BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas derivadas de la (*S*)-(–)-1-feniletilamina”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIÓLOGO

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. ANGEL PALILLERO CISNEROS

CO-DIRECTOR:

Dr. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

PRESENTA:

ALEXIS HERRERA SÁNCHEZ

Abril 2025

INDICE

Resumen 4

Índice de compuestos 5

Abreviaturas 6

Introducción 7

1. Antecedentes 10

1.1 Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas a través de la condensación de aminoácidos 10

1.2 Síntesis 2,5-dicetopiperazinonas a través de Ugi-4CR 10

1.3 Síntesis de *N*-Fmoc-2,5-dicetopiperazinonas 12

1.4 Síntesis de *N*-Boc-2,5-dicetopiperazinonas 14

1.5 Reacción de ciclación de Aza-Wittig para la obtención de 2,5-dicetopiperazinonas 15

2. Objetivos 18

2.1 Objetivo general 18

2.2 Objetivos particulares 18

3. Discusión de resultados 19

3.1 Análisis retrosintético para la obtención de 2,5-dicetopiperazinonas quirales 19

3.1.1 Síntesis de (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida 19

3.1.2 Sustitución nucleofílica de la bromoamida **2** con diferentes aminas 22

3.1.3 Condensación de aminoamidas con bromuro de bromoacetilo 25

3.1.4 Reacción de ciclación intramolecular 28

3.2 Reacción alterna para la obtención de piperazinonas quirales usando azida de sodio o acetato de amonio 34

3.2.1 Síntesis de la aminoamida **8** empleando azida de sodio 34

3.2.2 Síntesis de aminoamida **8** empleando NH_4^+-OAc 38

3.2.3 Condensación de (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8** con bromuro de bromoacetilo 40

3.2.4 Síntesis de (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **10** 43

4. Conclusiones 45

5. Parte experimental 46

5.1 Síntesis de la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2** 46

5.2 Síntesis de aminoamidas **(3a-b)** 47

5.3 Método 1: Condensación de aminoamidas **(3a-b)** 48

5.4 Método 2. Reacción de condensación de la aminoamida **8** con bromuro de bromoacetilo 49

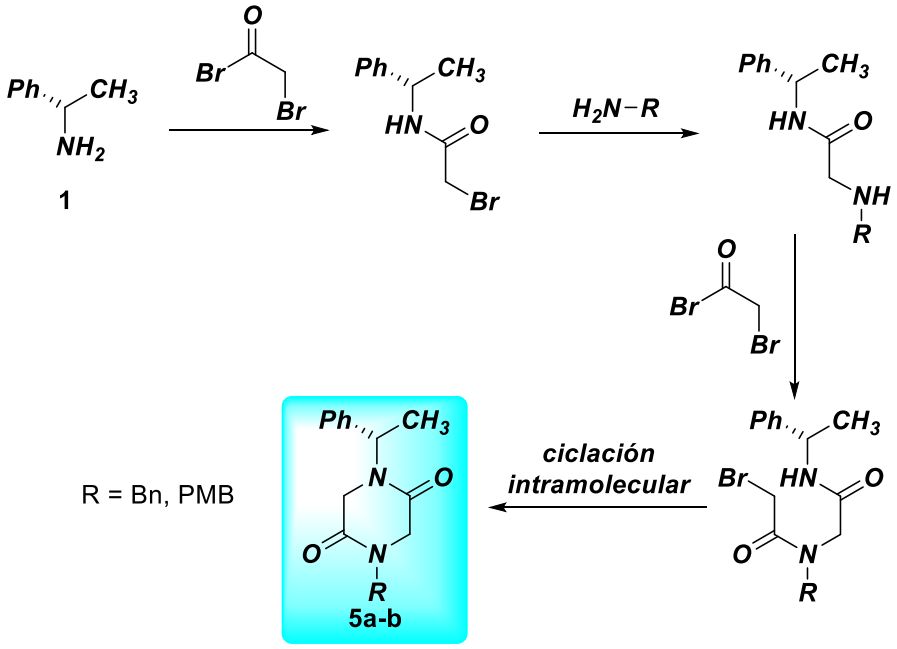
5.5 Reacción intramolecular para síntesis de análogos de 2,5-dicetopiperazinonas **(5a-b)** 51

5.6 Síntesis de la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8** 52

5.7 Síntesis de la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7** 53

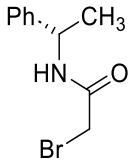
RESUMEN

Este trabajo de tesis aborda la síntesis de diversos análogos de 2,5-dicetopiperazinonas empleando como compuesto de partida la (*S*)-(–)-1-FEA **1**, como auxiliar quiral que permitirá en un futuro generar en mayor proporción uno o más centros quirales en el heterociclo nitrogenado de los compuestos **5a-b**. Esta síntesis inicia con una condensación entre la amina **1** y bromuro de bromoacetilo, seguida de una sustitución nucleofílica del bromo con diferentes aminas primarias para generar las correspondientes aminoamidas. Una vez purificadas las aminoamidas se prosiguió a una condensación con bromuro bromoacetilo y finalmente una reacción de ciclación intramolecular; dicha ciclación se realizó bajo condiciones de ultrasonido con el propósito de favorecer la reacción debido a las características moleculares de los compuestos, permitiendo acceder de esta manera al ciclo de las 2,5-dicetopiperazinas quirales correspondientes.



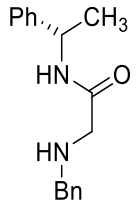
2,5-dicetopiperazinonas

INDICE DE COMPUESTOS



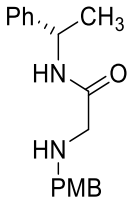
2

(*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida.



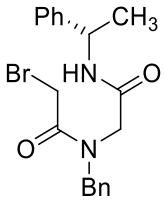
3a

(*S*)-2-(bencilamino)-*N*-(1-feniletil)acetamida.



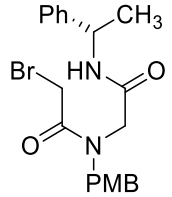
3b

(*S*)-2-((4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-feniletil)acetamida.



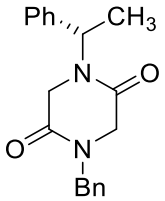
4a

(*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.



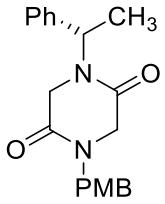
4b

(*S*)-2-bromo-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.



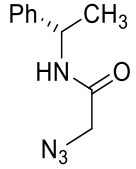
5a

(*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona.



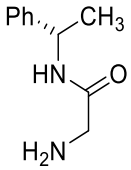
5b

(*S*)-1-(4-metoxibencil)-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona.



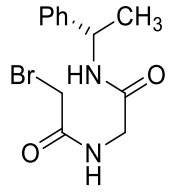
7

(*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida.



8

(*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida.



9

(*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.

ABREVIATURAS

Fmoc	Fluorenilmetoxicarbonilo.
TFA	Ácido trifluoroacético.
Boc	*Terc*-butoxicarbonilo.
(*S*)-(–)-1-FEA	(S)-(–)-1-Feniletilamina.
Bn	Bencil.
PMB	*p*-metoxibencil.
CH_2Cl_2	Diclorometano.
K_2CO_3	Carbonato de potasio.
h	Horas.
mL	Mililitros.
Hex	Hexano.
AcOEt	Acetato de etilo.
H_2O	Agua.
T.a	Temperatura ambiente.
RMN-^{1}H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
RMN-^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
ppm	Partes por millón.
CH_3CN	Acetonitrilo.
°C	Grados Celsius.
NaH	Hidruro de sodio.
t-BuOK	*terc*-butóxido de potasio.
THF	Tetrahidrofurano.
N_2	Nitrógeno molecular.
CAN	Nitratocericoamoniacal.
MeOH	Metanol.
PPh_3	Trifenilfosfina.
Na_2CO_3	Carbonato de sodio.
g	Gramos.
Hz	Hertz.
IR	Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento.
MHz	Megahertz.
mmol	Milimol.
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado.
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida.
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol.
)))	Ultrasonido.

INTRODUCCIÓN

La creciente demanda de medicamentos causada por la sobrepoblación humana en el planeta, junto con la gran diferencia social y la resistencia de los seres humanos a los medicamentos que se vive actualmente, han provocado que se busquen a diario nuevas formas para la manufactura de fármacos. Estas investigaciones se realizan con el fin de combatir con mayor eficacia distintas enfermedades o encontrar la cura de estas, según sea el caso; también, para encontrar antibióticos que no presenten una resistencia a las enfermedades ya existentes, además de bajar el precio de los medicamentos a uno más accesible teniendo más opciones en el mercado. Todo esto nos ha llevado a buscar opciones en la naturaleza; recordando que, a lo largo de la historia, los animales y plantas terrestres han sido fuentes cruciales de medicinas naturales, beneficiando significativamente a la salud humana;[1] todo esto nos ha llevado a buscar moléculas que puedan ser usadas como base en la obtención de medicinas alternativas, como es el caso de las 2,5-dicetopiperazinonas; moléculas que poseen propiedades farmacológicas antitumorales, antivirales, antifúngicas, antibacterianas, antihiperglucémicas, entre otras[2] (Figura 1).

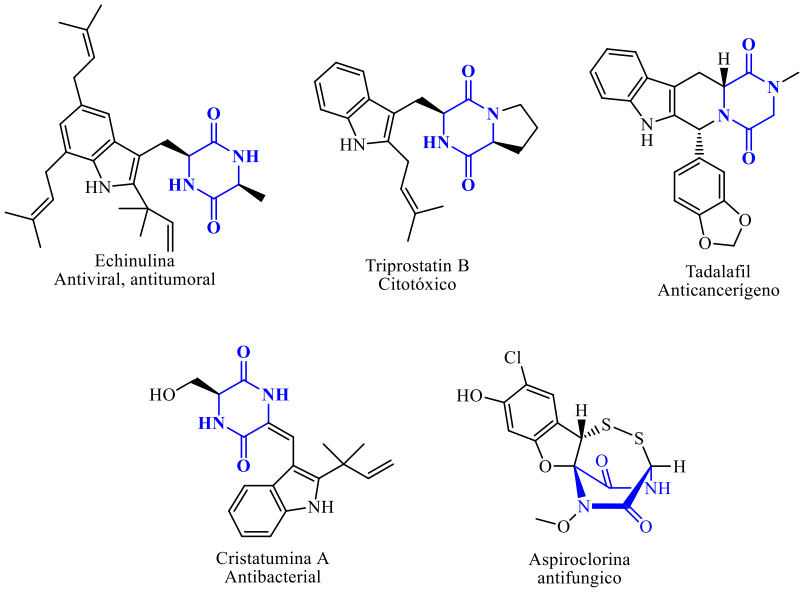


Figura 1. 2,5-dicetopiperazinonas representativas que muestran actividad farmacológica.

[1] Zhang, Z. Sun, Y. Li, Y. Song, X. Wang, R. Zhang, D. (2023) *The potential of marine-derived piperazine alkaloids: Sources, structures and bioactivities. European Journal of Medicinal Chemistry. Vol 265.* https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116081.

[2] Pandey, S. Kushwaha, P. (2024). *Application of post-Ugi transformation strategies towards the synthesis and functionalization of 2,5-Diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol.161. https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134067

Los compuestos derivados de las 2,5-dicetopiperazinonas los encontramos en los reinos animal, fungí y vegetal; sin embargo, en los últimos 20 años se han descubierto en buena cantidad dentro de algunos organismos marinos, especialmente microorganismos como las esponjas, bacterias, actinomicetos y hongos, los cuales producen 2,5-dicetopiperazinonas.[3] Esta cantidad podría deberse a las condiciones en que se desarrollan, las cuales pueden incluir altas presiones, concentraciones elevadas de sal, baja cantidad de luz, poco oxígeno, etc., lo que favorece la formación de componentes químicos que le permiten sobrevivir en dicho entorno, y que, desde un punto de vista farmacológico nos pueden proporcionar moléculas biológicamente activas destacables.

Dentro de los microorganismos que contienen las 2,5-dicetopiperazinonas, los hongos son los que producen mayor cantidad de sustrato, 82.6 % aproximadamente, seguido de los actinomicetos con un 10.4 %, bacterias 5 % y esponjas marinas con un 2.1 %; sin embargo, al hablar sobre la actividad biológica que poseen varía radicalmente entre cada una, analizándolas en un panorama general, el 18.3 % de las dicetopiperazinonas poseen características antimicrobianas, 35.8 % son citotóxicas, 4.6 % producen inhibición enzimática, 12.8 % son antivirales, 10.1 % antioxidantes y el 18.3 % tiene otras actividades.[4]

Todas las capacidades mencionadas anteriormente son gracias a que las 2,5-dicetopiperazinonas tienen la capacidad de actuar en los receptores GABAérgicos, serotoninérgicos, 5-HT_{1A} y de oxitocina; además han demostrado tener gran afinidad por los canales de calcio y opioides. Cabe mencionar que dichas moléculas poseen resistencia a la proteólisis, además tienen la capacidad de imitar algunos fármacos peptídicos y de actuar como donadores y receptores de enlaces $2H^+$ permitiendo la unión con relativa facilidad a enzimas y receptores,[5] siendo el conjunto de estos factores lo que les confiere sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas prometedoras, lo que ha motivado el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la obtención de nuevos medicamentos que contengan a esta unidad estructural.

Las 2,5-dicetopiperazinonas en la naturaleza se obtienen en forma de dipéptidos cíclicos pequeños provenientes de las condensaciones dobles de dos

---

[3] Chico-Merino, R., Rosales-López, A., Terán, J. L., & Carrasco-Carball, A. (2024). *In silico approach of 2, 5-Diketopiperazines from marine organisms to neurodegenerative diseases. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. Vol 26. doi: https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.26.1.0552

[4] Song, Z.; Hou, Y.; Yang, Q.; Li, X.; Wu, S. (2021). *Structures and Biological Activities of Diketopiperazines from Marine Organisms: A Review. Mar. Drugs.* https://doi.org/ 10.3390/md19080403

[5] Pandey, S. Kushwaha, P. (2024). *Application of post-Ugi transformation strategies towards the synthesis and functionalization of 2,5-Diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol.161. https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134067

α-aminoácidos y al ser sintetizados por organismos vivos, generalmente las unidades de prolina y triptofano (Figura 2) son las más recurrentes dentro de la estructura;[6] por esta razón es que son abundantes en el reino animal. Estructuralmente, las piperazinonas son ciclos de seis miembros lo que les confiere una forma rígida y estable; además, gracias a esta conformación la molécula puede tener centros quirales que en conjunto con sus cadenas laterales, las cuales pueden ser diversas, les permiten imitar una conformación peptídica similar a algunos aminoácidos que se encuentran en el cuerpo otorgándoles propiedades metabólicas.[7]

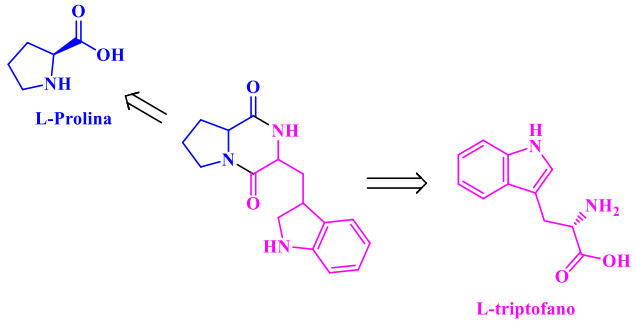


Figura 2. Ejemplo de 2,5-dicetopiperazinona derivada de L-Prolina y L-Triptofano

Debido a la importancia de las 2,5-dicetopiperazinonas es que en este trabajo de tesis se desarrolló una metodología para acceder a este tipo de heterociclos nitrogenados derivados de la (*S*)-(–)-1-feniletilamina como fuente de quiralidad y que puedan ser empleados en la síntesis total y estereocontrolada de compuestos con actividad farmacológica. A continuación se describen algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas.

[6] Remi, L. Nguyen, T. Celine, M. Sylvain, P. Cecile, D. Ali, A. (2015). *Marine Natural Occurring 2,5-Diketopiperazines: Isolation, Synthesis and Optical Properties. Archimer Journal article*. Vol. 90 https://doi.org/10.3987/COM-14-S(K)87

[7] Huang, R. Yi, X. Zhou, Y. Su, X. Peng, Y. Gao, C. (2014) *An Update on 2,5-Diketopiperazines from Marine Organisms. marine drugs*. Vol 12. doi:10.3390/md12126213

1. ANTECEDENTES

Recordemos que las 2,5-dicetopiperazinonas son anillos de seis miembros los cuales involucran enlaces de amida, además los átomos de nitrógeno y los grupos carbonilos deben de estar en posiciones contrarias otorgándole su conformación característica. Gracias a que la molécula tiene esta estructura posee cierta estabilidad, lo que nos permite modificar la posición de algunos sustituyentes, su estereoquímica e incluso formar algunos bloques de construcción heterocíclicos.[8] Debido a estas características se han diseñado diferentes metodologías para sintetizar las 2,5-dicetopiperazinonas y así, no tener que adquirirlas a partir de organismos vivos (proceso que es más complicado).

