

## Investigación

# Síntesis y caracterización espectroscópica de N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos

Hiram I. Beltrán, Arturo Abreu, Luis S. Zamudio-Rivera, Teresa Mancilla, Rosa Santillán y Norberto Farfán\*

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apdo. Postal 14-740, México 07000, D.F.

Recibido el 2 de mayo del 2001; aceptado el 9 de octubre del 2001

Artículo dedicado al Dr. Fernando Walls Armijo, por su 70 aniversario

**Resumen.** Se sintetizaron diez N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos, con rendimientos entre el 70 y el 94 % y los compuestos se caracterizaron por medio de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , usando también técnicas en 2D, IR, espectrometría de masas y análisis elemental. Adicionalmente la estructura de **6a** se estableció por difracción de rayos-X.

**Palabras clave:** Aminoácidos, RMN, difracción de rayos X.

**Abstract.** Ten N-(2-hydroxybenzyl)- $\alpha$ -aminoacids were prepared in yields between 70 and 94 % and characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  and 2D NMR, IR, mass spectra and elemental analyses. The structure of **6a** was further established by X-ray analysis.

**Keywords:** Aminoacids, NMR, X-ray diffraction.

## Introducción

Los compuestos del tipo N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácido han sido utilizados como agentes quelantes de boro [1] así como de metales de transición como cobre [2-4], zinc [2], cobalto [2], níquel [2], manganeso [5] y tecnecio [6].

Las rutas de síntesis descritas en la literatura para estos derivados involucran reducciones catalíticas [2], reacciones tipo Mannich [5-7], así como la formación de bases de Schiff de las sales de sodio y potasio de los aminoácidos [3,8], seguido de reducción.

En este trabajo se describe la caracterización espectroscópica de los N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos **6a-6j**, los cuales se prepararon por reacción de los ésteres metílicos **2a-2j** con salicilaldehído **3** para obtener las iminas correspondientes **4a-4j**, seguido de la reducción e hidrólisis del éster. Este procedimiento se realizó sin aislar los intermediarios y permitió obtener rendimientos superiores a los descritos en la literatura [1-8].

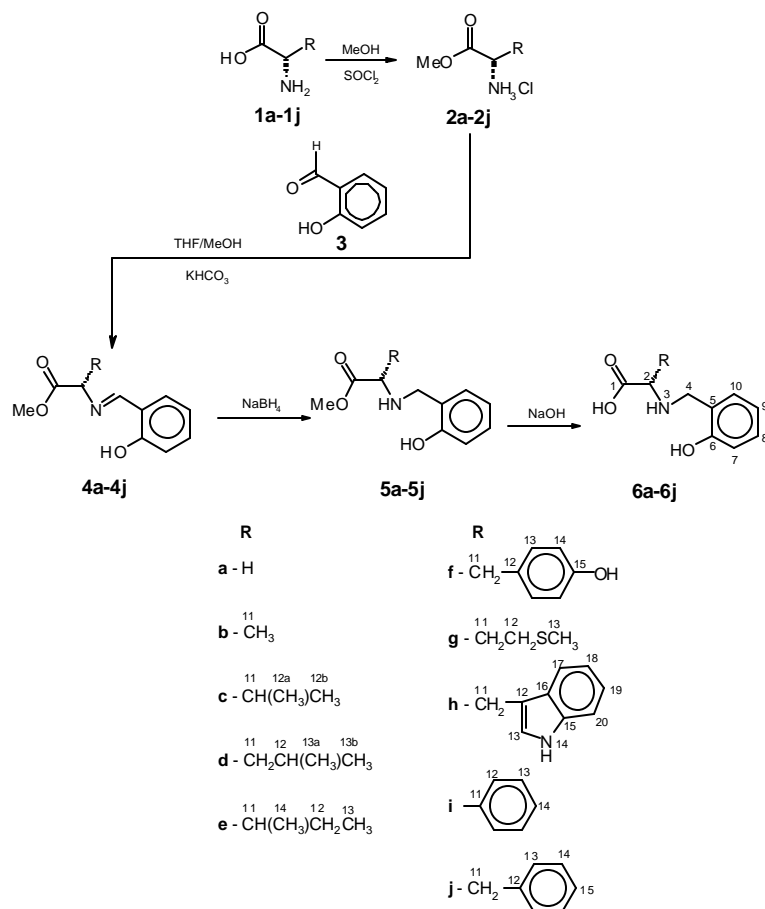
Debido a nuestro interés en la síntesis de compuestos de coordinación de boro y estaño con potencial actividad biológica, resultó interesante preparar una serie de N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos mediante un método fácil y eficiente, así

como realizar su estudio espectroscópico sistemático, el cual podría ser de utilidad en la asignación de compuestos relacionados.

## Resultados y discusión

Los N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos (**6a-6j**) preparados son: ácido (2-hidroxibencilamino)acético (**6a**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)propiónico (**6b**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilbutírico (**6c**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilpentanóico (**6d**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilpentanóico (**6e**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(4-hidroxifenil)propiónico (**6f**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilsulfanilbutírico (**6g**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(1*H*-indol-3-il)propiónico (**6h**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)fenilacético (**6i**) y ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-fenilpropiónico (**6j**), los cuales se obtuvieron mediante la ruta de síntesis que se describe en el esquema 1.

