



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

54  
ZED

FACULTAD DE QUIMICA



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
SECRETARÍA DE QUIMICA

"ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DEL  
(D,L)-FENILGLICINATO DE METILO, A TRAVES  
DE LA 5-FENILHIDANTOINA."

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**Q U I M I C A**

P R E S E N T A :

**BEATRIZ VARGAS CRUZ**



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

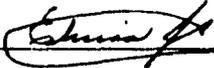
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## JURADO ASIGNADO

Presidente : Prof. Elvira Santos Santos.  
Vocal : Prof. Ernestina Cervera Flores.  
Secretario : Prof. Fernando León Cedeño.  
1er. Suplente : Prof. José Gustavo Avila Zárraga.  
2do. Suplente : Prof. Blas Flores Pérez.

Sitio donde se desarrolló el tema :  
LAB. 203, DEPg., Facultad de Química.

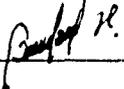
Asesor del tema :

  
DRA. ELVIRA SANTOS SANTOS

Asesor técnico del tema .

  
Q. FERNANDO LEÓN CEDEÑO

Sustentante :

  
BÉATRIZ VARGAS CRUZ

## **DEDICATORIAS**

A quienes por sus sacrificios y desvelos,  
por que sin su cariño, apoyo y paciencia  
no sería lo que soy. GRACIAS.

Con respeto y cariño a mis padres:  
Cándido Vargas y Rufina Cruz.

A mis hermanos :

Victor

Ma. de la Luz

César A.

por su cariño y estímulo por seguir adelante.

A mis primos:

Marcos Montealegre

Camilo Montealegre

Dulce Ma. Zárate

Raúl Illescas

A mis tías:

Micaela Cruz

Lourdes Hernández

Teresa Cruz

Con cariño a:

Feliciano López

Isabel Núñez

A Erick Vargas con mucho cariño.

**A mis amigos de siempre:**

**Margarita Posadas  
Cecilia Palau  
Luz Ma. Hernández  
Balbina Ojeda  
Gustavo Trujillo  
Alejandro Ahumada  
Marcia González**

**A mis amigos para siempre:**

**César Cortés  
Ana Lilia Carrasco  
Minerva Carrasco  
Juan Gómez  
Ana María Mendoza  
Marisol Reyes  
Natalia Ruíz  
Ericka Sánchez  
Luis T. Sánchez  
Gloria Tapia**

**por el apoyo recibido, porque su compañía hizo más grata mi estancia en la facultad, por su amistad y cariño Gracias.**

**Muy especialmente a :**

**Fernando León**

**Mario A. Maldonado**

**Fernando Rojas**

**Victor M. Ugalde**

**de quienes mucho he recibido desde que los conocí. Por sus consejos y apoyo y por que forman parte de mí. GRACIAS.**

**A mis compañeros del Laboratorio 203**

**Martha, Nidia, Yazmín, Enrique, Martín, y Daniel.**

**A todas esas personas que de alguna manera me han hecho sentir su apoyo, y que han tenido palabras de aliento para mí en el momento que las he necesitado.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Q. Fernando León por todo el apoyo brindado incondicionalmente para la realización de este trabajo. Gracias Maestro.**

**A la Dra. Elvira Santos por proporcionarme el tema.**

**A Gabriela Gordillo por su colaboración en este trabajo**

**Al Dr. Helio Flores por las facilidades proporcionadas para utilizar el reactor Paar.**

**A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la U.N.A.M. por el apoyo económico brindado para la realización de este trabajo mediante el proyecto IN 307391**

Este trabajo se realizó con la colaboración de:

**Marisela Gutiérrez Franco y Graciela Chávez por la elaboración de los espectros de I.R.**

**Alejandrina Acosta Huerta e Irene por la elaboración de los espectros de RMN- $H^1$ .**

**Patricia Elizalde Galván y Elba Rojas Escudero por las determinaciones de pureza.**

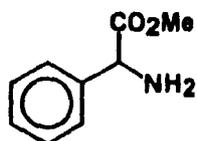
## **INDICE**

	<b>PAGINA</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS, ANALISIS I DISCUSION</b>	<b>28</b>
<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>65</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>82</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>85</b>

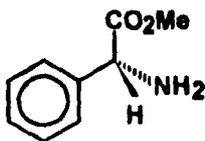
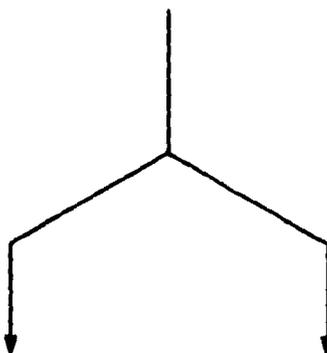
## **ANTECEDENTES.**

Según la definición original, un antibiótico es una sustancia química producida por diversas especies de microorganismos, la cual es capaz de inhibir el crecimiento de otros microorganismos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos ha dado como resultado una modificación de esta definición. El término "antibiótico" ahora se refiere a una sustancia producida por un microorganismo (total o parcialmente). Si la síntesis es parcial, la obtención del antibiótico, en general, involucra síntesis químicas, y el antibiótico obtenido inhibirá el crecimiento de otros microorganismos, en bajas concentraciones<sup>1</sup>.

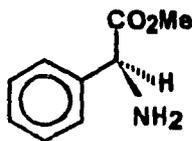
El objetivo principal de este trabajo es el de llevar a cabo la síntesis química del (D,L)-Fenilglicinato de metilo, a través de una ruta sintética simple. Esta síntesis es de gran importancia, ya que el producto final de ella es de utilidad. Aunque este producto sea la mezcla racémica del (D,L)-Fenilglicinato de metilo, mediante una posterior resolución se podrá obtener el enantiómero (D)-Fenilglicinato de metilo (Esquema No.1), ya que es el de interés económico para la fabricación de ciertos antibióticos semisintéticos.



**(D,L)-FENILGLICINATO DE METILO**



**(D)-FENILGLICINATO  
DE METILO**

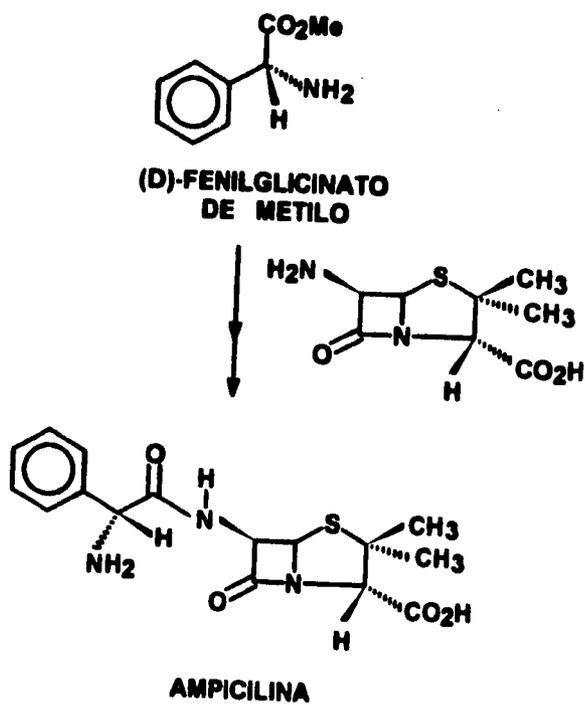


**(L)-FENILGLICINATO  
DE METILO**

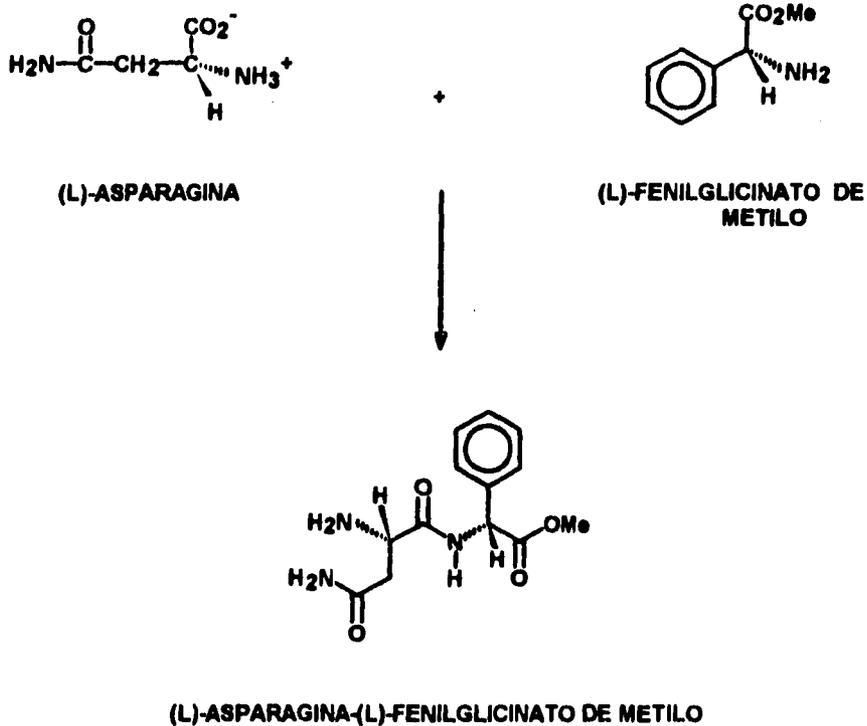
**ESQUEMA No.1**

El enantiómero (D)-Fenilglicinato de metilo se utiliza en la producción de antibióticos y cefalexinas. Por ejemplo a partir de el se puede obtener la Ampicilina, un antibiótico de amplio espectro, al hacer reaccionar el (D)-Fenilglicinato de metilo con el Aminoácido 6-Aminopenicilámico. (Esquema No.2).

No obstante que los compuestos obtenidos con el (L)-Fenilglicinato de metilo presentan muy baja actividad antibacterial, este isómero es utilizado para la formación de (L)-Asparagina-(L)-Fenilglicinato de metilo, el cual es un agente edulcorante<sup>2</sup>. (Esquema No.3).



ESQUEMA No. 2



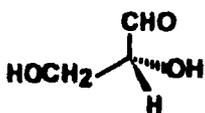
ESQUEMA No.3

El aminoácido (D)-Fenilglicina se ha utilizado como agente quiral para la separación de enantiómeros<sup>3</sup>, y el cloruro de ácido de la (D)-Fenilglicina se ha utilizado como agente acilante<sup>4,5</sup>.

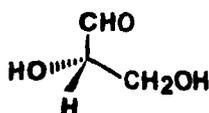
## INTRODUCCION

El término aminoácido se aplica a toda molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo ácido de cualquier tipo. Sin embargo, en general se emplea este término para indicar un ácido carboxílico con un grupo amino en la posición  $\alpha$ .

El  $\alpha$ -aminoácido más sencillo es el ácido aminoacético, llamado glicina. Otros aminoácidos comunes tienen cadenas laterales (que se indican con una R) sustituyendo un átomo de hidrógeno en  $\alpha$  de la glicina<sup>6</sup>. Con excepción de la glicina, todos los  $\alpha$ -aminoácidos son quirales. Se ha encontrado que en la naturaleza casi todos los aminoácidos tienen la configuración (S) en el átomo de carbono  $\alpha$ . En algunos casos, estos aminoácidos (S), tienen parecido con la estructura del (L)-(-)-gliceraldehído, y por lo tanto se clasifican como (L)-aminoácidos<sup>5,7</sup>.



D(+)-GLICERALDEHIDO

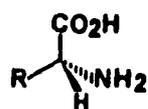


L(-)-GLICERALDEHIDO

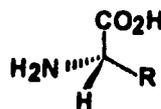
### ESQUEMA No. 4

Como ya se mencionó, los  $\alpha$ -aminoácidos son quirales, excepto la glicina, ya que poseen un átomo de carbono asimétrico, el cual es el átomo de carbono  $\alpha$  al que se hallan unidos cuatro grupos substituyentes diferentes: el grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo R, y un átomo de hidrógeno, por lo que el

átomo de carbono  $\alpha$  asimétrico, es un centro quiral. Los compuestos que poseen un centro quiral presentan dos formas isómeras diferentes, las cuales son idénticas en todas sus propiedades físicas y químicas excepto en dos, la dirección en la que provocan el giro del plano de la luz polarizada en un polarímetro<sup>8</sup> ó su interacción en ambientes con compuestos quirales. Estas dos formas se denominan isómeros ópticos, enantiómeros o estereoisómeros. Cuando uno de los isómeros hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda (en sentido contrario a las manecillas del reloj), es el isómero levorrotatorio (representado por (-)), y el otro isómero hará girar el plano de la luz polarizada con la misma magnitud pero hacia la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj) (representado por (+)), y se denomina dextrorrotatorio<sup>9</sup>.



**(D)-AMINOACIDO**



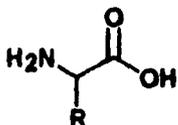
**(L)-AMINOACIDO**

### **ESQUEMA No. 5**

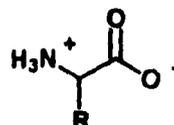
Hay 20  $\alpha$ -aminoácidos llamados aminoácidos comunes que se encuentran en casi todas las proteínas. Estos aminoácidos se diferencian entre sí en la estructura de las cadenas laterales unidas a sus átomos de carbono  $\alpha$ , presentando todos la configuración (S).

Los seres humanos sólo pueden elaborar aproximadamente la mitad de los aminoácidos que son necesarios para sintetizar sus proteínas. Es por esta razón que se deben suministrar los otros aminoácidos a través de la dieta. A estos aminoácidos se les llama aminoácidos esenciales<sup>5</sup>.

Aunque normalmente se describe a los aminoácidos con un grupo carboxilo (-COOH) y con un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) intactos, su estructura real es iónica. El grupo carboxilo pierde un protón, formando un ion carboxilato y el grupo amino se protona para dar un ion amonio. A esta estructura se le llama ion dipolar o zwitterion (del alemán "doble ion")<sup>6</sup>.



**ESTRUCTURA SIN CARGA**



**ION DIPOLAR O SWITTERION**

#### **ESQUEMA No. 6**

La naturaleza dipolar de los aminoácidos les confiere algunas propiedades poco usuales en comparación con la mayoría de los compuestos orgánicos:

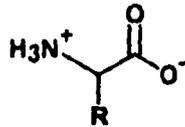
- 1) Los aminoácidos tienen puntos de fusión altos, por lo general mayores a 200 °C.
- 2) Los aminoácidos son más solubles en agua que en éter, diclorometano y demás disolventes orgánicos comunes.
- 3) Los aminoácidos tienen momentos dipolares ( $\mu$ ) mucho mayores que los ácidos o las aminas simples.
- 4) Los aminoácidos son menos ácidos que la mayor parte de los ácidos carboxílicos, y menos básicos que la mayor parte de las aminas. De hecho, la parte ácida de la molécula del aminoácido es el grupo -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> no el grupo -COOH. La parte básica es el grupo -COO<sup>-</sup>, y no el grupo libre -NH<sub>2</sub>.



$$\text{pK}_a = 5$$



$$\text{pK}_b = 4$$

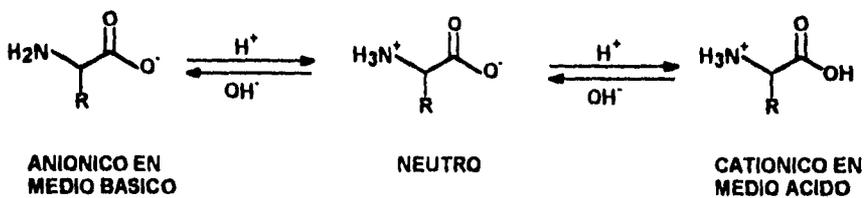


$$\text{pK}_a = 10$$

$$\text{pK}_b = 12$$

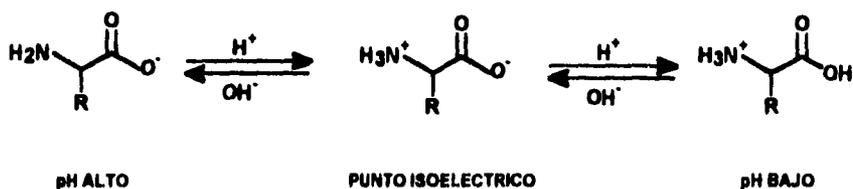
### ESQUEMA No. 7

Los aminoácidos, los cuales contienen tanto grupos ácidos ( $-\text{NH}_3^+$ ) como básicos ( $-\text{COO}^-$ ) son anfóteros (esto es, tienen propiedades tanto ácidas como básicas). La forma predominante del aminoácido depende del pH de la solución. En solución básica, el grupo  $-\text{NH}_3^+$  se desprotona para formar un grupo  $-\text{NH}_2$  libre y la molécula tiene una carga negativa ( $\text{CO}_2^-$ ). En una solución ácida, el grupo  $-\text{CO}_2^-$  se protona para formar un grupo  $-\text{COOH}$  libre y el grupo  $\text{NH}_2$  se protona para formar el grupo  $\text{NH}_3^+$ . La molécula tiene una carga positiva completa<sup>6</sup>.



### ESQUEMA No. 8

Un aminoácido tiene carga negativa en solución básica (pH alto) y una carga positiva en solución ácida (pH bajo). Existe un valor de pH intermedio donde el aminoácido está balanceado entre las dos formas, como zwitterión dipolar con carga neta cero. A este valor de pH se le llama isoelectrico, o punto isoelectrico.



ESQUEMA No. 9

## SINTESIS DE AMINOACIDOS

Los aminoácidos naturales se obtienen a través de la hidrólisis de las proteínas de origen natural y por la separación de la mezcla de aminoácidos resultante. Aun así, con frecuencia es más barato sintetizar el aminoácido puro. En algunos casos se necesita un aminoácido poco usual o su enantiómero artificial, y también en estos casos debe ser sintetizado dicho aminoácido.

Los métodos de síntesis que se han desarrollado para la preparación de los aminoácidos han sido el resultado de una investigación por más de 100 años. Los primeros trabajos realizados constituyeron el aislamiento de los aminoácidos de las proteínas y su estructura se comprobó con la de los aminoácidos obtenidos por síntesis química. Sin embargo, el progreso de ésta área de investigación ha

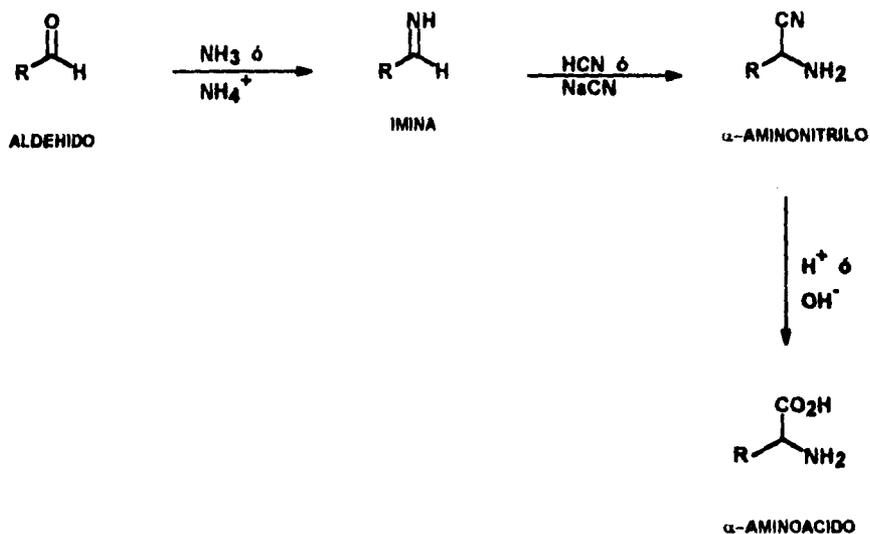
sido lento. Por ejemplo no fué sino hasta 40 años después de que la cisteína fué aislada de cálculos urinarios por Wollaston, que se efectuó la síntesis química de dicho aminoácido por Strecker. El progreso sintético en esta área ha ido avanzando gradualmente por las investigaciones de Ellinger, Erlenmeyer, Fischer y otros investigadores<sup>5</sup>.

Los métodos descritos recientemente sobre la síntesis de aminoácidos, implican una mezcla de los métodos ya tradicionales, llevando a cabo modificaciones a través de las cuales se mejoran dichos métodos sintéticos. Por otro lado, se están explorando nuevas aproximaciones sintéticas. Como resultado de estas última aproximación se han desarrollado síntesis satisfactorias para muchos de los aminoácidos. Sin embargo, en realidad la síntesis puede ser costosa, tediosa, y en general se obtiene la mezcla racémica, la cual requiere de laboriosos procedimientos de resolución para la preparación de las formas ópticamente activas.

Los principales tipos de reacciones químicas, y el número de procedimientos a través de los cuales los aminoácidos pueden ser sintetizados, no obstante el tiempo transcurrido, sorpresivamente han tenido pocos cambios en su principio fundamental.