1.1 Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas a través de la condensación de aminoácidos

La síntesis de las 2,5-dicetopiperazinonas pueden ser realizadas a partir de la condensación de dos aminoácidos, convirtiendo uno de ellos a un aminoéster, sin embargo, el mayor inconveniente de esta metodología son los bajos rendimientos que se obtienen. Martins y colaboradores reportaron que la mejor opción es realizar la activación del primer aminoácido mediante una reacción con fosgeno (o algún otro activador) e inmediatamente después adicionar el aminoéster uniendo ambos mediante una reacción tipo *one-pot* formando así el producto ciclado (2,5-dicetopiperazinonas). No obstante, debido al bajo rendimiento que otorga la reacción se ha descontinuado su uso, no sin antes tomarla como base, a partir de la cual se han ido realizando cambios en la metodología usando métodos como son: fase sólida, variaciones en el tipo de resina y grupos protectores, entre otros.[9,10]

1.2 Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas a través de Ugi-4CR

Otro método para acceder a las dicetopiperazinonas es a través de una reacción de 4 componentes de Ugi, resultando en el precursor péptido acíclico de las dicetopiperazinonas que posteriormente se puede sujetar a una reacción de ciclación obteniendo el compuesto de interés. Este tipo de reacción permite adicionar distintos reactivos de partida por lo que al final los análogos de las piperazinonas tendrán una variedad considerable de sustituyentes en cada una de sus posiciones. Además, al ser un proceso de dos pasos da la ventaja de una post-transformación permitiendo sintetizar una gran variedad de heterociclos.[11]

---

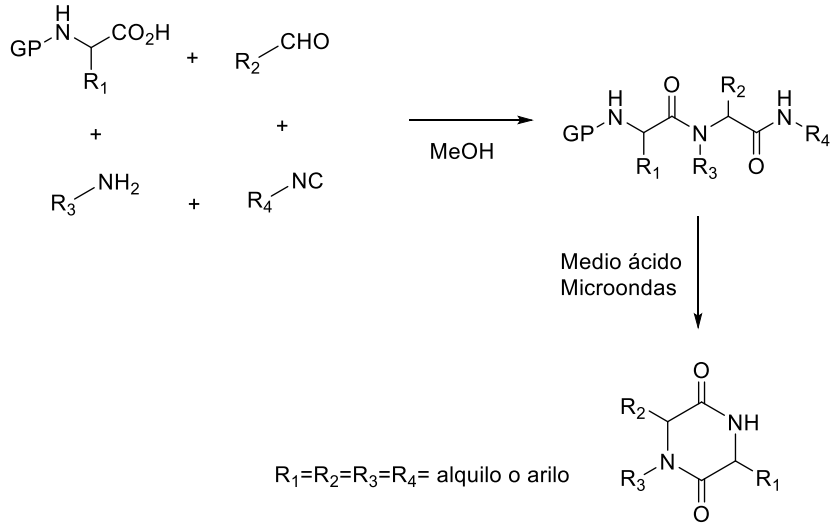
[8] Pandey, S. Kushwaha, P. (2024) *Application of post-Ugi transformation strategies towards the synthesis and functionalization of 2,5-Diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol. 161. https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134067

[9] Martins, M. Carvalho, I. (2007) *Diketopiperazines: biological activity and synthesis. Tetrahedron*. Vol 63. doi:10.1016/j.tet.2007.04.105

[10] Borthwick, A. (2012) *2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. Chemical Reviews*. Vol 112. dx.doi.org/10.1021/cr200398y

[11] Wu, C., Murugan, S. P., Wang, Y., Pan, H., Sun, B., Lin, Y., Lee, G. (2021). *Synthesis of Indoline-Fused 2,5-Diketopiperazine Scaffolds via Ugi-4CR in the Basic Mediated Tandem Consecutive Cyclization. Advanced Synthesis & Catalysis. Vol 363* doi:10.1002/adsc.202100658

Estas reacciones generalmente requieren de una amina primaria, la cual puede ser aromática, un aldehído que funcionará como grupo atractor de electrones, un isocianuro y un α-aminoácido; este último, debe ser protegido en su grupo *N*-terminal permitiéndole funcionar como nucleófilo en esta reacción. Dicha protección se puede llevar a cabo con varios grupos protectores (GP) como: el Fmoc, *N*-Boc, etc. (Esquema 1)[12]



Esquema 1. Reacción Ugi para formación de 2,5-dicetopiperazinonas.

Una vez unidos todos estos compuestos, nos otorgan el aducto de Ugi con el que finalmente se debe realizar una desprotección del grupo *N*-amino y luego seguir con una reacción de ciclación intramolecular en presencia de un medio ácido o básico. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo a través de un mecanismo *one-pot.* En este sentido, Hulme y colaboradores[13] descubrieron que se podría favorecer el proceso al colocar la reacción bajo condiciones de microondas obteniendo rendimientos que van del 40 al 70 % en el mejor de los casos, además proporciona una gama alta de compuesto nuevos.

Sin embargo, aunque pareciera ser un proceso prometedor ya que ha otorgado varios aductos Ugi (los cuales llegaron a funcionar como bloques de construcción para la síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas), esta ruta de síntesis se ve limitada por

[12] Pandey, S. Kushwaha, P. (2024) *Application of post-Ugi transformation strategies towards the synthesis and functionalization of 2,5-Diketopiperazines. Tetrahedron*. Vol 161. https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134067

[13] Hulme, C. Chappeta, S. Dietrich, J. (2009). *A simple, cheap alternative to 'designer convertible isonitriles' expedited with microwaves. Tetrahedron letters.* Vol 50. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.095

el estrecho número de sustratos que permiten aplicar las técnicas sintéticas establecidas.[14,15,16]

1.3 Síntesis de *N*-Fmoc 2,5-dicetopiperazinonas.

Se trata de un método donde se permite la unión de dos péptidos, generalmente glicina-glicina, alanina-alanina y fenilalanina-fenilalanina gracias al Fmoc.[17] Dicho compuesto sirve como agente protector para determinados grupos químicos al realizar reacciones específicas. Esta característica es de gran ayuda en reacciones Ugi o en este caso al sintetizar las 2,5-dicetopiperazinonas; permitiendo en este caso proteger a un aminoácido en su parte *N*-terminal. Además, al realizar la desprotección del grupo *N*-Fmoc en la formación de las piperazinonas llega a facilitar la ciclación intramolecular del compuesto,[18] (Figura 3).

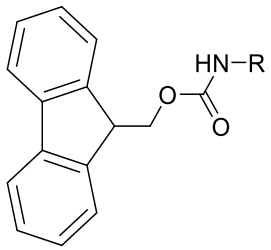


Figura 3. Estructura del grupo protector Fmoc.

Esta reacción se inicia protegiendo al α-aminoácido con el Fmoc en una especie de resina la cual funciona como catalizador/medio; una vez terminada la primer etapa de la reacción se prosigue con la unión del aminoácido protegido con el aminoéster. Posteriormente, se desprotege al compuesto dentro de un medio básico, generalmente con piperidina eliminando el Fmoc del grupo *N*-terminal del aminoácido, llegando finalmente a la formación de la amina, amida o incluso de la 2,5-dicetopiperazinona. En este caso la ciclación del compuesto es ocasionada por

[14] Sano, S. Nakao, M. (2015) *Chemistry of 2,5-Diketopiperazine and its bis-lactim ether: a brief review heterocycles,* Vol. 91. doi: 10.3987/REV-15-820

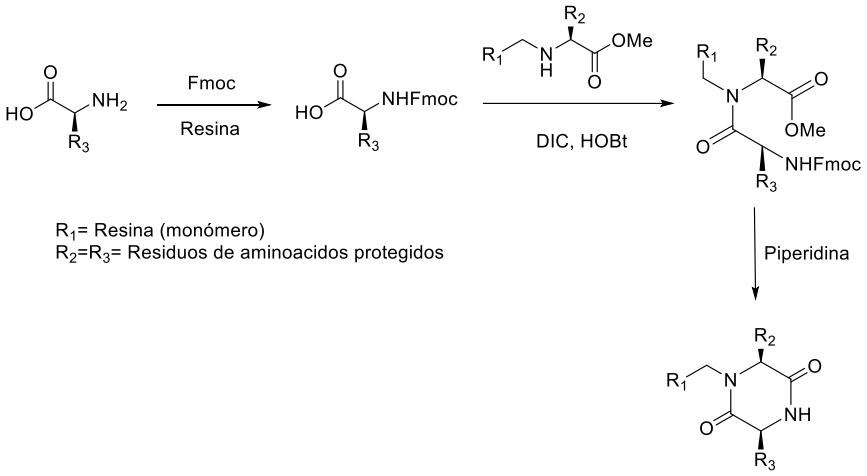
[15] Li, J. Huang, J. Wang, J. Xu, Z. Chen, Z. Lei, J. (2022) *An intramolecular hydrogen bond-promoted "green" Ugi cascade reaction for the synthesis of 2,5-diketopiperazines with anticancer activity. RSC Advances*. Vol 51. doi https://doi.org/10.1039/D2RA04958A

[16] Wu, C. Murugan, S. Wang, Y. Pan, H. Sun, B. Lin, Y. Fatimah, S. Chang, A. Chen, C. Lee, G. (2021) *Synthesis of Indoline-Fused 2,5-Diketopiperazine Scaffolds via Ugi-4CR in the Basic Mediated Tandem Consecutive Cyclization. Advanced Synthesis and Catalysis*. Vol 363. https://doi.org/10.1002/adsc.202100658

[17] Akhmetshin, S. Larionov, R. Klimovitskii, A. Skvortsova, P. Akhmadiyarov, A. Ziganshina, S. (2023) *Peculiarities of some Fmoc-dipeptides gelation in DMSO/water medium. Journal of Molecular Liquids*. Vol 387. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122613

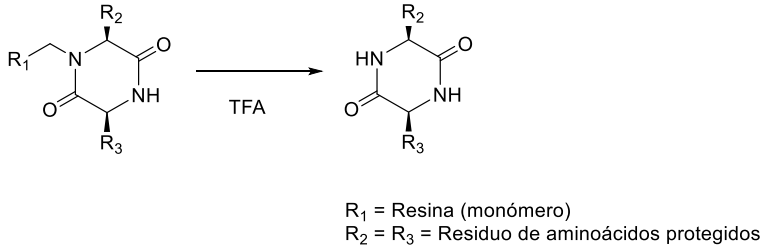
[18] O'Neill, J. Blackwell, H. (2007) *Solid-Phase and Microwave-Assisted Syntheses of 2,5-Diketopiperazines: Small Molecules with Great Potential. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. Vol 10. doi: 10.2174/138620707783220365.

un ataque nucleofílico de la amina resultante de la desprotección hacia el carbonilo terminal formando el anillo estable de seis miembros,[19] (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas protegiendo con Fmoc.

Si no ocurre la ciclación y solo se encuentra el precursor desprotegido o en su defecto aún tiene una cadena carbonada, se requiere de un tratamiento adicional en medio ácido. Este proceso favorece la formación del ciclo y realiza una escisión al compuesto ocurriendo ambas reacciones en un solo paso, llegando a las 2,5-dicetopiperazinonas con elevada pureza y rendimiento, dicho proceso por lo general se realiza en presencia de TFA (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de escisión de 2,5-dicetopiperazinonas.

El método con la protección en la parte *N*-terminal usando Fmoc resulta de gran utilidad debido a la buena calidad de los productos; sin embargo, son limitados los

[19] Del Fresno, M. Alsina, J. Royo M. Barany, G. Albericio F. (1998) *Solid-Phase Synthesis of Diketopiperazines, Useul Scaffolds for Combinatorial Chemistry. Tetrahedron Letters.* Vol 39. http://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00226-3

reactivos que permiten la reacción, por lo que aún se investigan mejores condiciones de reacción y reactivos de partida.[20,21,22,23]

1.4 Síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas empleando resinas.

Este es un método que facilita la preparación de las 2,5-dicetopiperazinonas en condiciones suaves siendo en un principio similar al proceso realizado con Fmoc pero cambiando el grupo protector, usando en su lugar al Boc.

El Boc es ampliamente utilizado en reacciones con aminas funcionando muy bien como protector de estas, este proceso se deriva de los más comunes en el que requerimos del acoplamiento de un α-aminoácido protegido en su parte *N*-terminal con un α-aminoéster, seguido de una desprotección del grupo *N*-Boc, finalizando con una reacción de ciclación intramolecular; destacando que con ciertos aminoácidos da buenos rendimientos.[24]

En este caso, el Boc se usa generalmente en fase sólida, por lo que se requiere de un enlace de éster de fenacilo para mantener unido el terminal del amino éster a la resina. Ya que está unido a la resina, se lleva a cabo el acoplamiento del aminoácido con el amino éster para alargar la cadena y formar el dipéptido de interés. A continuación se desprotege el grupo amino removiendo el grupo Boc con un medio ácido (generalmente TFA), liberando al aminoácido con un grupo amino libre quien finalmente realiza una reacción de ciclación del dipéptido a menudo en un medio básico, lo que favorece la obtención de las 2,5-dicetopiperazinonas (Esquema 4).[25,26,27]

---

[20] Rahim, A. Sahariah, B. Baruah, K. Deka, J. Sarma, B. (2020) *Solid-Phase Synthesis of Hybrid 2,5-Diketopiperazines Using Acylhydrazide, Carbazate, Semicarbazide, Amino Acid, and Primary Amine Submonomers. Journal of Organic Chemistry*. Vol 85. https://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.9b02083

[21] Dinsmore, C. Beshore, C. (2002) *Recent advances in the synthesis of diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol 58. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00239-9

[22] Campo, V. Martins, M. Silva, C. Carvalho, I. (2009) *Novel and facile solution-phase synthesis of 2,5-diketopiperazines and O-glycosylated analogs. Tetrahedron.* Vol 65. doi:10.1016/j.tet.2009.04.069

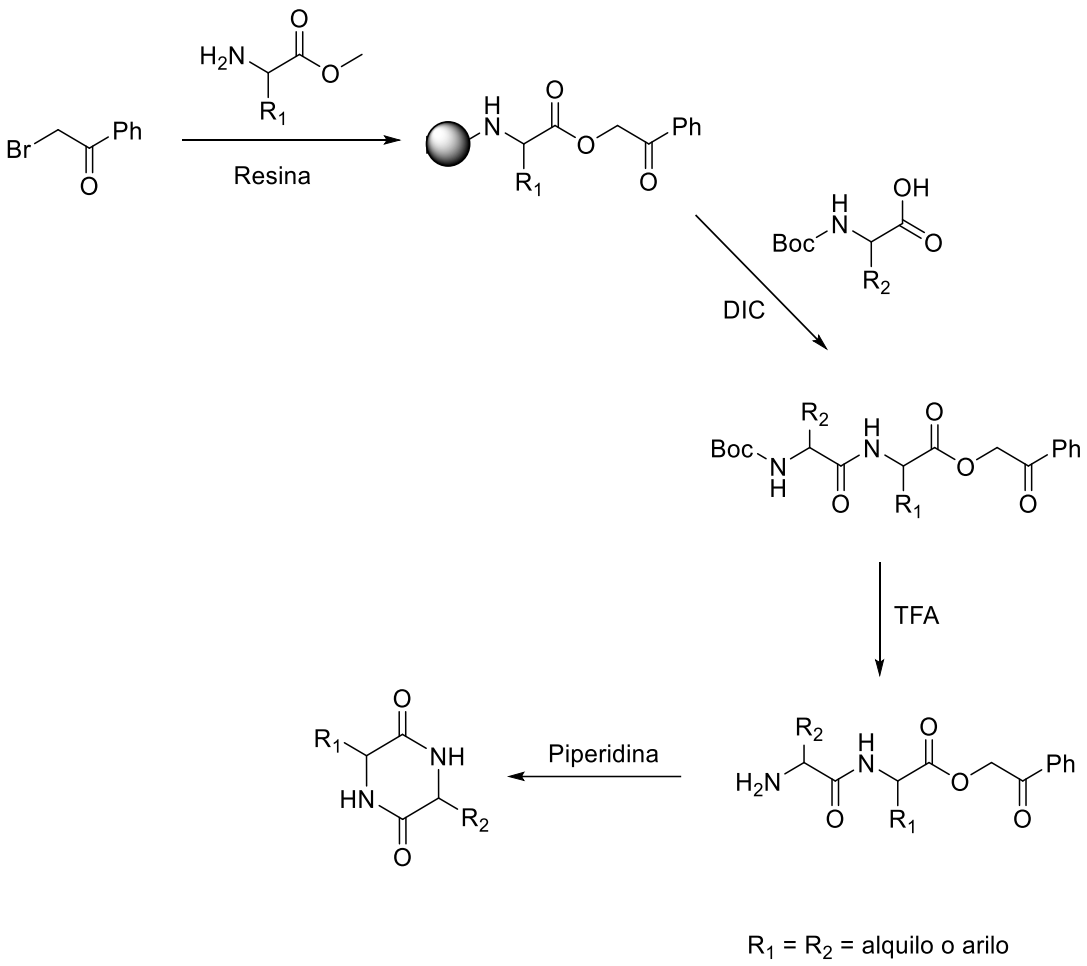
[23] Sun, X. Rai, R. MacKerell, A. Faden, A. Xue, F. (2014) *Facile one-step synthesis of 2,5-diketopiperazines. Tetrahedron Letters.* Vol 55. http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.133

[24] Ordoñez, M. Hernandez, F. Viveros, J. (2019) *Highly diastereoselective synthesis of cyclic α-aminophosphonic and α-aminophosphinic acids from glycyl-L-proline 2,5- diketopiperazine. European Journal of Organic Chemistry*. Vol 2019. doi: 10.1002/ejoc.201901439

[25] Bai, H. Cui, P. Zang, C. Li, S. *Enantioselective total synthesis, divergent optimization and preliminary biological evaluation of (indole*-N-*alkyl)-diketopiperazines. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol 29. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126718

[26] Christopher J. Dinsmore; Douglas C. Beshore. (2002). *Recent advances in the synthesis of diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol 58. doi:10.1016/s0040-4020(02)00239-9

[27] Martin,M. Carvalho,I. (2007). *Diketopiperazines: biological activity and synthesis. Tetrahedron.* Vol 63. doi:10.1016/j.tet.2007.04.105



Esquema 4. Reacción con *N*-Boc para la formación de piperazinona.