Debido a la naturaleza de ion dipolar, los aminoácidos no reaccionan en condiciones neutras para producir las bases de Schiff [9], por lo que fue necesario llevar a cabo la protección



**Esquema 1.** Ruta de síntesis para la obtención de N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos **6a-6j**.

del grupo carboxílico usando cloruro de tionilo en metanol durante 12 horas, obteniéndose los clorhidratos correspondientes (**2a-2j**). La reacción de condensación con el salicilaldehído (**3**) se realizó empleando dos equivalentes de bicarbonato de potasio para liberar el clorhidrato a reflujo durante 4 horas en metanol/THF obteniéndose las bases de Schiff correspondientes (**4a-4j**). La reducción del fragmento imínico con borohidruro de sodio [10] condujo a los ésteres **5a-5j**, los cuales fueron hidrolizados usando hidróxido de sodio a reflujo durante dos horas seguido de neutralización con ácido clorhídrico hasta un pH de 7 para obtener los N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos (**6a-6j**) por precipitación.

Todos los N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos **6a-6j** fueron identificados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D, y  $^{15}\text{N}$  NMR, espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y análisis elemental.

Los rendimientos obtenidos en este trabajo sin el aislamiento de los intermediarios resultaron ser superiores a los descritos en la literatura, los cuales se indican entre paréntesis: **6a**, 70 (69) % [1, 3a, 4, 5, 6, 7], **6b**, 70 (56) % [2, 3, 4, 8], **6c**, 94 (75-80) % [8], **6d**, 78 (57) % [3a], **6e**, 78 (56) % [3a], **6f**, 82 (75-80) % [4], **6g**, 91 (75-80) % [8], **6h**, 87 %, **6i**, 80 (56) % [8] y por último **6j**, 83 (75) % [3a, 4, 8].

Debido a la insolubilidad de los derivados **6a-6j**, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  NMR, se determinaron usando los correspondientes clorhidratos en DMSO- $d_6$ .

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de todos los N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -aminoácidos muestra (Tabla 1) un sistema AB para los hidrógenos diastereotópicos de la posición 4, a excepción del derivado de la glicina (**6a**) donde los hidrógenos son equivalentes. Adicionalmente para **6a** fue necesario realizar un experimento COLOC para asignar inequívocamente las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 2 y 4, el cual mostró que la señal de 3.76 ppm correlaciona con la señal del carboxilo en 167.9 ppm. Todos los compuestos mostraron un patrón de acoplamiento ABCD para los protones del anillo aromático del grupo bencilo.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan las señales de los grupos carboxilo en el intervalo de 167.9 a 171.5 ppm. El efecto del sustituyente  $\alpha$  al nitrógeno [11] en toda la serie ( $\Delta\delta$  10 ppm) se obtuvo por comparación con el derivado de la glicina (**6a**), en el cual éste carbono presenta un desplazamiento químico de 46.3 ppm, mientras que el carbono en la posición 4 mantiene un desplazamiento químico casi constante, entre 43.8 y 45.2 ppm (Tabla 2).

La desprotección tanto en RMN de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  de las posiciones 2 y 4 para los compuestos **6a-6j** es característica del efecto  $\alpha$  en carbono y del efecto  $\beta$  en hidrógeno con respecto al nitrógeno. La asignación de las señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se realizó mediante experimentos HETCOR J( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ), los carbonos cuaternarios de las posiciones 1, 5 y 6, así como también otros carbonos cuaternarios presentes en el fragmento del aminoácido se asignaron usando experimentos de correlación a larga distancia [COLOC  $^2\text{J}(^{13}\text{C}$ - $^1\text{H})$ ].

Los desplazamientos químicos de RMN de  $^{15}\text{N}$  (Tabla 2) están de acuerdo con los descritos para sales de amonio [11] y se encuentran en el intervalo de -336.1 a -325.6 ppm, característico de este tipo de nitrógeno.

Las bandas de los grupos carboxílicos de los compuestos **6a-6j** se encuentran en el intervalo de 1638 a 1566  $\text{cm}^{-1}$  y reflejan la naturaleza zwitteriónica de estas moléculas.

El patrón de fragmentación de estos compuestos se caracteriza primeramente por la descarboxilación, la posterior pérdida del sustituyente R, seguido de la pérdida de un fragmento aziridínico y finalmente se observa el ion fragmento hidroxitropililo ( $m/z = 107$ ), que en la mayoría de los casos corresponde al pico base.

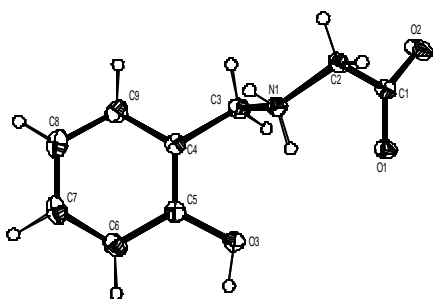
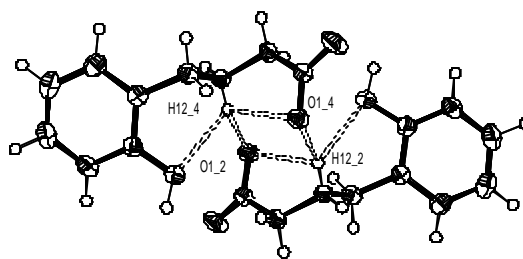
Las rotaciones ópticas para los compuestos **6b-6i** se obtuvieron en una solución de ácido clorhídrico 3N, solo se encontró en la literatura la rotación referente al compuesto **6b**, [2, 3b] tanto en agua como en hidróxido de sodio.