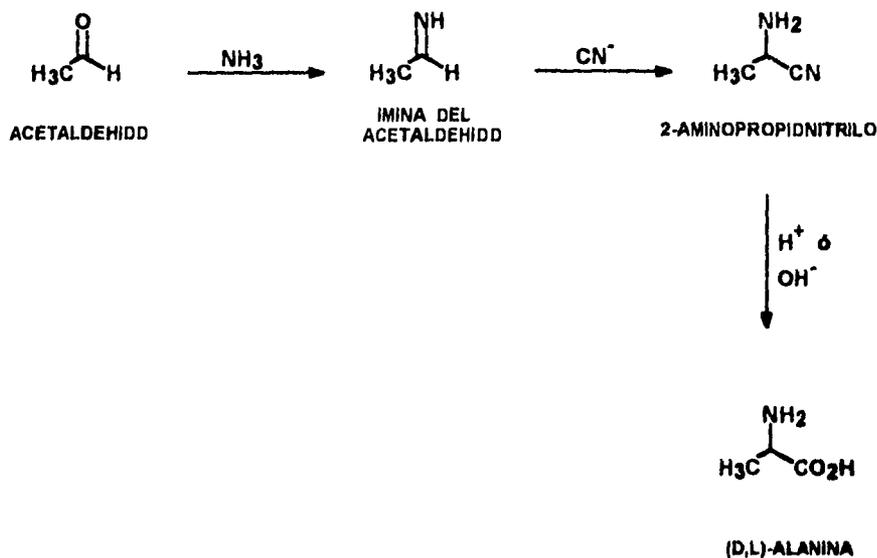
Los principales métodos para llevar a cabo la síntesis de aminoácidos son los siguientes:

## 1.- Síntesis de Strecker.



ESQUEMA No.10

La imina formada por la reacción del amoníaco (ó una sal de amonio) con un aldehído, se hace reaccionar con ácido cianhídrico (ó en una solución de cianuro de sodio ó de potasio) para generar un  $\alpha$ -aminonitrilo. La hidrólisis del  $\alpha$ -aminonitrilo resultante, con un ácido ó con una base, da lugar a el correspondiente  $\alpha$ -aminoácido con un átomo de carbono más que el aldehído utilizado como materia prima<sup>10</sup>. Esta reacción fué usada por primera vez por Strecker para llevar a cabo la síntesis de la alanina a partir del acetaldehído con un rendimiento del 25%<sup>11</sup>.



**ESQUEMA No.10a**

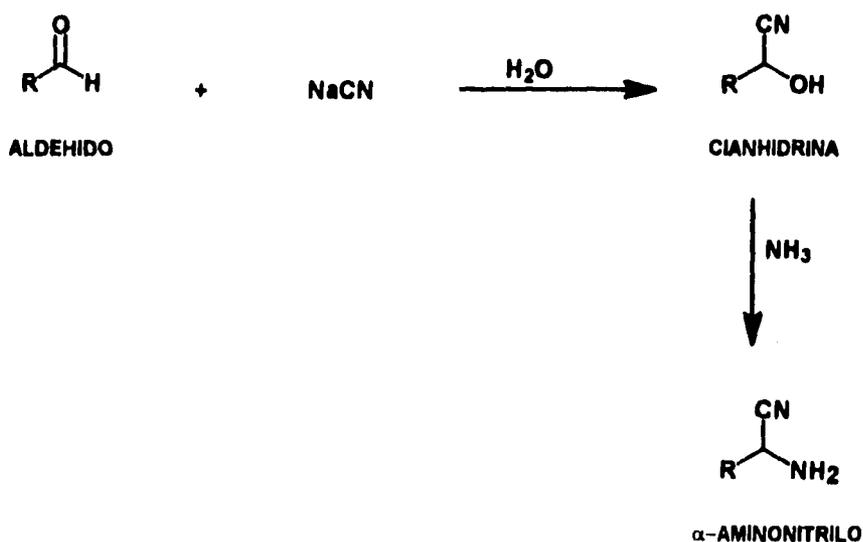
La síntesis de Strecker involucra una reacción de condensación, bien establecida, la cual da lugar al  $\alpha$ -aminonitrilo. Para el segundo paso Zelinsky-Stadnikoff utilizaron  $\text{KCN} + \text{NH}_4\text{Cl}$  como fuente de  $\text{HCN}^{12}$ .

Por otro lado puede efectuarse la reacción con el aldehído y  $\text{NaCN} / \text{AcOH} / \text{MeOH}$ , para que se forme la cianhidrina como intermediario, y como segundo paso se utilizan  $\text{NH}_4\text{OH}$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para formar el  $\alpha$ -aminonitrilo<sup>13</sup>.

Posteriormente la hidrólisis del  $\alpha$ -aminonitrilo con ácido clorhídrico (calentamiento a reflujo corto ó bien 12 horas a temperatura ambiente, seguida de 3 horas a  $50^\circ \text{C}$ ) da como producto el  $\alpha$ -aminoácido correspondiente<sup>5</sup>.

Para explicar la formación del  $\alpha$ -aminonitrilo, existen dos posibilidades:

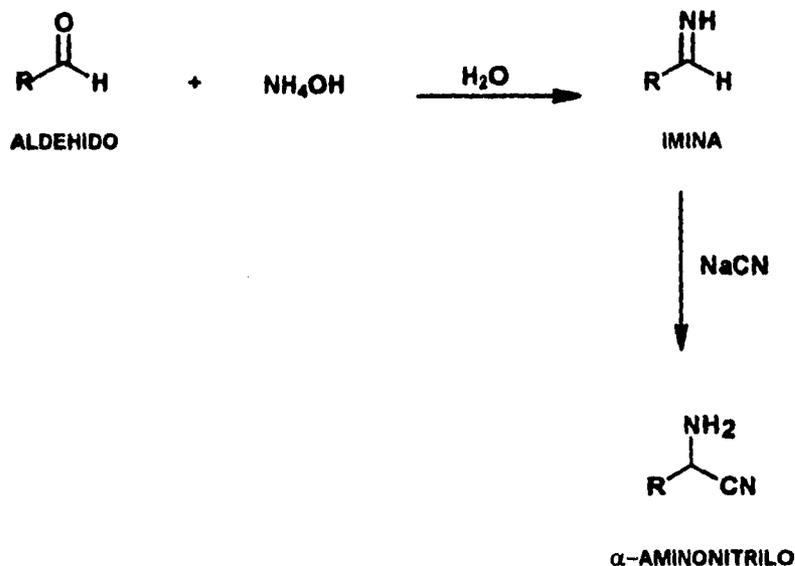
1) La primera de ellas consiste en que se forma en primer lugar una cianhidrina, la cual posteriormente sufre un ataque nucleofílico por el amoniac, lo cual da finalmente el  $\alpha$ -aminonitrilo. (Esquema No.11).



ESQUEMA No. 11

Para el caso de la (D,L)-Fenilglicina, el benzaldehído se trata con NaCN para obtener la cianhidrina del benzaldehído, la cual se trata con amoniac gas para producir el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo, el cual sin ser aislado se hidroliza en condiciones ácidas para producir la mezcla racemica (D,L)-Fenilglicina con un rendimiento reportado del 95%<sup>14</sup>.

2) La otra posibilidad consiste en que en primer lugar se lleva a cabo la adición nucleofílica del amoníaco al grupo carbonilo para obtener una imina, a la cual se le adiciona el nitrilo, para dar finalmente el  $\alpha$ -aminonitrilo. (Esquema No.12).



**ESQUEMA No. 12**

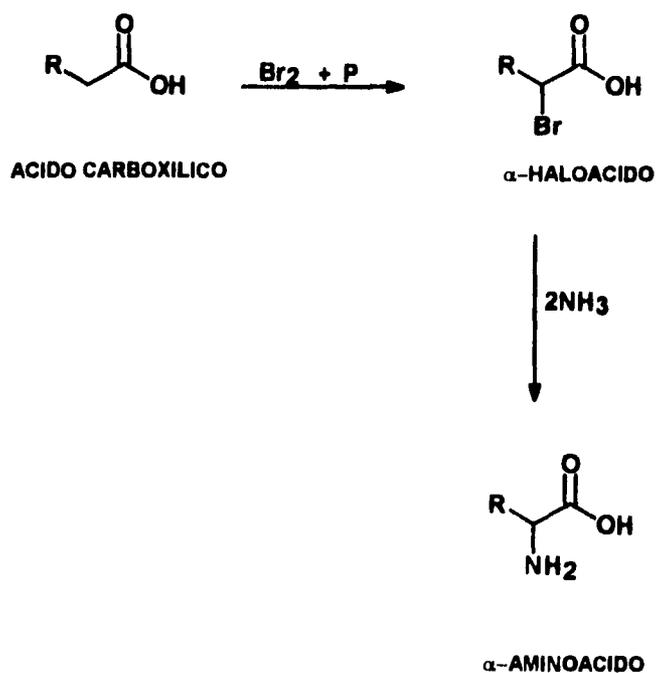
La (D,L)-Fenilglicina se sintetizó por esta vía, a partir de benzaldehído y  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y posteriormente se agregó el  $\text{NaCN}$ , se agitó a distintas temperaturas, variando también el tiempo de agitación, bajo presión de 3-3.1 atm., y la (D,L)-Fenilglicina se obtuvo con un rendimiento del 96%<sup>15</sup>.

La síntesis de Strecker presenta algunas dificultades como para que pueda ser empleada como método general de síntesis de los  $\alpha$ -aminoácidos. Una de las dificultades es la tendencia de los  $\alpha$ -aminonitrilos a polimerizarse, otro problema es la alta solubilidad en agua, por lo que resulta difícil su separación del medio de reacción.

## 2.- Síntesis a partir de un $\alpha$ -haloácido.

### a) Reacción con amoníaco.

La reacción general, a través de la cual un  $\alpha$ -haloácido reacciona con amoníaco, para formar el  $\alpha$ -aminoácido se muestra en el Esquema No.13.

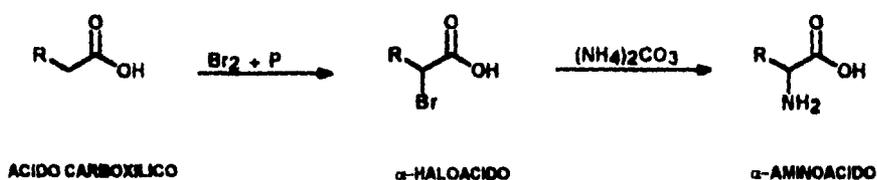


ESQUEMA No. 13

La primera reacción consiste en la formación de un  $\alpha$ -haloácido a través de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky.

El paso de la aminación en esta síntesis fué sujeta a investigación durante mucho tiempo, y los rendimientos de reacción no se lograron mejorar, obteniéndose en general un rendimiento del 20 %<sup>16</sup>. La glicina fué sintetizada por esta vía a partir del ácido bromoacético, obteniéndose con un rendimiento del 20%<sup>17</sup>.

### b) Reacción con carbonato de amonio.



ESQUEMA No. 14

El carbonato de amonio fué usado como fuente de amoniaco por primera vez en 1883 por Nencki, quién sintetizó la glicina por calentamiento de ácido cloroacético y carbonato de amonio seco a 130° C. Pero al igual que con el uso de amoniaco, el rendimiento obtenido fué del 20 %<sup>16</sup>.

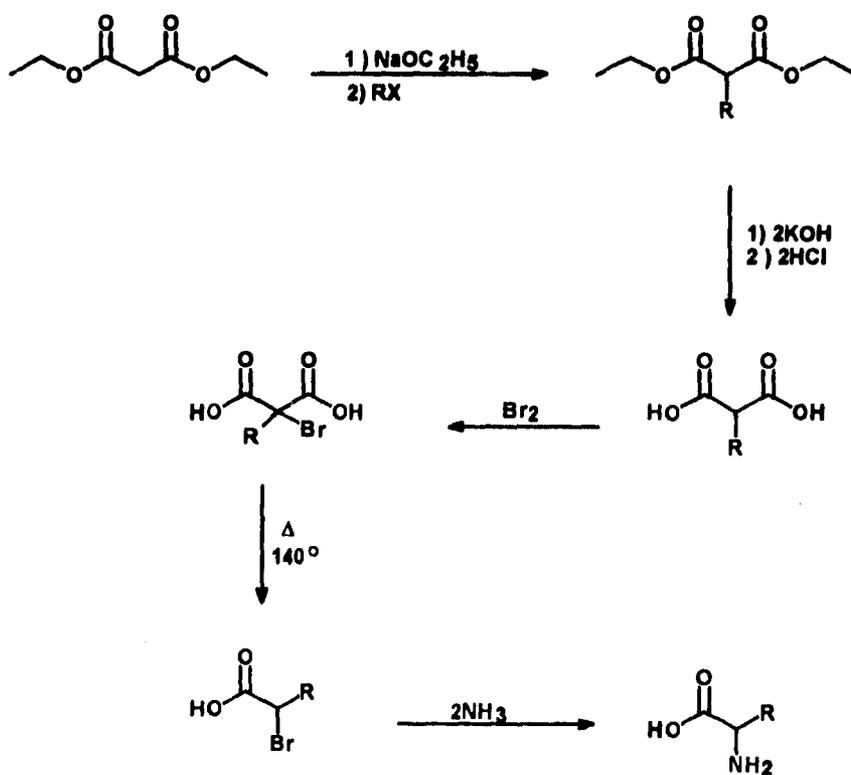
### 3.- Síntesis con éster malónico.

#### a) Reacción del éster malónico con compuestos halogenados.

Varios aminoácidos han sido sintetizados por este método. Aunque el método del éster malónico se ha utilizado en la síntesis de varios  $\alpha$ -aminoácidos, su aplicación es muy limitada debido a que la síntesis consta de varios pasos y los rendimientos obtenidos son relativamente bajos. Otra limitante es la disponibilidad de ciertos halogenuros y a la rápida formación de subproductos (como productos di-*o*-alquil ó di-*o*-arilsubstituidos<sup>16</sup>).

Uno de los mejores métodos de síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos es una combinación de la síntesis de Gabriel para aminas con la síntesis del éster malónico para los ácidos carboxílicos. La síntesis convencional del éster malónico comprende la alquilación del malonato de dietilo seguida de hidrólisis y una descarboxilación para formar un ácido acético alquilado. En la síntesis de Gabriel, la materia prima es el éster N-ftalimidomalónico, el cual se obtiene por reacción entre la ftalimida de potasio con un éster malónico bromado<sup>6</sup>.

Para la síntesis de prolina a partir del éster  $\gamma$ -bromopropilmalónico Willstatter y Ettlinger reportan un rendimiento del 28%<sup>18</sup>.

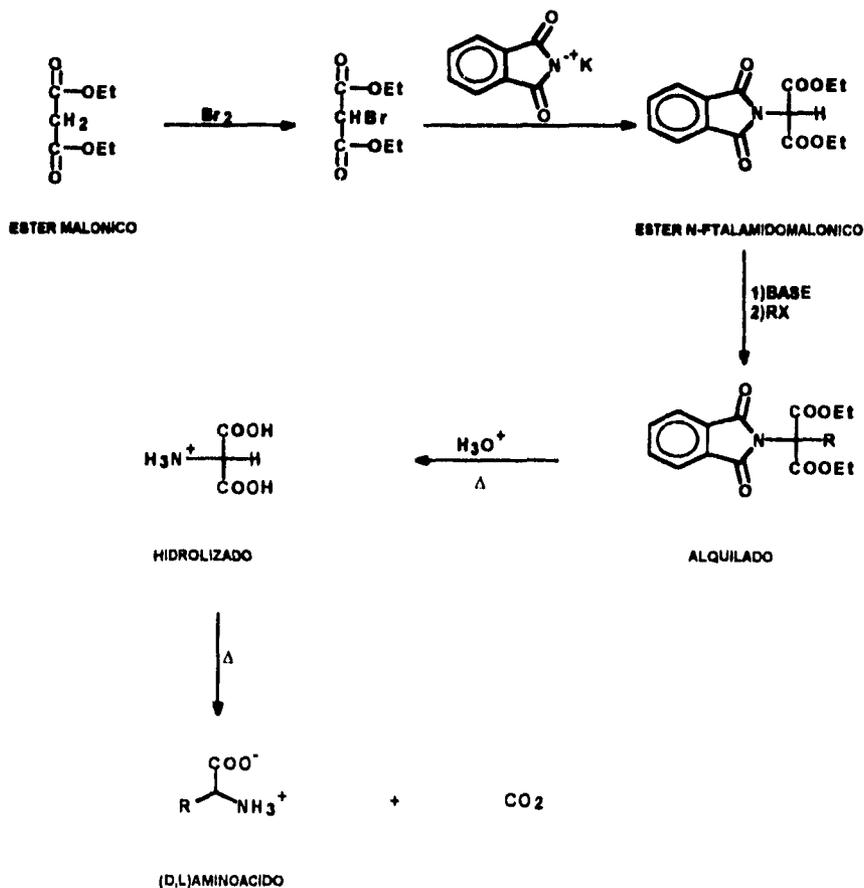


ESQUEMA No. 15

### b) Reacción de éster ftalimidomalónico

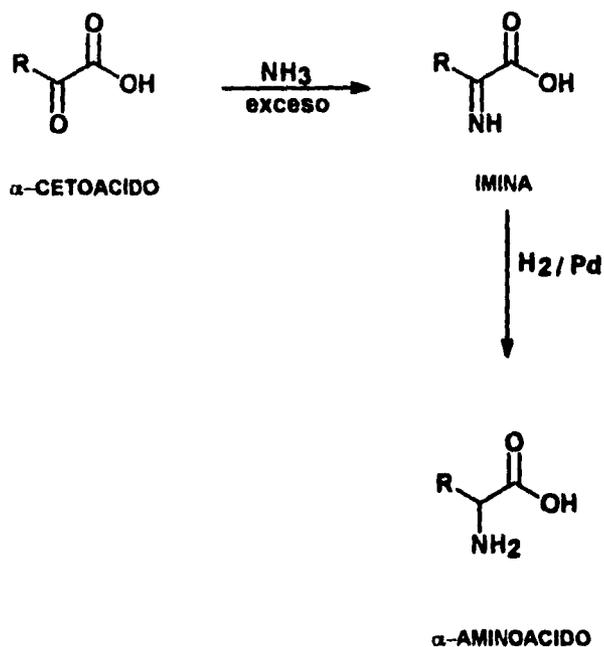
El éster N-ftalimidomalónico se alquila del mismo modo que el éster malónico. Una vez que se tiene el éster N-ftalimidomalónico alquilado, este se hidroliza. El producto es un ácido aminomalónico alquilado. Por descarboxilación se obtiene al  $\alpha$ -aminoácido racémico<sup>6</sup>.

Dumm y Smart reportan un rendimiento del 20% para la glicina, mediante la hidrólisis alcalina del éster ftalimidomalónico<sup>19</sup>.



ESQUEMA No. 16

#### 4.- Aminación reductiva.

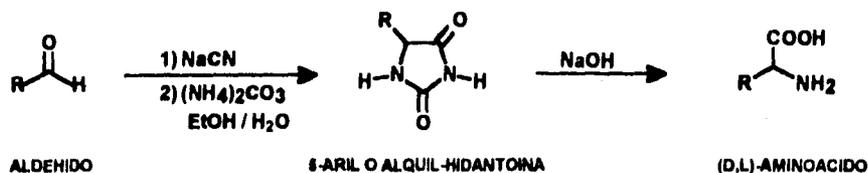


#### ESQUEMA No. 17

Cuando se trata un  $\alpha$ -cetoácido con amoníaco, la cetona reacciona para formar una imina. La imina se reduce a la amina correspondiente al tratarla con hidrógeno y un catalizador de paladio (bajo estas condiciones no se reduce el ácido carboxílico). Esta síntesis se lleva a cabo en un solo paso siendo el producto un  $\alpha$ -aminoácido racémico<sup>20</sup>.

La alanina fué sintetizada a partir del ácido pirúvico con un rendimiento del 38% por Aubell y Boueguel.

## 5.- Condensación con aldeídos. Síntesis de Bucherer.



ESQUEMA No. 18

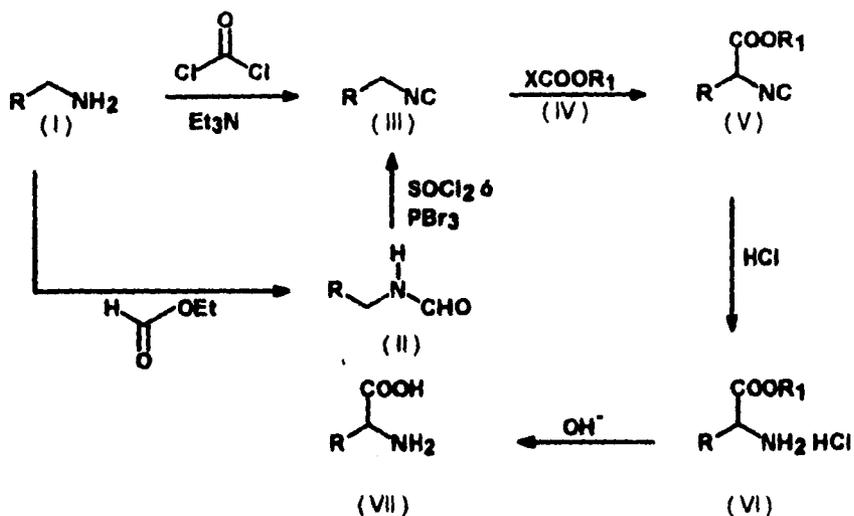
La síntesis de Bucherer implica la formación de una hidantoína como intermediario. Esta síntesis consiste en hacer reaccionar un aldehído ó una cetona con cianuro de sodio (o de potasio), con un exceso carbonato de amonio, en etanol y agua como disolventes. La hidantoína que se forma precipita fácilmente del medio de reacción. La hidantoína se purifica por cristalización, la cual al ser hidrolizada posteriormente permite obtener el  $\alpha$ -aminoácido correspondiente.

Una modificación a la síntesis de Bucherer, es la realizada por Roger Gaudry, en la cual se forma un intermediario más que es el compuesto de adición bisulfítica del aldehído. El compuesto de adición bisulfítica se hace reaccionar con  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  y  $\text{NaCN}$  para dar la hidantoína correspondiente, la cual es aislada y purificada para que a través de una posterior reacción de hidrólisis se obtenga el  $\alpha$ -aminoácido correspondiente<sup>21</sup>.

De esta manera ha sido sintetizada la (D,L)-Fenilglicina, obteniéndose un rendimiento global del 63%<sup>22</sup>.