En algunos casos la reacción se apoya de un calentamiento a través de microondas acelerando la reacción. Sin embargo, este mecanismo de síntesis no se ha logrado estandarizar y no siempre resulta viable, por lo que aún se encuentra bajo investigación.[28,29]

1.5 Reacción de ciclación de Aza-Wittig para la obtención de 2,5-dicetopiperazinonas

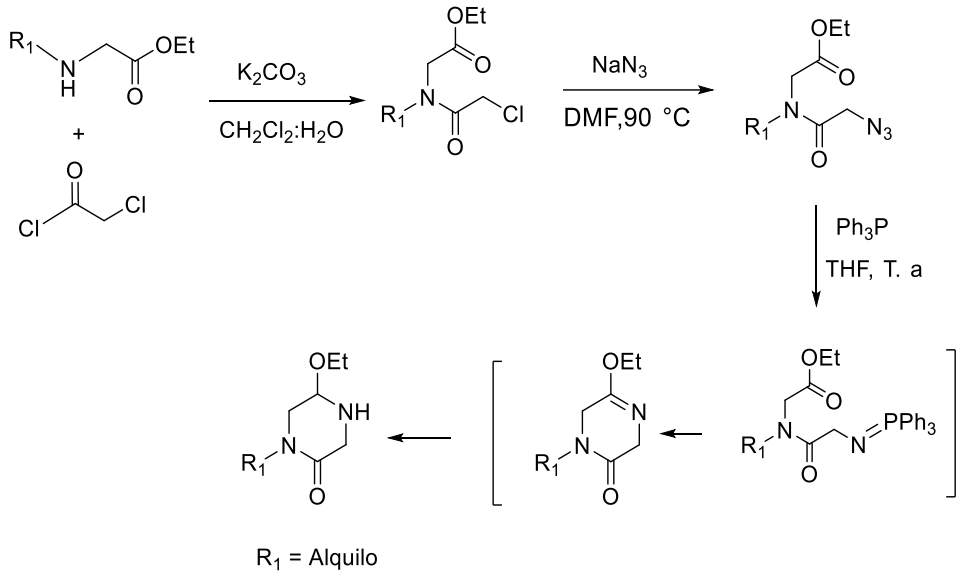
Otro mecanismo de síntesis de las 2,5-dicetopiperazinonas un poco menos convencional es la reacción de Aza-Wittig seguida de una ciclación intramolecular. Esta reacción ha sido de gran utilidad en la síntesis de compuestos heterocíclicos con estructuras moleculares diversas y complejas, siendo su mayor beneficio el requerir condiciones suaves de reacción (agitación, temperatura ambiente). Esta

[28] Pérez-Picaso, Lemuel; Escalante, Jaime; Olivo, Horacio F.; Rios, María Yolanda . (2009). *Efficient Microwave Assisted Syntheses of 2,5-Diketopiperazines in Aqueous Media. Molecules.* Vol 14. doi:10.3390/molecules14082836

[29] Jam, S. Tullberg, M. Luthman, K. Grotlin, M. (2007) *Microwave assisted synthesis of spiro-2,5-diketopiperazines. Tetrahedron.* Vol. 63. doi: 10.1016/j.tet.2007.06.108

característica permite trabajar con el grupo amino sin la necesidad de un grupo protector y con la certeza de no generar ningún subproducto.[30,31]

En este caso para obtener el producto deseado se requiere de una hidrólisis del amino éster resultante de la reacción Aza-Wittig, formando así el anillo de seis miembros característicos. En algunos, casos la reacción se lleva a cabo mediante una sustitución con azida de sodio y una ciclación del compuesto con trifenilfosfina, sin necesidad de usar medios básicos o ácidos como en los otros métodos, finalizando con la reducción del grupo éster llegando a un ciclo de seis miembros (piperazinona) otorgando buenos rendimientos en la mayoría de los casos (Esquema 5).[32,33]



Esquema 5. Esquema de reacción del proceso de Aza-Wittig.

De acuerdo a los antecedentes antes mencionados, durante este trabajo, y como una de las alternativas, se abordó un proceso similar a la reacción Aza-Wittig para la síntesis de los derivados de las 2,5-dicetopiperazinonas con un centro quiral,

---

[30] Yuan, D. Kong, H. Ding, M. (2015) *New efficient synthesis of 1H-pyrimido[2,1-b]quinazoline-2, 6-diones via a tandem aza-Wittig/nucleophilic addition/intramolecular cyclization/isomerization reaction starting from the BayliseHillman adducts. Tetrahedron.* Vol. 77. http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.006

[31] Guan, Z. Liu, Z. Ding, M. (2018) *New efficient synthesis of 1H-imidazo-[4,5-c]quinolines by a sequential Van Leusen/Staudinger/aza-Wittig/carbodiimide-mediated cyclization. Tetrahedron.* Vol 74. https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.10.052

[32] Borthwick, A. (2024) *2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. Chemical Reviews.* Vol 112. dx.doi.org/10.1021/cr200398y

[33] Wang, Q. Pajkert, R. Mei, H. Roschenthaler, G. Han, J. (2023) *Aza-Wittig reaction of (β-diazo-α,α-difluoroethyl)phosphonates with aldehydes for the synthesis of difluoromethylphosphonate-containing arylidene hydrazones. Journal of Fluorine Chemistry.* Vol 273. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2023.110226

probando distintas condiciones de reacción para poder identificar la mejor opción evaluando el costo-beneficio. Todo este proceso se describe de manera detallada en el capítulo de discusión de resultados de este proyecto de tesis.

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo general.

Sintetizar 2,5-dicetopiperazinonas quirales buscando las mejores condiciones de reacción que nos permitan encontrar una ruta sustentable, replicable y en un buen rendimiento global.

2.2 Objetivo particulares.

- Llevar a cabo la reacción de condensación de la (*S*)-(–)-1-FEA con bromuro de bromoacetilo.
- Establecer las condiciones de reacción para la síntesis de 2,5-dicetopiperazinonas quirales derivadas de la bencilamina y *p*-metoxibencilamina.
- Determinar las condiciones de reacción para llevar a cabo la ciclación intramolecular de la (*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil) acetamida **4a** y el (*S*)-2-bromo-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(2-oxo-2((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4b**.
- Buscar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de la (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona
- Caracterizar por diversos métodos espectroscópicos cada uno de los compuestos obtenidos.

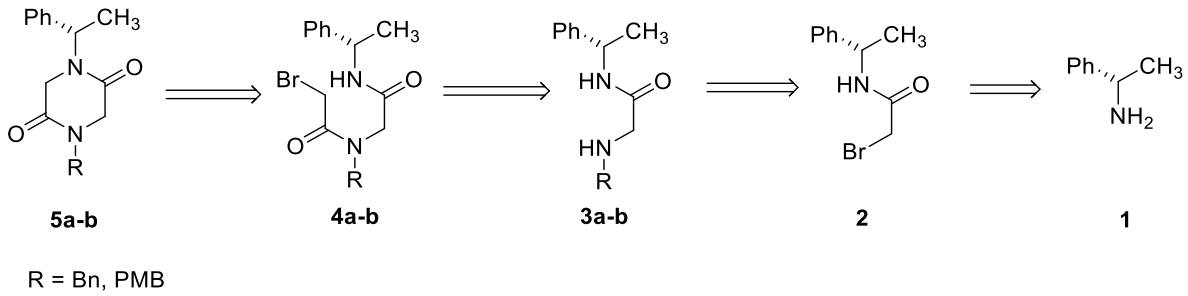
3. Discusión de resultados.

3.1 Análisis retrosintético para la obtención de 2,5-dicetopiperazinonas quirales.

Para lograr la formación de las piperazinonas quirales se propuso llevar a cabo una serie de reacciones a partir de la (*S*)-(–)-1-FEA, las cuales se dividieron en varias etapas:

a) Condensación de (*S*)-(–)-1-FEA con bromuro de bromoacetilo.
b) Síntesis de aminoamidas **3a-b**.
c) Condensación de aminoamidas **3a-b** con bromuro de bromoacetilo.
d) Reacción de ciclación intramolecular de las diacetoamidas **4a-b**.

La síntesis de las 2,5-dicetopiperazinona se planteó a través del siguiente análisis retrosintético: una ciclación intramolecular de **4a-b** permitiría acceder a las dicetopiperazinonas deseadas **5a-b**. Previamente a la condensación de **3a-b** con bromuro de bromoacetilo, una reacción de sustitución nucleofílica con una amina primaria a la bromoacilamida **2** permitiría acceder a los precursores **4a-b**. El compuesto **2** se podría obtener a partir de la condensación de la (*S*)-(–)-1-FEA con bromuro de bromoacetilo, ejemplificando el esquema de retrosíntesis en el esquema 6.



Esquema 6. Ruta de retrosíntesis para la obtención de piperazinonas.

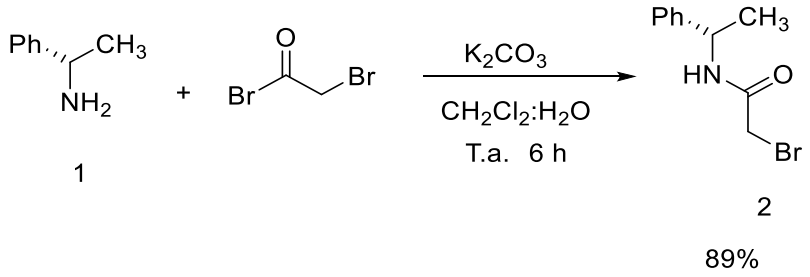
A continuación, se describen los resultados más sobresalientes de cada etapa hasta lograr la síntesis del heterociclo 2,5-dicetopiperazinona, iniciando el análisis con la reacción de la (*S*)-(–)-1-FEA **1** hasta llegar a la ciclación intramolecular.

3.1.1 Síntesis de (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida 2.

La primera reacción consiste en una condensación entre la (*S*)-(–)-1-FEA **1** con bromuro de bromoacetilo, dando como resultado una bromoamida quiral **2** utilizándose como molécula de partida para formar derivados de la 2,5-dicetopiperazinona.

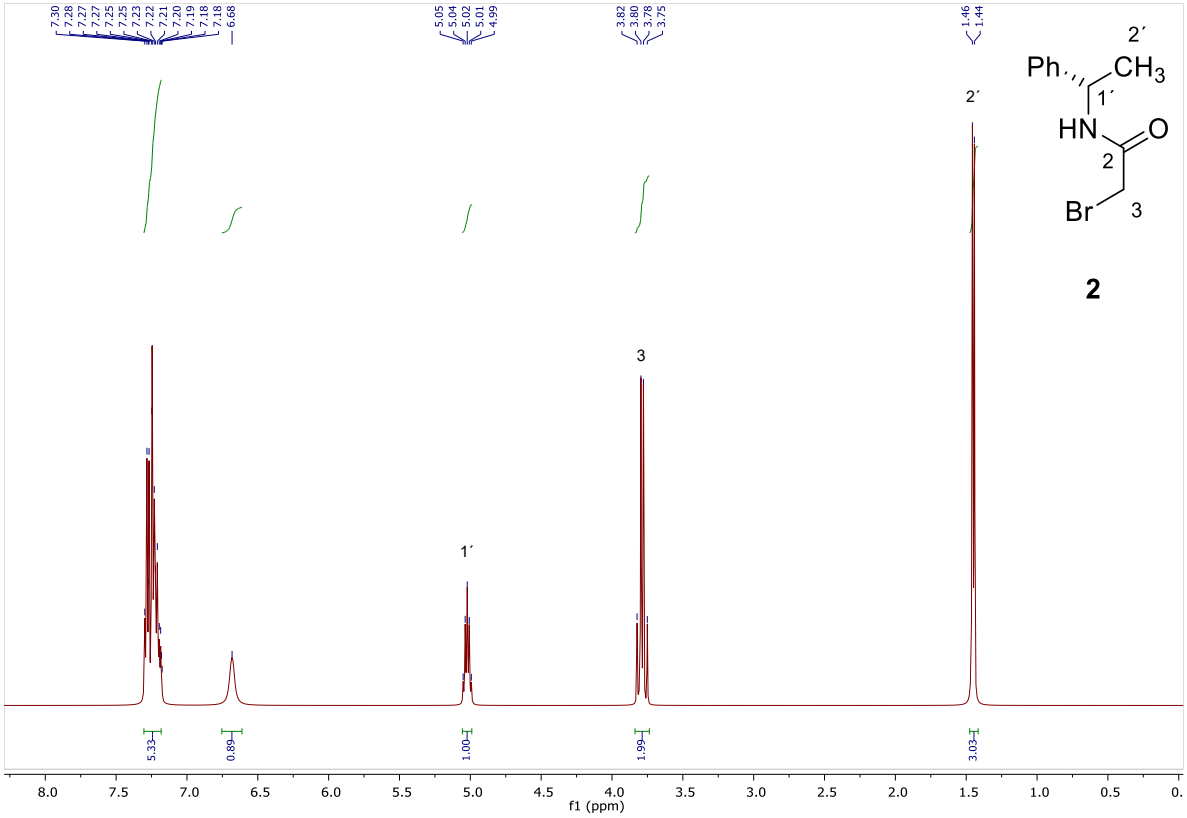
Durante el proceso de síntesis se usó CH_2Cl_2 como disolvente y una disolución de K_2CO_3 en agua que funcionó como base; en este caso se adicionó primero una

solución de (*S*)-(–)-1-FEA **1** en CH_2Cl_2 seguido de la adición de la disolución básica. Posteriormente, se agregó el bromuro de bromoacetilo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h (Esquema 7): La reacción se monitoreó a través de cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 4:6). Una vez transcurrido el tiempo se corroboró el consumo total de la materia prima finalizando la reacción mediante extracciones con CH_2Cl_2 obteniendo la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2** con algunas impurezas, por lo que se decidió purificar mediante columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil, una mezcla de disolventes con distinta polaridad (Hex:AcOEt) obteniendo el producto puro en un rendimiento del 89 %.



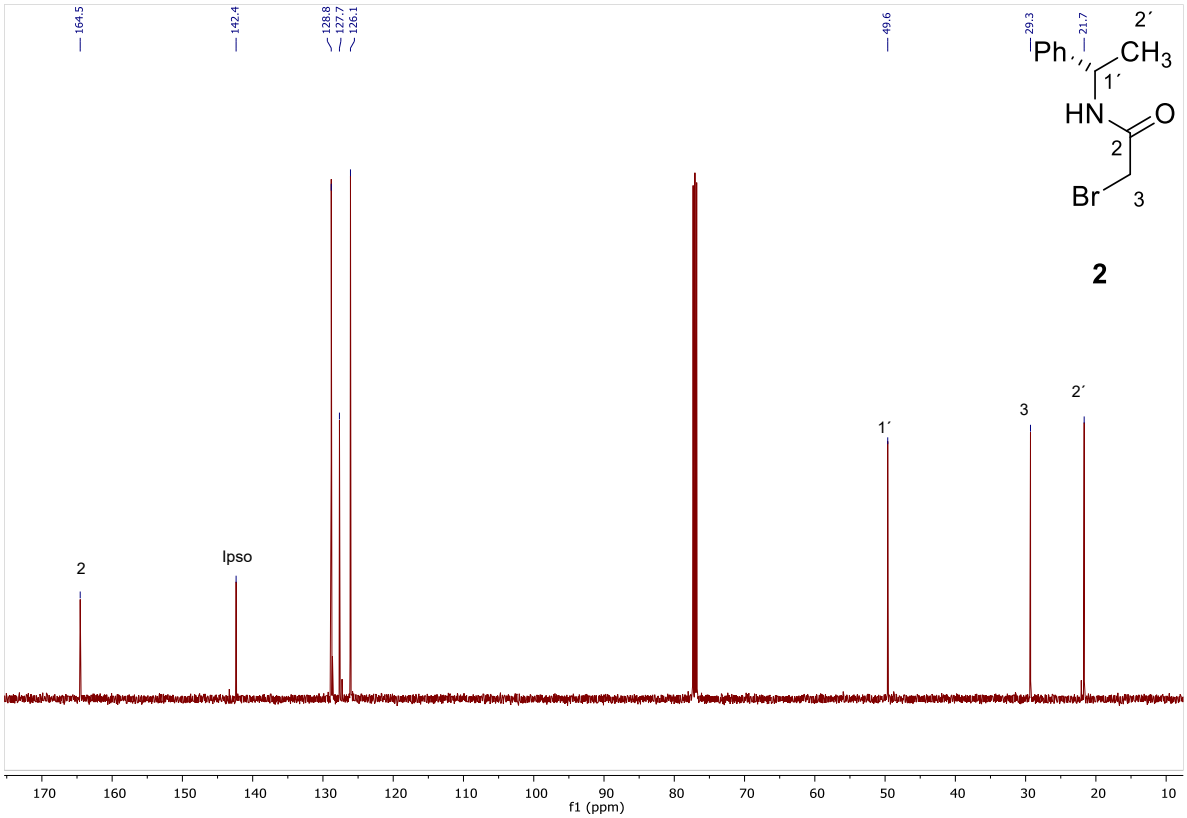
Esquema 7. Síntesis de la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida.

Para la bromoamida quiral **2**, se realizó la espectroscopia de RMN-^{1}H del producto puro observando en 1.45 ppm una señal doble que integra para tres hidrógenos con *J* = 6.9 Hz asignada al grupo metilo; en 3.78 ppm se ve un sistema *AB* que integra para dos hidrógenos correspondientes al grupo metileno; en 5.02 ppm una señal quíntuple que integra para un hidrógeno con *J* = 7.2 Hz asignada al hidrógeno bencílico; en 6.68 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno de la amida y en 7.24 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos correspondientes al anillo aromático (Espectro 1).



Espectro 1. RMN-^{1}H de la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2**.

En el espectro de RMN-^{13}C, destaca la presencia de tres señales principales que son: 21.8 ppm correspondiendo la señal al carbono del metilo; en 29.3 y 49.6 ppm observamos los carbonos bencílico y metileno y en 164.5 ppm se observa la señal del carbonilo de amida (Espectro 2).



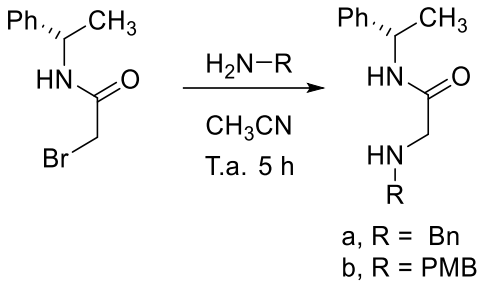
Espectro 2. RMN-^{13}C de la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2**.