Tabla 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) para los compuestos **6a-j**.

Compuesto	H-2	H-3a	H-3b	H-4a	H-4b	H-7	H-8	H-9	H-10
<b>6a</b>	3.76 s 2H	9.39 s 1H	9.39 s 1H	4.12 s 1H	4.12 s 1H	7.03 d, $J_o = 7.9$ 1H	7.20 dd, $J_o = 7.9, 7.4$ 1H	6.80 dd, $J_o = 7.9, 7.4$ 1H	7.37 d, $J_o = 7.4$ 1H
<b>6b</b>	3.89 c, $J=7.1$ 1H	9.71 sa 1H	9.20 sa 1H	4.11 s 1H	4.11 s 1H	7.04 d, $J_o = 7.9$ 1H	7.19 dd, $J_o = 7.9, 7.3$ 1H	6.80 dd, $J_o = 7.9, 7.3$ 1H	7.44 d, $J_o = 7.3$ 1H
<b>6c</b>	3.59 sa 1H	9.44 sa 1H	9.16 sa 1H	4.14 $J_{AB} = 13.0$ 1H	4.08 $J_{AB} = 13.0$ 1H	7.0 d, $J_o = 7.7$ 1H	7.20 ddd, $J_o = 7.7,$ 7.3, $J_m = 1.0$ , 1H	6.80 dd, $J_o = 7.7, 7.3$ 1H	7.46 dd, $J_o = 7.3,$ $J_m = 1.0$ , 1H
<b>6d</b>	3.74 sa 1H	9.65 sa 1H	9.32 sa 1H	4.161 $J_{AB} = 14.0$ H	4.11 $J_{AB} = 14.0$ 1H	7.05 d, $J_o = 7.8$ 1H	7.23 ddd, $J_o = 7.8,$ 7.5, $J_m = 1.2$ , 1H	6.83 dd, $J_o = 7.8, 7.5$ 1H	7.49 dd, $J_o = 7.5,$ $J_m = 1.2$ , 1H
<b>6e</b>	3.69 sa 1H	9.49 sa 1H	9.19 sa 1H	4.15 $J_{AB} = 13.8$ 1H	4.10 $J_{AB} = 13.8$ 1H	7.00 d, $J_o = 7.7$ 1H	7.21 td, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.4$ , 1H	6.81 t, $J_o = 7.7$ 1H	7.47 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.4$ , 1H
<b>6f</b>	3.93 sa 1H	9.79 sa 1H	9.23 sa 1H	4.11 sa 1H	4.11 sa 1H	7.01 d, $J_o = 8.5$ 7.5, $J_m = 1.4$ , 1H	7.22 ddd, $J_o = 8.5,$ 1H	6.81 dd, $J_o = 8.5, 7.5$ 1H	7.43 dd, $J_o = 7.5,$ $J_m = 1.4$ , 1H
<b>6g</b>	3.92 t, $J=5.8$ 1H	9.58 sa 1H	9.58 sa 1H	4.17 $J_{AB} = 13.2$ 1H	4.12 $J_{AB} = 13.2$ 1H	7.02 d, $J_o = 7.8$ 1H	7.23 ddd, $J_o = 7.8,$ 7.4, $J_m = 1.0$ , 1H	6.83 dd, $J_o = 7.8, 7.4$ 1H	7.47 dd, $J_o = 7.4,$ $J_m = 1.0$ , 1H
<b>6h</b>	4.01 sa 1H	9.77 sa 1H	9.23 sa 1H	4.14 sa 1H	4.14 sa 1H	7.07-6.82 m 1H	7.53-7.23 m 1H	7.07-6.82 m 1H	7.53-7.23 m 1H
<b>6i</b>	5.00 sa 1H	9.96 sa 1H	9.86 sa 1H	4.00 sa 1H	4.00 sa 1H	6.98 d, $J_o = 8.1$ 7.3, $J_m = 1.1$ , 1H	7.19 ddd, $J_o = 8.1,$ 1H	6.79 dd, $J_o = 7.7, 7.3$ 1H	7.36 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.1$ , 1H
<b>6j</b>	4.01 sa 1H	9.93 sa 1H	9.30 sa 1H	4.13 sa 1H	4.13 sa 1H	7.01 d, $J_o = 8.1$ 1H	7.22 ddd, $J_o = 8.1,$ 7.0, $J_m = 1.1$ , 1H	6.82 dd, $J_o = 7.7, 7.0$ 1H	7.44 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.1$ , 1H