## 6.- $\alpha$ -Carboxilación de compuestos isocianatos

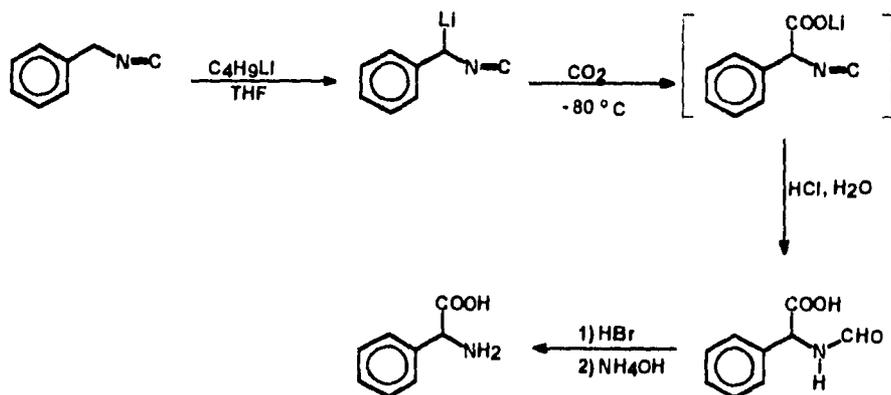


ESQUEMA No. 20

Se ha descrito una nueva síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos, a través de una reacción de  $\alpha$ -carboxilación sobre isocianatos, los cuales se obtienen fácilmente a partir de sus correspondientes aminas. Los isocianatos son preparados a partir de una reacción de carbitaminación de Hoffman, o mediante la reacción de Ugi, la cual consiste en la deshidratación de una N-formamida monosustituida usando fosgeno en presencia de una amina terciaria. Cuando el isocianato reacciona con el carbonato de dietilo en presencia de hidruro de sodio en dimetilformamida, la etoxicarboxilación procede fácilmente en el carbono  $\alpha$  del isocianato, y así se obtiene el correspondiente isocianoacetato de etilo, ( $5, \text{R}' = \text{Et}$ ), con un rendimiento del 59-63 %. El grupo isonitrilo, del isocianoacetato de etilo, se convierte en el grupo amino por una hidrólisis parcial con ácido clorhídrico diluido, dando el

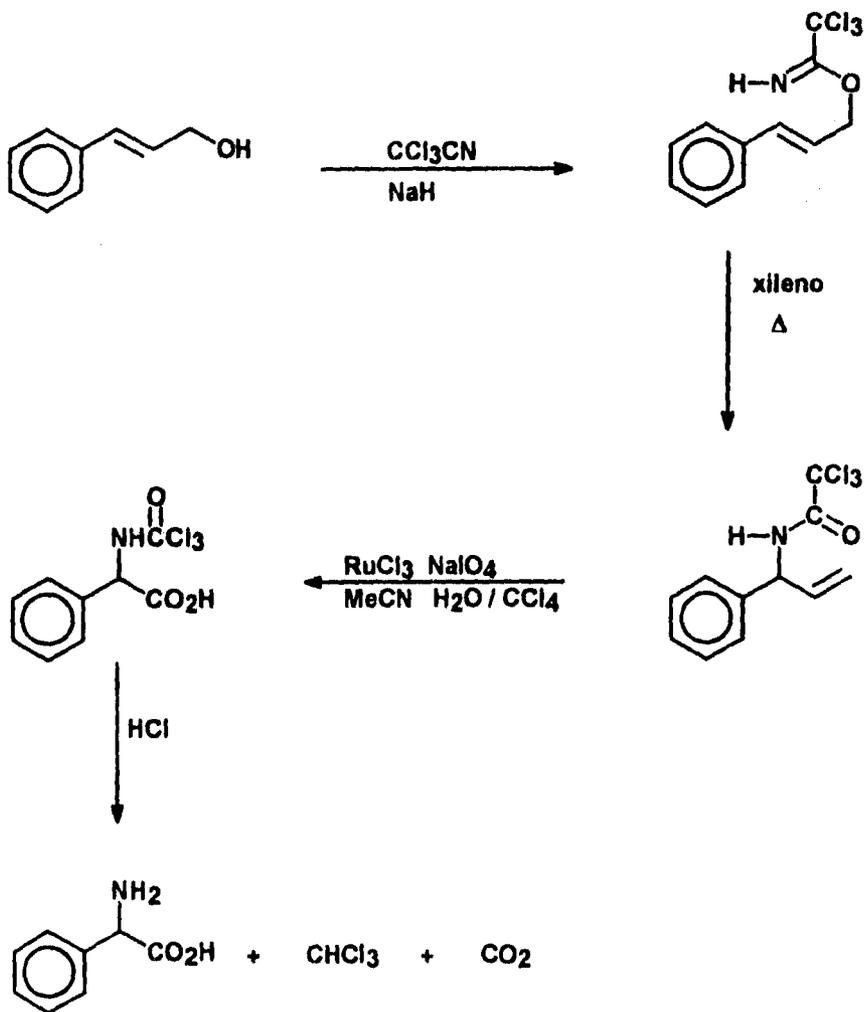
clorhidrato del aminoéster (6,R'=Et). Posteriormente, el compuesto resultante es hidrolizado en una solución de hidróxido de sodio y el correspondiente aminoácido libre se obtiene por ajuste del pH, es decir al alcanzar su punto isoeléctrico con ácido clorhídrico concentrado o bien, por tratamiento con una resina intercambiadora de iones. Se han estudiado varios agentes carboxilantes aparte del carbonato de dietilo, como por ejemplo: el carbonato de dimetilo, el dióxido de carbono y dietilcloroformato. Para la fenilglicina el rendimiento total es del 40% <sup>24</sup>.

Otra ruta sintética descrita para la obtención de la (D,L)-fenilglicina es a través de la carboxilación de  $\alpha$ -bencilisocianato de litio. Esta reacción se lleva a cabo al tratar el  $\alpha$ -bencilisocianato del litio con dióxido de carbono y el intermediario obtenido es hidrolizado para dar el  $\alpha$ -aminoácido correspondiente. El rendimiento total es de 75-80 % <sup>25</sup>.



ESQUEMA No. 21

7.- Transposición de acetamido.



ESQUEMA No. 22

De acuerdo al procedimiento descrito, el alcohol alílico se condensa con el tricloroacetnitrilo, en presencia de NaH, para dar el correspondiente tricloroacetamidato. Posteriormente este compuesto sufre una transposición de Claisen para dar el compuesto que contiene un grupo tricloroacetamido en posición alílica. Después la doble ligadura es oxidada a temperatura ambiente, para generar el grupo carbamino, sin afectar el grupo tricloroacetamidato. A través de una hidrólisis ácida de la amida, la (D,L)-fenilglicina se obtiene con buenos rendimientos<sup>26</sup>.

### ESTERIFICACION DE AMINOACIDOS.

De igual manera que los ácidos carboxílicos monofuncionales, los aminoácidos se convierten directamente en su éster a través de la esterificación de Fischer, al hacer reaccionar el aminoácido con un alcohol, empleando catálisis ácida (con frecuencia HCl). Bajo estas condiciones ácidas, el grupo amino está presente en su forma protonada ( $\text{-NH}_3^+$ ) y no interfiere con la esterificación.

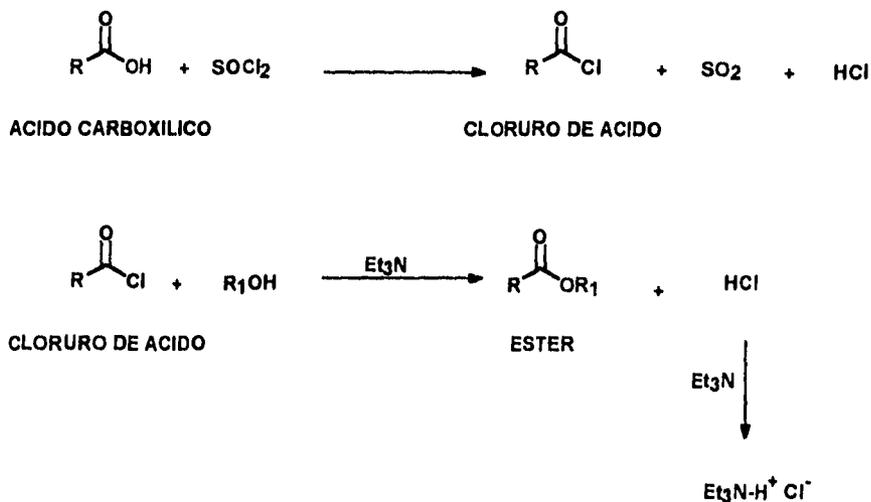


ESQUEMA No. 23

El reacción de esterificación de Fischer implica una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo, catalizada por ácido. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo del carboxilo y lo activa hacia el ataque nucleofílico.

La reacción de esterificación de Fischer es un equilibrio, y las constantes de equilibrio típicas para esta reacción no son muy grandes. Se puede favorecer la esterificación hacia la derecha, usando un exceso de uno de los reactivos, por ejemplo el alcohol. Otra manera de desplazar la reacción hacia la derecha es por la eliminación de uno de los productos (generalmente el H<sub>2</sub>O)<sup>6</sup>.

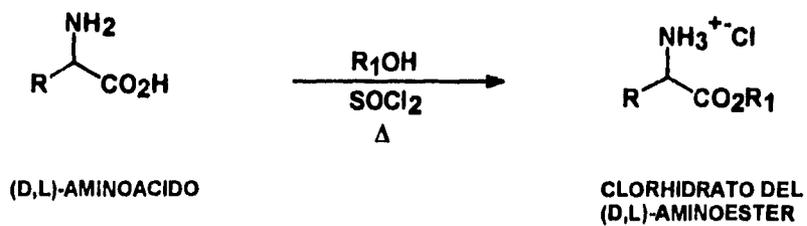
Con frecuencia se prefiere llevar a cabo la síntesis de ésteres haciendo reaccionar un cloruro del ácido con un alcohol. El ataque del alcohol al grupo carbonilo electrofílico del cloruro de ácido da un intermediario tetraédrico. La pérdida del cloruro y la desprotonación forman el éster<sup>27</sup>. El ácido clorhídrico generado se elimina, al utilizar una base como la trietilamina o la piridina.



ESQUEMA No. 24

Esta reacción es un método eficiente, para que en dos pasos se convierta el  $\alpha$ -aminoácido en su  $\alpha$ -aminoéster. El grupo carbonilo de un ácido carboxílico (en contraste con el cloruro de ácido) no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por un alcohol en condiciones de reacción suaves.

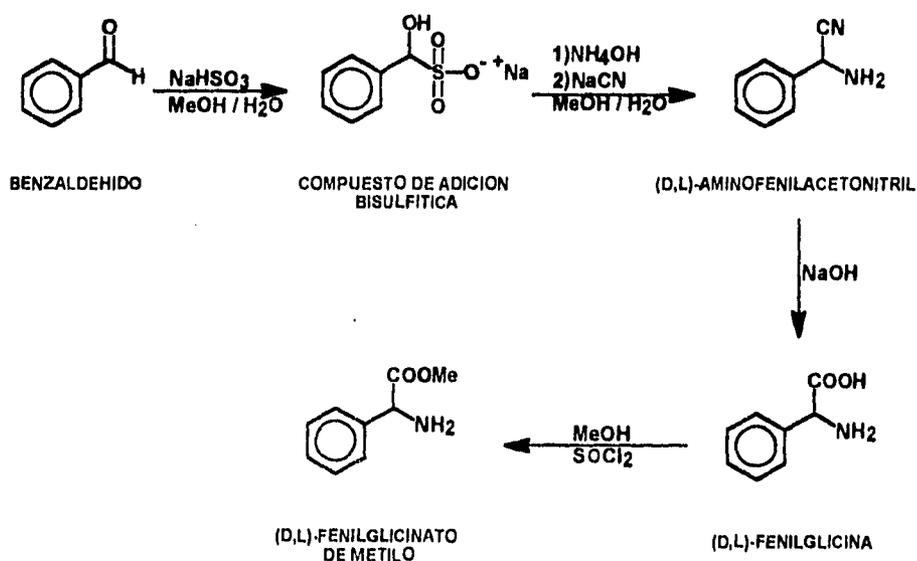
Otro método de obtención de ésteres de los correspondientes aminoácidos, es a través de la formación del clorhidrato del aminoéster, a través de la reacción del (D,L)-Aminoácido con el alcohol y con cloruro de tionilo, después de 3.5 horas de calentamiento a reflujo, el clorhidrato del aminoéster es aislado con un buen rendimiento<sup>28</sup> (Esquema No.24a).



ESQUEMA No.24a

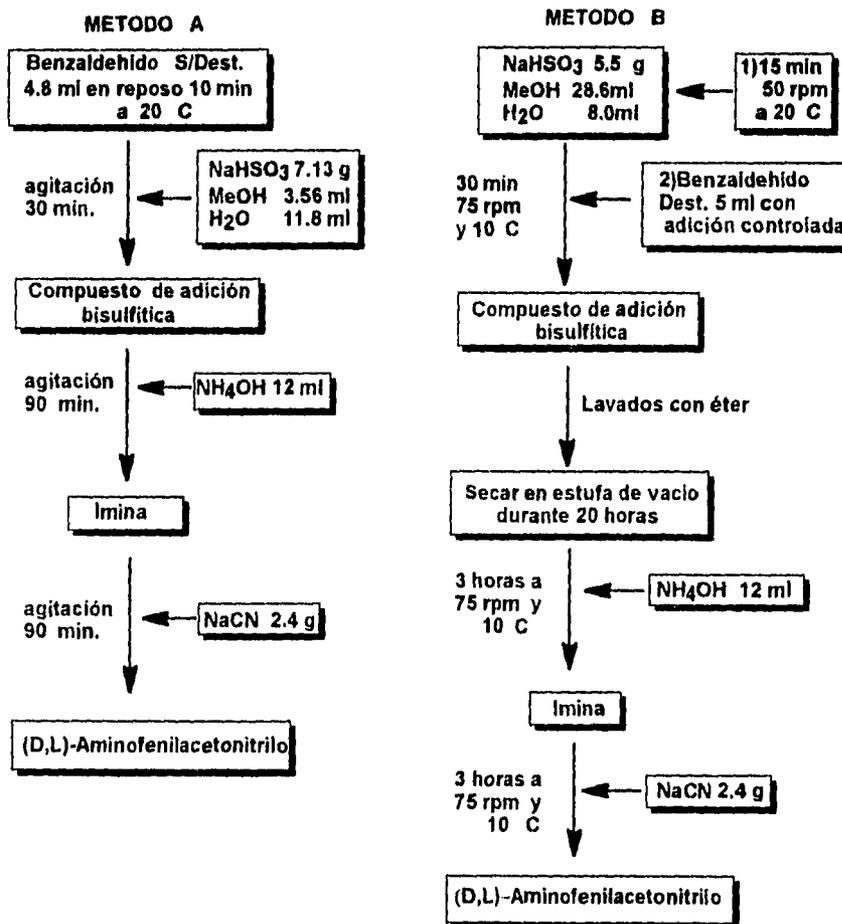
## RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSIÓN.

El objetivo del presente trabajo es el llevar a cabo la síntesis de (D,L)-Fenilglicinato de metilo. Para lograr esto se propuso la siguiente ruta sintética, en la que se puede obtener el (D,L)-Fenilglicinato de metilo a través de cuatro pasos sintéticos, como se muestra en el esquema No. 25.



ESQUEMA No. 25

Al inicio de este trabajo, ya se contaba con los resultados obtenidos al desarrollar experimentalmente en nuestro laboratorio dos rutas sintéticas para obtener el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo<sup>29,30</sup>. En el siguiente esquema se muestran los pasos a través de los cuales se obtuvo el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo en estas dos rutas sintéticas.

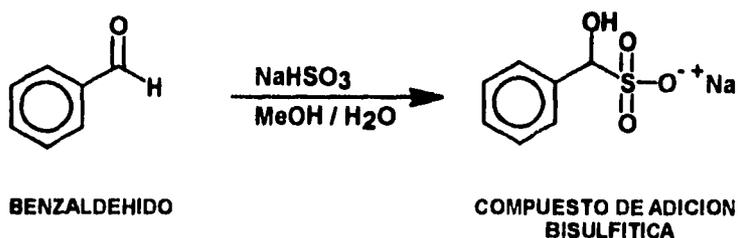


ESQUEMA No. 26

En el presente trabajo se realizaron algunas modificaciones a dichos métodos. Por ejemplo el método B se llevó a cabo en forma continua, es decir sin el aislamiento del compuesto de adición bisulfítica (II) para llevar a cabo la obtención del (D,L)-Aminofenilacetnitrilo (III).

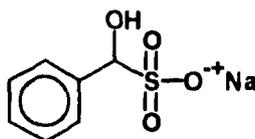
Los rendimientos reportados en los trabajos anteriores para la obtención del (D,L)-Aminofenilacetnitrilo con el Método A fueron del 83 %<sup>29</sup>, y con el Método B fueron del 76 %<sup>30</sup>.

### I.-SINTESIS DEL COMPUESTO DE ADICION BISULFITICA A PARTIR DE BENZALDEHIDO.



El compuesto de adición bisulfítica se obtuvo con un rendimiento del 97.5%

El compuesto de adición bisulfítica se caracterizó mediante espectrofotometría de I.R. presentando las siguientes señales (Espectro No.1)



**COMPUESTO DE ADICION BISULFITICA**

(v,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, aire como referencia interna)

3526, 3440, 3400	Banda debida a O-H
3034	Banda debida C-H insaturado (C sp <sup>2</sup> )
2922	Banda debida a C-H saturado (C sp <sup>3</sup> )
2000-1650	Sobretonos de anillo monosustituído
1456, 1408	Banda debida a -SO <sub>2</sub> -
1214	Banda debida a S=O
1200, 1036	Banda debida a -C-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
698, 662	Bandas debidas a anillo monosustituído

El espectro del compuesto de adición bisulfítica se comparó con el espectro del bisulfito de sodio el cual presentó las siguientes bandas (Espectro No.2)

(v,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, aire como referencia interna)

1184	Banda debida a -SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
1066	Banda debida a HSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
980	Banda debida a S=O
652	Bandas debidas a S-O

Comparando ambos espectros se puede observar que en el espectro No.1 no aparecen bandas características de los enlaces C-H sp<sup>2</sup> y C-H sp<sup>3</sup>, y en el espectro No.2 aparecen las bandas de 1184 y 1066  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> las cuales ya no aparecen en el espectro del compuesto de adición bisulfítica (Espectro No.1).

La siguiente reacción que se llevó a cabo fué la formación del (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo (III). Para esto, la variable que se probó fué la de utilizar benzaldehído destilado y benzaldehído sin destilar. Esta variable se probó en ambos métodos y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No."1".

**Tabla No. "1".**

**USO DE BENZALDEHIDO DESTILADO Y SIN DESTILAR PARA  
OBTENER EL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (III)**

Benzaldehído	METODO A	METODO B
Destilado	82.50 %	82.00 %
Sin destilar	82.50 %	87.00 %

En base a los resultados obtenidos, se llegó a la conclusión de que el uso de benzaldehído destilado no era de gran relevancia en la reacción, ya que con respecto al Método A no hay una diferencia al utilizar benzaldehído destilado y sin destilar, y con respecto al Método B no se justifica el obtener un 5 % menos de rendimiento y además destilar el benzaldehído.

Con los resultados anteriores se llegó a establecer un método experimental en el cual se combinaron las ventajas de cada uno de los dos métodos (A y B) y el cual se muestra a continuación (Tabla No. "2").

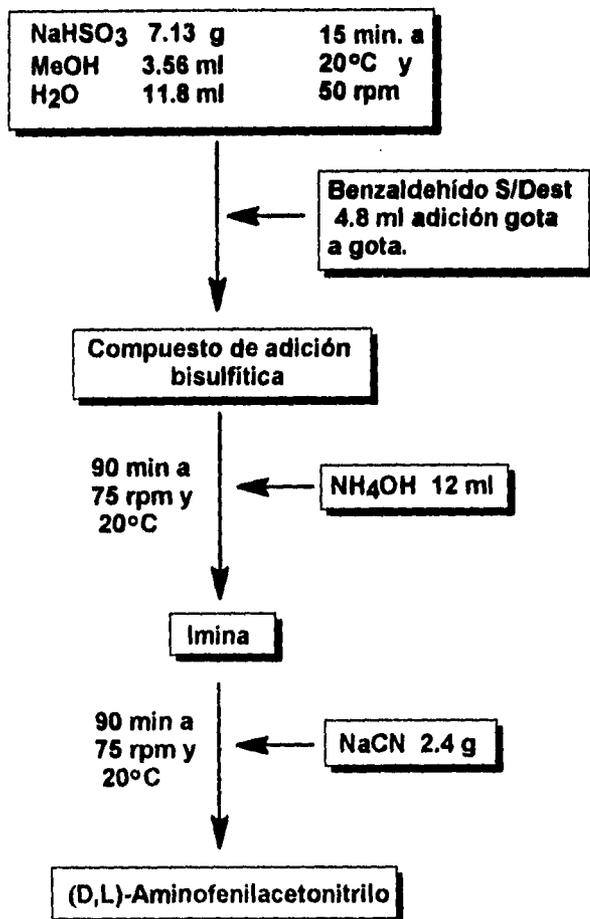
**Tabla No. "2".**

**VENTAJAS DE LOS METODOS A Y B PARA LA OBTENCION DE  
(D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO**

METODO A	METODO B
-El benzaldehído utilizado es sin destilar	-Las rpm son optimizadas.
-Utiliza menor cantidad de Metanol.	-Reacción exotérmica controlada mediante la adición controlada de Benzaldehído.
-Menor tiempo de reacción.	-Temperatura de reacción optimizada y además es a 20 ° C ( T. ambiente).