3.1.2 Sustitución nucleofílica de la bromoamida 2 con diferentes aminas.

Para sintetizar el segundo compuesto se usó bencilamina y *p*-metoxibencilamina como aminas para llevar a cabo la reacción de sustitución (Esquema 8), siguiendo un proceso similar en ambas reacciones se obtuvieron los compuestos: (*S*)-2-(bencilamino)-*N*-(1-feniletil)acetamida **3a** y (*S*)-2-((4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-feniletil)acetamida **3b,** en rendimientos del 62 % y 51 % respectivamente (Tabla 1). Esta reacción se llevó a cabo a través de una sustitución nucleofílica del halógeno de la bromoamida quiral **2** con la amina aromática correspondiente, en dichas reacciones se usó CH_3CN como disolvente realizando el proceso a temperatura ambiente y agitación durante 5 h.

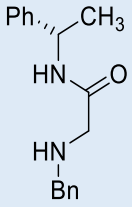
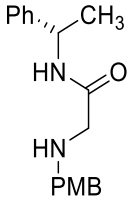
Por cuestiones de simplicidad y debido a que se siguió un proceso similar con las dos aminas aromáticas, se hablará solo sobre la reacción hecha con bencilamina; dicha reacción se inició disolviendo la bromoamida **2** junto con la bencilamina en CH_3CN. A esta mezcla, se le adicionó una solución de K_2CO_3 en agua (Esquema 8). La reacción se monitoreó a través de cromatografía en capa fina

(AcOEt 100 %) donde se observó un consumo total de la materia prima en este lapso. Para detener la reacción se realizaron extracciones con AcOEt, obteniendo el producto con algunas impurezas y residuos de bencilamina que nos indicó que esta amina terminó de reaccionar (todo esto observado en la cromatografía).



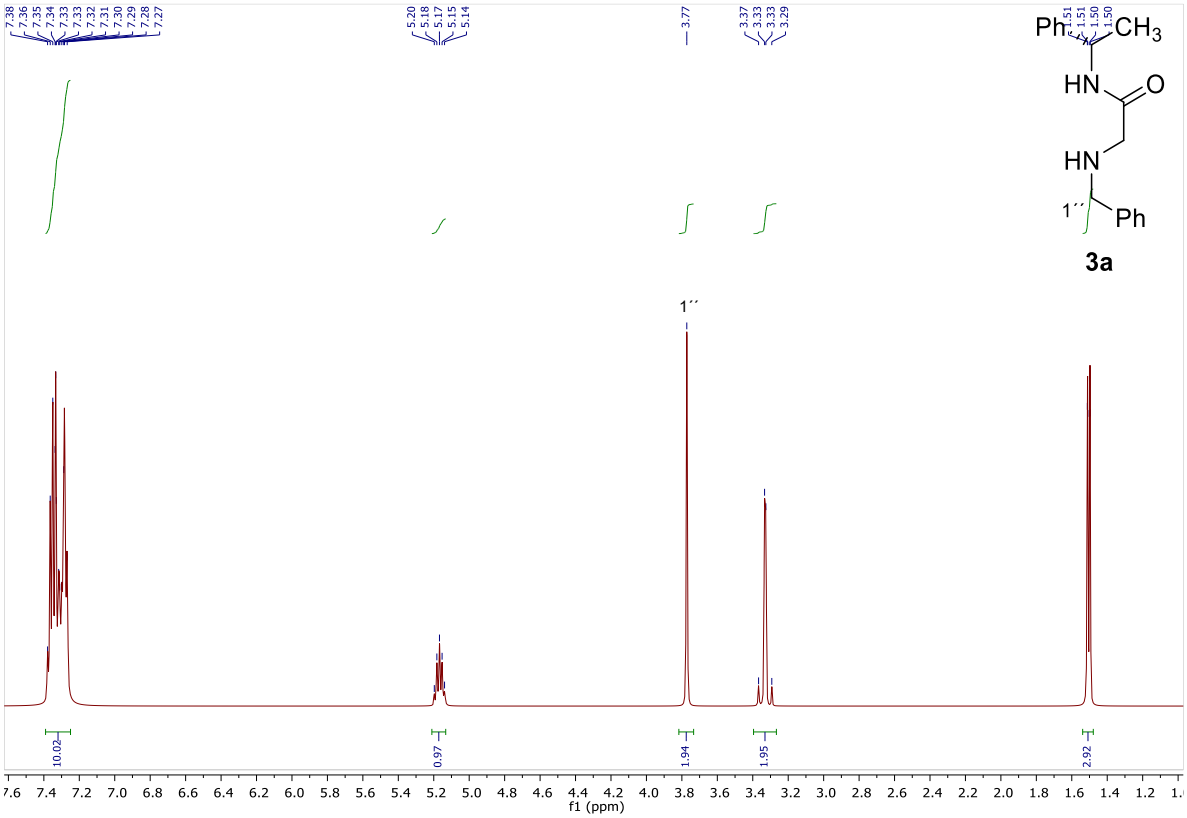
Esquema 8. Reacción de sustitución nucleofílica con aminas aromáticas.

Tabla1. Condiciones para la reacción de sustitución nucleofílica con aminas aromáticas.

Ensayo	Amina	Compuesto obtenido	Conversión
1	Bencilamina	 **3a**	62 %
2	*p*-Metoxibencilamina	 **3b**	51 %

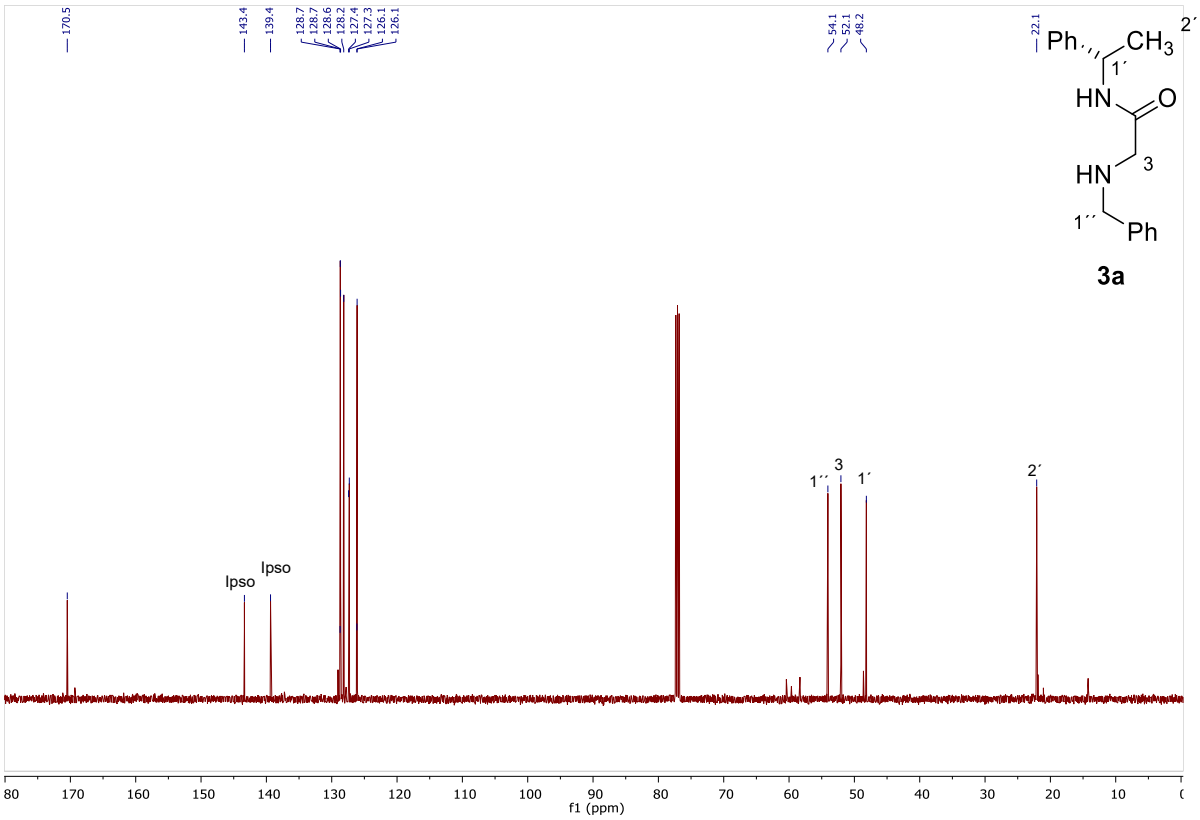
Debido a las impurezas se decidió realizar una purificación por columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de disolventes (Hex:AcOEt) de diferentes polaridades; recuperando nuestro producto de interés (**3a**).

Por razones de simplicidad se describen los espectros de RMN del compuesto **3a** derivado de bencilamina. En el espectro de RMN-^{1}H se corrobora la obtención de la aminoamida **3a** con una señal doble en 1.5 ppm que integra para tres hidrógenos con *J* = 6.9 Hz asignados al grupo metilo del auxiliar quiral; en 3.33 ppm se observa un sistema *AB* que integra para dos hidrógenos con *J* = 3.6 Hz asignada a los metilenos α al carbonilo de amida; en 3.77 ppm tenemos una señal simple que integra para dos hidrógenos correspondiente a los metilenos del fragmento de la bencilamina; en 5.17 ppm tenemos una señal quíntuple que integra para un hidrogeno correspondiente al metino; por último, el rango de 7.25-7.40 ppm se observa una señal múltiple que integra para diez hidrógenos correspondiente a los hidrógenos de los anillos aromáticos (Espectro 3).



Espectro 3. RMN-^{1}H de (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **3a**.

En el espectro de RMN-^{13}C, para el compuesto **3a** destacamos la presencia de las señales que están en 22.1 ppm correspondiente a la señal del carbono del metilo; en 48.2 ppm la señal correspondiente al C-H. En 52.1 y 54.1 ppm observamos las señales de los metilenos, esta última asignada al nuevo metilo. En el rango de 125-130 ppm tenemos las señales representativas de los carbonos aromáticos; en 170.4 ppm se encuentra la señal asignada al carbonilo de amida. En particular, una señal adicional que nos indica la adición de la bencilamina a la bromoamida **2**, esta en 143.3 ppm correspondiente al carbón ipso de la misma (Espectro 4).

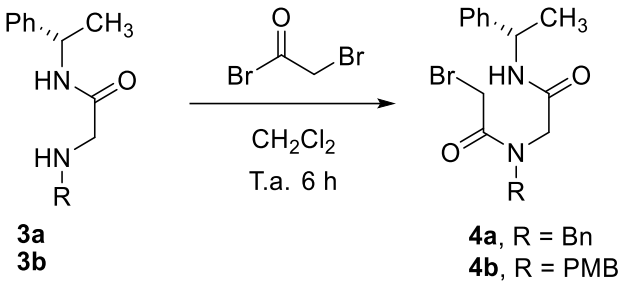


Espectro 4. RMN-^{13}C de(*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **3a**.

3.1.3 Condensación de aminoamidas con bromuro de bromoacetilo.

La segunda fase de reacción de acuerdo al análisis de retrosíntesis para la formación de las 2,5-dicetopiperazinonas consistió en llevar a cabo la condensación del bromuro de bromoacetilo con las aminoamidas. El proceso realizado es similar a la formación de la bromoamida **2**, tomando algunas condiciones de reacción como puntos de referencia para optimizar el rendimiento; realizando primero la combinación de todos los componentes y una vez lista, se dejó la reacción a temperatura ambiente en agitación por un periodo de 6 h. Además, se usó en ambos casos como disolvente al CH_2Cl_2. Para iniciar la reacción agregamos la materia prima (la aminoamida correspondiente **3a-b**) disuelta en CH_2Cl_2 y como base se utilizó una disolución de K_2CO_3 en 3 mL de agua. Ya que esta lista la mezcla se agregó el bromuro de bromoacetilo disuelto en CH_2Cl_2, terminando la adición se

dejó en agitación la mezcla resultante. El proceso se monitoreó a través de cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 4:6) donde se corrobora el consumo total de la materia prima en el lapso de tiempo mencionado, deteniendo la reacción mediante extracciones con CH_2Cl_2 y eliminando el disolvente (Esquema 9).



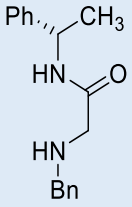
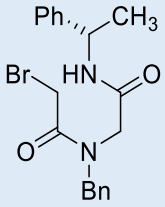
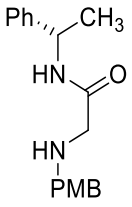
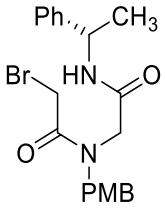
3a
3b

4a, R = Bn
4b, R = PMB

Esquema 9. Condensación con bromuro de bromoacetilo.

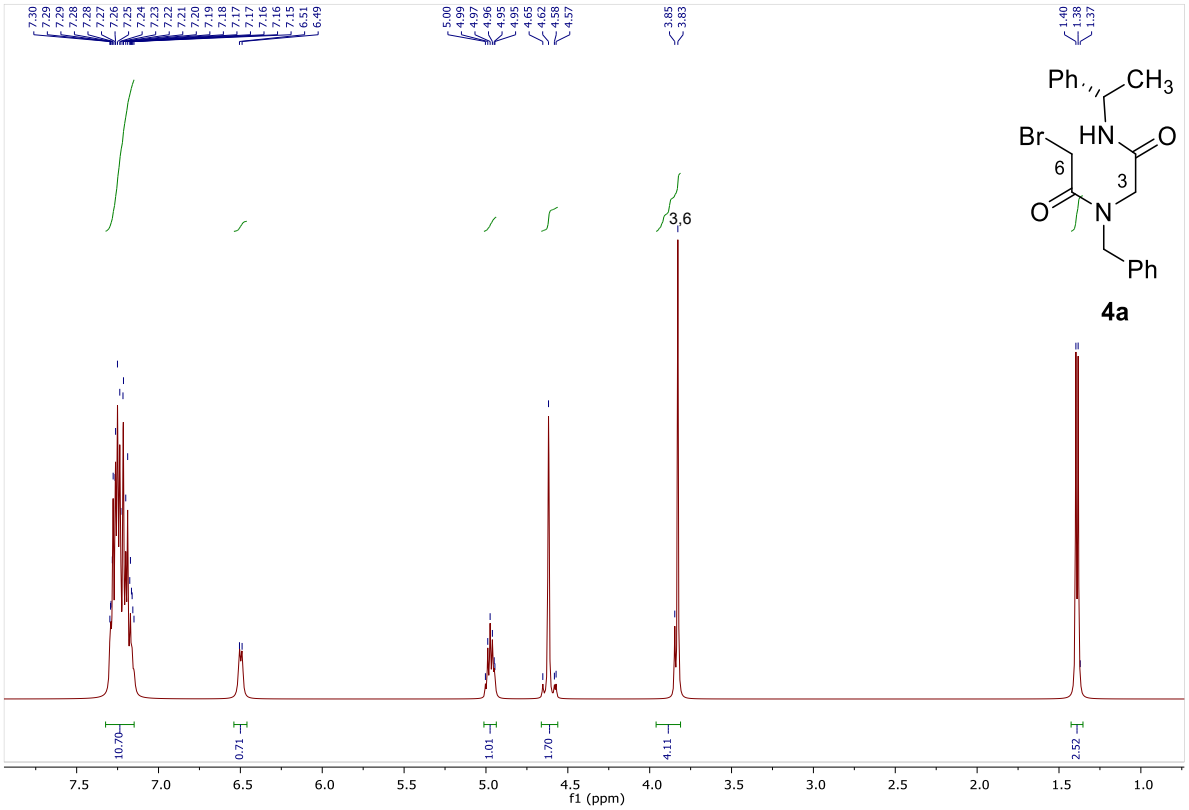
Debido a las impurezas que tenían los compuestos **4a-b** se purificaron mediante una columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil una combinación de disolventes (Hex:AcOEt), obteniendo los productos **4a-b** puros con los rendimientos experimentales especificados en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la condensación con bromuro de bromoacetilo.

Ensayo	Materia prima	Rendimiento	Compuesto obtenido
1	 **3a**	52 %	 **4a**
2	 **3b**	87 %	 **4b**

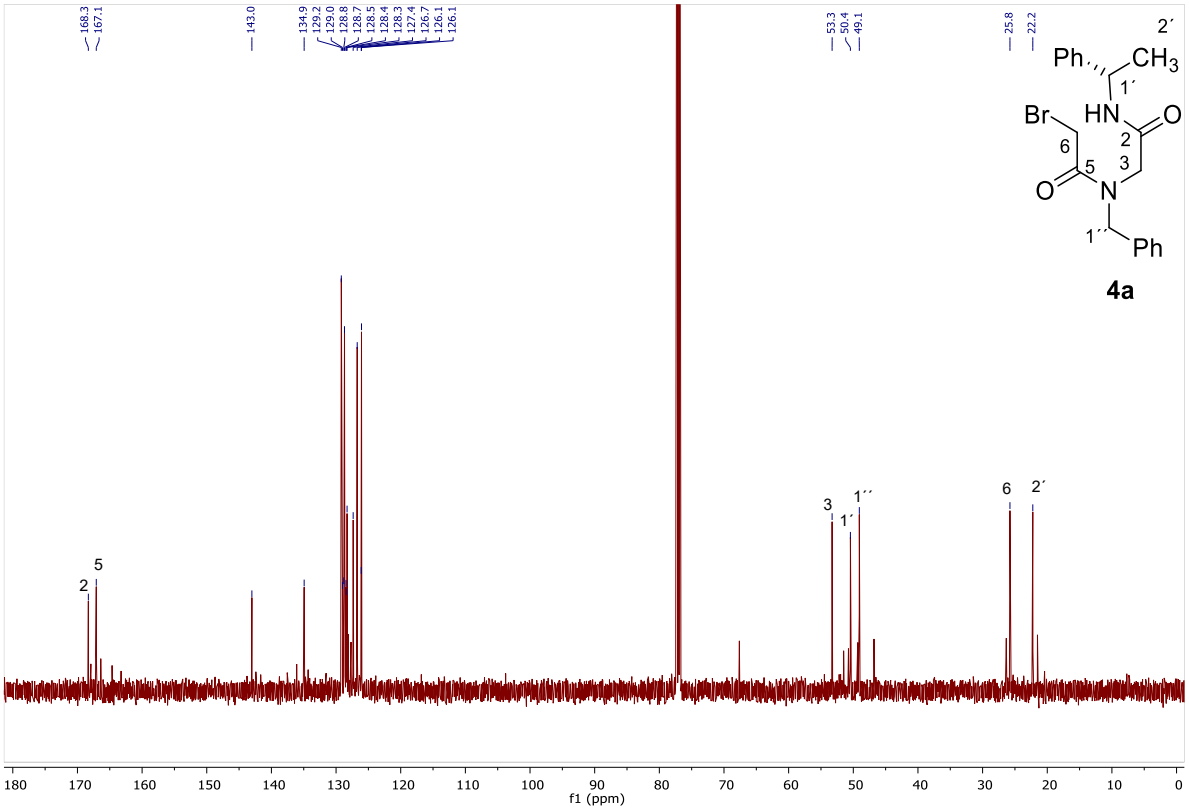
La obtención del compuesto de interés se corroboró con un análisis de RMN, haciendo alusión solo al producto derivado de la bencilamina **4a**, (se describe a detalle en parte experimental los compuestos **4a** y **4b**), debido a que la descripción espectroscópica es similar no se requiere un análisis profundo.

