



Centro de Investigaciones Químicas

Síntesis de β -lactamas

Francisco José Palacios Can; Jaime Escalante García*

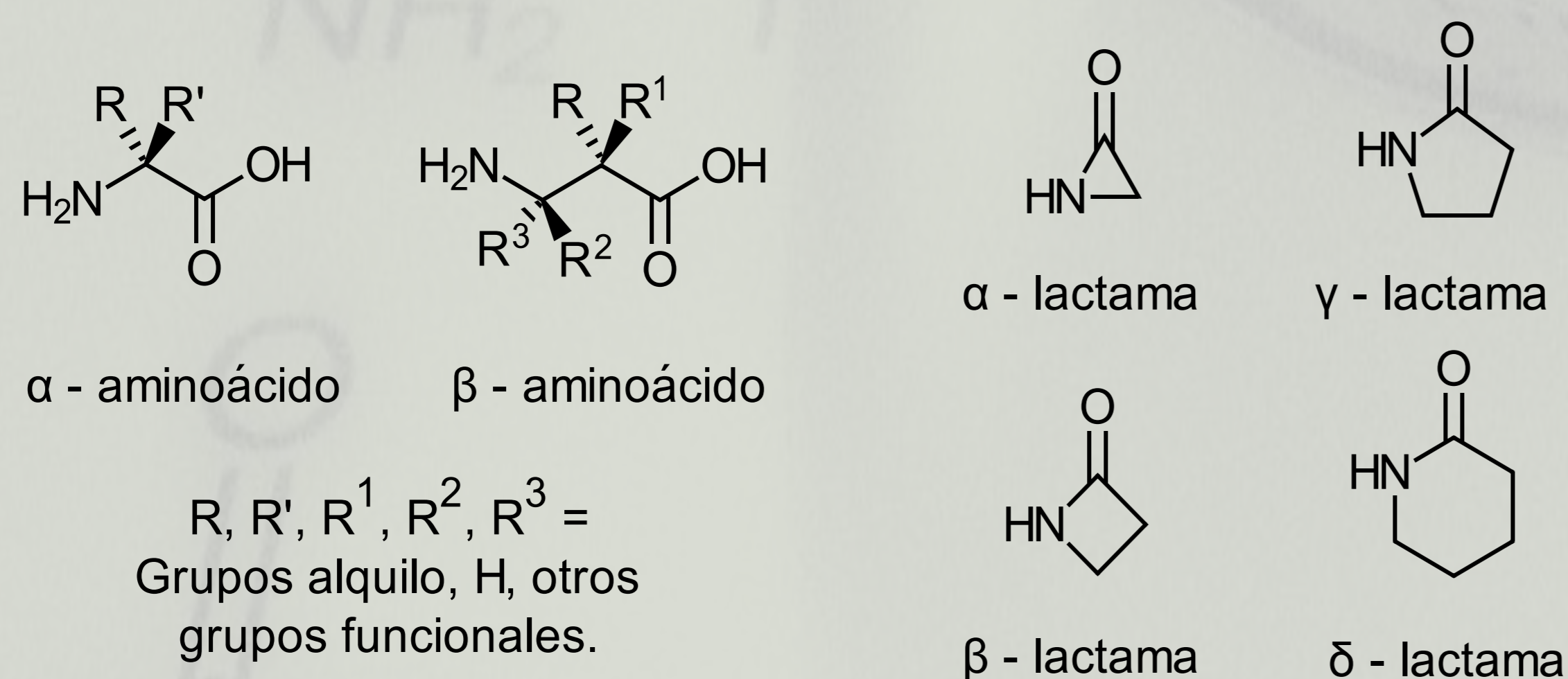
Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) – Facultad de Ciencias.