El método resultante de la combinación de los métodos A y B es el siguiente :

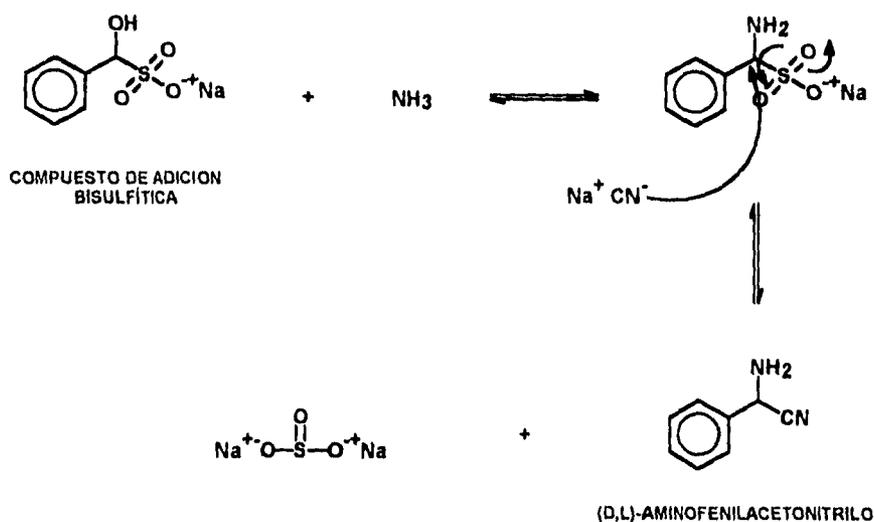
**METODO A-B**



**ESQUEMA No. 27**

Como se observa se utilizaron las cantidades establecidas para los reactivos del método A, debido a que en este método se utiliza una menor cantidad de metanol. También se debe mencionar que la adición de benzaldehído se realiza en forma controlada (gota a gota), esto debido a que la reacción es exotérmica y hay necesidad de controlar el desprendimiento de calor. Otras ventajas de este método es que en el se utilizan menores tiempos de reacción y la temperatura utilizada es de 20°C, la cual es fácilmente controlada con un baño de temperatura constante (controlada automáticamente). Las rpm utilizadas son las optimizadas en el método B.

En cuanto al orden de adición del  $\text{NH}_4\text{OH}$  y del  $\text{NaCN}$ , se observó que es importante adicionar primero el  $\text{NH}_4\text{OH}$  y después el  $\text{NaCN}$ , por lo que es mejor sustituir el  $-\text{OH}$  del compuesto de adición bisulfítica ( $\alpha$ -hidroxisulfonato de sodio) por el grupo amino para formar el  $\alpha$ -Aminosulfonato de sodio, y después sustituir el grupo sulfonato por el grupo ciano, para obtener finalmente el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo.



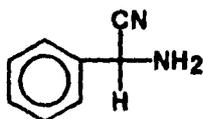
ESQUEMA No.27a

Los rendimientos reportados en los trabajos anteriores para la obtención del (D,L)-Aminofenilacetnitrilo son: mediante el Método A del 83 %<sup>29</sup>, y para el Método B del 76 %<sup>30</sup>. El rendimiento obtenido en el presente trabajo supera estos rendimientos, ya que el rendimiento obtenido fué del 87 % mediante el método resultante de la combinación de los Métodos A y B.

El (D,L)-Aminofenilacetnitrilo se caracterizó mediante espectrofotometría de I.R. y RMN-H<sup>1</sup>.

En el espectro de I.R. se observaron las siguientes bandas (Espectro No.3).

(v, cm<sup>-1</sup>, KBr, aire como referencia interna):



#### (D,L)-AMINOFENILACETONITRILO

3200-3400	Banda debida a -N-H
3040-3080	Banda debida a -C-H insaturado (C sp <sup>2</sup> )
2900-3000	Banda debida a -C-H saturado (C sp <sup>3</sup> )
2240-2250	Banda debida a -CN
1450-1650	Banda debida a -C=C aromático (C sp <sup>2</sup> )
1700-2000	Sobretonos de anillo monosustituído
710 y 780	Bandas debidas a anillo monosustituído

En el espectro de RMN- $H^1$  se observaron las siguientes señales (Espectro No.4):

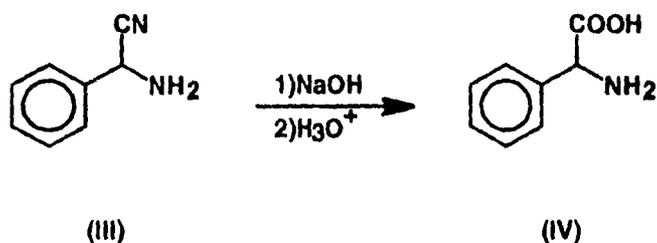
( $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$ , TMS como referencia interna).

7.3 multiplete, 5-H, anillo aromático

4.8 singulete, 1-H, metino unido a fenilo, nitrilo y amina

1.9 singulete, 2-H, hidrógenos de amina, (desaparecen con  $D_2O$ ).

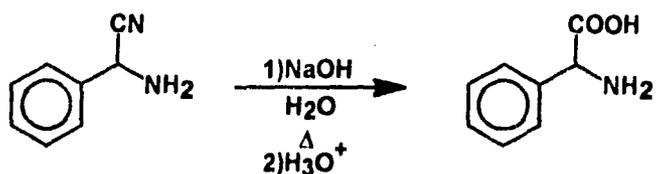
## II.- SINTESIS DE LA (D,L)-FENILGLICINA A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO.



Para la obtención del aminoácido (IV) se realizaron diversas pruebas para la hidrólisis del aminonitrilo (III), esto con el fin de incrementar el rendimiento de la reacción.

Las pruebas realizadas fueron:

**1) Hidrólisis Básica utilizando NaOH**



Se realizaron varias pruebas de hidrólisis con catálisis básica, ya que de acuerdo a los resultados obtenidos en trabajos anteriores<sup>29,31</sup> ya se había comprobado que es la que permite obtener los mejores resultados en la obtención de la (D,L)-Fenilglicina. Los rendimientos reportados son: 66%<sup>29</sup> utilizando NaOH 6N y 14 horas de calentamiento a reflujo, y del 60 %<sup>31</sup> utilizando NaOH 5N y 14 horas de calentamiento a reflujo. Los resultados obtenidos en este trabajo, al estudiar el efecto de la concentración del NaOH se muestran en la Tabla No. 3.

Tabla No. "3".

**HIDROLISIS BASICA EMPLEANDO NaOH**

NaOH(M)	Tiempo (hrs)	% Rendimiento
2.5	2	35
2.5	5	35
2.5	14	57
4.0	2	40
6.0	14	47

Como se puede ver en la tabla anterior los mejores resultados (57%) se obtuvieron cuando se utilizó una concentración de NaOH 2.5N y un tiempo de calentamiento a reflujo de 14 horas.

El rendimiento reportado del 66% con NaOH 6N y calentamiento a reflujo por 14 horas, no se reprodujo bajo las condiciones de trabajo de este estudio.

**2) Hidrólisis Básica con KOH al 30 % y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como catalizador.**



Se realizaron las siguientes pruebas, en las cuales se utilizó KOH al 30 % y se agregó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) como catalizador en la reacción.

**Tabla No. "4".**

**HIDROLISIS BASICA CON KOH Y UTILIZANDO H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> COMO CATALIZADOR**

Tiempo (hrs.)	KOH (%)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%) (ml)	% Rendimiento
4.5	30	3.1	30
24.0	30	3.1	32

Como se puede ver, en la Tabla No. 4, no se observó un incremento en el rendimiento de la reacción de hidrólisis al utilizar agua oxigenada como catalizador.

### 3) Hidrólisis Ácida

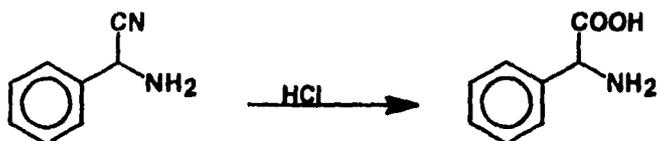


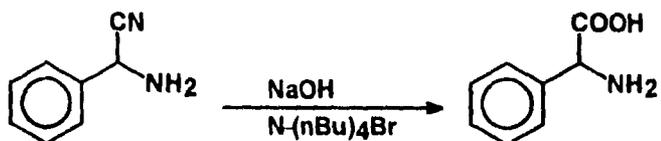
Tabla No. "5".

#### HIDROLISIS ACIDA EMPLEANDO HCl

HCl	Tiempo (hrs)	Rendimiento %
6 N	2.5	---
Conc.	2.0	---

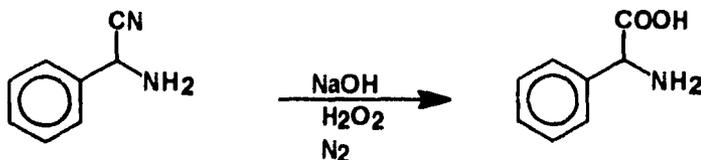
Como se observa en la tabla anterior, la hidrólisis ácida no dio resultado alguno, ya que no se pudo aislar el producto. Debido a esto se siguieron haciendo pruebas de hidrólisis del (D,L)- Aminofenilacetonitrilo, pero todas ellas en medio básico.

### 4) Hidrólisis básica utilizando un catalizador de transferencia de fase.



En esta reacción se llevó a cabo la hidrólisis de (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo en medio básico con NaOH 2 M, y se utilizó Bromuro de Tetra-n-butilamonio como catalizador de transferencia de fase. Este catalizador se utilizó debido a que en las pruebas anteriores se observó que el (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo no era totalmente soluble en el medio de reacción, por lo que la reacción se lleva a cabo en 2 fases y se pensó que utilizando este catalizador la reacción se vería favorecida. Sin embargo al llevar a cabo el seguimiento de la reacción por C.C.F., se observó que después de 24 horas de calentamiento a reflujo, se había formado el producto esperado, el aminoácido. El producto se aisló al separar las dos fases. A la fase acuosa, donde se supone debía estar disuelto el aminoácido, se le hizo el tratamiento adecuado y solo se lograron obtener unos cuantos cristales. Se volvió a repetir la reacción, pero incrementando el tiempo de calentamiento a reflujo y en esta ocasión no hubo formación de cristales, no obstante que por C.C.F. se logró determinar la presencia del (D,L)-Aminoácido.

##### 5) Hidrólisis básica empleando NaOH 6M y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como catalizador



Se llevó a cabo la hidrólisis básica del (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo con una solución de NaOH 6M, se agregó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como catalizador y además se le conectó una corriente de nitrógeno, esto con el fin de facilitar el desplazamiento del NH<sub>3</sub> formado. En forma simultánea a esta prueba se realizó otra en la cual no

se adicionó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y no se le conectó corriente de nitrógeno. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. "6".

**Tabla No. "6".**

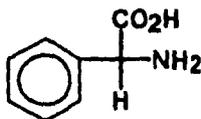
**HIDROLISIS BASICA EMPLEANDO NaOH**

NaOH (M)	Tiempo (hrs)	N <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Rendimiento %
6	7	Si	Si	18
6	7	No	No	41

Con los resultados obtenidos se observó que ni el uso del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ni el utilizar la corriente de N<sub>2</sub> influían en el comportamiento de la reacción.

La (D,L)-Fenilglicina se caracterizó por C.C.F., IR y RMN-H<sup>1</sup>.

La (D,L)-Fenilglicina se caracterizó por C.C.F. utilizando como eluyente una mezcla de 72% de Butanol, 15% de Acido fórmico y 13% de Agua y como revelador Ninhidrina al 1% en etanol, el R<sub>f</sub> de la (D,L)-Fenilglicina obtenida coincidió con el R<sub>f</sub> de la (D,L)-Fenilglicina estandar con un valor para ambos R<sub>f</sub> de 0.239.



**(D,L)-FENILGLICINA**

En I.R. se observaron las siguientes señales (Espectro No.5):

(v, cm<sup>-1</sup>, KBr, aire como referencia interna)

- 3400-2000 Banda ancha debida a N-H simétrico y asimétrico y OH del COOH
- 1650-1450 Banda media debida a COO<sup>-</sup> tensión y banda débil debida a NH<sub>3</sub><sup>+</sup> simétrico
- 730 y 696 Bandas debidas a anillo aromático monosustituido

En RMN -H<sup>1</sup> se observaron las siguientes bandas (Espectro No.6):  
( $\delta$ , ppm, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, TMS como referencia interna)

- 11.8 singulete ancho, integración para 3H. Intercambiables con D<sub>2</sub>O, H's de amina e H de ácido
- 7.5 multiplete, integración para 5H, anillo aromático
- 5.4 singulete, integración para 1H, CH

En I.R. se observaron las siguientes señales para la (D,L)-Fenilglicina estandar (Espectro No. 7):

( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr, aire como referencia interna)

- 3400-2000 Banda ancha debida a N-H simétrico
- 1650-1450 Banda media debida a COO<sup>-</sup> tensión y banda débil debida a NH<sub>3</sub><sup>+</sup> simétrico
- 730 y 696 Bandas debidas a anillo aromático monosustituído

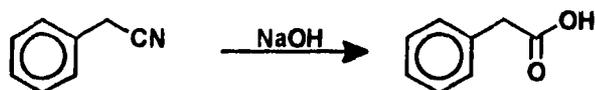
En RMN-H<sup>1</sup> se observaron las siguientes señales para la (D,L)-Fenilglicina estandar (Espectro No. 8)

( $\delta$ , ppm, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, TMS como referencia interna)

- 11.8 singulete ancho, integración para 3H, intercambiables con D<sub>2</sub>O, H's de amina e H de ácido
- 7.5 multiplete, integración para 5H, anillo aromático
- 5.4 singulete, integración para 1H, CH

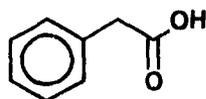
Debido a que el rendimiento de la reacción de la hidrólisis del (D,L)-Aminofenilacetónitrilo no se logró incrementar por ninguno de los procedimientos

anteriores, se decidió llevar a cabo la hidrólisis de un sustrato parecido al (D,L)-Aminofenilacetnitrilo, el cianuro de bencilo, para comprobar si el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo es lábil en las condiciones de la reacción de hidrólisis.



Para dicho sustrato se requirieron tan solo 2 horas de calentamiento a reflujo con NaOH 2.5 M y el ácido fenilacético se obtuvo con un rendimiento de 95 %, con un P.f. experimental de 76 ° C y el P.f. reportado<sup>32</sup> de 76.5 °C. Con lo anterior quedo demostrado que la inestabilidad del aminonitrilo es uno de los factores que afecta la hidrólisis, ya que es probable que este se descompone antes de que se efectue propiamente la reacción de la hidrólisis.

El ácido fenilacético se caracterizó por IR y por RMN-H<sup>1</sup>.



#### ACIDO FENILACETICO

En IR se observaron las siguientes señales (Espectro No.9)

(v, cm<sup>-1</sup>, KBr, aire como referencia interna)

3300-2800 Banda ancha debida al -OH

3032	Banda debida a -C-H- insaturado (C sp <sup>2</sup> )
2930	Banda debida a -C-H- saturado (C sp <sup>3</sup> )
2000-1650	Sobretonos de anillo monosustituído
1698	Banda debida a C=O
752 y 700	Bandas debidas a anillo monosustituído

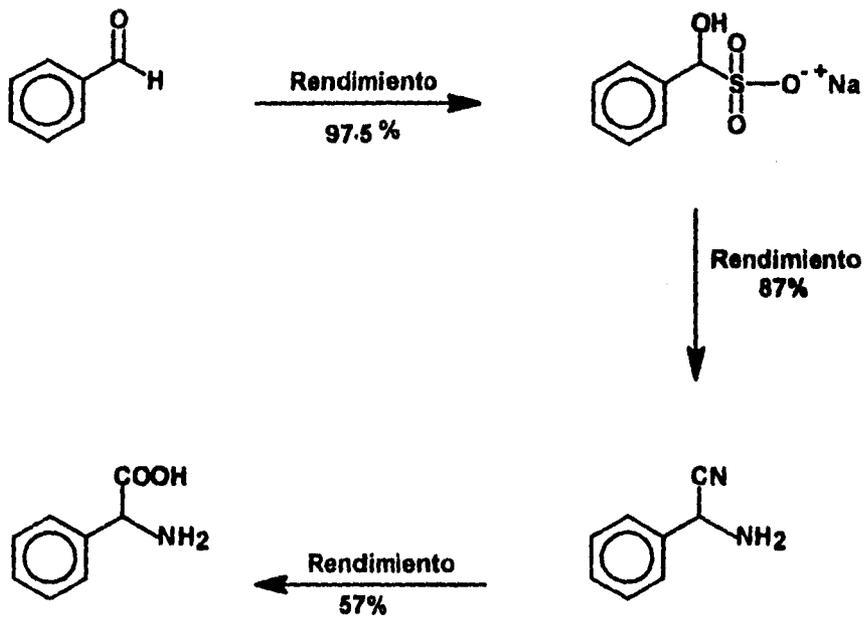
En el espectro de RMN-H<sup>1</sup> se observaron las siguientes señales (Espectro No.10)

( $\delta$ , ppm, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna)

11.0	singulete, 1 H (desaparece con D <sub>2</sub> O), -OH
7.2	multiplete, 5 H aromáticos
3.5	singulete, 2 H, -CH <sub>2</sub> -

## RESUMEN

Como resumen, hasta esta etapa de la ruta sintética propuesta, se llevó a cabo una síntesis de Strecker modificada, en la cual se formó el compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído y el rendimiento obtenido fué del 97.5%. Este rendimiento fué obtenido mediante el método resultante de la combinación de los Método A y Método B reportados en trabajos anteriores a este. Una vez que se obtuvo el compuesto de adición bisulfítica, se trató este compuesto con hidróxido de amonio y cianuro de sodio y el rendimiento obtenido para el (D,L)-Aminofenilacetónitrilo fué del 87%. Posteriormente se probaron varias condiciones de hidrólisis del (D,L)-Aminofenilacetónitrilo, siendo el mejor rendimiento obtenido del 57%, utilizando para ello NaOH 2.5N y 14 horas de calentamiento a reflujo.



**RENDIMIENTO GLOBAL 48%**

ESQUEMA No.28

En base a estos resultados, se decidió probar otra ruta sintética.



hidrólisis básica de la 5-Fenilhidantoína da lugar al (D,L)-Aminoácido correspondiente.

Se efectuó una primera prueba para llevar a cabo la síntesis de la 5-Fenilhidantoína (VI), siguiendo las condiciones de reacción reportadas para la formación de la 5-Metilhidantoína<sup>21</sup> (agitación mecánica durante 8 horas a 55 ° C), pero en esta prueba se sustituyó el MeOH por el EtOH y el KCN por el NaCN. El rendimiento obtenido experimentalmente (57 %) superó al reportado (42 %). El cambio de EtOH por MeOH fué debido a que cuando se realizó una prueba con EtOH el rendimiento obtenido fué menor (31 %). Con el fin de incrementar el rendimiento de está reacción, se modificaron las siguientes variables: tiempo y temperatura de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla No."7".

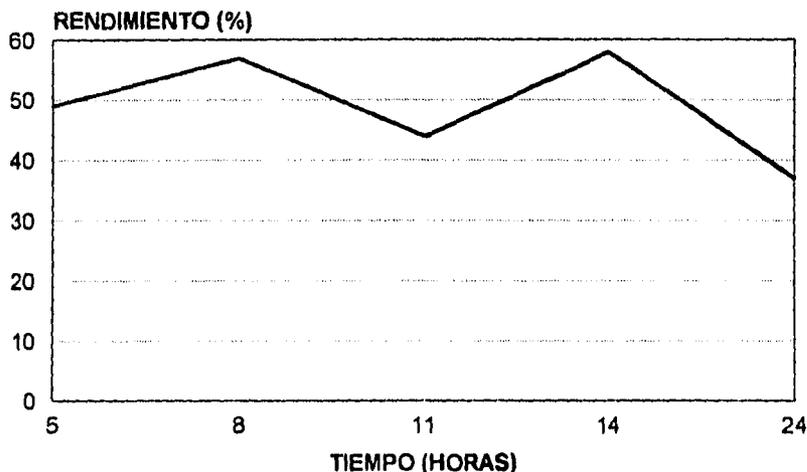
**Tabla No. "7".  
OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA A PARTIR DEL COMPUESTO DE  
ADICION BISULFITICA**

Tiempo (hrs)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
5	55	49
8	40	47
8	55	57
8	70	38
11	55	44
14	55	58
24	55	37

Con los resultados anteriores se comprobó que las condiciones encontradas en la literatura para la 5-Metilhidantoína, fueron las optimas para llevar a cabo la obtención de la 5-Fenilhidantoína, ya que al incrementar la temperatura esto no favoreció el rendimiento de la reacción. Así mismo, no se observó efecto alguno al incrementar el tiempo de reacción (Gráfica No. 1).

## OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA

EFEECTO DEL TIEMPO DE REACCION (TEMPERATURA 55 C)



### Hidrólisis de la 5-Fenilhidantoina.

En la literatura se encontró que a través de la hidrólisis de la 5-Fenilhidantoina, en una solución acuosa de hidróxido de bario, se obtiene la (D,L)-Fenilglicina (IV), pero dicha reacción se efectúa en autoclave con calentamiento a 150-160° C durante hora y media. Lo que se hizo en este trabajo fué utilizar un reactor, pero además es importante mencionar que se utilizó NaOH y no Ba(OH)<sub>2</sub>, pues al realizar una prueba con este último compuesto se comprobó que en los precipitados obtenidos de BaCO<sub>3</sub> había (D,L)-Fenilglicina lo cual implicaba tener que extraer la (D,L)-Fenilglicina de este sólido, complicándose así el proceso de aislamiento en la síntesis. En esta prueba se mantuvieron constantes la temperatura y la presión, tratando de simular las condiciones de reacción descritas, pero los resultados obtenidos no fueron satisfactorios ya que el rendimiento obtenido fué de 21%.

