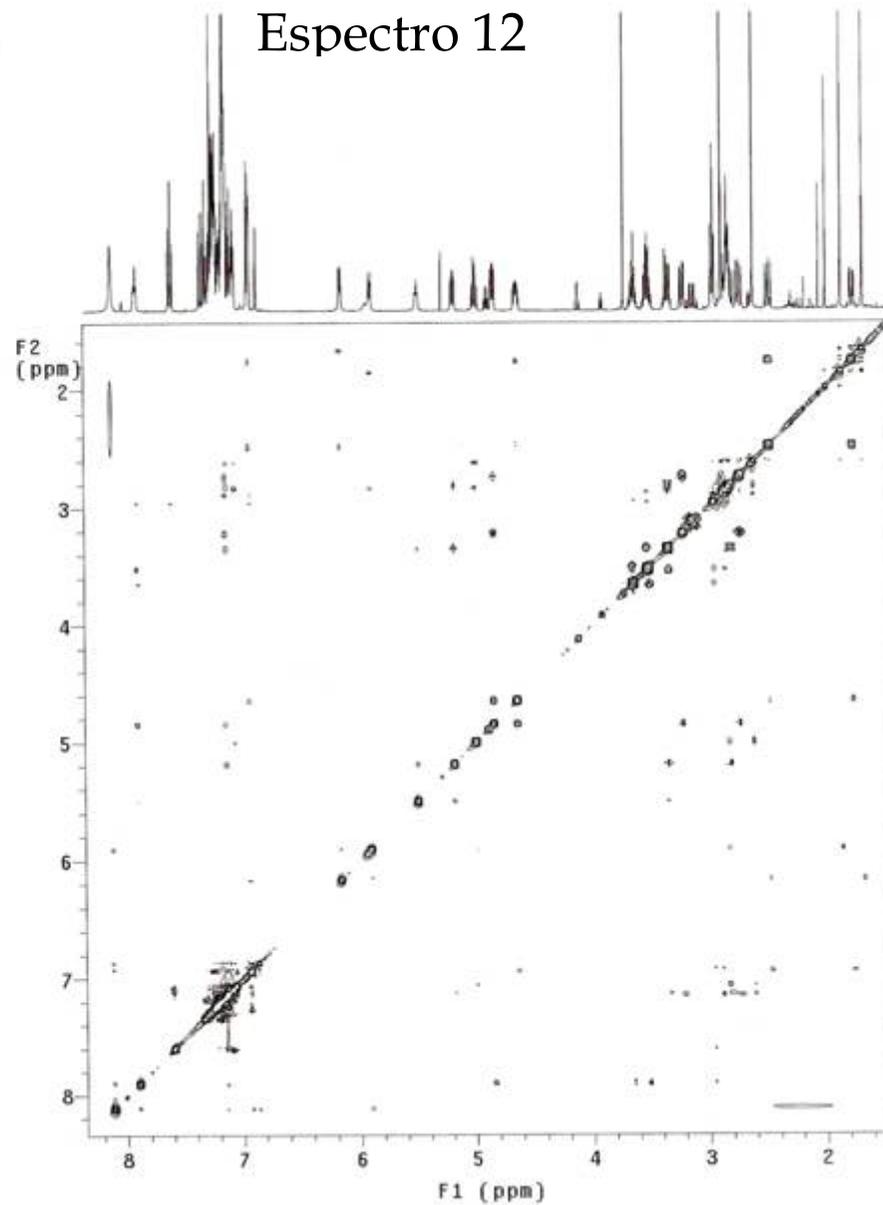
Instituto de Quimica UNAM (H. Rios)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCL-99  
No. Registro: 1663  
Disolvente: CDC13  
Experimento: Cosy  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Junio-9-2006