En el espectro de RMN-^{1}H se corrobora la obtención de (*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4a**: una señal doble en 1.39 ppm que integra para tres hidrógenos con *J* = 6.9 Hz asignado a los hidrógenos del grupo metilo; en 3.84 ppm una señal doble que integra para dos hidrógenos con *J* = 9.4 Hz y en 4.62 ppm una señal en forma de sistema *AB* que integra para dos hidrógenos con *J* = 9.4 Hz ambas asignadas a los hidrógenos metilenos; una señal múltiple en 4.96 ppm que integra para un hidrogeno correspondiente al metino; una señal doble en 6.50 ppm que integra para un hidrogeno correspondiente al grupo NH y una señal múltiple en el rango de 7.13-7.32 ppm que integra para 10 hidrógenos correspondiente a la parte aromática (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-^{1}H de (*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N* -(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4a**.

En el espectro de RMN-^{13}C, observamos en 22.2 ppm la señal que corresponde al metilo 2', en 25.8 ppm tenemos la señal del metileno 6; las señales en 49.1 y 53.3 ppm corresponden a los metilenos 1'' y 3; una señal en 50.4 ppm que corresponde al metino (una señal más que la aminoamida **3a**), en el rango de 125-130 ppm tenemos la señal representativas de los carbonos aromáticos y las dos señales de los carbonos ipso del compuesto están en 134.9 y 143.0 ppm. La señal en 167.1 ppm corresponde al carbonilo de amida lo que corrobora el acoplamiento del bromuro de bromoacetilo y finalmente la señal en 168.3 ppm es asignada al carbonilo de amida del carbono 2 (Espectro 6).



Espectro 6. RMN-^{13}C de (*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4a**.

3.1.4 Reacción de ciclación intramolecular.

Al obtener el compuesto puro **4a-b** se continuó con la última reacción que consistió en una ciclación intramolecular para acceder a la 2,5-dicetopiperazinona.

En esta última etapa se realizó una reacción de ciclación intramolecular en la que se libera al halógeno y el hidrógeno de la amida, formando de esta manera un ciclo de seis miembros (2,5-dicetopiperazinona). Para lograr la formación de este compuesto se requirió de una base fuerte que promueva la formación del amiduro correspondiente y que permitiera llevar a cabo la formación del ciclo; ya que, debido a la resonancia entre el átomo de nitrógeno con el grupo carbonilo en la posición alfa al mismo, se complica sustancialmente el proceso.

Inicialmente se comenzó a trabajar con la amida **4a**, para determinar cuáles son las mejores condiciones de reacción que nos permitieran llevar a cabo la ciclación y acceder a la 2,5-dicetopiperazinona. Como ya se mencionó se requiere de una base, por lo que después de una serie de investigaciones bibliográficas se optó por utilizar bases inorgánicas fuertes, eligiendo en este caso NaH y *t*-BuOK. En el primer intento se realizaron dos reacciones usando materia prima sin purificar **4a** (crudo de reacción), dejando la mezcla de reacción por espacio de 4 h en agitación variando el disolvente y la temperatura las cuales se especifican en la Tabla 3.

En el experimento 1 se preparó primero una suspensión de NaH en CH_3CN. Posteriormente, se adicionó la materia prima **4a** disuelta en CH_3CN y la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo durante 4 horas, la reacción se monitoreó con cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 6:4) observando en este lapso de tiempo el consumo total de materia prima y la formación de varios compuestos. En este punto, la reacción se detuvo mediante extracciones con AcOEt, al eliminar el disolvente y realizar un análisis de RMN, se observó que no se llevó a cabo la ciclación intramolecular, confirmándose la degradación de la materia prima.

En el experimento 2 se agregó primero la materia prima **4a** disuelta en THF seco, después se adicionó poco a poco la base (*t*-BuOK) en solución y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de N_2. La reacción se monitoreó mediante cromatografia en capa fina (Hex:AcOEt 6:4) notando un consumo total de la materia prima en este tiempo, por lo que se decidió finalizar la reacción mediante extracciones con AcOEt (3 x 15 mL) y realizar un análisis de RMN. Al observar los espectros se nota la formación de la piperazinona en mínima cantidad, lo que impidió su separación mediante columna cromatográfica o algún otro proceso de purificación.

Debido a que en las reacciones anteriores fue usada materia prima como crudo de reacción, se arrastraron algunas impurezas que posiblemente afectaron al proceso lo que impidió que se llevara a cabo la ciclación intramolecular; además, se utilizaron cantidades mínimas de cada reactivo ocasionando un bajo rendimiento y/o impidiendo la ciclación del compuesto **4a**.

Tomando en cuenta las observaciones antes mencionadas, se decidió repetir las reacciones con las mismas bases, pero variando algunas condiciones (Tabla 3); para evitar los problemas del primer intento solo se utilizó materia prima pura, evitando así el ingreso de otros interferentes que pudieran afectar a la reacción. En este caso ambas reacciones se realizaron en agitación, con THF seco como disolvente y para favorecer el proceso se decidió trabajar con atmósfera inerte de N_2.

En el experimento 3 primero se disolvió la base (*t*-BuOK) en THF, posteriormente se agregó la materia prima **4a** disuelta igualmente en THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h monitoreando el proceso a través de cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 6:4) en la que se observó un

consumo parcial de materia prima y la formación de subproductos, decidiendo terminar la reacción mediante extracciones con AcOEt. El producto obtenido se analizó con RMN donde se identificó la formación de trazas de la piperazinona y otras impurezas en mayor proporción esto pudo deberse a la baja solubilidad de la base en el disolvente.

Para el expermiento 4, se decidió cambiar la base inorgánica por otra que funcione como activador, optando de nuevo por el NaH, pero en esta ocasión se preparó una mezcla de **4a** y la base en THF seco; una vez lista la mezcla, se llevó hasta temperatura de reflujo manteniendo estas condiciones durante 4 h. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 3:7), donde se observó la formación de algunos productos, por lo que se decidió terminar la reacción mediante extracciones con AcOEt y posteriormente, al analizarlo por RMN, se observó la nula formación de la piperazinona.

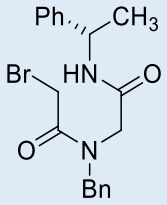
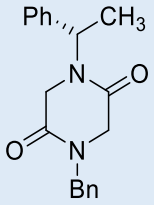
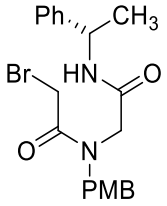
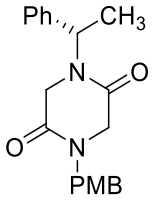
Tabla 3. Condiciones usadas en el primer intento para la reacción de ciclación.

Experimento	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo
1	NaH	CH_3CN	Reflujo	4
2	*t*-BUOK	THF	T.a.	4
3	*t*-BUOK	THF	T.a.	6
4	NaH	THF	Reflujo	4

Debido a que en los 4 experimentos antes mencionados no se logró la ciclación con éxito, se realizó una búsqueda bibliográfica[26,27,29,31] para determinar los factores que impiden llevar a cabo la reacción intramolecular y de esta manera mejorar las condiciones permitiendonos acceder a la piperazinona. En ambos casos donde se utilizó NaH no se tuvo ningun indicio de la formación del ciclo, por lo que se decidio descartar por completo el uso de esta base; sin embargo, con el *t*-BuOK se logró realizar la ciclación intramolecular pero solo con la formación de trazas de la piperazinona. Después de analizar todo el proceso se notó dificultad para disolver la base en el THF siendo el principal el problema, tomando en cuenta esta observación se decidió repetir el proceso usando como fuente de energía al ultrasonido para favorecer la solubilidad de la base en el disolvente (Esquema 10).

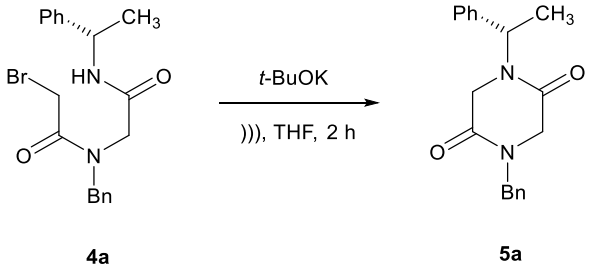
Las condiciones de reacción con las que se logró realizar la ciclación del compuesto **4a-b** accediendo a las 2,5-dicetopiperazinonas **5a-b** se especifican en la Tabla 4. Para obtener los compuestos **5a** y **5b** se trabajó de manera similar, usando THF seco como disolvente, con atmosfera inerte de N_2; durante 2 h en ultrasonido a temperatura ambiente obteniendo los productos de ciclación **5a** y **5b** en rendimientos del 95 y 99 % respectivamente.

Tabla 4. Condiciones de reacción para la ciclación intramolecular.

Ensayo	Materia prima	Rendimiento	Compuesto obtenido
1	 **4a**	95 %	 **5a**
2	 **4b**	99 %	 **5b**

En este caso solo se describe el proceso con el derivado de la bencilamina por cuestiones de simplicidad.

La reacción se inició colocando la base (*t*-BuOK) suspendida en THF en un baño de ultrasonido, luego se disolvió la materia prima **4a** en THF y se adicionó gota a gota al matraz que contenía la base dejándose en el ultrasonido por 2 h. La reacción se monitoreo mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 1:1) donde observamos un consumo total de materia prima y la formación de un producto nuevo; decidiendo terminar la reacción mediante extracciones con AcOEt. El compuesto se obtiene completamente limpio por lo que no se requiere ningún tipo de purificación, ya que se trata de una reacción cuantitativa (Esquema 10).

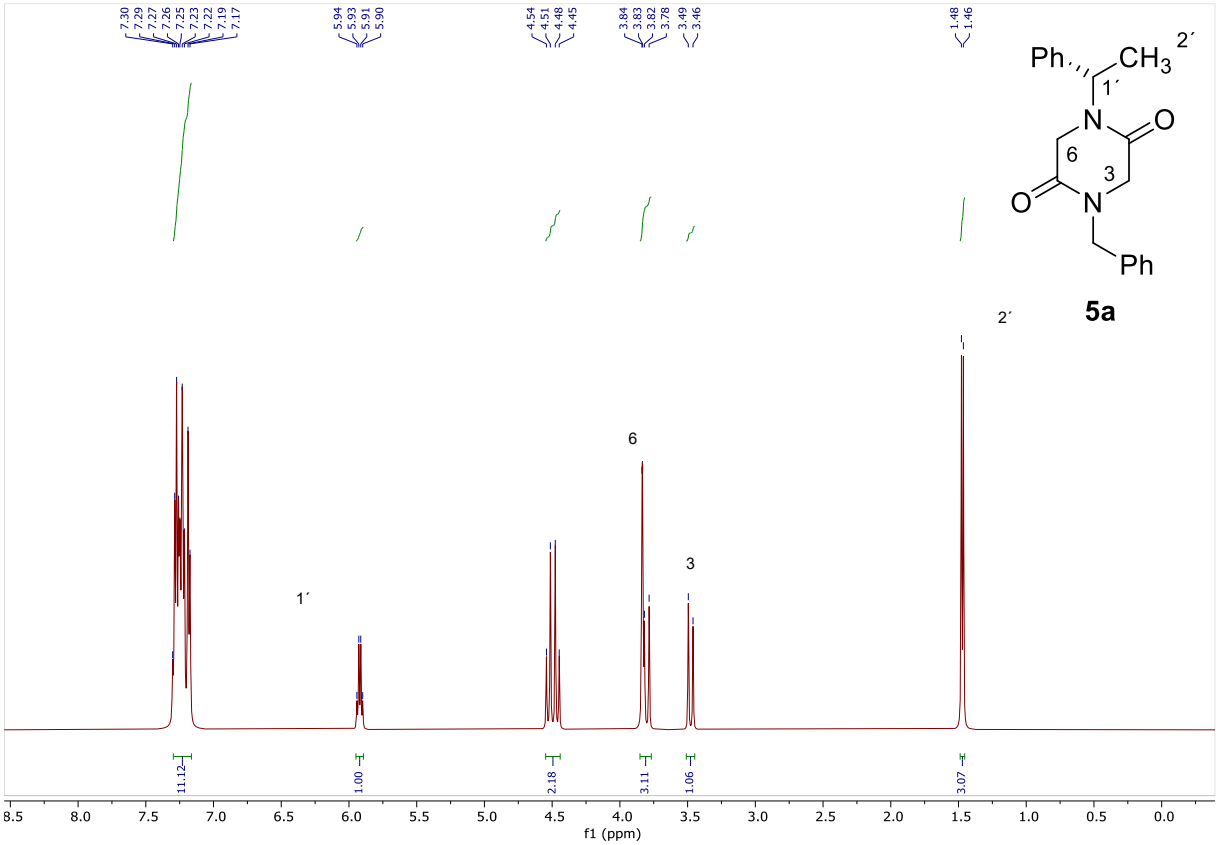


4a **5a**

Esquema 10. Condiciones de reacción para la formación de (*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5a**.

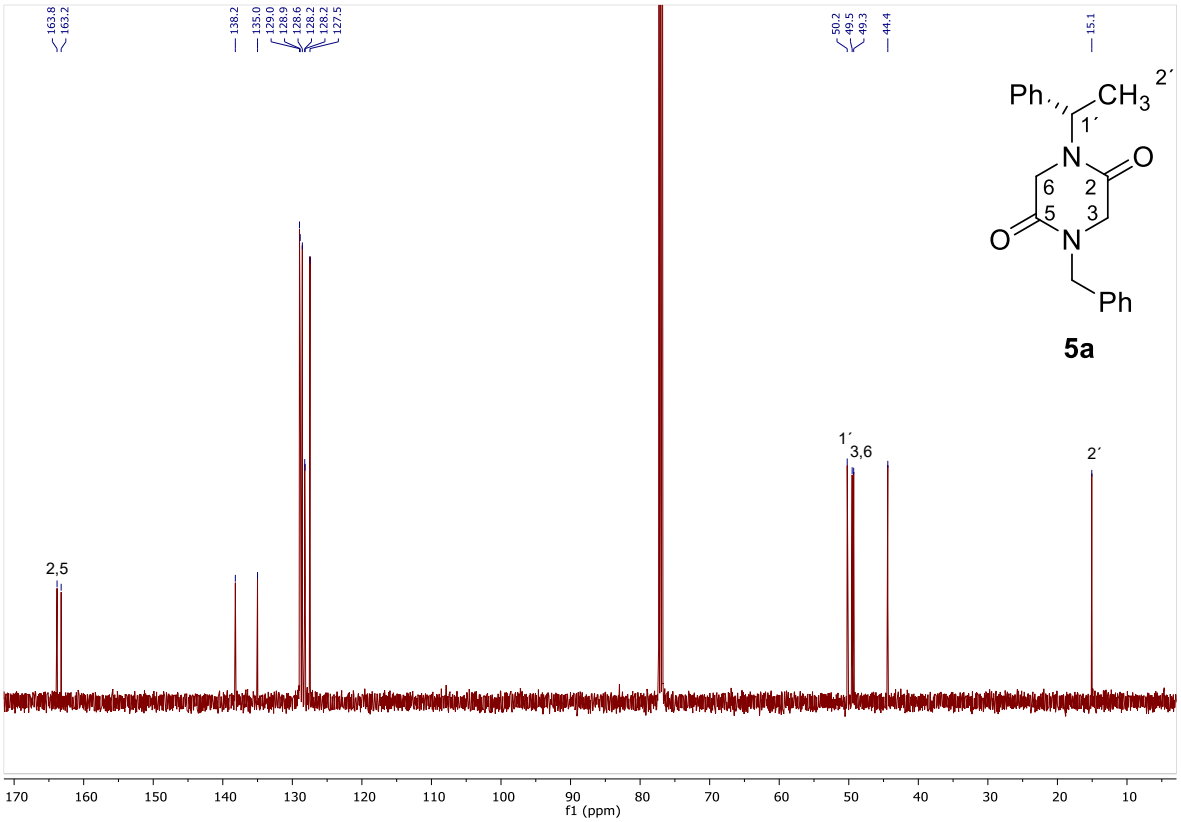
La obtención de la 2,5-dicetopiperazinona se corroboró haciendo alusión a los espectros de RMN de cada análogo obtenido, analizando en este caso el derivado de la bencilamina.