**Tabla No. "8".**

**HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA EMPLEANDO NaOH**

NaOH(M)	Tiempo (hrs)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
0.65	1.5	150	21
0.65	3.0	150	13

Como se puede observar, los resultados no fueron aceptables, por lo que se decidió efectuar la reacción a presión. Por esta razón se optó por efectuar las dos reacciones, tanto la de obtención de la 5-Fenilhidantoína (VI) como la de la hidrólisis de la misma para la obtención de la (D,L)-Fenilglicina (IV), en ampollitas de vidrio selladas; en las cuales aumentaría la presión del sistema y tal vez esto favorecería las dos reacciones. Estas ampollitas, unas vez selladas, se calentaron en un Nipple, el cual para su calentamiento estaba cubierto por dos cintas de calentamiento, conectadas estas a dos reostatos. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 9 y 10.

**Tabla No. "9".**

**OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA EN AMPOLLETAS.**

Tiempo (hrs)	Rendimiento (%)
2	21
3	11
4	19
5	10
6	No se aislo producto.
8	No se aislo producto.

**Tabla No. "10".  
OBTENCION DE LA FENILGLICINA EN AMPOLLETAS.**

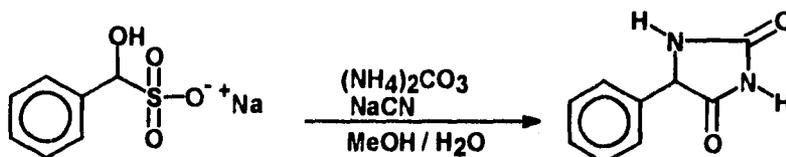
NaOH (M)	Tiempo (hrs)	Rendimiento (%)
2	1	20
4	3	47
4	1	55

Como se puede observar los resultados no fueron favorables. Esto se atribuyó a que falló el sistema de calentamiento, pues con los reostatos no se logró mantener la temperatura deseada. Además de que se comprobó que en la reacción de formación de la 5-Fenilhidantoína (VI) la agitación es muy importante.

Por lo anterior se decidió efectuar las dos reacciones, tanto la obtención de la 5-Fenilhidantoína como la de la obtención de la (D,L)-Fenilglicina en un reactor Marca Paar, el cual cuenta con agitación mecánica y con control de temperatura.

**Obtención de la 5-Fenilhidantoína a partir del compuesto de adición bisulfítico:**

**1.- Con variación de la temperatura:**



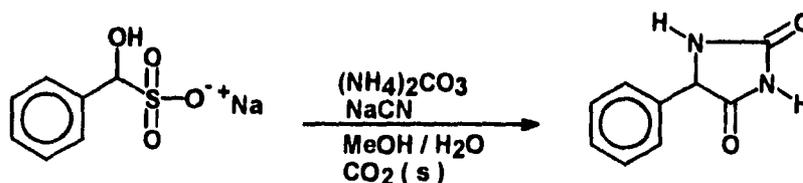
**Tabla No. "11".  
OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA VARIANDO LA TEMPERATURA**

Tiempo (hrs)	Temperatura (°C )	Rendimiento (%)
2	60	57
2	110-118	30
2	130	18

Para esta reacción se reporta un tiempo de reacción de 8 horas de agitación mecánica a una temperatura de 55 ° C, pero como esta reacción se llevó a cabo en un sistema cerrado, se disminuyó el tiempo de reacción de 8 a 2 horas.

Con los resultados anteriores se comprobó que al modificar la temperatura y el tiempo de reacción no se obtuvieron rendimientos superiores al ya obtenido con las condiciones ya reportadas, y que además a temperaturas de reacción mayores el rendimiento disminuye.

## 2.- Adicionando CO<sub>2</sub> (s).



Se adicionó CO<sub>2</sub>(s) con el fin de incrementar la presión en el reactor, y de observar si esto tenía alguna influencia sobre la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. "12".

**Tabla No. "12".**

### OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA CON ADICION DE CO<sub>2</sub>(s)

Tiempo (hrs)	Temperatura (°C)	CO <sub>2</sub> (g)	Rendimiento (%)
2	64-70	50	58
2	83-90	100	47
4	55	100	51
4	56	100	32

Con los resultados anteriores se concluyó que la presencia de CO<sub>2</sub>(s) en el medio de reacción influyó para la formación de la 5-Fenilhidantoína, y que al llevarla a cabo bajo cierta presión, esto también influye en el rendimiento. Además, al llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones presenta la gran ventaja de que no requiere de las 8 horas de reacción cuando la reacción se lleva a cabo a presión normal.

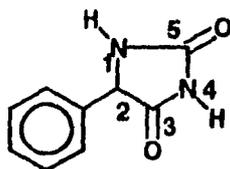
### 3.- Sin modificación de temperatura

**Tabla No. "13".  
5-FENILHIDANTOINA SIN MODIFICACION DE TEMPERATURA**

Tiempo (hrs)	Temperatura ( ° C)	% Rendimiento
2	55	65

En base a este último resultado podemos concluir que efectivamente el mejor rendimiento se obtiene a la temperatura reportada en la literatura, y que las ventajas de haber utilizado el reactor con agitación beneficiaron el rendimiento de la reacción. Además el tiempo de reacción disminuyó considerablemente, ya que al efectuar la reacción en un matraz se requieren de 8 horas de agitación y calentamiento a 55 ° C, con un rendimiento del 57 %. Mediante el uso del reactor, la reacción se lleva a cabo en tan sólo 2 horas y con un rendimiento del 65 %.

Se caracterizó al producto mediante punto de fusión, C.C.F. espectrofotometría de I.R., y Espectrometría de RMN-H<sup>1</sup>, obteniéndose los siguientes resultados:



### 5-FENILHIDANTOINA

P. Fusión Teórico 179 ° C

P. Fusión Observado 177-179 ° C

En el espectro de I.R. se observaron las siguientes bandas (Espectro No.11):

( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, aire como referencia interna)

- 3506 Banda debida a N-H alargamiento libre
- 3306 Banda debida a N-H alargamiento asociada
- 3036 Banda debida a C-H insaturado
- 1754 Banda debida a CO-NH
- 1454 Banda debida a C-N alargamiento
- 756 y 698 Bandas debidas a anillo monosustituído

En el espectro de RMN- $\text{H}^1$  se observaron las siguientes señales (Espectro No.12)

( $\delta$ , ppm, DMSO, TMS como referencia interna)

- 10.8 singlete, 1H, H unido a  $\text{N}_4$  (desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ )
- 8.35 singlete, 1H, H unido a  $\text{N}_1$  (desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ )
- 7.4 multiplete, 5H, H's del anillo aromático
- 5.15 singlete, 1H, H bencílico

#### IV.- OBTENCION DE LA (D,L)-FENILGLICINA A TRAVES DE LA HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA

La reacción de hidrólisis de la 5-fenilhidantoína también se llevo a cabo en el reactor, y se probaron diferentes condiciones experimentales: atmósfera de N<sub>2</sub>, ó la adición de MeOH esto con el fin de favorecer la reacción por medio de un incremento en la presión artificial y por lo tanto en el rendimiento de la misma. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. "14".

##### 1.- Hidrólisis con NaOH.

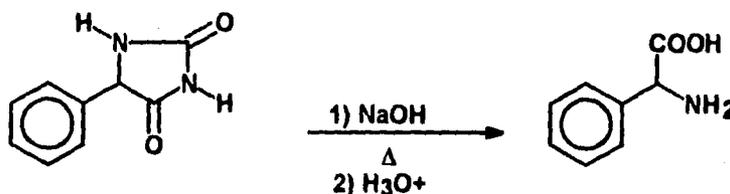


Tabla No. "14".  
HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA EMPLEANDO NaOH

NaOH ( M )	Tiempo ( Hrs )	Temperatura (°C )	% Rendimiento
2	1.5	145-148	69
2	1.5	173-180	77
2	1.5	194-200	79
2	3.0	193-200	49

Analizando los resultados anteriores podemos observar que a temperaturas mayores, el rendimiento se incrementa considerablemente, ya que en el intervalo de 194-200 °C fué en el que se obtuvo el mejor rendimiento.

## 2.- Hidrólisis con NaOH y atmósfera de N<sub>2</sub>.

En base a estos resultados se repitieron las condiciones de reacción y esta vez se inyectó N<sub>2</sub>( g ) con el fin de incrementar la presión en el reactor y observar el comportamiento de esta variable en la reacción, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. "15".

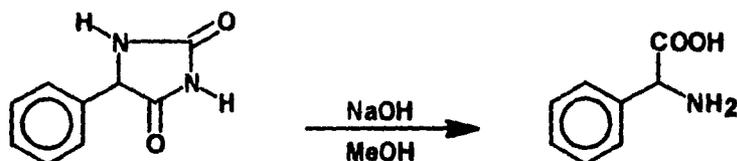


**Tabla No. "15".  
HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA BAJO ATMOSFERA DE N<sub>2</sub>.**

NaOH ( M )	Tiempo(hrs )	Temperatura ( °C )	% Rendimiento
2	1.5	194	30.70

Como se observa el rendimiento no aumento. Como se esperaba, con la inyección de N<sub>2</sub> se generó una presión de ~ 200 lb/in<sup>2</sup> y con el calentamiento del reactor dicha presión alcanzó ~540 lb/ in<sup>2</sup>, pero aun así la reacción no se vió favorecida.

### 3.- Hidrólisis con NaOH y MeOH



**Tabla No. "16".  
HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA CON LA ADICION DE METANOL.**

NaOH ( M )	Tiempo (Hrs)	Temperatura ( ° C )	MeOH ( MI )	% Rendimiento
2	1.5	190-200	50	16
2	1.5	190-200	100	38

El objetivo de la adición de MeOH, al igual que con la inyección de N<sub>2</sub>, fue la de aumentar la presión en el reactor y con esto tratar de favorecer la reacción. Pero como se observa en la tabla anterior, ni la inyección de nitrógeno, ni la adición de metanol, favorecieron el rendimiento de la reacción de hidrólisis de la 5-fenilhidantoína.

### 4.- Hidrólisis con HCl.

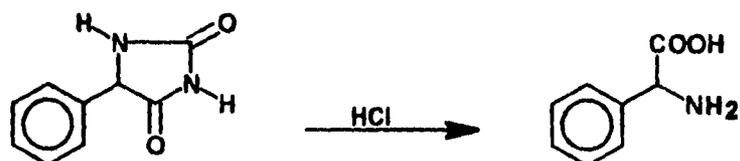


Tabla No. "17".

**HIDROLISIS ACIDA DE LA 5-FENILHIDANTOINA.**

HCl ( N )	Tiempo ( Hrs )	Temperatura ( ° C )	% Rendimiento
2	1.5	193-200	23

La hidrólisis ácida se llevó a cabo bajo las condiciones de reacción a las cuales se obtuvo el mayor rendimiento en la hidrólisis básica, pero el rendimiento obtenido fue menor.

Analizando los resultados obtenidos para la hidrólisis de la 5-Fenilhidantoína se concluyó que mediante la hidrólisis básica y altas temperaturas, se obtiene un mayor rendimiento en la reacción.

**ESTABILIDAD DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO Y LA 5-FENILHIDANTOÍNA.**

A través del programa de computo PCMODELL, se determinaron diferentes parámetros para las moléculas del (D,L)-Aminofenilacetoni-trilo y la 5-Fenilhidantoína. Se encontró que el  $\Delta H$  o entalpía de formación para estos compuestos fué la siguiente: para el (D,L)- Aminofenilacetoni-trilo es de 129.25 KJoule/mol y para la 5-fenilhidantoína de 71.93 KJoule/mol, por lo que podemos decir que el calor de formación para ambos compuestos es de signo positivo, es decir que las dos reacciones son endotérmicas, pero para la formación del (D,L)-Aminofenilacetoni-trilo se requiere una energía mayor que para la 5-Fenilhidantoína. Esto quiere decir que se requiere menor energía para la formación de esta última. Observando esto en un diagrama energético,

concluimos que la 5-Fenilhidantoina por ser una especie que para su formación requiere de menor energía es más estable que el (D,L)-Aminofenilacetonitrilo, el cual para su formación requiere de mayor energía. Esto respalda los resultados obtenidos.

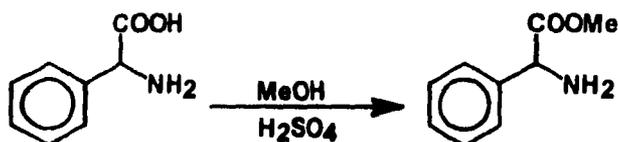
#### V.- FORMACION DEL (D,L)-FENILGLICINATO DE METILO A PARTIR DE LA (D,L)-FENILGLICINA.

Para la formación del éster (el (D,L)-Fenilglicinato de metilo) se realizó una prueba previa con el cianuro de bencilo, con el cual se llevó a cabo una reacción de alcoholisis, con el fin de pasar directamente del grupo nitrilo al grupo éster. Para ello se llevó a cabo la siguiente reacción<sup>33</sup>.



Una vez que transcurrió el tiempo de reacción (según lo reportado 6 horas de calentamiento a reflujo) por medio de C.C.F. no se observó cambio en la reacción. Por esta razón se descartó la posibilidad de llevar a cabo esta reacción con el (D,L)-Aminofenilacetonitrilo.

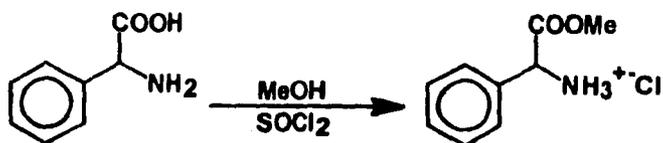
### 1) Esterificación con $\text{H}_2\text{SO}_4$ y Metanol <sup>34</sup>.



Se llevó a cabo la reacción de esterificación de la (D,L)-Fenilglicina, utilizando para ello  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y metanol, calentando la mezcla de reacción a reflujo. Esta reacción se siguió por C.C.F., y al cabo de 7 horas se determinó que todavía había aminoácido, por lo que se dejó la reacción durante 26 horas con calentamiento a reflujo. Transcurrido este tiempo, se trató de neutralizar con  $\text{NaHCO}_3$ , pero costó mucho trabajo realizar la separación del aminoéster del aminoácido.

Como este procedimiento no resultó muy favorable, se realizó la siguiente reacción de esterificación.

### 2) Esterificación con $\text{SOCl}_2$ y Metanol <sup>28</sup>



Otro método de esterificación que se probó fué empleando  $\text{SOCl}_2$  y metanol. Las condiciones de reacción empleadas fueron las siguientes:

**Tabla No."18".**

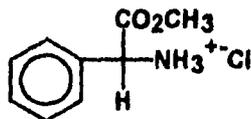
**ESTERIFICACION DE LA (D,L)-FENILGLICINA EMPLEANDO  $\text{SOCl}_2$  Y MeOH .**

Tiempo ( Hrs )	MeOH ( ml )	$\text{SOCl}_2$ ( ml )	Aminoácido (gr)	% Rendimiento
7	80	2	3.0	94
8	80	2	3.0	98
9	80	2	3.0	96

Con los resultados obtenidos se observa que para esta reacción no hay problema, ya que el clorhidrato del (D,L)-Fenilglicinato de metilo se obtiene con muy buenos rendimientos, además el mejor rendimiento se obtuvo con 8 horas de calentamiento a reflujo, aunque por C.C.F. se detectó la presencia de (D,L)-Fenilglicina. En el espectro de RMN- $\text{H}^1$  realizado al producto las señales coinciden con las esperadas para el (D,L)-Fenilglicinato de metilo, por lo que se concluyó que la cantidad de (D,L)-Fenilglicina es mínima. .

El producto se caracterizó por C.C.F. , IR y RMN- $\text{H}^1$  .

La C.C.F. se hizo comparando el éster obtenido con la (D,L)-Fenilglicina utilizada como sustrato y se observaron  $R_f$  diferentes, para la (D,L)-Fenilglicina el  $R_f$  es de 0.39 y para el Clorhidrato del (D,L)-Fenilglicinato de metilo es de 0.445, lo cual nos indicó que el aminoácido había sufrido reacción.



**CLORHIDRATO DEL  
(D,L)-FENILGLICINATO  
DE METILO**

En el espectro de IR se observaron las siguientes bandas (Espectro No.13)  
( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, referencia aire)

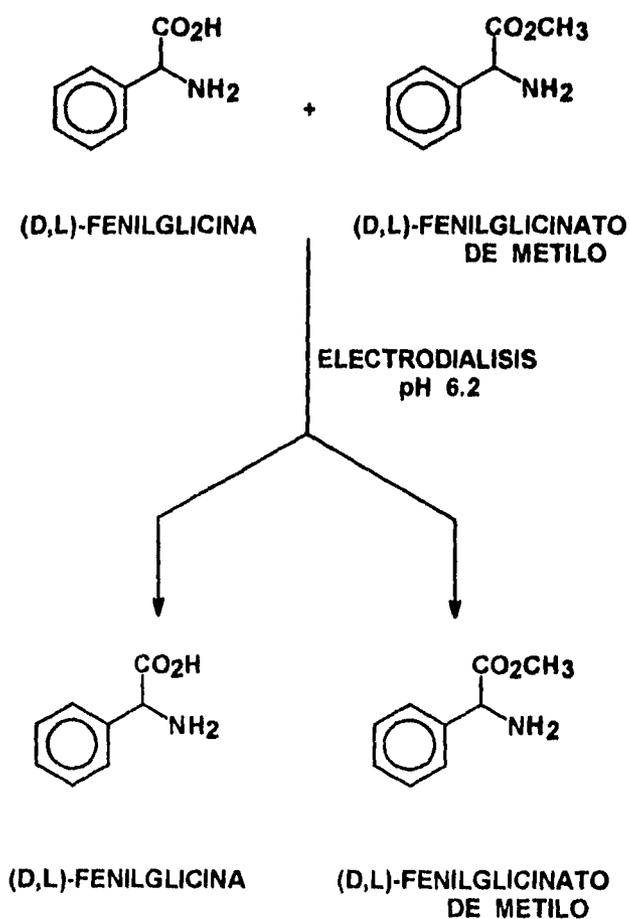
- 3458 Banda mediana debida a  $\text{NH}_3^+$  asimétrico
- 1742 Banda mediana debida a CO
- 1582 Banda intensa debida a C-COO<sup>-</sup>
- 1432 Banda mediana debida a  $\text{NH}_3^+$  simétrico
- 1118 Banda mediana debida a COO-CH<sub>3</sub>
- 750 y 690 Bandas debidas a anillo monosustituído

Para el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , se observaron las siguientes señales  
(Espectro No.14)

( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  + DMSO, TMS como referencia interna)

- 9.25 singulete, 3-H, H del grupo  $\text{NH}_3^+$  (Desaparecen con  $\text{D}_2\text{O}$ )
- 7.50 multiplete, 5-H, H aromáticos
- 5.20 singulete, 1-H, metino
- 3.70 singulete, 3-H, metilo unido a O

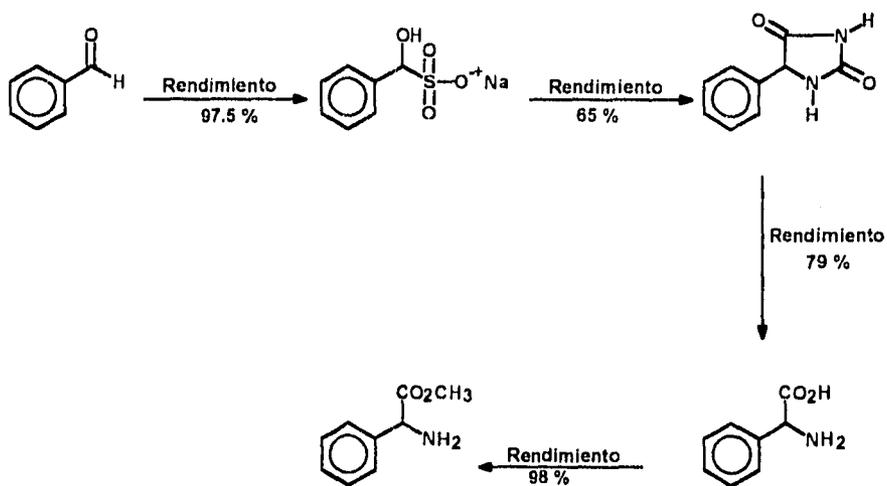
Se encontró reportado un procedimiento para la separación de esta mezcla, el cual consiste en la separación de la mezcla por medio de electrodiálisis en un buffer de fosfatos a pH 6.2<sup>34</sup>, lo cual nos da una idea de que la separación de la mezcla del aminoácido y del aminoéster no es sencilla.



ESQUEMA No. 30

## RESUMEN.

Mediante esta ruta sintética se llevó a cabo la síntesis de Bucherer, en la cual primeramente se formó el compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído con un rendimiento de 97.5%. Este intermediario fué tratado con carbonato de amonio, y con cianuro de sodio para formar la 5-Fenilhidantoína con un rendimiento del 65%. Para la formación de este intermediario se probaron varias condiciones de reacción y este rendimiento se obtuvo a través de 2 hrs. de calentamiento a 55°C. Posteriormente se estudiaron diversas condiciones de hidrólisis de la 5-fenilhidantoína, para obtener la (D,L)-Fenilglicina. El mejor rendimiento obtenido fué del 79% , utilizando para ello NaOH 2N y 1.5 hrs. de calentamiento a 173-180 °C. Tanto la reacción de obtención de la 5-Fenilhidantoína, como la reacción de hidrólisis de está se realizaron a alta presión en un reactor Parr. Finalmente la (D,L)-Fenilglicina fué ésterificada, el rendimiento obtenido del (D,L)-Fenilglicinato de metilo fué de 98%, utilizando cloruro de tionilo y calentando 8 horas a reflujo.



**RENDIMIENTO GLOBAL 50%**

ESQUEMA No.31

## **DESARROLLO EXPERIMENTAL.**

El progreso de las reacciones así como la pureza de los productos se determinaron por C.C.F. utilizando cromatoplasmas marca Merck de sílica gel 60 (2.5 cm de ancho por 5 cm de largo) utilizando como eluyente una mezcla de Hexano-Acetato de etilo, y como revelador vapores de  $I_2$ . Para el caso del aminoácido y el aminoéster se utilizó una mezcla de n-Butanol, ácido fórmico y agua como eluyente, y como revelador una solución etanólica de ninhidrina.