Pulse Sequence: gCOSY



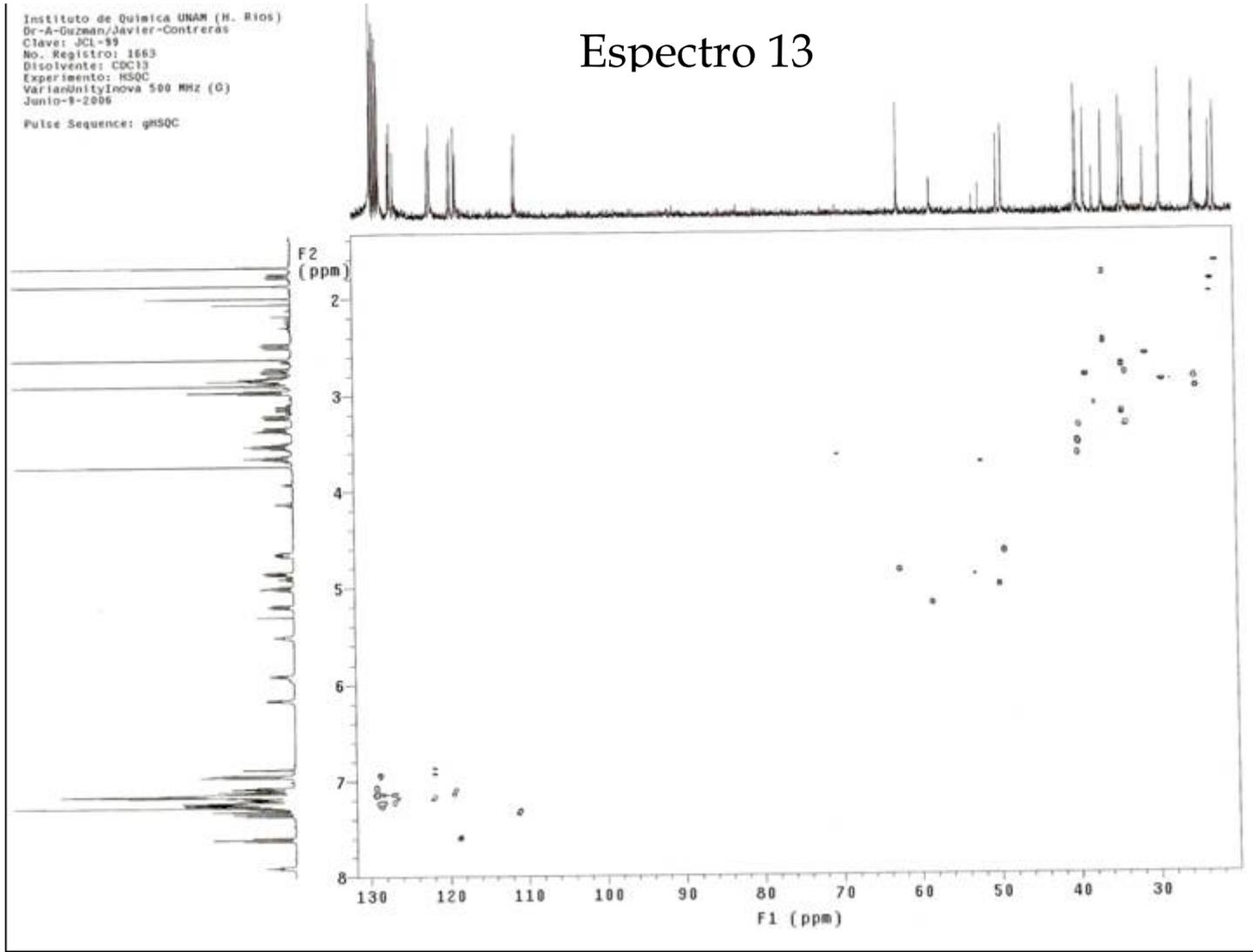
# Espectro 12

Instituto de Química UNAM (H. Ríos)  
Dr-A-Guzman/Javier-Contreras  
Clave: JCl-99  
No. Registro: 1663  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: Nocsy  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Junio-9-2006  
Pulse Sequence: NOESY