**6a**: H-OH, 10.40, sa, 1H. **6b**: H-OH, 10.36, sa, 1H, H-11, 1.50, d,  $J=7.1$ , 3H. **6c**: H-OH, 10.38, sa, 1H; H-11, 2.39, dhp,  $J=12.8$ , 6.9, 1H; H-12a, 0.98, d,  $J=6.9$ , 3H; H-12b, 0.91, d,  $J=6.9$ , 3H. **6d**: H-OH, 10.80, sa, 1H; H-11, 1.84-1.69, m, 2H; H-12, 1.84-1.69, m, 1H; H-13a, 0.88, d,  $J=5.6$ , 3H; H-13b, 0.86, d,  $J=5.6$ , 3H. **6e**: H-OH, 10.37, sa, 1H; H-11, 2.16-2.09, m, 1H; H-12a, 1.50-1.36, m, 1H; H-12b, 1.34-1.22, m, 1H; H-13, 0.81, t,  $J=7.3$ , 3H; H-14, 0.90, d,  $J=6.8$ , 3H. **6f**: H-OH, 10.37, sa, 1H, H-11a; 3.25, ddt,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{AX} = 4.5$ , 1H; H-11b, 3.03, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{BX} = 8.3$ , 1H; H-13, 7.04, d,  $J_o = 8.4$ , 2H; H-14, 6.72, d,  $J_o = 8.4$ , 2H. **6g**: H-OH, 10.38, sa, 1H, H-11a; 2.68, ddt,  $J=9.2, 5.7, 3.5$ , 1H; H-11b, 2.49, ddt,  $J=9.2, 6.3, 2.9$ , 1H; H-12, 2.31-2.08, m, 2H; H-13, 2.05, s, 3H. **6h**: H-OH, 10.36, sa, 1H; H-11a, 3.48,  $J_{AB} = 13.0$ , 1H; H-11b, 3.32,  $J_{AB} = 13.0$ , 1H; H-13, 7.53-7.23, m, 1H; H-14, 11.13, sa, 1H; H-17, 7.53-7.23, m, 1H; H-18, 7.07-6.82, m, 1H; H-19, 7.53-7.23, m, 1H; H-20, 7.07-6.82, m, 1H. **6i**: H-12, 7.45-7.44, m, 2H; H-13, 7.57-7.54, m, 2H; H-15, 7.45-7.44, m, 1H. **6j**: H-OH, 10.39, sa, 1H; H-11a; 3.40, ddt,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{AX} = 4.8$ , 1H; H-11b, 3.13, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J_{BX} = 8.9$ , 1H; H-13, 7.29, d,  $J_o = 2$ , 2H; H-14, 7.25, da,  $J_o = 6.2$ , 2H; H-15, 7.23, m, 1H.

s = simple, sa = simple ancha, d = doble, da=doble ancha, t = triple, td = triple de dobles, ddd = doble de doble de dobles, c = cuádruple, ddt = doble de doble de triples, dhp = doble de heptetos, m = múltiple.

Fig. 1. Diagrama ORTEP para **6a** (elipsoides al 30 % de probabilidad).Fig. 2a. Interacciones de **6a** en la red cristalina.

**Tabla 2.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.468MHz),  $^{15}\text{N}$  (30.414MHz) p.f. y rendimientos de los compuestos **6a-j**.

Compuesto	C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	$^{15}\text{N}$ -3 <sup>a</sup>	p.f. (°C)	Rendimiento (%)
<b>6a</b>	167.9	46.3	45.1	117.8	156.4	115.6	130.6	119.1	131.8	-336.1	213-215	70
<b>6b</b>	171.5	54.9	44.2	118.7	157.1	116.4	131.1	119.8	132.5	-325.6	232-234	75
<b>6c</b>	169.7	64.0	45.2	117.9	157.3	116.3	131.4	119.9	133.1	-327.8	227-228	94
<b>6d</b>	170.4	57.1	43.8	117.6	156.4	115.6	130.5	119.0	132.0	-325.9	235(dec.)	78
<b>6e</b>	169.7	62.5	45.2	118.0	157.3	116.3	131.4	119.8	133.1	-327.5	232-234	78
<b>6f</b>	170.3	60.7	45.1	118.2	157.2	116.3	131.4	119.9	132.9	-326.6	252-253	91
<b>6g</b>	169.7	57.3	44.1	117.6	156.4	115.5	130.5	119.0	132.1	-246.6 (N-14) -329.2 (N-3)	258-260	82
<b>6h</b>	169.7	58.7	44.1	117.4	156.2	115.3	130.5	119.0	132.0	-333.1	226-227	87
<b>6i</b>	169.1	62.6	44.2	118.0	156.6	116.0	130.8	119.3	132.0	-324.5	216-218	80
<b>6j</b>	169.7	60.2	44.7	118.0	156.8	115.9	131.0	119.5	132.5	-326.0	233-235	83

**6b:** C-11, 15.5; **6c:** C-11, 29.2; C-12a, 20.1; C-12b, 17.9; **6d:** C-11, 38.0; C-12, 24.4; C-13a, 21.5; C-13b, 22.9; **6e:** C-11, 35.7; C-12, 27.0; C-13, 12.4; C-14, 15.2; **6f:** C-11, 35.0; C-12, 125.4; C-13, 131.2; C-14, 116.2; C-15, 157.5; **6g:** C-11, 28.7; C-12, 28.7; C-13, 14.4; **6h:** C-11, 25.4; C-12, 106.5; C-13, 124.8; C-15, 136.0; C-16, 126.9; C-17, 118.2; C-18, 118.5; C-19, 121.0; C-20, 111.4; N-14, -246.6; **6i:** C-11, 131.7; C-12, 129.5; C-12, 129.4; C-13, 130.2; **6j:** C-11, 35.4; C-12, 135.5; C-13, 129.0; C-14, 129.8; C-15, 127.6.