*Prof. Investigador

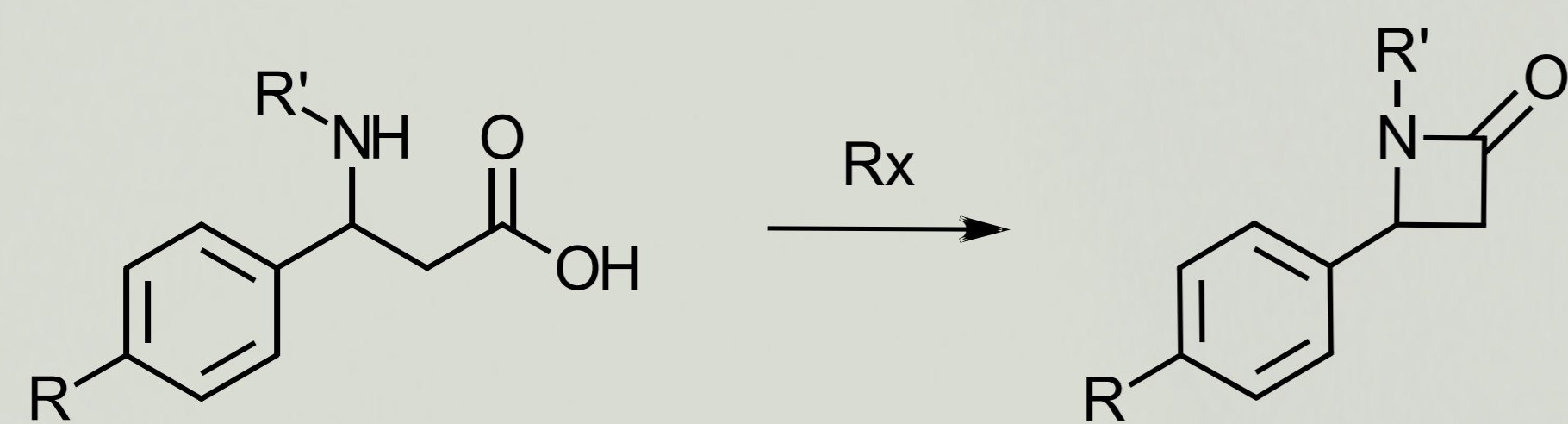
Facultad de Ciencias

Introducción:

La síntesis de aminoácidos ha tenido especial atención en los últimos años, debido a que se ha demostrado las diversas aplicaciones que presentan estos compuestos, que van desde su manejo como medicamentos por su actividad farmacológica, hasta su uso como precursores en la formación de moléculas más complejas como lo son péptidos lactamas. Las lactamas, en especial las conocidas como β -lactamas, son compuestos heterocíclicos de gran relevancia pues se ha observado las propiedades farmacológicas que poseen (e.g.s: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, además de ser objeto de estudio en áreas de la síntesis orgánica.

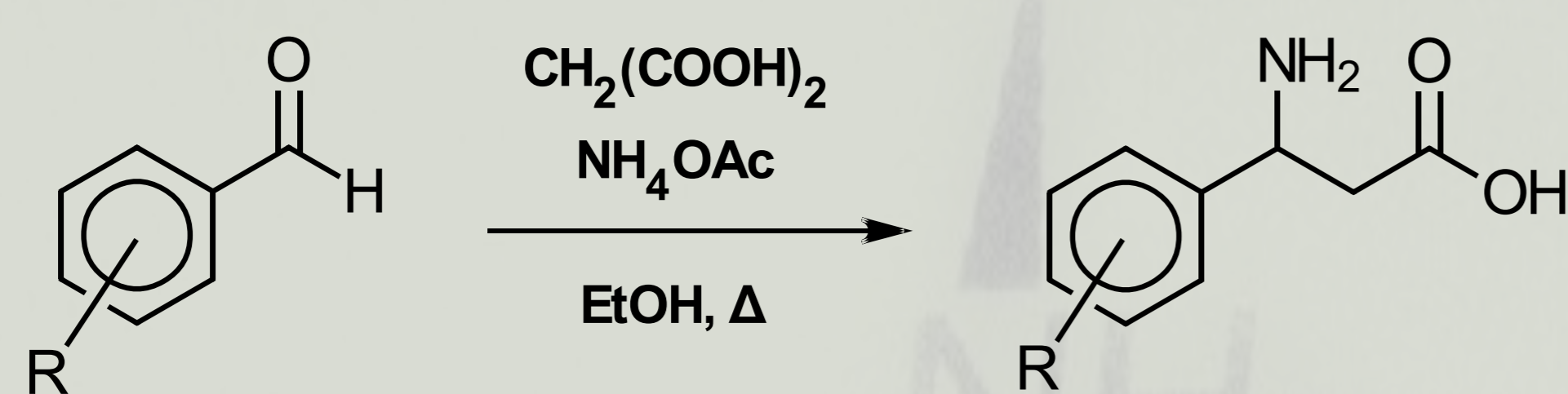


En este proyecto, se llevó a cabo la síntesis de algunos derivados de β -lactamas a través de la formación de los ácidos 3-amino-3-arylpropiónicos *para-sustituídos* correspondientes, teniendo especial atención en los efectos de tipo electrónico que se presentan en las reacciones de síntesis al tener grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático.