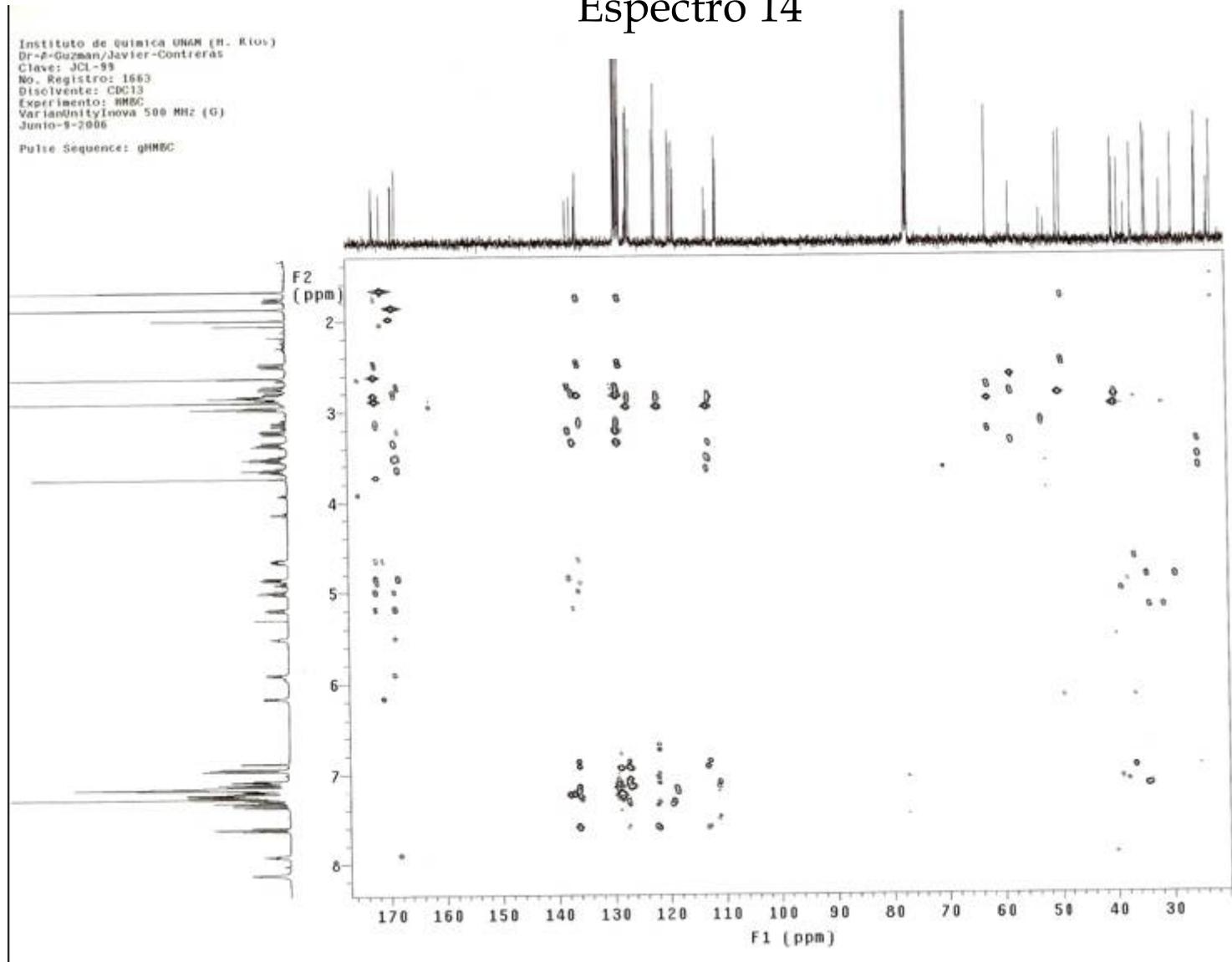
Instituto de Química UNAM (H. Ríos)  
Dr. A. Guzmán/Javier-Contreras  
Clave: JCL-99  
No. Registro: 1663  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: HSQC  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Junio-9-2006  
Pulse Sequence: gHSQC