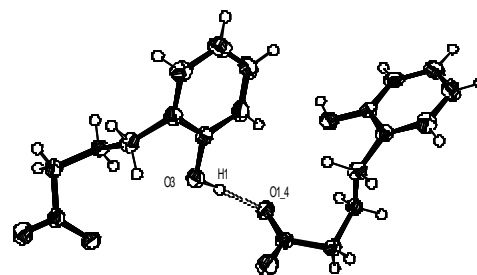
a) Los espectros se obtuvieron utilizando la secuencia de pulsos INEPT con  $|J_{\text{N-H}}| = 80\text{Hz}$ .

Para el compuesto **6a**, se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X, en la Tabla 3 se muestran los datos cristalográficos y de refinamiento [12], mientras que en la Tabla 4 se muestran las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión correspondientes para evaluar la conformación tanto del fragmento del aminoácido como del salicilideno de **6a**. La estructura del compuesto **6a** se muestra en la figura 1 y las interacciones *inter* e *intra* moleculares por puente de hidrógeno en las figuras 2a y 2b, donde los hidrógenos de toda la molécula fueron encontrados en los mapas de densidad y las interacciones tienen distancias menores a la suma de los radios de van der Waals.

La N-(2-hidroxibencil)glicina (**6a**) cristalizó en el grupo espacial  $P2_1/a$ , en un arreglo monoclinico, en el cual existen 4 moléculas por unidad asimétrica. La estructura corresponde a una especie zwitteriónica, donde las distancias entre el nitrógeno y los dos átomos de hidrógeno son N(1)-H(11) 0.93 (Å) y N(1)-H(12) 0.892 (Å) debido a que H(11) presenta tres interacciones moleculares, mientras que H(12) no tiene interacciones. Las distancias entre el C(1)-O(1) y C(1)-O(2) son de 1.254 (Å) y 1.240 (Å) respectivamente, debido a que O(2) también presenta interacción por puente de hidrógeno. El ángulo de torsión C(5)-C(4)-C(3)-N(1) entre el sustituyente bencilideno y el fragmento del aminoácido tiene un valor de  $-67.0^\circ$  que corresponde a una conformación *gauche*, al igual que para el fragmento del aminoácido C(1)-C(2)-N(1)-C(3) que presenta un ángulo de torsión de  $-63.8^\circ$ , esta conformación es debida a la interacción intramolecular entre O(1) y H(12) de 2.487 (Å), así como a la interacción presente entre el oxígeno fenólico y el hidrógeno H(12) de 2.479 (Å), ambas interacciones son estabilizantes, de acuerdo a los cálculos teóricos a nivel semi-empírico (PM3 y AM1) [13], y la diferencia energética entre la conformación donde no existen las interacciones (*anti*) y aquella donde si las hay (*gauche*) es poco menor a  $-1\text{ Kcal mol}^{-1}$ . Esta diferencia energética es pequeña, pero suficiente para que se prefieran estas interacciones de manera experimental. También existen dos interac-

**Tabla 3.** Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto **6a**.

Formula empírica	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$
Peso molecular	181.19
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1/a$
Dimensiones celda unitaria	a = 9.947(6) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 8.135(5) Å $\beta = 102.121(6)^\circ$ c = 10.8659(8) Å $\delta = 90^\circ$
Volumen	859.7(7) Å <sup>3</sup>
Z	4
r(cal.)	1.400 Mg / m <sup>3</sup>
Coef. de absorción (m)	0.106 mm <sup>-1</sup>
F(000)	384
Tamaño del cristal	0.5 × 0.3 × 0.2 mm
Intervalo de $\theta$	3.15 a 24.97°
Índices (h, k, l)	$-11 \leq h \leq 11, -9 \leq k \leq 0, 0 \leq l \leq 12$
Reflexiones colectadas / únicas	1585 / 1504 [ $R_{\text{int}} = 0.0118$ ]
Datos / restricciones / parámetros	1504 / 0 / 162
GOOF en F <sup>2</sup>	1.057
Índices finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0299, R_{2w} = 0.0792$
Índices finales (todos los datos)	$R_1 = 0.0447, R_{2w} = 0.0867$
Densidad residual	0.157 and $-0.154\text{ e.Å}^3$

**Fig. 2b.** Interacciones de **6a** en la red cristalina.

ciones intermoleculares adicionales en este compuesto, entre O(1) y H(11) de dos moléculas vecinas, con una distancia de 1.790 (Å) y entre O(1) y H(1) con una distancia de 1.716 (Å).