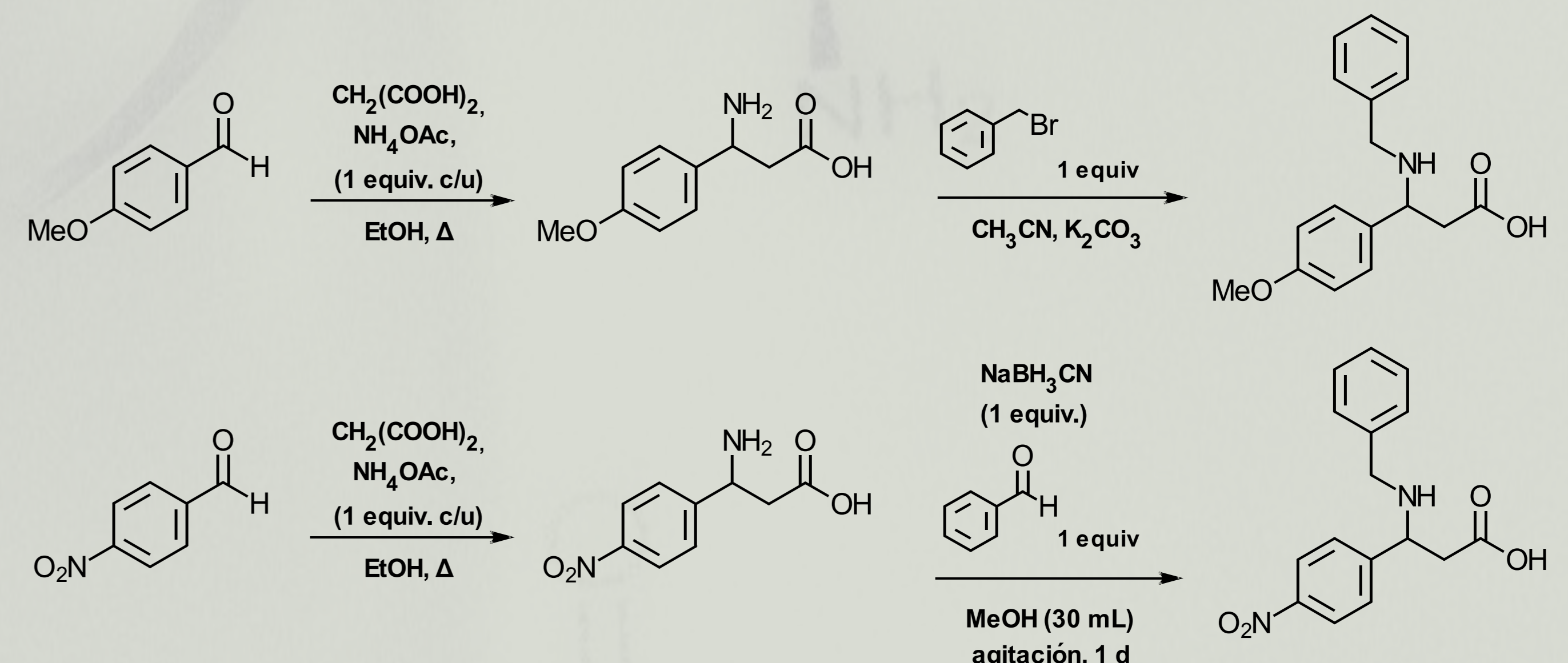
Antecedentes:

Numerosas publicaciones se han escrito acerca de la síntesis de derivados de aminoácidos, siendo la mayoría de pasos muy extensos [1, 2]. Tan y Weaver [3] reportaron en 2002 la síntesis de ácidos 3-amino-3-arylpropiónicos en lo que se conocen como "*one-pot synthesis*", usando como reactivos al ácido malónico, benzaldehído con diferentes grupos funcionales en posiciones -orto-, -meta- y -para-, más acetato de amonio.