Los compuestos se identificaron por espectrofotometría de I.R. en un Espectrofotómetro de Infrarrojo modelo 1320 Perkín Elmer, y mediante RMN- $H^1$  en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando como referencia interna tetrametilsilano ( TMS ).

Las reacciones de obtención de la 5-Fenilhidantoína y la de hidrólisis de la 5-Fenilhidantoína para obtener la (D,L)-Fenilglicina fueron realizadas a presión en un reactor Paar (Pressure Reactor Model 4532M) con capacidad de 2000 ml.

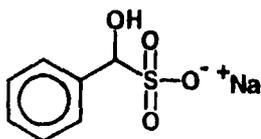
### **-PURIFICACION DE REACTIVOS.**

**Benzaldehído:** Se destiló bajo presión reducida, almacenándolo en un recipiente color ámbar bajo atmósfera de nitrógeno.

**Cloroformo:** Se lavó con ácido sulfúrico concentrado, posteriormente con agua, se secó con cloruro de calcio anhidro, se calentó a reflujo para eliminar el agua remanente mediante una trampa, y finalmente se destiló y almacenó en un recipiente color ámbar a baja temperatura.

## OBTENCION DEL COMPUESTO DE ADICION BISULFITICA A PARTIR DE BENZALDEHIDO.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con tres juntas esmeriladas (14/20), (en una de ellas se colocó un agitador mecánico y en las otras dos tapones esmerilados), se adicionaron 7.13 gramos ( $6.8 \times 10^{-2}$  mol) de bisulfito de sodio, 3.56 ml ( $8.7 \times 10^{-2}$  mol) de metanol y 11.8 ml ( $6.6 \times 10^{-1}$  mol) de agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 rpm y 20 °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron, gota a gota, 4.8 ml ( $4.72 \times 10^{-2}$  mol) de benzaldehído sin destilar, la agitación se continuó durante 30 minutos más a 75 rpm y 20 °C. Después de este tiempo el sólido formado se lavó con éter (50 ml), se filtró y se secó al vacío. El sólido blanco (de olor picante) obtenido, es el compuesto de adición bisulfitica, el cual se dejó secando en estufa de vacío durante 12 horas. Se obtuvieron 9.6 g del compuesto de adición bisulfitica, lo que corresponde a un rendimiento experimental del 97.5 %.



### COMPUESTO DE ADICION BISULFITICA

El compuesto de adición bisulfitica se caracterizó mediante espectrofotometría de

I.R. presentando las siguientes señales (Espectro No.1):  
( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, aire como referencia interna)

3526, 3440, 3400, 3034, 2922, 1654, 1456, 1408, 1214, 1036, 698, 662 .

Este compuesto se comparó con el espectro del bisulfito de sodio (Espectro No.2):

( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, aire como referencia interna)

1184 , 1066 , 980 , 652 , 566 .

### **OBTENCION DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO A PARTIR DE BENZALDEHIDO.**

En un matraz de fondo redondo con tres juntas esmeriladas (14/20) con capacidad de 100 ml, se adaptó en una ellas un agitador mecánico y en las otras dos juntas se colocaron tapones esmerilados. Este equipo se colocó en un baño de temperatura constante (controlada automáticamente). Por una de las juntas se adicionaron para llevar a cabo:

#### **a) EL METODO A**

4.8 ml ( $4.72 \times 10^{-2}$  mol) de benzaldehído sin destilar y se dejó reposar durante 10 minutos a 20 °C, posteriormente se agregaron 7.13 g ( $6.8 \times 10^{-2}$  mol) de bisulfito de sodio disueltos en 3.56 ml ( $8.79 \times 10^{-2}$  mol) de metanol y 11.8 ml ( $6.5 \times 10^{-1}$  mol) de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20 °C, y transcurrido este tiempo se adicionaron 12 ml ( $3.09 \times 10^{-1}$  mol) de hidróxido de amonio y se agitó durante 90 minutos más. Transcurrido este tiempo se adicionaron 2.4 g ( $4.89 \times 10^{-2}$  mol) de cianuro de sodio, y se continuó la agitación durante 90 minutos más. Una vez que transcurrió el tiempo total de reacción, el producto se aisló por extracción con cloroformo (100 ml). Se le adicionó un poco de sulfato de sodio anhidro, con el fin de eliminar el agua remanente, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación

en un rotavapor a presión reducida, quedando un sólido amarillo pálido el cual fué el (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo. Se obtuvieron 5.12 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento experimental del 82.5%.

#### **b) EL METODO B**

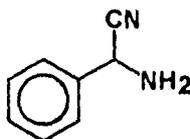
5.5 gramos ( $5.28 \times 10^{-2}$  mol) de bisulfito de sodio, 28.6 ml ( $7 \times 10^{-1}$  mol) de metanol, 8 ml ( $4.4 \times 10^{-1}$  mol) de agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 50 rpm y a 20 °C. Transcurrido este tiempo, se agregaron 5 ml ( $4.91 \times 10^{-2}$  mol) de benzaldehído destilado, y la adición fué lenta (gota a gota), se agitó la mezcla durante 30 minutos a 75 rpm y 10 °C. Una vez transcurrido este tiempo se aisló por filtración un sólido blanco, y se lavó con eter (50 ml). Se dejó secando durante 20 horas en estufa de vacío. Se obtuvieron 8.5 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento experimental de 86%.

Se adicionó el compuesto de adición bisulfítica al matraz y se agregaron 12 ml ( $3 \times 10^{-1}$  mol) de hidróxido de amonio, se agitó durante 3 horas a 75 rpm y 10 °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron 2.4 gramos ( $4.8 \times 10^{-2}$  mol) de cianuro de sodio, se continuó la agitación durante 3 horas más a 75 rpm y 10 °C. Una que vez transcurrió el tiempo de reacción, el producto se aisló por extracción con cloroformo (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío en un rotavapor a presión reducida. El producto obtenido es el (D,L)-Aminofenilacetoniitrilo, que es de color amarillo pálido. Se obtuvieron 5.10 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento experimental del 82 %.

### c) EL METODO A-B

7.13 gramos ( $6.8 \times 10^{-2}$  mol) de bisulfito de sodio, 3.56 ml ( $8.7 \times 10^{-2}$  mol) de metanol y 11.8 ml ( $6.5 \times 10^{-1}$  mol) de agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos a 50 rpm y 20 °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron 4.8 ml ( $4.72 \times 10^{-2}$  mol) de benzaldehído sin destilar, la adición de este fué lenta (gota a gota), se continuó la agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos a 75 rpm y 20 °C. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 12 ml ( $3 \times 10^{-1}$  mol) de hidróxido de amonio, se continuó la agitación durante 90 minutos a 75 rpm y 20 °C. Una vez que transcurrió este tiempo, se adicionaron 2.4 gramos ( $4.8 \times 10^{-2}$  mol) de cianuro de sodio, la agitación se continuó durante 90 minutos más a 75 rpm y 20 °C. El producto se aisló por extracción con cloroformo (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida en rotavapor. El sólido amarillo pálido es el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo. Se obtuvieron 5.65 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 87%.

El (D,L)-aminofenilacetnitrilo se caracterizó mediante espectrofotometría de I.R. y por RMN- $H^1$ .



### (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO

En el espectro de I.R. se observaron las siguientes bandas (Espectro No.3):

( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr, referencia aire)

3400-3200, 3080-3040, 3000-2900, 2250-2240, 200-1700, 1650-1450, , 780, 710.

En el espectro de RMN- $H^1$  se observaron las siguientes señales (Espectro No.4):

( $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$ , TMS como referencia interna)

7.3 multiplete, 5H

4.8 singulete, 1H

1.9 singulete, 2H

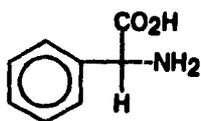
#### **HIDROLISIS DEL (D,L)- AMINOFENILACETONITRILLO.**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3 juntas esmeriladas (14/20), se colocó en una canastilla de calentamiento y bajo agitación magnética, se agregaron 5 gramos ( $3.78 \times 10^{-2}$  mol) de (D,L)-aminofenilacetónitrilo y 50 ml de sosa (se utilizó NaOH 2.5, 4 y 6N). En los casos donde se realizó hidrólisis catalizada se adicionó  $H_2O_2$ . (Igualmente, cuando se realizó con corriente de nitrógeno, por una de las juntas se adaptó una conexión hacia el tanque de nitrógeno). El refrigerante se colocó en posición de reflujo, y la mezcla se calentó a reflujo y una vez transcurrido el tiempo establecido, dicha mezcla se decoloró tres veces con carbón activado, filtrándose al vacío a través de una capa de Celita. Después de esto la mezcla se llevó a pH = 7, donde toda la (D,L)-fenilglicina presente precipitó. Para la recristalización, la (D,L)-Fenilglicina se disolvió en sosa, se agregó carbón activado y se calentó hasta ebullición. Se filtró la solución en caliente y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol y agua. Los cristales obtenidos son la (D,L)-fenilglicina. Se obtuvieron 3.26 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 57 %, (utilizando NaOH 2.5M y 14 horas de calentamiento a reflujo).

La (D,L)-Fenilglicina se caracterizó por C.C.F. , IR y RMN- $H^1$  .

La C.C.F. se realizó comparativa con la (D,L)-Fenilglicina estandar (Aldrich) y los Rf obtenidos fueron idénticos. La placa se eluyó en una mezcla de n-butanol , agua , y ácido fórmico , con la siguiente relación:

72 % de n-butanol  
15 % de ácido fórmico  
12 % de agua



**(D,L)-FENILGLICINA**

En el espectro de IR se observaron las siguientes bandas (Espectro No.5):

(v,  $cm^{-1}$ , KBr, referencia, aire)

3400 - 2000 , 1650-1450, 730 y 696 .

En el espectro de RMN - $H^1$  se observaron las siguientes señales (Espectro No. 6):

( $\delta$ , ppm,  $CF_3CO_2H$ , TMS como referencia interna)

11.8 singulete ancho, 3H

7.5 multiplete, 5H

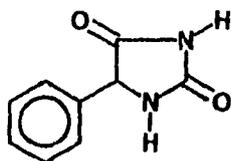
5.4 singulete, 1H

## **OBTECION DE LA 5 -FENILHIDANTOINA A PARTIR DEL COMPUESTO DE ADICION BISULFITICA.**

En un matraz de fondo redondo de 500 ml con tres juntas esmeriladas (24/40), en una de ellas se adaptó un agitador mecánico y en las otras dos se colocaron tapones esmerilados. El equipo se colocó en un baño de temperatura constante (controlada automáticamente). La reacción se efectuó a 55 °C. Por una de las juntas se adicionaron 16.8 gramos ( $8 \times 10^{-2}$  mol) de compuesto de adición bisulfitica , 7.8 gramos ( $1.6 \times 10^{-1}$  mol) de cianuro de sodio, 30.72 gramos ( $3.2 \times 10^{-1}$  mol) de carbonato de amonio, 80 ml (1.975 mol) de metanol y 80 ml (4.44 mol) de agua. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 55 °C durante 8 horas. Una vez que transcurrió este tiempo, bajo una agitación magnética, se calentó la mezcla de reacción con canastilla de calentamiento hasta ebullición, con el fin de eliminar el carbonato de amonio remanente. Se dejó de calentar hasta que la solución ya no estaba lechosa. Posteriormente se eliminó el metanol por evaporación con rotavapor a presión reducida hasta que quedaron aproximadamente 80 ml. Después la solución se enfrió y la 5-Fenilhidantoína empezó a precipitar, se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó por recristalización de agua, Se obtuvieron 15.9 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 56.5 %.

Se caracterizó al producto mediante punto de fusión, C.C.F. espectrofotometría de I.R., Espectrometría de RMN- $H^1$ , obteniéndose los siguientes resultados:

P. Fusión Teórico      179 ° C  
P. Fusión Observado    177-179 ° C



### 5-FENILHIDANTOINA

El Rf calculado para la 5-Fenilhidantoína fué de 0.284. (Se utilizó como eluyente una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 60:40, y se reveló con vapores de I<sub>2</sub>).

En el espectro de I.R. se observaron las siguientes bandas (Espectro No.9):

(v. cm<sup>-1</sup>, KBr, referencia aire)

3506, 3306, 3036, 1754, 1454, 756, 698.

En el espectro de RMN-H<sup>1</sup> se observaron las siguientes señales (Espectro No.10):

(δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna)

8.30 singulete ancho, 1H

7.25 multiplete, 5 H

5.10 singulete, 1 H

3.90 singulete ancho, 1 H

## **OBTENCION DE LA (D,L)-FENILGLICINA A PARTIR DE LA 5-FENILHIDANTOINA.**

### **HIDROLISIS CON Ba(OH)<sub>2</sub> · 8H<sub>2</sub>O.**

En un matraz de fondo redondo con una junta esmerilada (24/40) de 250 ml se colocaron 3 g ( $1.7 \times 10^{-2}$  mol) de 5-Fenilhidantoína, 8.58 g ( $2.72 \times 10^{-2}$  mol) de Hidróxido de bario, y se adicionaron 68 ml de agua. Se calentó a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se enfrió a 50 °C, se filtró el precipitado de carbonato de bario. La solución se trató con 1.7 g ( $1.7 \times 10^{-2}$  mol) de carbonato de amonio para eliminar el Ba<sup>+2</sup> remanente. Se calentó a ebullición para eliminar el carbonato de amonio. Se filtró en caliente y la solución resultante se enfrió y neutralizó con HCl diluido. El precipitado formado se filtró a vacío, se lavó con agua fría y con etanol. Se redisolvió en NaOH diluida y se agregó carbón activado. Se calentó a ebullición durante 10 minutos y se filtró en caliente. Se enfrió la solución y se neutralizó con HCl diluido. El precipitado formado se filtró al vacío, se lavó con agua y luego con etanol. El sólido blanco obtenido es la (D,L)-Fenilglicina. Este procedimiento no es muy eficiente ya que en los precipitados obtenidos de BaCO<sub>3</sub> se les determinó por C.C.F. la presencia de la (D,L)-Fenilglicina. Por lo que este método se descartó. Se obtuvieron 0.335g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 13%.

### **HIDROLISIS CON NaOH.**

En un matraz con fondo redondo con una junta esmerilada (24/40) de 250 ml se colocaron 3 g ( $1.7 \times 10^{-2}$  mol) de 5-Fenilhidantoína y 68 ml de NaOH 6 M. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la solución se enfrió y se neutralizó con HCl diluido. El precipitado

formado se filtró al vacío y se lavó con agua y con etanol. Se redisolvió el precipitado con NaOH diluida, se agregó carbón activado y se calentó a ebullición durante 10 minutos, se filtró en caliente. La solución se neutralizó con HCl diluido. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua y con etanol. El sólido blanco obtenido es la (D,L)-Fenilglicina, obteniéndose 1g, lo que corresponde a un rendimiento del 37 %.

### **OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA EN AMPOLLETAS.**

En una ampollita de vidrio pyrex de 12 cm de largo y 1.8 cm de diametro interno, se colocaron 0.504 g ( $2.4 \times 10^{-3}$  mol) de compuesto de adición bisulfítica, 0.234 g ( $4.7 \times 10^{-3}$  mol) de cianuro de sodio, 0.9216 g ( $9.6 \times 10^{-3}$  mol) de carbonato de amonio, 1.2 ml de agua, y 1.2 ml de metanol. Se selló la ampollita con un soplete. Una vez que se selló la ampollita, se agitó y se colocó dentro del nipple y se cerró. El nipple se calentó a través de dos cintas de calentamiento conectadas a dos reostatos, a una temperatura de aproximadamente 140 ° C. Los diferentes tiempos de calentamiento fueron 2,3,4,5,6,8, horas. Una vez que transcurrió el tiempo de reacción establecido se dejó enfriar el nipple a temperatura ambiente, la ampollita se destapó, la mezcla de reacción se aisló. Esta mezcla se calentó a ebullición para eliminar el carbonato de amonio remanente, se enfrió la mezcla y el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con agua fría. Se redisolvió en agua caliente, se calentó hasta ebullición y se filtró en caliente. Se enfrió la mezcla y el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con agua fría. Se secó al vacío. El sólido de color amarillo claro obtenido fue la 5-Fenilhidantoína .

### HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA EN AMPOLLETAS.

En una ampolleta de vidrio pyrex de 12 cm de largo y 1.8 cm de diametro interno, se colocaron 0.5 g de 5-Fenilhidantoina, 10 ml de NaOH con las concentraciones que se muestran en la siguiente tabla y se calentó durante el tiempo ahí señalado:

NaOH ( M )	Tiempo ( hrs )
2	1
4	3
4	1

Se sello la ampolleta con un soplete, se colocó dentro del nipple y se calentó durante el tiempo señalado en la tabla anterior a aproximadamente 140 °C. El nipple se calentó por medio de dos cintas de calentamiento unidas a dos reostatos. Una vez transcurrido el tiempo de reacción el sistema se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se destapó la ampolleta y se sacó la mezcla de reacción, la ampolleta se enjuagó con agua. La mezcla de reacción y las aguas de lavado se colectaron. Se neutralizó la mezcla con HCl diluido, el precipitado formado se filtró al vacío, se lavó con agua y con etanol. Se redisolvió en NaOH diluido, se agregó carbón activado y se calentó a ebullición durante 10 minutos. Se filtró en caliente y la solución resultante se neutralizó con HCl diluido. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío. El filtrado se lavó con agua y luego con etanol. El producto se secó a vacío. El sólido blanco brillante obtenido es la (D,L)-Fenilglicina.

**OBTENCION DE LA 5-FENILHIDANTOINA EN REACTOR PRESION  
PAAR.**

Se colocaron en el reactor 33.6g (0.16 mol) del compuesto de adición bisulfítica, 15.68g (0.32 mol) de cianuro de sodio, 61.44g (0.64 mol) de carbonato de amonio, 160 ml de agua y 160 ml de metanol. Como se realizaron varias pruebas, los tiempos y temperaturas de reacción se muestran a continuación:

**a) Variación de la temperatura.**

Tiempo ( hrs )	Temperatura ( ° C )
2	60
2	110-118
2	130

**b) Con CO<sub>2</sub> (s).**

Tiempo ( hrs )	Temperatura (° C)	CO <sub>2</sub> ( g )
2	64-70	50
2	70-90	100
4	55	100
4	56	100

Una vez que transcurrió el tiempo de reacción, se dejó enfriar el reactor a temperatura ambiente. Se liberó la presión generada, y posteriormente se detapó. Se sacó la mezcla de reacción, el reactor se enjuagó con metanol 3 veces. El metanol de lavados y la mezcla de reacción se colectaron. Posteriormente la solución se calentó a ebullición para eliminar el carbonato de amonio remanente. El metanol se destiló al vacío, y la mezcla de reacción se enfrió. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua fría. Se redisolvió en agua caliente, se calentó a ebullición y se filtró en caliente. La solución se enfrió y el precipitado formado se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua fría. El producto se seco al vacío. Las aguas madres de la recristalización se concentraron y se les hizo el mismo tratamiento. Los cristales amarillo claro son la 5-Fenilhidantoína.

#### HIDROLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA EN EL REACTOR PAAR.

Se colocaron en el reactor 10g de 5-Fenilhidantoína y 200 ml de NaOH 2M. Se cerró el reactor, se colocó en su base y se le adaptó la agitación mecánica. Los tiempos y temperaturas de reacción que se probaron se muestran en la siguiente tabla:

##### a) Variación de la temperatura.

Tiempo ( hrs )	Temperatura ( ° C )
1.5	145-148
1.5	173-180
1.5	194-200
3.0	193-200

**b) Con MeOH.**

Tiempo ( hrs )	Temperatura ( ° C )	MeOH ( ml )
1.5	190-200	50
1.5	190-200	100

**c) Con N<sub>2</sub> ( g ).**

Se realizó otra prueba en la cual se inyectó N<sub>2</sub> ( g ) al reactor, y se alcanzó una presión de aprox. 200 lb/in<sup>2</sup> y con el calentamiento subió a ~540 lb/in<sup>2</sup>

Tiempo ( hrs )	Temperatura ( ° C )
1.5	194

**d) Hidrólisis ácida.**

HCl ( M )	Tiempo ( hrs )	Temperatura ( ° C )
2	1.5	193-200

Una vez que transcurrió el tiempo de reacción, se dejó enfriar el reactor a temperatura ambiente, y se liberó la presión generada. Se destapó y sacó la mezcla de reacción y el reactor se enjuagó con agua. La mezcla de reacción y las aguas de lavado se colectaron. La mezcla de reacción se neutralizó y el precipitado formado se filtró al vacío lavándose con agua y con etanol. Se

redisolvió en NaOH diluida, se agregó carbón activado y se calentó a ebullición durante 10 minutos. Se filtró en caliente y se neutralizó la solución con HCl diluido. El precipitado formado se filtró a vacío, se lavó con agua y con etanol. El producto se secó a vacío. El sólido blanco es la (D,L)-Fenilglicina

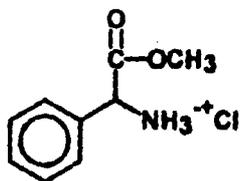
### **ESTERIFICACION DE LA (D,L)-FENILGLICINA.**

En un matraz de fondo redondo con junta esmerilada (24/40) se colocaron 3 gramos ( $2 \times 10^{-1}$  mol) de (D,L)-Fenilglicina y 80 ml (1.975 mol) de metanol. La solución se agitó magnéticamente y se enfrió con un baño de hielo durante 10 minutos. Posteriormente se adicionaron, gota a gota, 2 ml ( $2.7 \times 10^{-2}$  mol) de cloruro de tionilo. Después de la adición del cloruro de tionilo se cambió el baño de hielo por una canastilla de calentamiento y se colocó un refrigerante en posición de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó reposar la solución durante toda la noche a temperatura ambiente. El metanol se eliminó al vacío con rotavapor (a presión reducida) y los cristales formados se lavaron mediante agitación vigorosa con éter, se realiza varias veces esta operación. Los cristales se aislaron por filtración y secaron al vacío. Los cristales blancos obtenidos son el Clorhidrato del (D,L)-Fenilglicinato de metilo. Se obtuvieron 3.88 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 96%.