Para la piperazinona (*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5a** se observa en el espectro de RMN-^{1}H, las siguientes señales: una señal doble en 1.47 ppm que integra para tres hidrógenos con J = 7.2 Hz asignado al metilo; en 3.48 y 3.78 ppm se observa un sistema *AB* asignados a los metilenos H-3, H-6; en 3.83 ppm una señal doble integrando ambas para dos hidrógenos correspondientes a los metilenos H-3 de la 2,5-dicetopiperazinona; en 4.49 ppm hay una señal en sistema *AB* que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno bencílico; una señal cuádruple en 5.92 ppm que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno del carbono bencílico del fragmento de la (*S*)-(–)-1-FEA indicando la formación del ciclo y finalmente entre 7.16-7.3 ppm una señal múltiple que integra para 10 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos de los anillos aromáticos (Espectro 7).



Espectro 7. RMN-^{1}H de la (*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5a**.

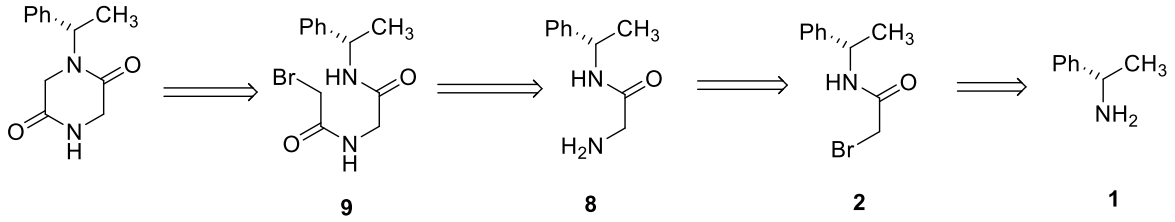
En el espectro de RMN-^{13}C para el compuesto de la 2,5-dicetopiperazinona **5a** destacamos la presencia de la señal en 15.1 ppm correspondiente al metilo; en 49.3, 49.5 y 50.2 ppm observamos las señales asignadas a los metilenos 6, 3 y bencílico; en el rango de 125-130 ppm se encuentran las señales de carbonos aromáticos; las dos señales de los carbonos ipso en 135.0, 138.2 ppm y las dos señales de los carbonilos del compuesto en 163.2 y 163.8 ppm viendo un desplazamiento significativo respecto a la materia prima **4a** (Espectro 8).



Espectro 8. RMN-^{13}C (*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5a**.

3.2 Reacción alterna para la obtención de piperazinonas quirales usando azida de sodio o acetato de amonio.

Uno de los grandes retos en síntesis orgánica, es obtener intermediarios quirales que tengan la posibilidad de ser fácilmente funcionalizados. En este sentido, de acuerdo con la estrategia original (Esquema 6) es posible acceder a 2,5-dicetopiperazinona **5b** *N*-dibenciladas**.** Es por ello que nos planteamos un nuevo reto sintético a través del cual fuera posible obtener 2,5-dicetopiperazinonas quirales pero con uno de los nitrógenos sin estar sustituido, esto con el fin de que en etapas posteriores podamos funcionalizarlo. El análisis retrosintético se muestra en el esquema 11.



Esquema 11. Ruta de retrosíntesis de la formación de la (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona.

En la retrosíntesis anterior se plantea utilizar la misma materia prima (*S*)-(–)-1-FEA **1** para acceder a la bromoamida **2**, a la cual se le hará una sustitución del bromo al hacer reaccionar con diferentes nucleófilos para acceder al compuesto **8** quedando una amina primaria, después hacer la condensación con bromuro de bromoacetilo para obtener el diacetoamida **9**. Finalmente, llevar a cabo la ciclación intramolecular con las condiciones ya establecidas anteriormente para acceder al anillo de seis miembros de la 2,5-dicetopiperazinona.

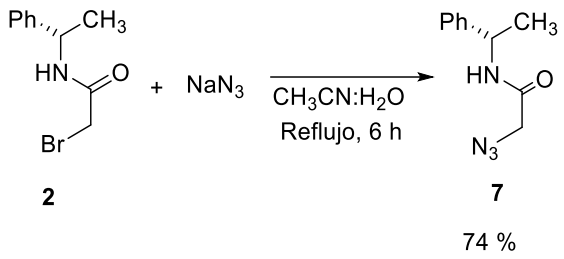
Para realizar la incorporación del grupo amino y acceder al compuesto **10** se plantearon dos métodos:

a) Reacción con azida de sodio y su posterior reducción.
b) Reacción con acetato de amonio.

3.2.1 Síntesis de la aminoamida **8** empleando azida de sodio**.**

Una reacción propuesta es llevar a cabo una sustitución del halógeno de la bromoamida **2** con azida de sodio y posteriormente una reducción del grupo azida para acceder así a la amina primaria.

Para obtener el azida **7** primero se diluyó la bromoamida **2** en CH_3CN, luego se agregó una solución de K_2CO_3 en agua y finalmente se agregó una solución de azida en CH_3CN; una vez lista la mezcla se lleva a temperatura de reflujo durante 6 h (Esquema 12).



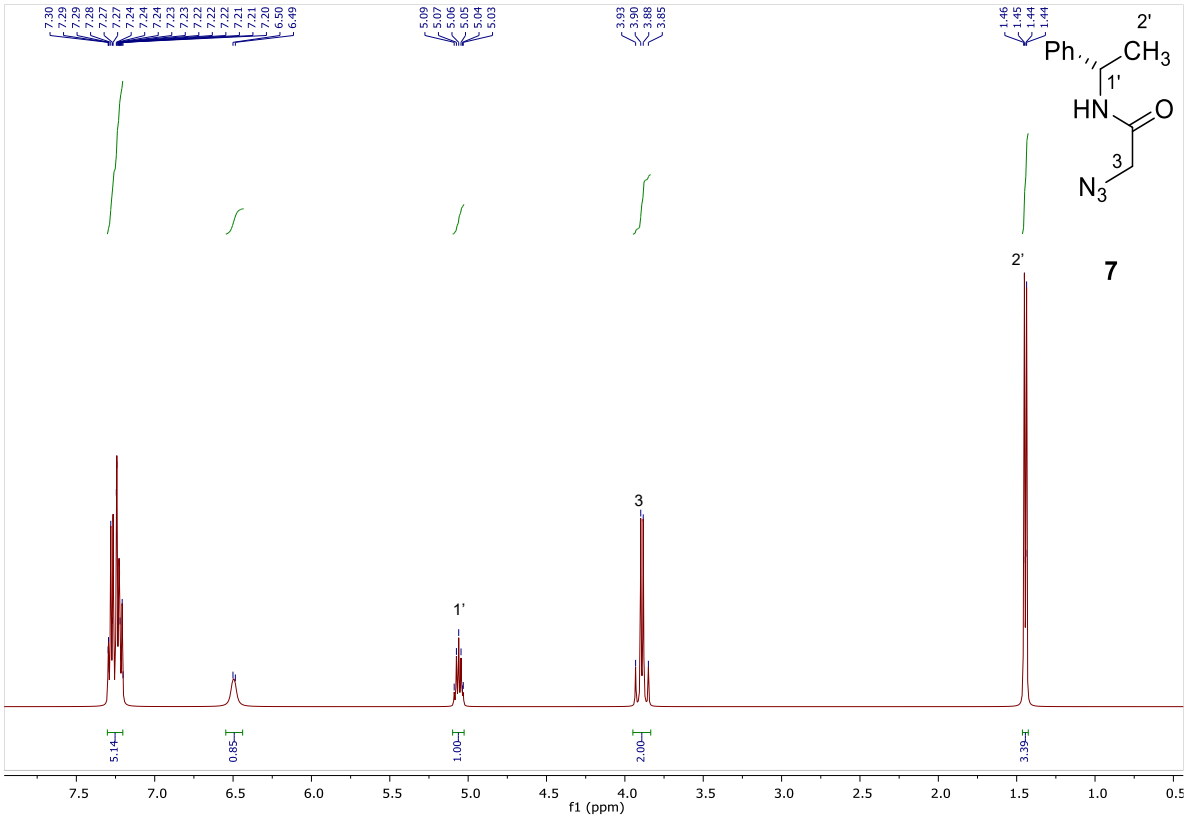
2 **7**

74 %

Esquema 12. Reacción de sustitución nucleofilica con azida de sodio.

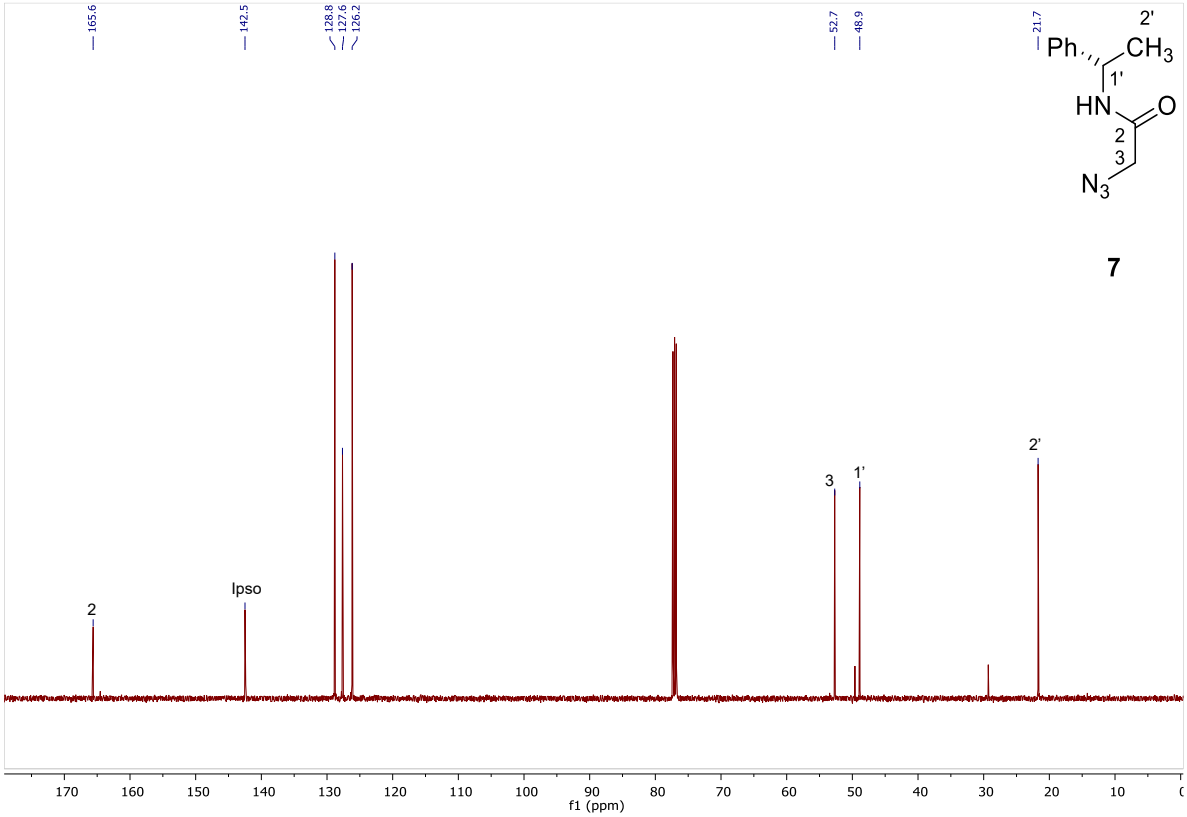
El proceso se monitoreo mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 1:1) donde se aprecia un consumo total de la materia prima y la formación de un producto nuevo, por lo que se terminó la reacción mediante extracciones con AcOEt. Sin embargo, el compuesto tenía algunas impurezas por lo que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de disolventes obteniendo la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7** pura en un rendimiento del 74 % corroborando su obtención mediante análisis de RMN.

En el espectro de RMN-^{1}H se corroboró la obtención de la azida **7** observando una señal doble en 1.45 ppm que integra para tres hidrógenos con *J* = 6.9 Hz característica del metilo; una señal en forma de sistema *AB* en 3.89 ppm que integra para dos hidrógenos correspondientes al metilo alfa al nitrógeno del grupo azida; en 5.06 ppm una señal quíntuple que integra para un hidrógeno asignado al hidrógeno 1´ y finalmente un multiplete en 7.18-7.32 ppm que integra para cinco hidrógenos correspondiente al anillo aromático; emparentando todas las señales con el compuesto esperado (Espectro 9).



Espectro 9. RMN-^{1}H de la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida.

Respecto al espectro de RMN-^{13}C se destaca la presencia en 21.7 ppm de la señal asignada al grupo metilo, la señal en 48.9 ppm corresponde al metino y la señal en 52.7 ppm corresponde al metileno; en 126.2, 127.6 y 128.8 ppm las señales correspondientes al anillo aromático; también se observa la señal del carbono ipso en 142.5 ppm y la señal del carbonilo en 165.6 ppm, corroborando en su totalidad la sustitución del bromo por el azida de sodio (Espectro 10).



Espectro 10. RMN-^{13}C de la (S)-2-azido-N-(1-feniletil)acetamida.

Una vez lograda de manera exitosa la formación de la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7** se prosiguió con el segundo paso de la reacción donde realizamos la reducción de la azida **7** hasta una amina primaria.

Esta reacción se realizó con PPh_3 para evitar reducir el grupo carbonilo. Primero, se preparó una solución de la azida **7** en THF. Posteriormente, se adicionó PPh_3; una vez lista la mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante 3 h. Esta reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina (MeOH:CH_2Cl_2 1:9) donde se observó el consumo de materia prima y la formación de dos productos mayoritarios, decidiendo terminar la reacción con un exceso de metanol seguido de la evaporación del disolvente a presión reducida.

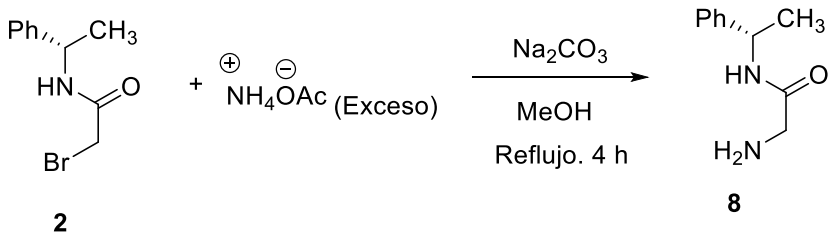
Después de un análisis por RMN se confirmó la formación de la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8** con un exceso de óxido de trifenilfosfina (contaminante); dicho excedente se intentó eliminar realizando extracciones con CH_2Cl_2 para evitar pérdidas de la amina en el gel de sílice al realizar una

purificación; sin embargo, este tratamiento no funcionó, por lo que se decidió realizar una purificación en columna utilizando alúmina como fase estacionaria evitando que la amina se quede atrapada dentro.

Aun con la purificación el compuesto tenía bastantes residuos de óxido de trifenilfosfina; además, una gran pérdida de la amina **8** otorgó rendimientos muy bajos, llevando a la decisión de no continuar con esta alternativa de síntesis.

3.2.2 Síntesis de aminoamida **8** empleando NH_4^+-OAc**.**

Debido a los problemas en la formación de la amina a partir del azida de sodio se decidió tratar de llegar al compuesto por una ruta de síntesis alternativa, utilizando esta vez NH_4^+-OAc como nucleófilo de la bromoamida **2** formando así la (*S*)-2-amino-*N*-(feniletil)acetamida **8** quedando la reacción general como se muestra en el esquema 13.



Esquema 13. Reacción para la formación de (S)-2-amino-N-(1-feniletil)acetamida.

En este caso se tuvieron algunos problemas para obtener la amina, por lo que se realizaron dos intentos variando las condiciones de reacción, las cuales son especificadas en la Tabla 5.

Tabla 5. Condiciones de reacción para la formación de (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida.

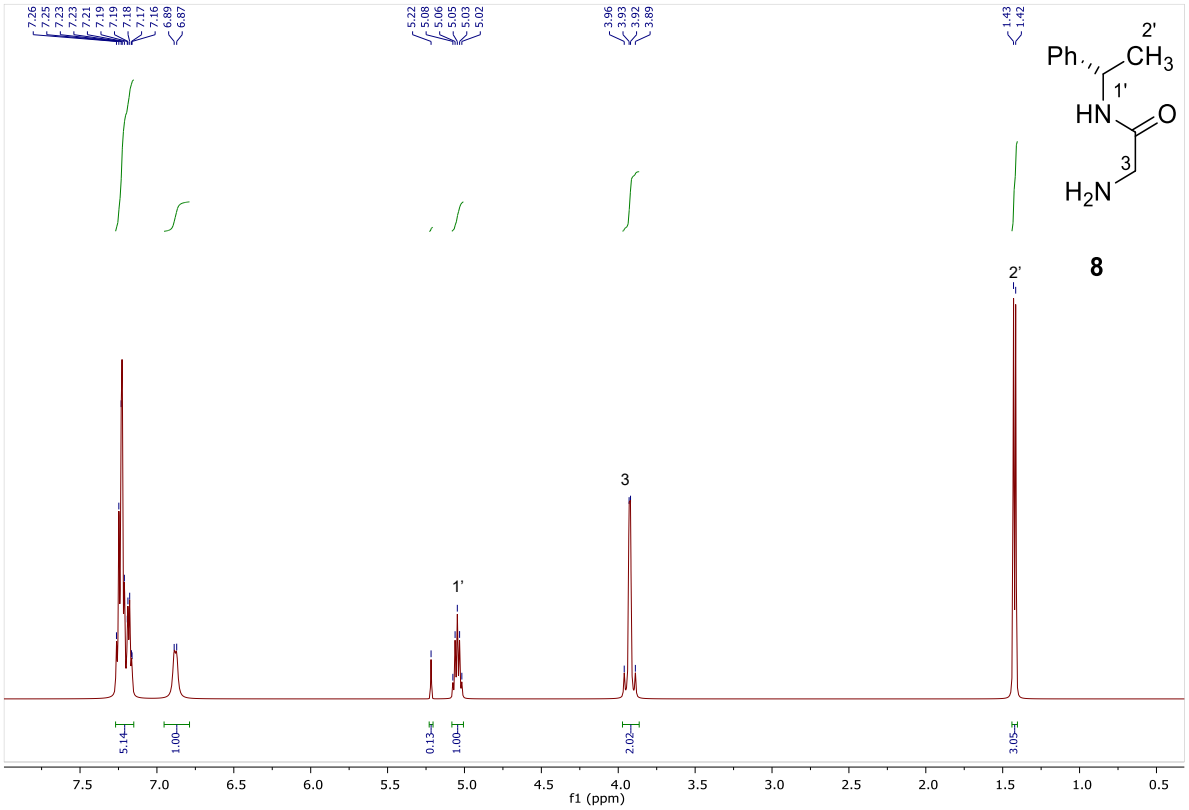
Experimento	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)
1	K_2CO_3	CH_3CN	T.a.	5
2	Na_2CO_3	MeOH	Reflujo	4

En el experimento 1 el crudo de reacción fue analizado por RMN, observando la presencia de materia prima y algunas impurezas.