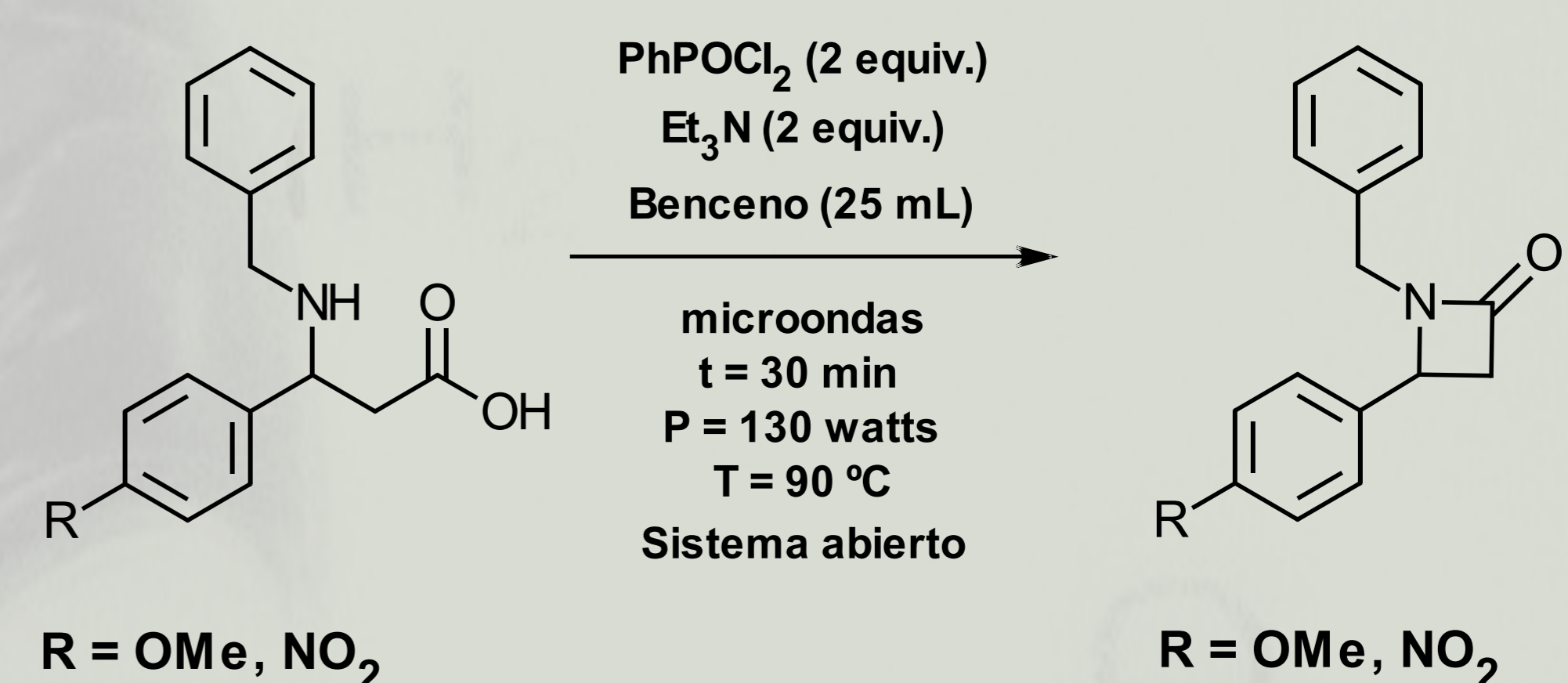


Metodología:

1. Se llevó a cabo la síntesis de ácidos 3-amino-3-(*p*-metoxifeni)propiónico y 3-amino-3-(*p*-nitrofeni)propiónico, a los cuales se les hizo reaccionar con bencilamina y benzaldehído (respectivamente), para dar lugar al producto monobencilado, según el siguiente esquema:

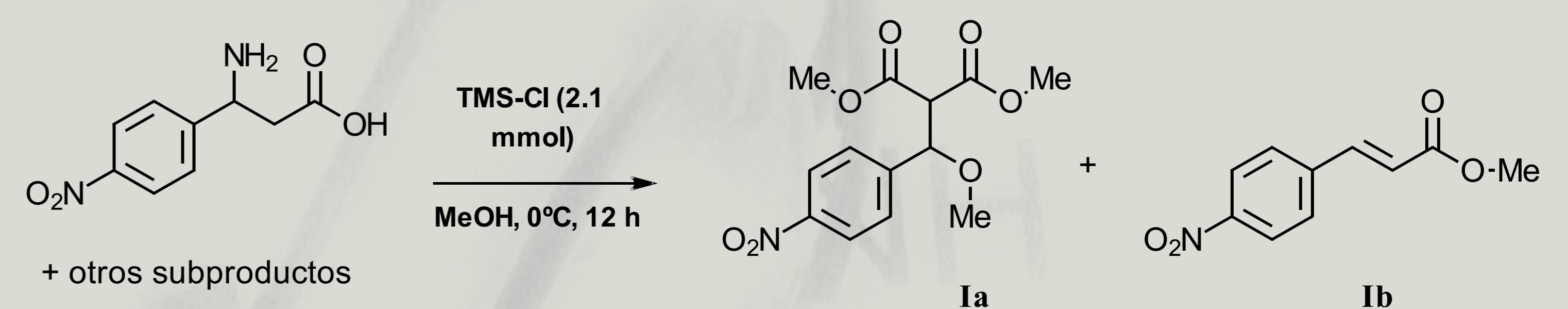


2. Los aminoácidos monobencilados (formalmente ácidos 3-bencilamino-3-arylpropiónicos) sintetizados, se hicieron reaccionar con dicloruro de fenilfosfónico y trietilamina para dar lugar a las β -lactamas correspondientes:



Resultados:

Se obtuvieron las β -lactamas correspondientes, con rendimientos del 63% para el compuesto con grupo metoxi, y del 30% para el compuesto con el grupo nitro. Además, dado que la solubilidad del aminoácido con grupo nitro, sólo se puede en MeOH, se llevó a cabo la esterificación para su mejor manipulación. Sin embargo, se observó la formación de otras sustancias durante la síntesis del aminoéster con grupo nitro, según el esquema:



Discusión:

En la síntesis del ácido 3-amino-3-(*p*-metoxifeni)propiónico y de la β -lactama correspondiente, se obtuvieron buenos rendimientos respecto a los que se presentaron en la síntesis del ácido 3-amino-3-(*p*-nitrofeni)propiónico y su β -lactama. Esto se puede deber a la influencia que tiene el grupo funcional (metoxi y nitro) sobre la reactividad del compuesto en cuestión.

Conclusiones:

- Se llevó a cabo la síntesis de β -lactamas a partir de ácidos 3-amino-3-arylpropiónicos *para-sustituídos* con grupos metoxi y nitro.
- Se obtuvo en mayor cantidad la β -lactama y del aminoácido con grupo metoxi en relación con la que posee el grupo nitro, debido posiblemente a la naturaleza electrodonadora del grupo -OMe y electroattractora del grupo -NO₂. Estos efectos electrónicos podrían darse también con otros sustituyentes de la misma naturaleza que con los ya sintetizados.
- En las reacciones de bencilación de los aminoácidos correspondientes, se observó que la formación del producto dibencilado ocurre en mayor proporción que la monobencilación, para ambos casos con grupos metoxi y nitro, e incluso, la formación de la amida podría plantearse como tercer producto.

Referencias:

- Tan, C. Y. K., & Weaver, D. F. (2002). A one-pot synthesis of 3-amino-3-arylpropionic acids. *Tetrahedron*, 58(37), 7449–7461. doi:10.1016/S0040-4020(02)00824-4
- Cardillo, G., & Tomasini, C. (1996). Asymmetric synthesis of beta-amino acids and alpha-substituted beta-amino acids. *Chemical Society Reviews*, 25(2), 117. doi:10.1039/cs9962500117
- Boesch, H., Cesco-Cancian, S., Hecker, L. R., Hoekstra, W. J., Justus, M., Maryanoff, C. A., ... Walker, D. G. (2001). An Expedient Method for Resolution of 3-Amino-3-(3'-pyridyl)propionic Acid and Related Compounds. *Organic Process Research & Development*, 5(1), 23–27. doi:10.1021/op990192m

Agradecimientos especiales a Ismael Cardoso Sánchez, por la ayuda en la síntesis de algunos componentes fundamentales del proyecto.