El producto se caracterizó por C.C.F. , IR y RMN- $H^1$ .

La C.C.F. se hizo comparando el éster obtenido con la (D,L)-Fenilglicina y se observaron  $R_f$  diferentes, lo cual nos indicó que el aminoácido había reaccionado.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



**CLORHIDRATO DEL  
(D,L)-FENILGLICINATO  
DE METILO**

En el espectro de IR se observaron las siguientes bandas (Espectro No.11):

(v,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr, referencia aire)

3458 , 1742 , 1582 , 1432 , 1118 , 750 , 690 .

Para el espectro de RMN- $\text{H}^1$  ,se observaron las siguientes señales:  
(Espectro No.12):

( $\delta$ , ppm.  $\text{CDCl}_3$ , TMS como referencia interna)

9.25 singulete, 3 H

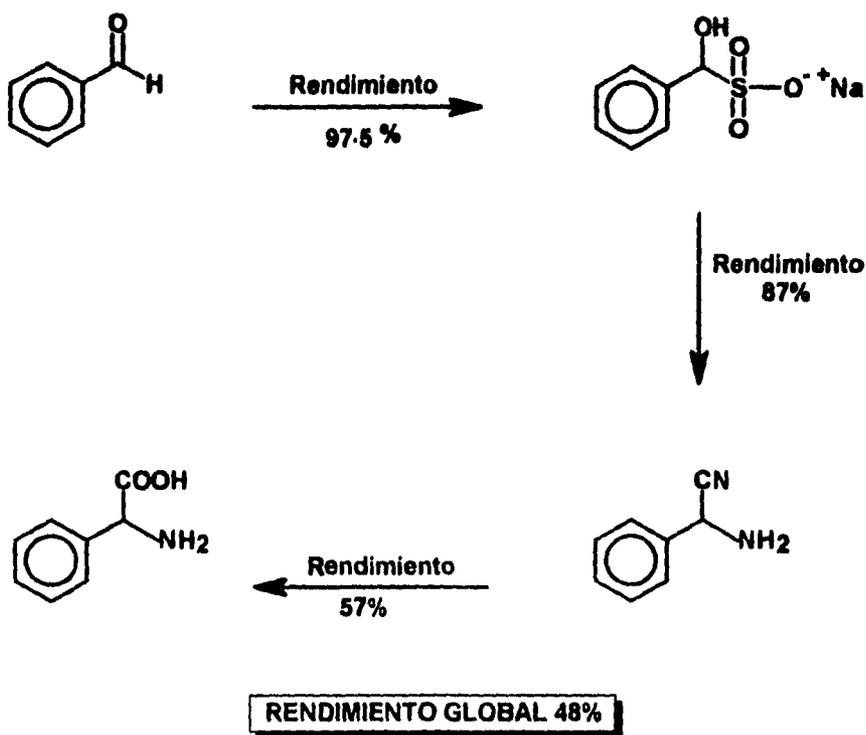
7.50 singulete, 5 H

5.20 singulete, 1 H

3.70 singulete, 3 H

### CONCLUSIONES.

- Se realizó la síntesis de (D,L)-Fenilglicinato de metilo mediante dos rutas sintéticas diferentes, en las cuales se emplean materias primas de fácil adquisición (Esquema 28).



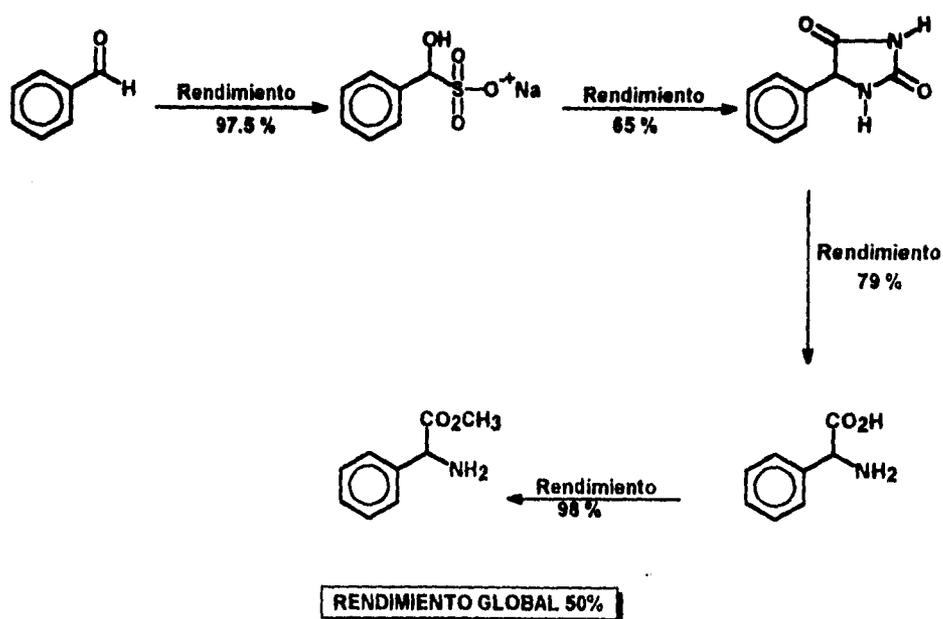
ESQUEMA No.28

- La reacción en el caso de la 5-Fenilhidantoína procede con una menor descomposición, su purificación es sencilla y es relativamente estable; en

contraste con el (D,L)-Aminofenilacetnitrilo, éste presenta una baja estabilidad y su purificación no es fácil. De esta manera se estableció una ruta sintética para un intermediario de la (D,L)-Fenilglicina, y dicho intermediario presenta una estabilidad mayor a otros precursores reportados en trabajos previos a este.

- Se establecieron las condiciones de reacción para la formación de la 5-Fenilhidantoína, obteniéndose con un rendimiento máximo de 65 %. Además a través del uso de un reactor que permitió hacer la reacción a alta presión, con lo que se logró disminuir considerablemente el tiempo de reacción de 8 a 2 horas.

- Se establecieron las condiciones de reacción para la hidrólisis básica de la 5-Fenilhidantoína, a través de las cuales se obtiene la (D,L)-Fenilglicina con un rendimiento máximo de 79 % .



ESQUEMA No.31

- Los rendimientos tanto de la 5-Fenilhidantoína como de la (D,L)-Fenilglicina pueden incrementarse mediante el empleo de un diseño de experimentos.

- Se estableció una ruta sintética diferente con un rendimiento total mayor al ya reportado en trabajos anteriores mediante otras rutas sintéticas.

- Falta por estudiar la resolución del (D,L)-Fenilglicinato de metilo, para obtener el (D)-fenilglicinato de metilo.

- Mediante un estudio de costo de reactivos para las dos rutas sintéticas efectuadas, se comprobó que el costo es muy parecido para ambas, por lo que la única ventaja de la ruta sintética por la vía de la 5-Fenilhidantoína es la gran estabilidad de esta con respecto al aminonitrilo.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) Litter, M. **Compendio de Farmacología**. Edt. El Ateneo. 4a. Edición .  
Argentina, 1988, pags. 681,698.
- 2) Boesten, W. H. J. (**Stamicarbon B.V.**) Appl. 623/928 (Cl. C07D 207/24)  
20 Oct 1975. Neth Appl. 23 Oct. 1974. C.A. 1980, 92:22033f.
- 3) Tsubokuro, Masay; Sasaki, Yasuyuki; (**Chem. Branch**, Kansai Univ. Osaka,  
Japan). Technol. Rep. Kansai Univ. 1986, 28, 129-36. C.A. 1988, 108:222058n
- 4) Harnoth, Fredi; Thoms, Klaus; (**VEB Berlin-Chemie**). Ger. (East) DD.264,689  
(CIC07C101/06), 08 Feb. 1989, Appl. 308, 205, 23 Oct. 1987.  
C.A. 1989, 111:97719n.
- 5) G. C. Barret, **Chemistry and Biochemistry of the aminoacids**. Chapman  
and Hall. 1st. Edition. 1985. pp 246, 250-251, 339-50.
- 6) Wade, L. G. Jr., **Química Orgánica**. Prentice Hall. 2a. Edición. México,  
D.F. 1993., pags. 1181-84, 1186.
- 7) Juaristi, Eusebio. **Introduction to stereochemistry and conformational  
analysis**. Jonh Wiley & Sons. Inc. 1st. Edition. USA 1991. pp.21-23
- 8) Eliel, Ernest L. **Elementos de estereoquímica**. Edt. Limusa .1a. Edición .  
México ,D. F. pags. 31-32.
- 9) **Tópicos modernos de la estereoquímica Vol. I**. CINVESTAV . IPN .  
SEP. Mexico, 1981 . pags. 8-12.
- 10) Vogel, A., **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**, 4th. Ed.,  
Edt. Longman Group Limited, London, 1978 . pp. 552, 830-831.
- 11) A. Strecker, **Ann. Chem.**, **75**, 27 (1850).
- 12) Zelinsky , N. ; Stadnikoff, C. (1906), **Chem. Ber.**, **39**, 1722.
- 13) Weinges, K., Graab, G., Nagel, D.; B. (1971) **Chem. Ber.**, **104**, 3594.
- 14) Neumann, Jiri, Zak, **Bohumil Czech**, **138**, 625 (C. C07c), 15 Oct. 1970,  
Appl. 21 May 1968. C.A. 1972, 76:14114w.

- 15) Sizov, S. Yu.; Semenov, L.V.; Utrobin, N.P. (VZOS, Volzhk, USSR)  
**Sint. Issled. Nitrosoedin. Aminosokislot** 1983, 38-47.  
 C.A.1983,99:176251r
- 16) Schmidt, Carl L.A., **The Chemistry of the Aminoacids and Proteins**.  
 2nd. Edition. Charles C. Thomas ,1944. 38,41-46 ,
- 17) Orten, J.M.; Hill, R.M., **J. Amer. Chem. Soc.**, 53, 2797, (1931).
- 18) Willstätter, R., Etlinger, F., **Am. Chem.**, 326, 91, (1903).
- 19) Dunn, M.S., Smart, B.W., **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 27, 1038, (1929-30);  
**J. Biol. Chem.**, 89, 41, (1930).
- 20) March, Jerry; **Advanced Organic Chemistry**. Third Edition.  
 John Wiley & Sons., USA 1985. 366,788, 855.
- 21) Roger Gaudry . **Canadian Journal of Research** . Vol. 26 Sec. B .,  
 773-776.
- 22) Mandel, Martin; Rajsner, **Miroslav. Czech**. CS: 266, 791 (CI, C07C101/06),  
 29 Jun.1990, Appl. 88/5, 215, 20 Jul 1988. C.A. 114: 247781c.
- 23) Bucherer ;Steiner , **J. prakt. Chem** . 1934, 140 , 291.
- 24) Kazuo Matsumoto, Mamoru Suzuki, Muneji Miyoshi . **J. Org. Chem** .  
 Vol. 38 No. 11 1975 . 2094-2096 .
- 25) W. Vaalburg , J. Strating, M.G. Woldring. **Synt. Commun**. 2 (6)  
 423 -425
- 26) Seilchi Takano, Masaschi Akiyama . **J. Chem . Soc. Chem . Commun**.  
 1984, 770-771.
- 27) Ralph J. Fessenden ,Joan S. Fesseden . **Química Orgánica** . Grupo  
 Editorial Iberoamérica . 2a. Edición . México D.F. 1983. pags. 864-868.
- 28) **Vogel's. Textbook of Practical Organic Chemistry.**, %th. Ed. Edt.  
 Longman Group Limited, London, 1989. Pag. 602.
- 29) Villalva Servín Nidia Paulina .” **Síntesis del Acido (D)-Aminofenilacético,  
 y optimización de la Síntesis por Diseño de Experimentos**” Tesis ;  
 Facultad de Química, UNAM, México, D.F. 1993.

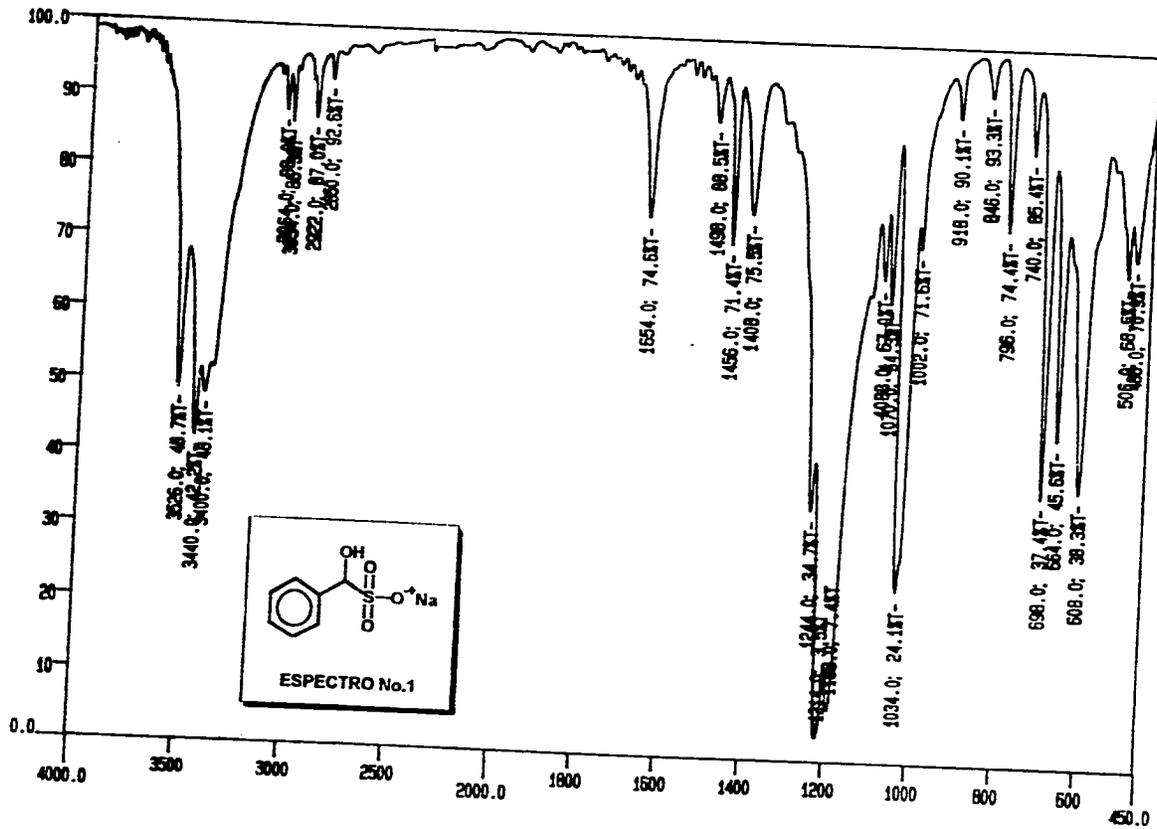
- 30) Bustos Villanueva Martha Alicia. "**Estudio para la identificación del efecto de las variables y optimización de las condiciones de la elaboración de la (D,L)-Fenilglicina.**" Tesis, Universidad La Salle, México, D.F. 1995.
- 31) Vázquez Torres Alfonso Eduardo "**Síntesis de (d,l)-Fenilglicina. Acido D;L -Aminofenilacético**". Tesis, Facultad de Química, UNAM, México, D.F. 1991.
- 32) **The Merck Index**. Eleventh Edition. Merck & Co. Inc. USA 1989. pp. 1155, 1158.
- 33) Schaeter, Peters; **J. Org. Chem.** 1961,26, 412.
- 34) Kedem, Ora. Perry Mordeachi (**Research Rehovot Ltd**) Israel 52,687 ( CL B01d13/02) 31 Jul.1980. Appl. 09 Aug 1977.
- 35) Boesten, Wilhelmus Hubertus Joseph (**Stamicarbon B.V.** ) Eur.Pat. Appl. 2, 297 ( Cl. C07Cl02/06), 13 Jun 1979, Neth Appl 77/13,189,30 Nov.1977.94:175549d.
- 36) **Dictionary of Organic Compounds**. 5Th. Edition. Chapman and Hall. Great Britain, 1986. pp. 3218.
- 37) David R. Lide. G. W. A. Milne. **Handbook of Data on Organic Compounds**. C.P.C. Press. 3rd Edition. 1994. pp. 584,630.
- 38) McMurry, John . **Química Orgánica**. 3a. Edition. Grupo Editorial Iberoamérica. México, 1994.
- 39) Kalsi, P.S. **Stereochemistry Conformation and Mechanism**. John Wiley & Sons. Inc. 1st. Edition .India. pp.16-18, 43-44.

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

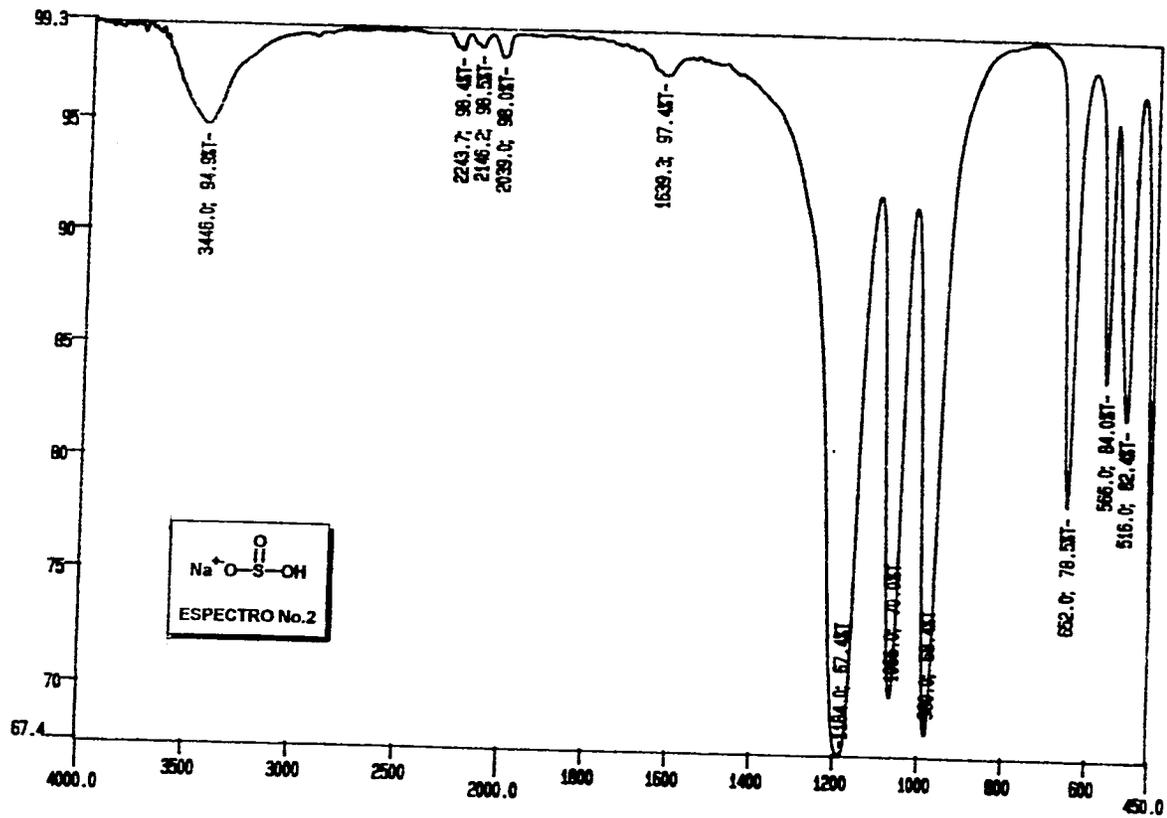
# FALLA DE ORIGEN

21



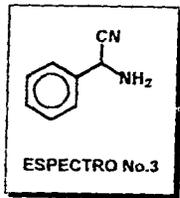
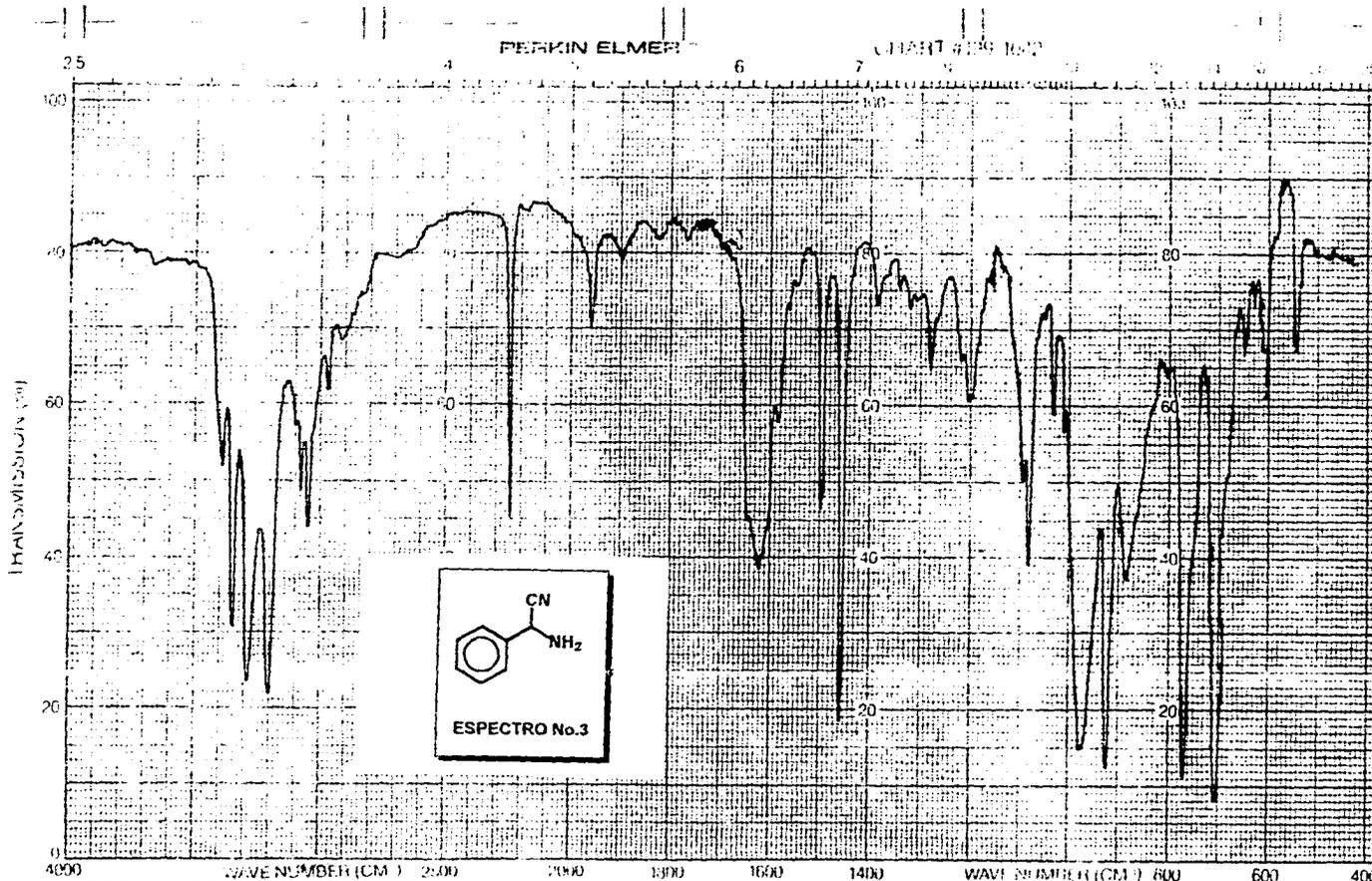
CH-1