## Parte experimental

Los experimentos de RMN fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker AVANCE 300-DPX a temperatura ambiente empleando técnicas de 2D como HETCOR y el COLOC. Los compuestos **6a-6j** se identificaron como clorhidratos para incrementar su solubilidad en dimetilsulfóxido. Todos los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se encuentran descritos en [ppm] y relativos al TMS, para los desplazamientos de  $^{15}\text{N}$  la referencia fue el  $\text{MeNO}_2$  como líquido neto, todas las muestras fueron determinadas en  $\text{DMSO}-d_6$  como disolvente. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Hewlett Packard 5994-A, los espectros de infrarrojo fueron determinados en pastillas de KBr en un equipo Perkin Elmer 16F PC FT-IR. Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos en un equipo Gallenkamp MFB 595 y no fueron corregidos, la estructura de rayos-X fue obtenida en un difractorómetro Enraf Nonius-CAD4. Los reactivos fueron adquiridos de la compañía Aldrich Co.

**Procedimiento general.** Síntesis del ácido (2-hidroxibencilamino)acético (**6a**). Se pesó 1 g (13.33 mmol) de glicina (**1a**) y se vertió a un matraz que contenía 50 mL de metanol, en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionaron 0.97 mL (13.33 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se eliminó el metanol, posteriormente se agregaron 1.63 g (13.33 mmol) de salicilaldehído y 1.2 g (20 mmol) de bicarbonato de potasio junto con 50 mL de una mezcla 1:1 metanol/THF, la reacción se mantuvo bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se adicionaron 1.52 g (40 mmol) de borohidruro de sodio manteniendo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  durante una hora seguido de 3.94 mL (40 mmol) de ácido clorhídrico. Los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un polvo blanco que se saponificó con 20 mL de una solución 3M de hidróxido de sodio bajo reflujo durante dos horas, seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar un pH de 7, el aminoácido libre resultó insoluble en disolventes orgánicos comunes, por lo que fue sencilla la separación de la mezcla de reacción.

Los otros nueve compuestos (**6b-6j**) se prepararon empleando las relaciones estequiométricas descritas en el procedimiento general.

**Ácido (2-hidroxibencilamino) acético (6a).** Sólido blanco, rend. 70 %, p.f. 213-215  $^\circ\text{C}$ ; IR (v) (KBr); 3470-3425 (NH), 3445-3200 (OH), 3040 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2878 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1622-1570 ( $\text{COO}^-$ ), 1410 ( $\text{CH}_2$ ), 766 (*o*-sust),  $\delta$ , 1502 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM, *m/z* (%), [ $\text{M}^+$ , 181 (32)], 136 (36), 134 (4), 122 (44), 108 (9), 107 (100), 79 (16), 78 (32), 77 (35), 63 (5), 53 (7), 52 (12), 51 (17), 50 (17), 50 (8), 42 (9), 39 (15), 30 (38), 28 (16); análisis

**Tabla 4.** Longitudes de enlace [Å], ángulos de enlace [ $^\circ$ ] y ángulos de torsión [ $^\circ$ ] del fragmento del aminoácido y conformación con el salicilideno en **6a**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [ $^\circ$ ]	
O(1)-C(1)	1.2587(17)	C(2)-N(1)-C(3)	113.52(11)
O(2)-C(1)	1.2339(18)	O(3)-C(5)-C(6)	123.24(13)
O(3)-C(5)	1.3554(17)	O(3)-C(5)-C(4)	116.80(13)
N(1)-C(2)	1.4873(19)	C(6)-C(5)-C(4)	119.92(13)
N(1)-C(3)	1.4937(18)	C(9)-C(4)-C(5)	119.02(13)
C(5)-C(6)	1.388(2)	C(9)-C(4)-C(3)	121.13(13)
C(5)-C(4)	1.398(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119.83(13)
C(4)-C(9)	1.385(2)	O(2)-C(1)-O(1)	125.94(13)
C(4)-C(3)	1.500(2)	O(2)-C(1)-C(2)	117.50(12)
C(1)-C(2)	1.520(2)	O(1)-C(1)-C(2)	116.56(12)
C(9)-C(8)	1.382(2)	N(1)-C(3)-C(4)	111.20(11)
C(6)-C(7)	1.384(2)	C(8)-C(9)-C(4)	121.20(15)
C(7)-C(8)	1.380(2)	N(1)-C(2)-C(1)	112.69(12)
		C(7)-C(6)-C(5)	119.75(15)
		C(8)-C(7)-C(6)	120.78(15)
		C(7)-C(8)-C(9)	119.19(15)
		Ángulos de torsión [ $^\circ$ ]	
		O(3)-C(5)-C(4)-C(9)	178.56(12)
		C(6)-C(5)-C(4)-C(9)	-3.5(2)
		O(3)-C(5)-C(4)-C(3)	-3.12(19)
		C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	174.78(13)
		C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	-172.52(12)
		C(9)-C(4)-C(3)-N(1)	111.29(15)
		C(5)-C(4)-C(3)-N(1)	-67.00(17)
		C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.8(2)
		C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.51(14)
		C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-63.67(16)
		O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	151.73(13)
		O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-28.83(17)
		O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.15(14)
		C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	3.1(2)
		C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(2)
		C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-2.9(2)
		C(4)-C(9)-C(8)-C(7)	2.4(2)

elemental, calculado, % C, 59.64, % H, 6.12, % N, 7.73, encontrado, % C, 59.32, % H, 6.11, % N, 7.86.

### Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)propiónico (6b).

Sólido blanco, rend. 75 %, p.f. 232-234  $^\circ\text{C}$ ; [ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{25} = +1.4$  ( $c=0.2$ , 3N HCl) $^{2,3b}$ ; IR v (KBr); 3450-3412 (NH), 3320-3180 (OH), 3112 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2888 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1610-1570 ( $\text{COO}^-$ ), 1460 ( $\text{CH}_2$ ), 1386 (CH), 752 (*o*-sust),  $\delta$ , 1506 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM, *m/z* (%), [ $\text{M}^+$ , 195 (19)], 151 (5), 150 (52), 122 (13), 108 (4), 107 (47), 79 (10), 78 (17), 77 (25), 52 (8), 51 (11), 44 (100), 39 (11), 28 (17), 27 (10); análisis elemental, calculado, % C, 61.53, % H, 6.71, % N, 7.17, encontrado, % C, 61.37, % H, 7.01, % N, 7.24.

### Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilbutírico (6c).

Sólido blanco, rend. 94 %, p.f. 227-228  $^\circ\text{C}$ ; [ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{25} = +1.53$  ( $c=0.2$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3460-3420 (NH), 3350-3150

(OH), 3070 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2876 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1626-1605 ( $\text{COO}^-$ ), 1462 ( $\text{CH}_2$ ), 1388 (CH), 754 (*o*-sust),  $\delta$ , 1508 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 223 (19)], 192 (11), 180 (25), 179 (7), 178 (45), 122 (8), 108 (10), 107 (100), 86 (11), 79 (15), 78 (17), 77 (33), 72 (57), 57 (5), 56 (6), 55 (14), 53 (6), 52 (7), 51 (10), 41 (12), 39 (15), 30 (11), 28 (17), 27 (13); análisis elemental, calculado, % C, 64.56, % H, 7.67, % N, 6.27, encontrado, % C, 64.28, % H, 7.57, % N, 6.35.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilpentanóico (6d).** Sólido blanco; rend. 78 %, p.f. 235 dec. °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.1$  ( $c = 0.22$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3450-3420 (NH), 3320-3100 (OH), 3068 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2870 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1630-1618 ( $\text{COO}^-$ ), 1462 ( $\text{CH}_2$ ), 1388 (CH), 754 (*o*-sust),  $\delta$ , 1508 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 237 (16)], 193 (11), 192 (79), 181 (6), 180 (5), 122 (19), 108 (11), 107 (100), 106 (6), 87 (5), 86 (85), 79 (11), 78 (14), 77 (30), 53 (6), 52 (8), 51 (10), 45 (5), 44 (13), 43 (14), 41 (16), 39 (16), 30 (52), 29 (10), 28 (21), 27 (21); análisis elemental, calculado, % C, 65.80, % H, 8.07, % N, 5.90, encontrado, % C, 65.93, % H, 7.81, % N, 5.71.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilpentanóico (6e).** Sólido blanco, rend. 78 %, p.f. 232-234 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.1$  ( $c = 0.23$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3435-3410 (NH), 3310-3016 (OH), 3062 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2880 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1638-1610 ( $\text{COO}^-$ ), 1464 ( $\text{CH}_2$ ), 1364 (CH), 756 (*o*-sust),  $\delta$ , 1498 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 237 (11)], 192 (29), 180 (19), 108 (9), 107 (100), 86 (30), 77 (19), 51 (6), 41 (8), 39 (9), 30 (14), 29 (17), 28 (12), 27 (10); análisis elemental, calculado, % C, 65.80, % H, 8.07, % N, 5.90, % O, 20.23, encontrado, % C, 65.98, % H, 7.83, % N, 5.62, % O, 20.57.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(4-hidroxifenil)propiónico (6f).** Sólido blanco, rend. 91 %, p.f. 252-253 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.57$  ( $c = 0.19$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3390-3360 (NH), 3380-3100 (OH), 3100 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2840 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1630-1606 ( $\text{COO}^-$ ), 1412 ( $\text{CH}_2$ ), 1384 (CH), 756, 824, (*o*-sust),  $\delta$ , 1515 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 287 (0.07)], 180 (9.5), 136 (5), 108 (13.7), 107 (100), 91 (6.6), 79 (6), 78 (16.7), 77 (18.7), 52 (5.6), 51 (7.1), 39 (5), 28 (6); análisis elemental, calculado, % C, 66.89, % H, 5.96, % N, 4.87, encontrado, % C, 66.62, % H, 6.04, % N, 4.95.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilsulfanilbutírico (6g).** Sólido blanco, rend. 82 %, p.f. 258-260 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.81$  ( $c = 0.33$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3430-3414 (NH), 3180-3120 (OH), 3070 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2858 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1622-1566 ( $\text{COO}^-$ ), 1436 ( $\text{CH}_2$ ), 1378 (CH), 756, (*o*-sust),  $\delta$ , 1508 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 255 (4)], 210 (18), 150 (9), 149 (9), 148 (100), 131 (10), 122 (47), 108 (12), 107 (100), 106 (12), 105 (6), 104 (43), 100 (15), 79 (19), 78 (25), 77 (44), 75 (10), 74 (14), 63 (6), 61 (57), 56 (51), 52 (13), 51 (16), 50 (9), 49 (5), 48 (5), 47 (13), 46 (10), 45 (18), 41 (12), 39 (21), 35 (9), 30 (11), 29 (13), 28 (44); análisis elemental, calculado, % C, 56.45, % H, 6.71, % N, 5.48, % S, 12.56, encontrado, % C, 56.64, % H, 6.33, % N, 5.31, % S, 12.78.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (6h).** Sólido blanco, rend. 87 %, p.f. 226-227 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.5$  ( $c = 0.24$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3430-3410 (NH), 3270-3140 (OH), 3158 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2938, 2858 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1624-1610 ( $\text{COO}^-$ ), 1460 ( $\text{CH}_2$ ), 1392 (CH), 744, (*o*-sust),  $\delta$ , 1506 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 310 (1.0)], 277 (0.5), 236 (3), 204 (6.0), 180 (1.5), 159 (3), 131 (20), 130 (100), 128 (4.5), 122 (5.0), 107 (10), 103 (11), 78 (14), 77 (18), 52 (6.0); análisis elemental, calculado, % C, 69.66, % H, 5.85, % N, 9.02, encontrado, % C, 69.43, % H, 6.09, % N, 8.91.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)fenilacético (6i).** Sólido blanco, rend. 80 %, p.f. 216-218 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.03$  ( $c = 0.08$ , 3N HCl, solución turbia); IR v (KBr); 3410-3370 (NH), 3380-3100 (OH), 3100 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2840 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1630-1610 ( $\text{COO}^-$ ), 1415 ( $\text{CH}_2$ ), 1374 (CH), 756, 824, (*o*-sust),  $\delta$ , 1515 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 257 (3.70)], 213 (9.3), 212 (61.8), 122 (2.8), 107 (20.6), 106 (100), 79 (13.0), 78 (19.6), 77 (4.3), 52 (26.0), 45 (4.5), 36 (1.0), 28 (2.36); análisis elemental, calculado, % C, 70.03, % H, 5.88, % N, 5.44, encontrado, % C, 70.42, % H, 5.63, % N, 5.52.

**Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-fenilpropiónico (6j).** Sólido blanco, rend. 83 %, p.f. 233-235 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.17$  ( $c = 0.09$ , 3N HCl); IR v (KBr); 3510-3470 (NH), 3420-3310 (OH), 2930 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2850 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1600-1610 ( $\text{COO}^-$ ), 1450 ( $\text{CH}_2$ ), 1340 (CH), 756, 860<sup>1</sup>, (*o*-sust),  $\delta$ , 1510 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%),  $[\text{M}^+$ , 271 (3.70)], 226 (3.4), 212 (0.7), 181 (8.8), 180 (99.8), 132 (4.6), 120 (67.0), 108 (9.0), 107 (100), 106 (32.0), 92 (10.3), 91 (18.6), 78 (32.3), 74 (67.2), 52 (4.3), 45 (2.0); análisis elemental, calculado, % C, 70.83, % H, 6.32, % N, 5.16, encontrado, % C, 70.56, % H, 6.27, % N, 5.19.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) el apoyo financiero y becas otorgadas a H. I. Beltrán, A. Abreu y L.S. Zamudio-Rivera. También se agradece la determinación de los espectros de masas a G. Cuellar y D. Castillo por los espectros de IR y la determinación de las rotaciones ópticas.

## Referencias

1. Neffkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 6063-6066.
2. Ritsma, J. H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1975**, *94*, 174-178.
3. a) Koh, L. L.; Ranford, J. O.; Robinson, W. T.; Svensson, J. O.; Tan, A.L.Ch.; Wu, D. *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 6466-6472; b) Ranford, J. D. Vittal, J. J., Wu, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1114-1116.
4. a) Suresham, C.A., Bhattacharya, P.K., *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 552-553; b) *J. Chem. Res. (M)*, **1998**, 2186-2196.
5. Shongwe, M.S., Mikuriya, M., Nukada, R., Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Waters, J.M., *Inorg. Chem. Acta*, **1999**, *290*, 228-236.

6. a) Wilson, J.G., *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1283-1289; b) *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 173-182; c) *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 783-789.
7. Kumar, K.; Pandey, N.D.; Mehrotra, J.K.; *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, *51*, 994-996.
8. Chantegrel, B., Deshayes, C., Faure, R., *Heterocycles*, **1993**, *36*, 12, 2811-2818.
9. Martell, A.E., *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 115-124.
10. a) Gribble, G.W.; Jasinky, M.; Pellicone, J.T. *Synthesis* **1978**, 766-768; b) Gribble, G.W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395-404.
11. Stefaniak, L.; Webb, G.A. and Witanowski, M. *Ann. Rep. NMR Spectros.* **1986**, *18*, 72-74.
12. WinGX, programa para la determinación de estructuras moleculares. Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837-838.
13. HyperChem v.5.0, Hypercube Inc. 1115 NW 4<sup>th</sup> Street Gainesville, FL 32601.