# Espectro 13



# Espectro 14

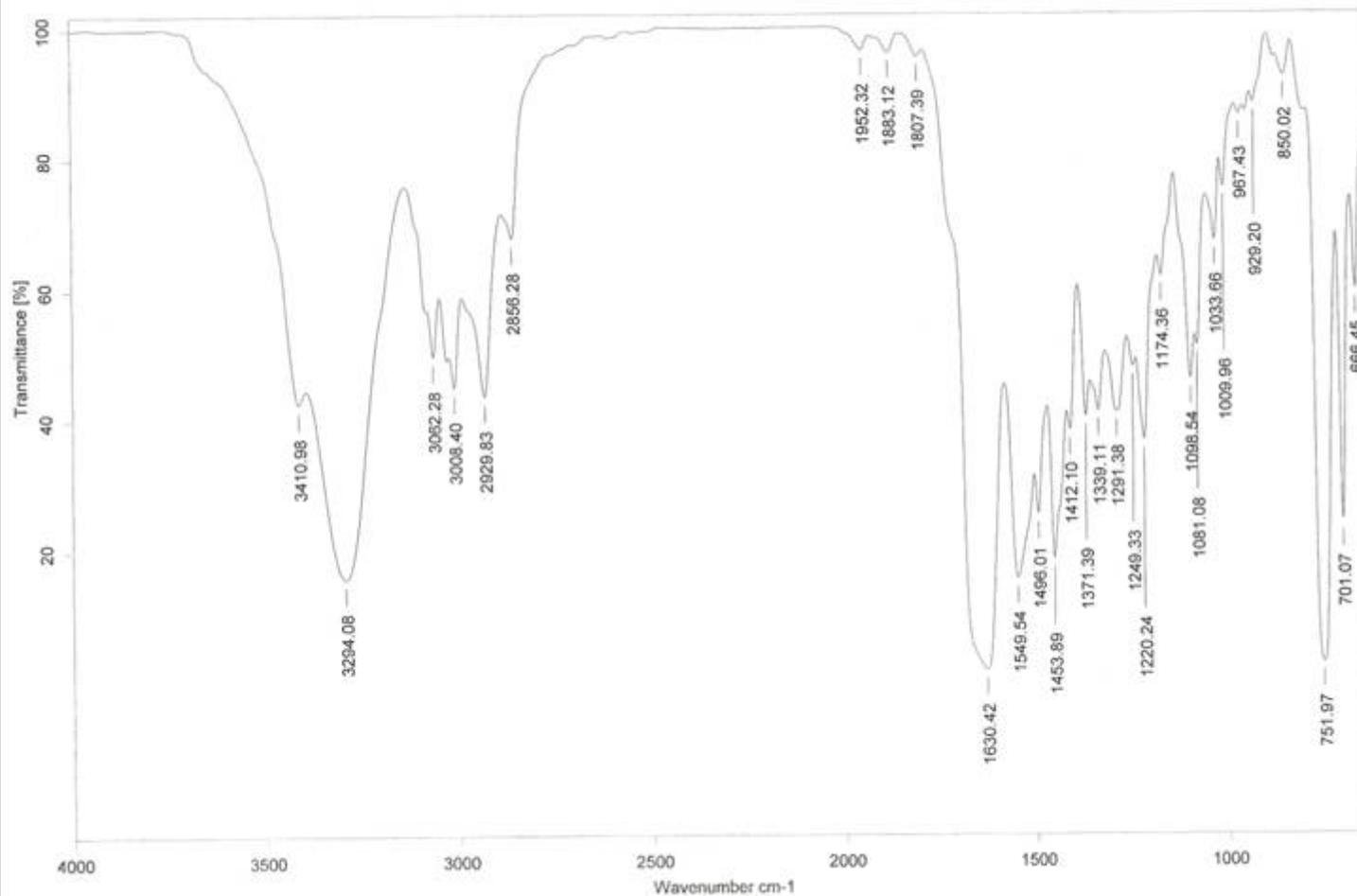
Instituto de Química UNAM (H. Ríos)  
Dr. P. Guzmán/Javier-Contreras  
Clave: JCL-93  
No. Registro: 1663  
Disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
Experimento: HMBC  
VarianUnityInova 500 MHz (G)  
Junio-9-2006  
Pulse Sequence: gHMBC



# Espectro 15

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarrojo\AIR-2006\10123.0

Dr. A. Guzmán

JCL-104

Película

EGR

20/06/2006