Para el experimento 2 se obtiene la amina deseada **8** con residuos de ácido acético el cual se encuentra en equilibrio con el producto. La reacción se realizó disolviendo primero la bromoamida **2** con MeOH seguido de la adición del Na_2CO_3. Para favorecer la formación de la aminoamida, el NH_4^+-OAc se fue agregando en la misma cantidad cada hora favoreciendo la reacción entre ambos reactivos; el proceso se monitoreo mediante cromatografía en capa fina donde después de 4 h se observó un consumo total de la materia prima y la formación de un producto mayoritario mas polar, terminando en este momento la reacción dejándola llegar a temperatura ambiente y filtrando con celita.

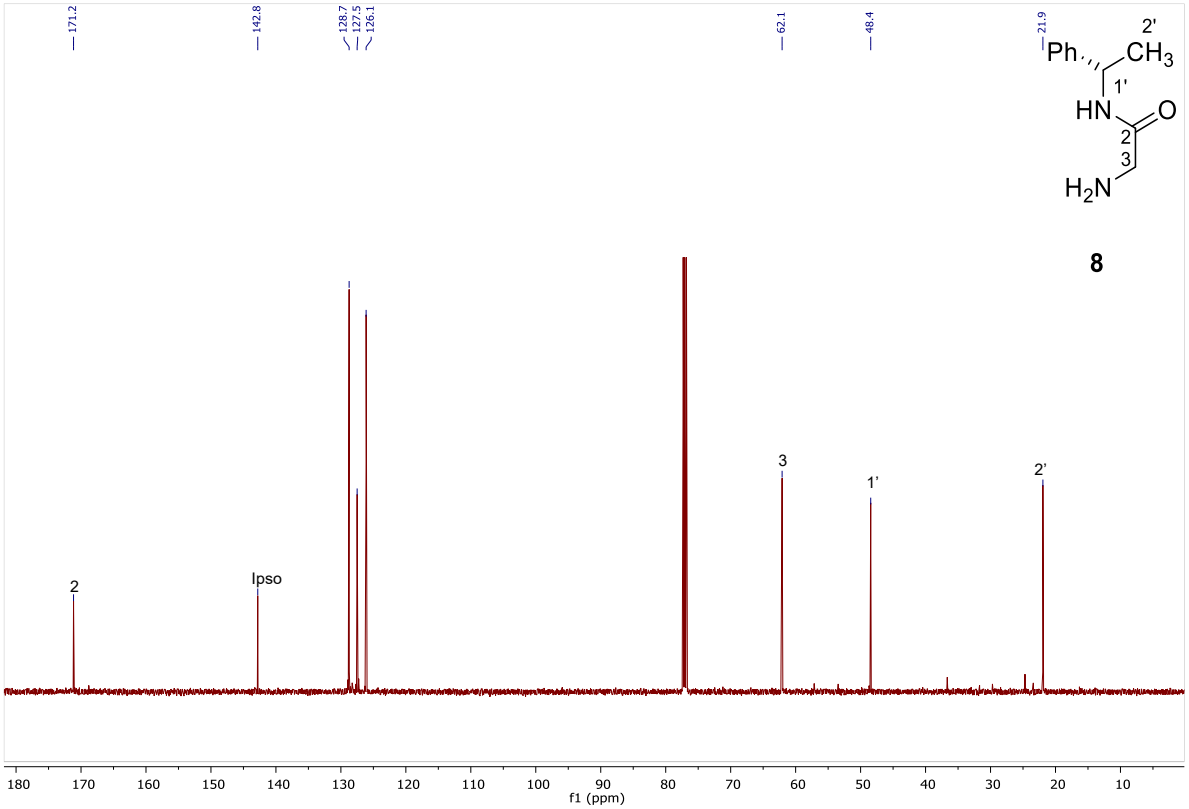
Al realizar un análisis de RMN se observó la presencia de ácido acético por lo que se decidió realizar lavados en medio básico y extracciones con CH_2Cl_2. De esta manera se eliminó el exceso del ácido acético permitiéndonos obtener la aminoamida **8** pura en un rendimiento del 41%.

A partir del espectro de RMN-^{1}H del compuesto **8**, pudimos confirmar la obtención del compuesto deseado, con las señales principales que son: una señal doble en 1.42 ppm que integra para tres hidrógenos con J = 7.0 Hz asignados al grupo metilo; en 3.93 ppm un sistema *AB* que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno alfa al carbonilo; una señal quíntuple en 5.05 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del metino; en 5.22 ppm tenemos la señal simple que integra para un hidrógeno correspondiente al N-H; en 6.88 ppm tenemos la señal que integra para dos hidrógenos correspondiente a la amina y por último una señal múltiple en 7.15-7.28 ppm que integra para cinco hidrógenos asignada al anillo aromático (Espectro 11).



Espectro 11. RMN-^{1}H de la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida.

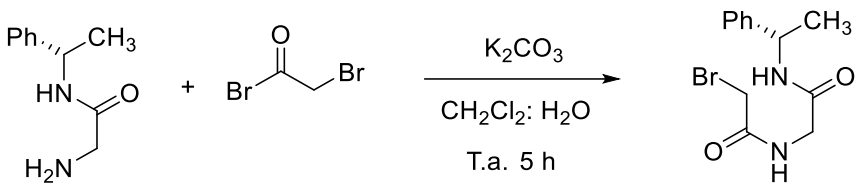
En el espectro de RMN-^{13}C, para el compuesto **8** destacamos la presencia de la señal que está en 21.9 ppm característica del grupo metilo, las señales en 48.4 y 62.1 ppm las cuales corresponden a los carbonos del metino y metileno respectivamente; por ultimo, entre 126.1, 127.5 y 128.7 ppm se encuentran las señales del anillo aromático. También se puede apreciar en 142.8 ppm la señal correspondiente al carbono ipso y la señal en 171.2 característica del grupo carbonilo (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-^{13}C De la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida.

3.2.3 Condensación de (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida 8 con bromuro de bromoacetilo.

En esta reacción se colocó la aminoamida **8** (materia prima) disuelta en CH_2Cl_2, luego se agregó una solución de K_2CO_3 en agua y al final adicionamos el bromuro de bromoacetilo, dejando la mezcla en agitación durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, tiempo en el que se observó un consumo total de la materia prima y la formación de un compuesto nuevo con Rf de 0.6, decidiendo terminar la reacción mediante una serie de extracciones con CH_2Cl_2 (Esquema 14).

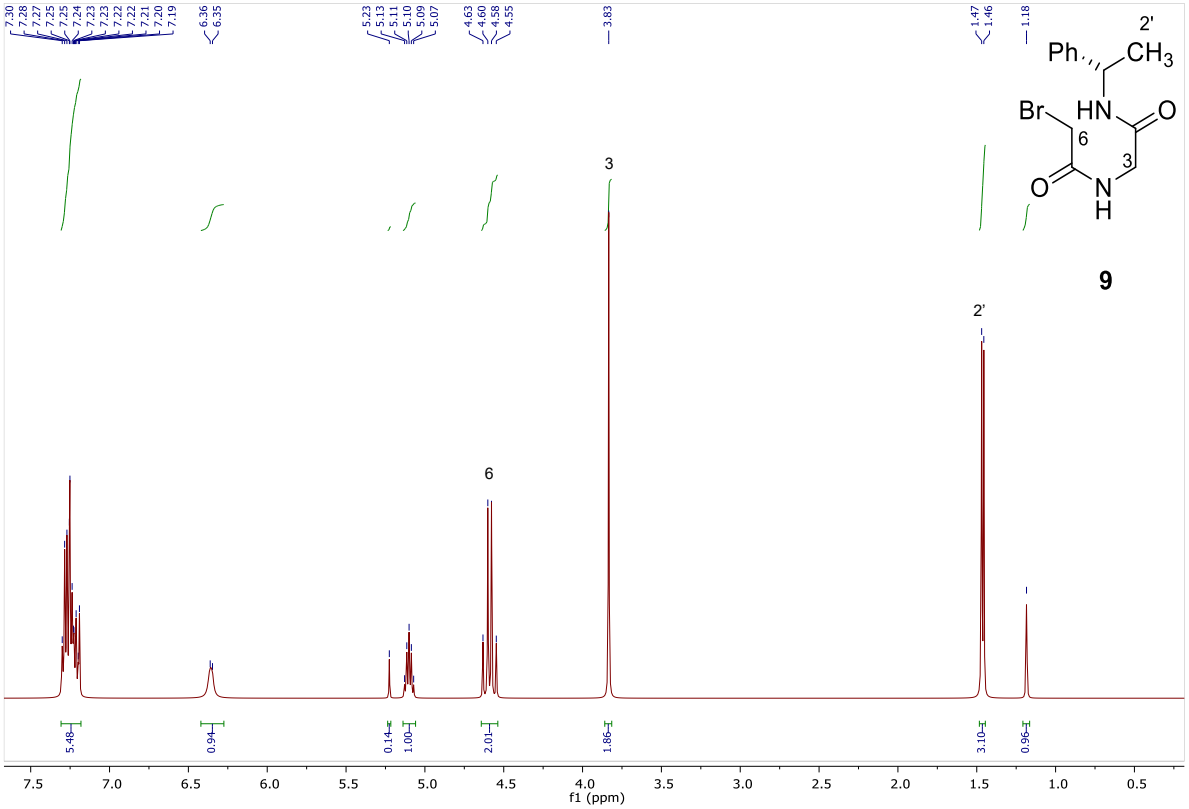


8 **9**

Esquema 14. Síntesis de la (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.

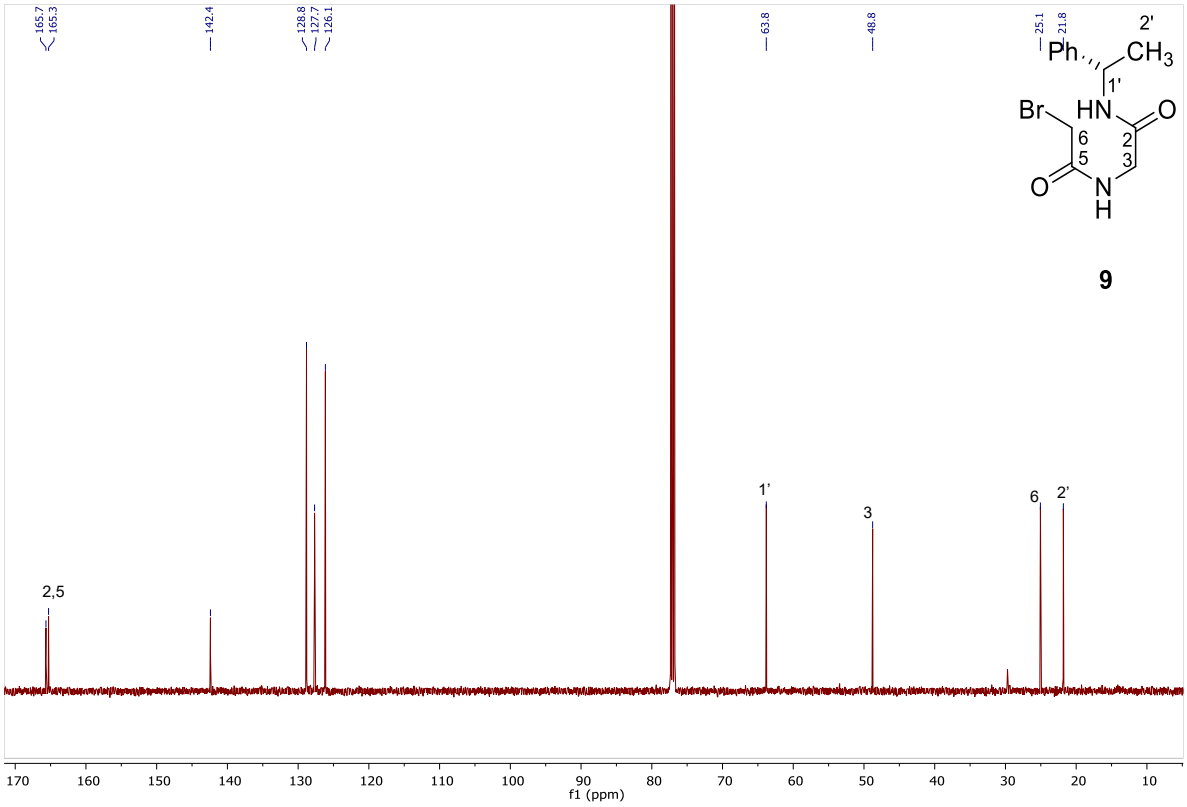
Debido a que el producto presentaba algunas impurezas, se decidió realizar una purificación en columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de disolventes (diferentes polaridades) como fase móvil. Una vez obtenida la (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **9** completamente pura en un rendimiento del 87 % se comprobó por análisis de RMN la autenticidad del producto, obteniendo los siguientes resultados:

En el espectro de RMN-^{1}H se verificó la formación del producto **9** analizando las señales principales del espectro: en 1.46 ppm una señal doble que integra para tres hidrógenos con *J* = 6.9 Hz correspondiente al metilo; las señales correspondientes a los metilenos H-3 están en 3.83 ppm (señal simple) y 4.59 ppm (sistema *AB*) las cuales integran para dos hidrógenos H-6; la señal en 5.2 ppm corresponde al N-H ubicado en la posición alfa al carbón quiral; en 6.36 ppm se observa la señal correspondiente al N-H alfa al metileno H-3; por último en 7.17-7.32 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos asignados al anillo aromático, correspondiendo las señales al compuesto analizado (Espectro 13).



Espectro 13. RMN-^{1}H de la (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.

En el espectro de RMN-^{13}C se destaca la presencia de la señal en 21.8 ppm correspondiente al metilo 2', en 25.1 y 48.8 las señales correspondientes a los metilenos 6, 3 y en 63.8 ppm la señal del metino. En 126.1, 127.7 y 128.8 ppm tenemos las señales asignadas al anillo aromático, también se observa la señal del carbón ipso del compuesto en 142.4 ppm. La adición del bromuro de bromoacetilo se corrobora con una señal extra en el área de los carbonilos, teniendo en este caso dos señales en 165.3 y 165.7 ppm correspondientes a los grupos carbonilos del compuesto (Espectro 14).



Espectro 14. RMN-^{13}C de la (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida.

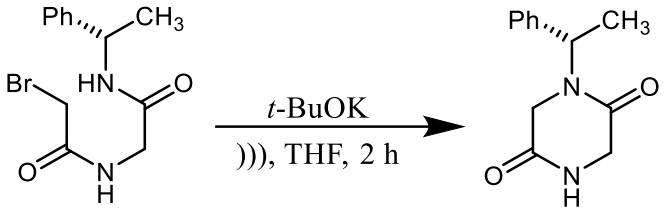
3.2.4 Síntesis de (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona 10.

La última reacción es la ciclación intramolecular que se realizó de manera similar a las explicadas anteriormente en la sección **2.1.4**. En esta reacción se disolvió primero el *t*-BuOK en THF seco y se colocó en ultrasonido para después ir agregando la diacetoamida **9** disuelta también en THF seco. Una vez juntos todos los componentes, la reacción se dejó en ultrasonido durante 2 h; monitoreando el proceso mediante cromatografía en capa fina observando la formación de un compuesto mayoritario y algunas impurezas. La reacción es finalizada con una serie de extracciones con AcOEt.

Al compuesto **10** se le realizó un estudio de RMN como crudo de reacción, al observar los espectros se llega a la conclusión de que no se formó la (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **10** deseada. Si bien se siguió el proceso ya

estandarizado, el cual nos ha otorgado buenos rendimientos con los otros análogos, en este caso no funcionó. La dificultad de formar el ciclo se debe a que la diacetoamida **9** tiene dos nitrógenos con hidrógenos ácidos que puede ser extraídos, por lo que se piensa que hay una competencia entre una reacción intramolecular y una reacción intermolecular, sin poder favorecerse una de las dos en específico.

Debido a todos los inconvenientes sufridos en esta ruta de síntesis y los factores que impidieron lograr la ciclación, este proceso no resulta viable para seguir explorando otras condiciones de reacción decidiendo descartar esta metodología propuesta (Esquema 15).



9 **10**

Esquema 15. Reacción de ciclación intramolecular de la (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona.

A partir de estos resultados a continuación presento las conclusiones de este proyecto de investigación.

4. Conclusiones.

- Se logró obtener una metodología replicable para la síntesis de los análogos de la 2,5-dicetopiperazinonas quirales (**5 a-b**) a partir de la (S)-(–)-1-FEA **1** en buenos rendimientos químicos y un rendimiento global del 39 %.
- Se caracterizarón cada uno de los intermediarios por métodos espectroscópicos, así como sus propiedades físicas como punto de fusión y rotación óptica.
- Se descarta la idea de sintetizar la (*S*)-1-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **10** ya que no se logró realizar la reacción ciclación intramolecular.
- Al intentar realizar la síntesis de una manera directa con el acetato de amonio no resultó viable debido al bajo rendimiento obtenido en cada etapa y a la imposibilidad de llevar a cabo la ciclación intramolecular. Por estas razones se retomará la ruta de desbencilación de la piperazinona **5b** buscando mejorar las condiciones de reacción para aumentar el rendimiento del producto y volver más rentable el proceso.

5. Parte experimental.

Para realizar todo el proceso experimental se secó en una estufa a 60 °C todo el material de vidrio como matraces de bola, embudos de separación, vasos de precipitado, columnas, matraces Erlenmeyer, entre otros; así como las barras de agitación magnética, jeringas, espátulas, etc; eliminando la mayor cantidad de agua posible del material utilizado.

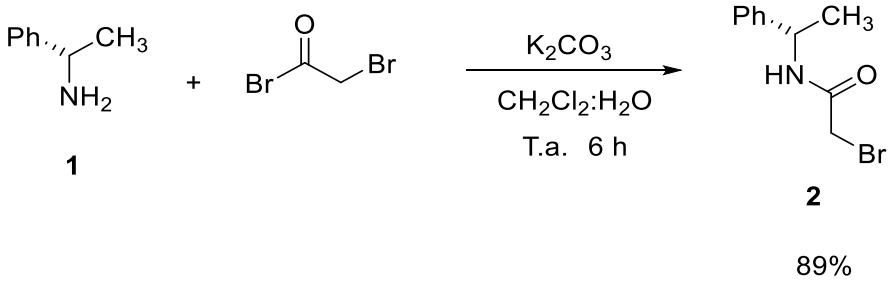
Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina usando como fase estacionaria gel sílice y como reveladores luz ultravioleta, permanganato de potasio, ninhidrina y yodo. La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna usando sílica gel.

Las reacciones realizadas con THF se realizaron en condiciones anhídras destilando al THF con sodio metálico y benzofenona bajo una atmósfera inerte de N_2. La mezcla se llevó a temperatura de reflujo hasta lograr una coloración azul intenso o morado indicando que el THF ya está libre de humedad.

Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro marca Bruker Avance III (500 MHz), utilizando como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes: "*s"* para una señal simple; "*d"* para una señal doble, "*m"* para una señal múltiple, "*q"* para una señal quíntuple y "*AB"* para un sistema de picos *AB*. ´

Los reactivos utilizados en cada reacción fueron de calidad analítica permitiendo su uso sin ningún proceso de purificación adicional.

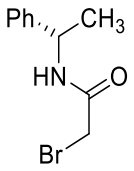
5.1 Síntesis de la (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2**.



Para obtener la bromoamida **2** se realizó una condensación entre la (*S*)-(−)-1-FEA **1** con bromuro de bromoacetilo. Esta reacción se inició adicionando la (*S*)-(−)-1-FEA **1** (1 g, 8.25 mmol) en un matraz de bola con 10 mL de CH_2Cl_2; posteriormente se adicionó una disolución de K_2CO_3 (1.19 g, 8.61 mmol) con 3 mL de agua, luego se agregó gota a gota los 0.86 mL del bromuro de bromoacetilo (1.99 g, 9.85 mmol) disuelto en 10 mL de CH_2Cl_2, dejando en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó a través de cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 4:6) observando un consumo total de la materia prima; por lo que se finalizó la reacción mediante extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), se secó la

fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente con ayuda del rotavapor. La (*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida **2** se obtuvo en un rendimiento del 89 % en forma de sólido blanco.

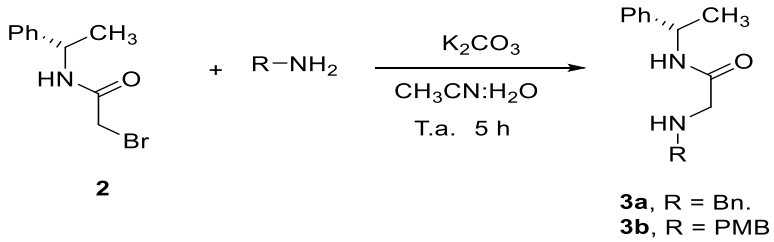
(*S*)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida. **2**



2

Rendimiento: 89 %. Sólido blanco. Punto de fusión: 70-76 °C. IR: 3259, 2977, 1644, 1543, 1206, 696 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$ = -18.82 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.78 (*AB*, 2H), 5.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.24 (m, *J* = 5.0, 6.3, 18.5 Hz, 5H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6, 29.3, 49.6, 125.6 – 129.3 (m), 142.3, 164.5.

5.2 Síntesis de aminoamidas (**3a-b**).

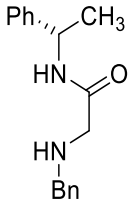


2

3a, R = Bn.
3b, R = PMB

La obtención de las aminoamidas (**3a-b**) se llevó a cabo mediante la condensación del producto **2** (bromoamida) con la amina correspondiente. Primero se agregó la materia prima **2** en un matraz de bola de 50 mL (0.8 g, 3.67 mmol) con 10 mL de CH_3CN; inmediatamente después se adicionó una disolución de K_2CO_3 (0.95 g, 6.87 mmol) en 3 mL de agua dejando en agitación durante 5 minutos; transcurrido el tiempo se agregarón 0.45 mL de la amina correspondiente (0.44 g, 4.15 mmol) disueltos en 10 mL de CH_3CN dejando la mezcla en agitación durante 5 h a temperatura ambiente. El proceso se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (AcOEt, 100 %), para finalizar la reacción se realizarón extracciones con AcOEt (3 x 15 mL), se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida en el rotavapor. El producto se purificó mediante columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria, obteniendo finalmente las aminoamidas (**3a-b**) en rendimientos del 45 – 62 %.

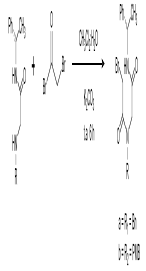
(*S*)-2-(bencilamino)-*N*-(1-feniletil)acetamida **3a.**



3a

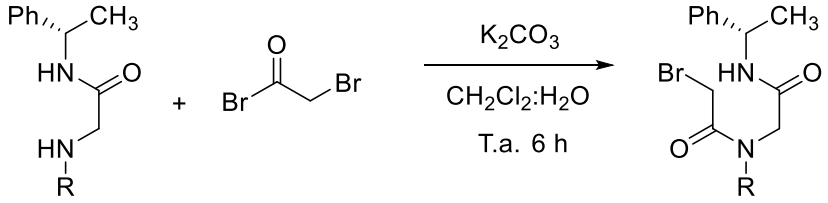
Rendimiento: 62 %. Líquido viscoso amarillo ámbar. IR: 3289, 3027, 2971, 1648, 1517, 1493, 1450 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$ = -18.9 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (d, *J* = 1.3, 6.9 Hz, 3H), 3.33 (*AB*, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 5.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.40 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 22.1, 48.1, 52.0, 54.0, 125.9 – 128.8 (m), 139.3, 143.3, 170.4.

(*S*)-2-((4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-feniletil)acetamida **3b.**



Rendimiento: 45 %. Líquido viscoso blanquecino claro. IR: 3299, 2931, 2834, 1648, 1510, 1243, 1031 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -17.6 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 3.20 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.72 (*AB*, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 – 7.32 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 22.0, 48.1, 51.9, 53.4, 55.3, 114.0, 125.7 – 129.7 (m), 131.5, 143.3, 158.9, 170.5.

5.3 Método 1: Condensación de aminoamidas (**3a-b**).



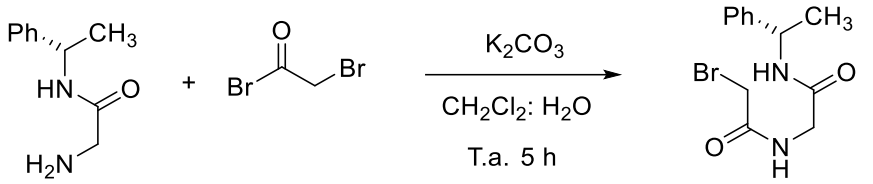
3a-b

a, R = Bn
b, R = PMB

La condensación entre las aminoamidas **(3a-b)** con bromuro de bromoacetilo se inicia con la adición del compuesto correspondiente **(3a-b)** (0.4 g, 1.03 mmol) y 10 mL de CH_2Cl_2 a un matraz de bola de 25 mL; inmediatamente después se agregó

el K_2CO_3 (0.41 g, 2.96 mmol) disuelto en 3 mL de agua y se dejó en agitación durante 5 minutos. Luego se adicionaron los 0.14 mL de bromuro de bromoacetilo (0.33 g, 1.63 mmol) en disolución con 10 mL de CH_2Cl_2 dejando la mezcla de reacción en agitación durante 6 horas a temperatura ambiente monitoreando a través de cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 4:6). Para finalizar se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Los compuestos se purificaron mediante columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria, obteniendo los productos **(4a-b)** en rendimientos del 62-87 %.

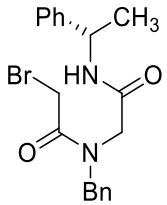
5.4 Método 2. Reacción de condensación de la aminoamida **8** con bromuro de bromoacetilo.



8 **9**

Para obtener la (*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **9** se realizó una condensación entre la aminoamida **8** con bromuro de bromoacetilo. La reacción se inició colocando la materia prima **8** (0.028 g, 0.15 mmol) diluida en 10 mL de CH_2Cl_2 en un matraz de bola de 25 mL; después se agregó K_2CO_3 (0.04 g, 0.28 mmol) en solución con 3 mL de agua y se dejó en agitación durante 5 minutos. Al transcurrir el tiempo se adicionaron 0.01 mL de bromuro de bromoacetilo (0.037 g, 0.18 mmol) diluidos en 10 mL de CH_2Cl_2; una vez lista la mezcla, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas monitoreando mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 6:4). Se detuvo la reacción y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Finalmente el compuesto se purificó mediante columna cromatográfica usando gel de sílice como fase estacionaria obteniendo el producto **9** en un rendimiento del 87 %.

(*S*)-*N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4a.**

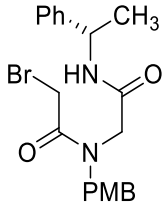


4a

Rendimiento: 62 %. Líquido viscoso amarillo. IR: 3389, 2938, 1725, 1645, 1496, 1453 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -11.3 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39

(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.84 (*AB*, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.98 (q, *J* = 5.5, 6.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.32 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2, 25.7, 49.0, 50.4, 53.2, 125.9 – 130.0 (m), 134.9, 143.0, 167.0, 168.3.

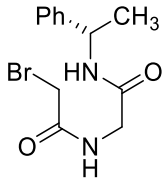
(*S*)-2-bromo-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **4b.**



4b

Rendimiento: 87 %. Líquido viscoso amarillo claro. IR: 2923, 1641, 1511, 1449, 1243 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -14.4 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H:(500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (d, *J* = 2.0, 7.0 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 3.71 (*AB*, *J* = 10.3 Hz, 3H), 3.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.96 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 – 7.29 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2, 25.7, 49.0, 52.8, 55.3, 114.5, 125.7 – 129.0 (m), 129.9, 143.0, 159.5, 167.1, 168.1.

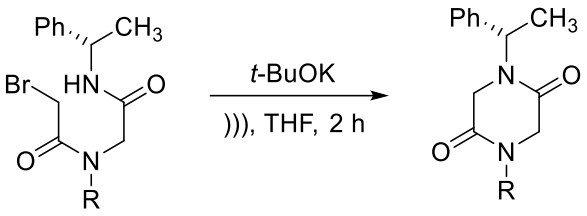
(*S*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((1-feniletil)amino)etil)acetamida **9.**



9

Rendimiento: 87 %. Líquido viscoso blanquecino. RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.59 (*AB*, 2H), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.32 (m, 5H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.8, 25.0, 48.7, 63.8, 125.9 – 129.0 (m), 142.4, 165.2, 165.6.

5.5 Reacción intramolecular para síntesis de análogos de 2,5-dicetopiperazinonas (**5a-b**).

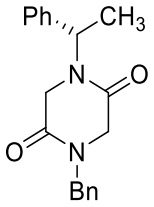


4a-b

a, R = Bn
b, R = PMB

Para iniciar la reacción se colocó el *t*-BuOK (0.12 g, 1.06 mmol) con 10 mL de disolvente (THF seco) en un matraz redondo de 50 mL; esta mezcla se dejó en ultrasonido por 5 min. Luego se agregó la materia prima **(4a-b)** (0.28 g, 0.72 mmol) en otro matraz y se disolvio (agitando vigorosamente) con 15 mL de THF seco; una vez disuelta se trasvasó con una jeringa poco a poco al matraz que contenía la base, se dejó en ultrasonido durante 2 h y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 1:1). Para terminar la reacción se realizaron extracciones (3 x 15 mL) con AcOEt, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida en el rotavapor obteniendo los análogos de la 2,5-dicetopiperazinona **(5a-b)** en rendimientos del 95-99 %.

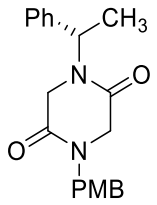
(*S*)-1-bencil-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5a.**



5a

Rendimiento: 95 %. Sólido blanco-anaranjado. Punto de fusión: 116-120 °C. IR: 3029, 2923, 1652, 1642, 1453 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -108.3 (*c*:1.0, CH_2Cl_2):. RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.48 (*AB*, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.82 (*AB*, 2H), 4.44 – 4.55 (m, 2H), 5.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.30 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 15.0, 44.3, 49.2, 49.5, 50.2, 127.1 – 129.1 (m), 135.0, 138.1, 163.2, 163.8.

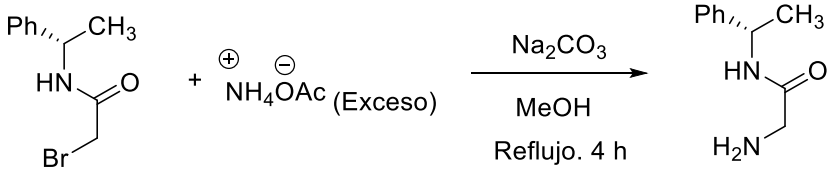
(*S*)-1-(4-metoxibencil)-4-(1-feniletil)piperazina-2,5-diona **5b.**



5b

Rendimiento: 99 %. Sólido blanco. Punto de fusión: 76-80 °C. IR: 2920, 1645, 1510,1242 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -82.0 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (s, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (*AB*, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.43 – 4.56 (m, 2H), 5.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.84 – 6.89 (m, 2H), 7.16 – 7.39 (m, 10H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 15.0, 44.4, 48.7, 49.3, 50.1, 55.3, 114.3, 126.5 – 130.5 (m), 138.2, 159.5, 163.2, 163.6.

5.6 Síntesis de la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8**.

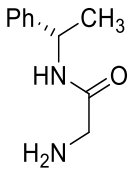


2 **8**

Para sintetizar la (*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8** se realizó una sustitución del bromo por una amina a partir de la bromoamida **2** y el $NH^{+-}OAc$. La síntesis se inició disolviendo la materia prima **2** (0.2 g, 0.86 mmol) en 5 mL de MeOH, luego se agregó el Na_2CO_3 (0.18 g, 1.69 mmol) y finalmente el $NH^{+-}OAc$ (0.1 g, 1.29 mmol) disuelto en 10 mL de MeOH; una vez lista la mezcla, se lleva a temperatura de reflujo durante 4 h. Para favorecer la reacción se agregó dos veces más $NH^{+-}OAc$ (0.1 g, 1.29 mmol) en cada ocasión, realizando este proceso cada hora para completar el consumo de ambos reactivos.

La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (Hex: AcOEt 6:4), la reacción se termino llevándola a temperatura ambiente y filtrando con celita. Finalmente se evaporó el disolvente bajo presión reducida en el rotavapor obteniendo el producto **8** en un rendimiento del 41 %.

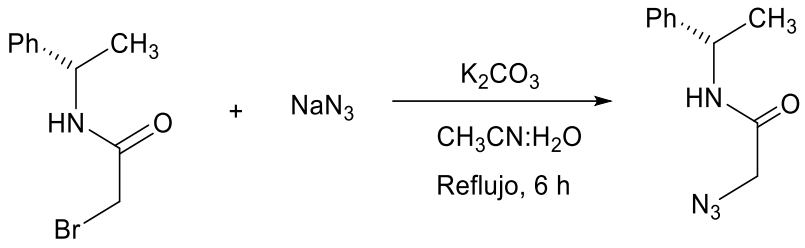
(*S*)-2-amino-*N*-(1-feniletil)acetamida **8.**



8

Rendimiento: 41 %. Líquido transparente. RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.87 – 3.97 (m, 2H), 5.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.28 (m, 5H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.9, 48.4, 62.0, 124.7 –130.4 (m), 142.8, 171.1.

5.7 Síntesis de la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7**.



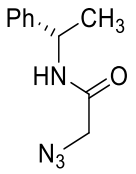
2 **7**

74 %

Para la síntesis de la (*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7** se diluyó la bromoamida **2** (0.2 g, 0.86 mmol) con 5 mL de CH_3CN y se colocó en un matraz de bola de 25 mL, luego se agregó el azida de sodio (0.28 g, 4.3 mmol) disuelta en 10 mL de CH_3CN, una vez lista la mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante 6 h, monitoreando la reacción mediante cromatografía en capa fina (Hex:AcOEt 1:1).

Para terminar la reacción se realizaron extracciones (3 x 15 mL) con AcOEt, posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Al final se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria obteniendo el producto **7** en un rendimiento del 74 %.

(*S*)-2-azido-*N*-(1-feniletil)acetamida **7**.



7

Rendimiento: 74 %. Líquido anaranjado. IR: 3282, 2975, 2928, 2100, 1651, 1546, 1249 cm^{-1}. $[\alpha]_D^{20}$: -56.4 (*c*:1.0, CH_2Cl_2). RMN-^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (d, *J* = 2.4, 7.0 Hz, 3H), 3.89 (*AB*, 2H), 5.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.46 – 6.54 (m, 1H), 7.18 – 7.32 (m, 5H). RMN-^{13}C: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 48.8, 52.6, 124.9 – 129.3 (m), 142.4, 165.6.