BT



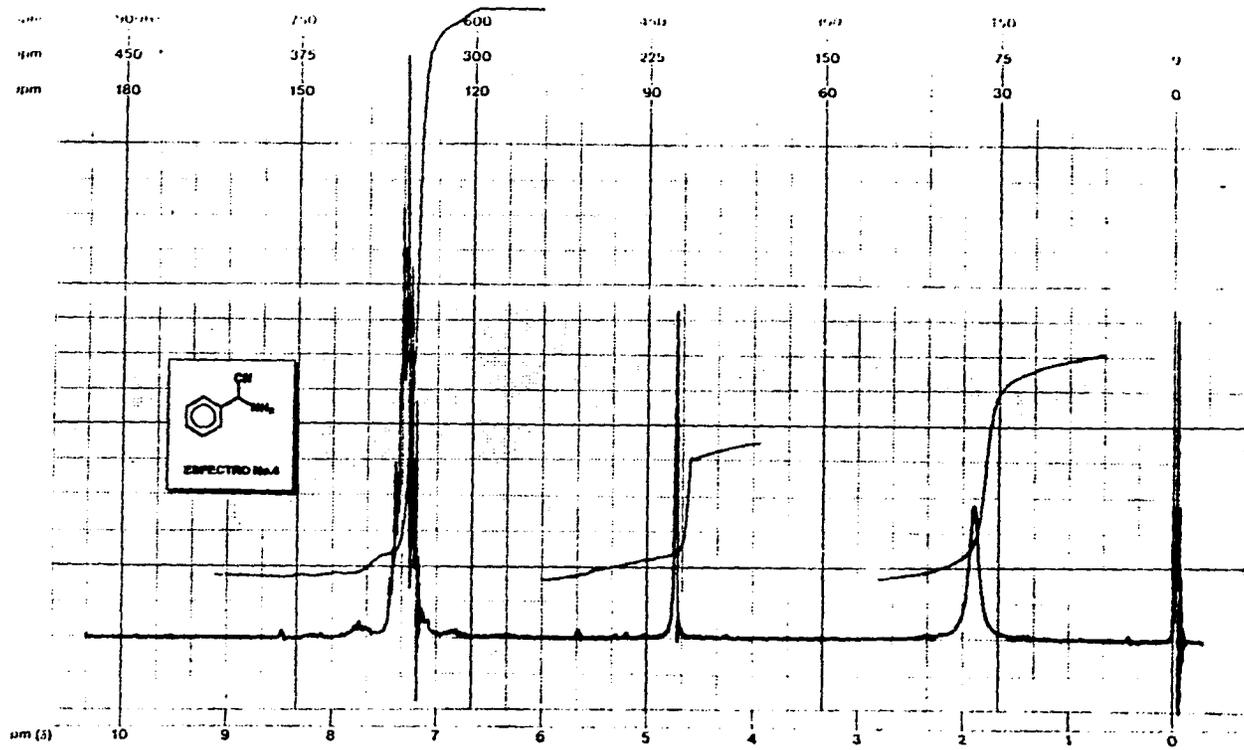
CP-1

FALLA DE ORIGEN



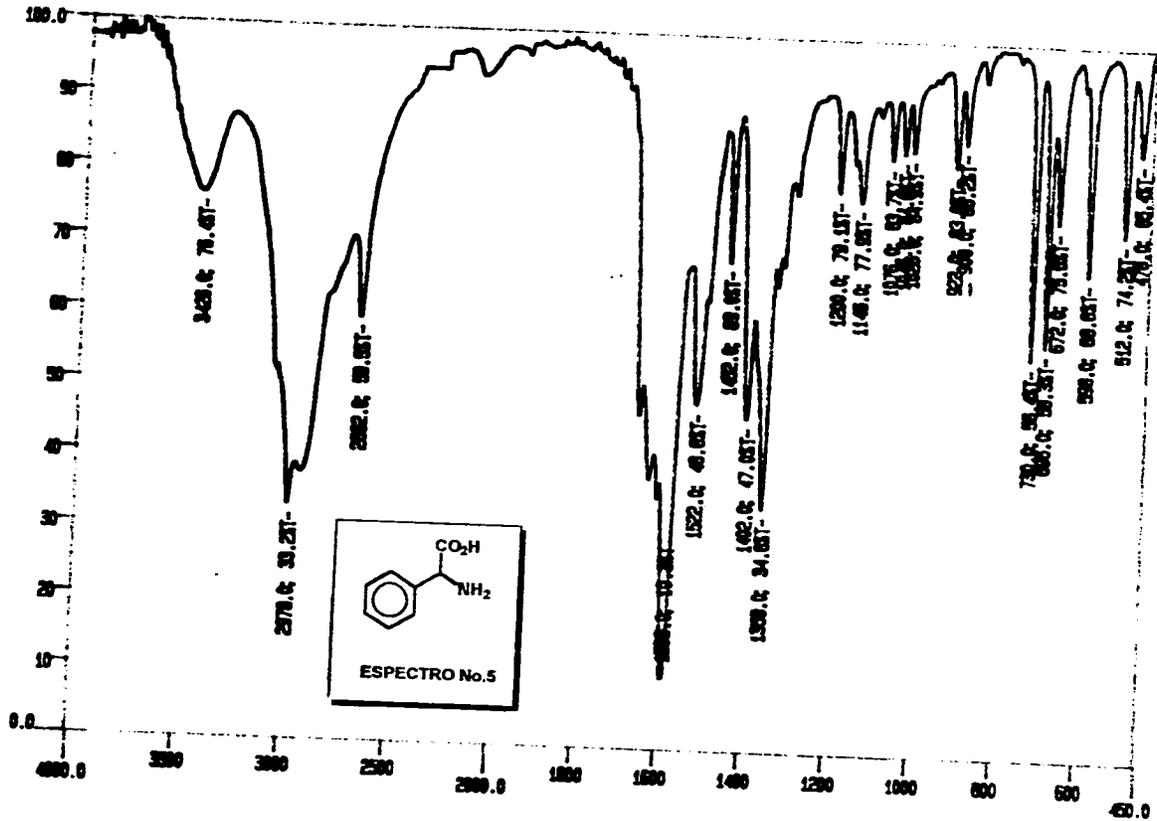
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>1214</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>4</u>	TIME DRIVE <u>8-1</u>
SUPPRESSION _____	NET ABS _____	SPLIT PROGRAM <u>D</u>	OPERATOR <u>Gray</u> DATE _____
SAMPLE <u>Ammoniacal</u>	REMARKS <u>pitahaya</u>	SOLVENT _____	CELL PATH _____
ORIGIN <u>Dr. C. Santos</u>		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>air</u>

FALLA DE ORIGEN



POS	ppm	SPECTRUM AMPL. 3.3	SWEEP TIME 3	min	NUCLEUS H	SAMPLE: 7.2.2	OPERATOR
POWER	mG	FILTER 9	SWEEP WIDTH 10	ppm	ZERO REF TMS	DATE 9	
MULTI POS	ppm						
INTERNAL POWER	ppm						

BT

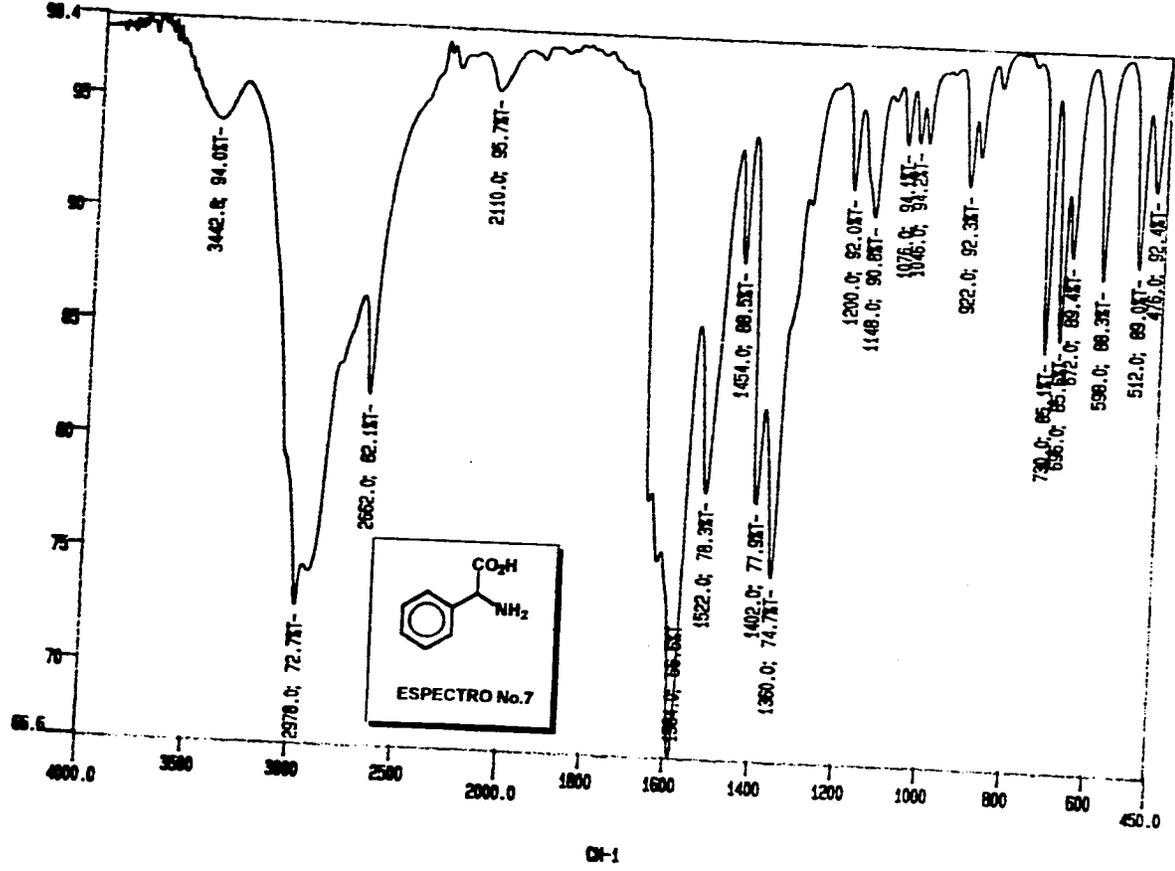


DI-1

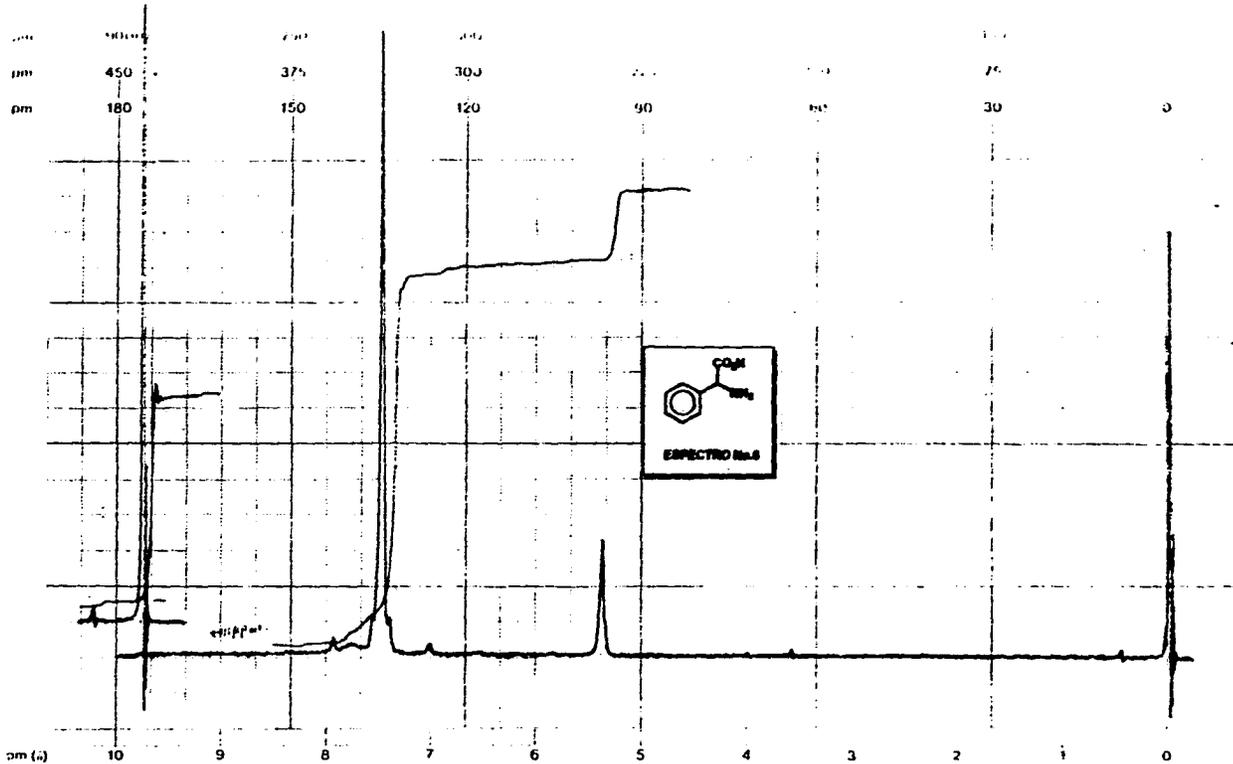


# FALLA DE ORIGEN

21

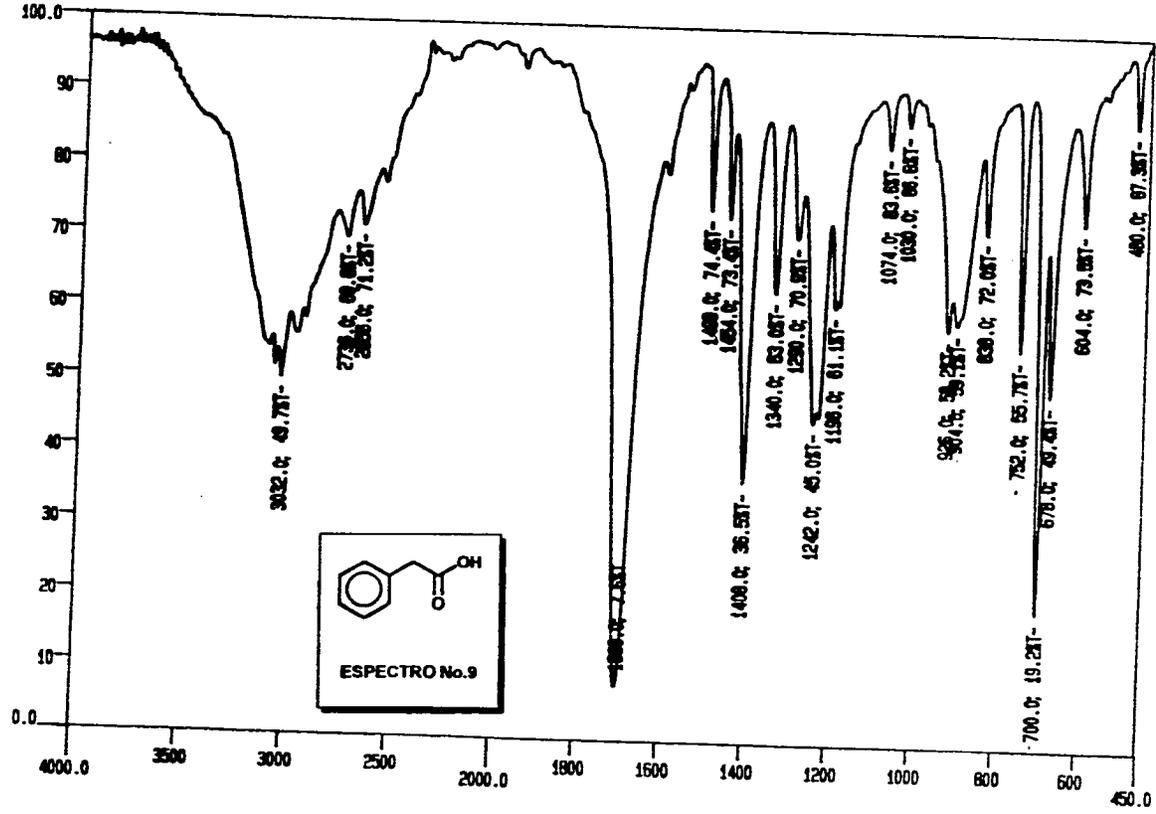


FALLA DE ORIGEN



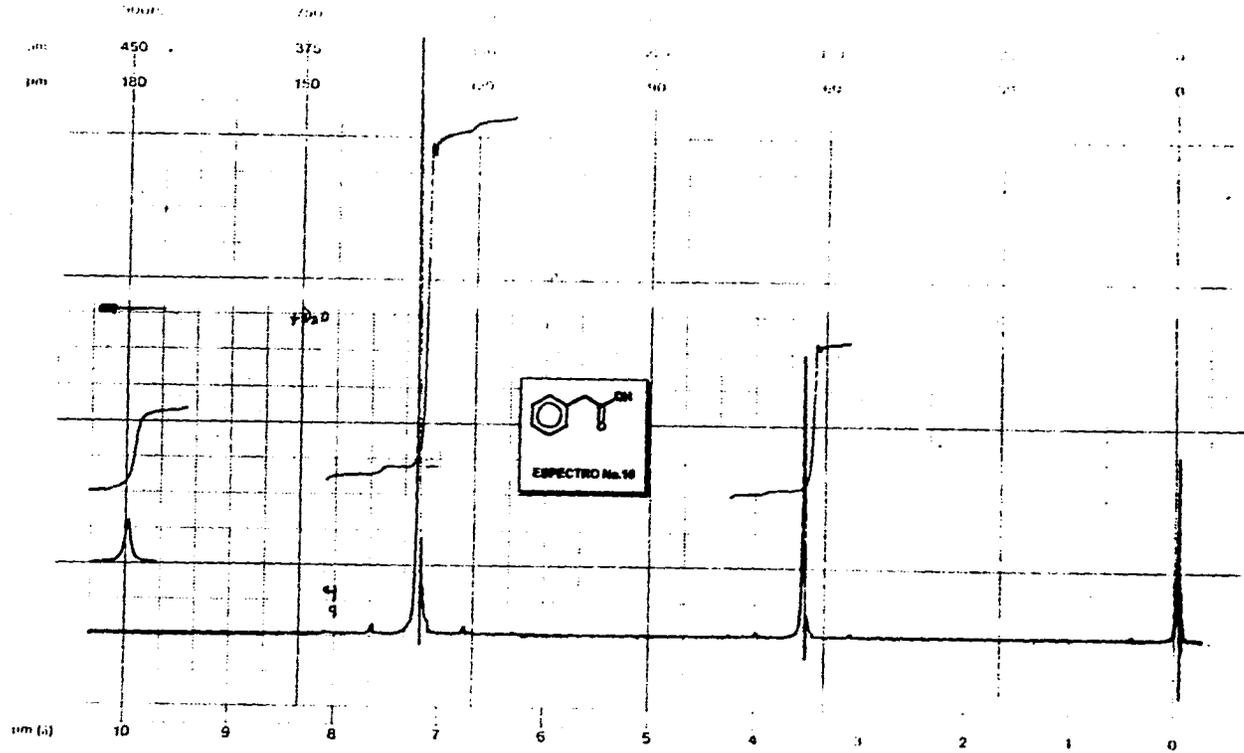
POS	ppm	SPECTRUM AMPL	6.5 X10	SWEEP TIME	3	NUCLEUS	<sup>1</sup> H	SAMPLE	Salicylyl	OPERATOR	Juan
POWER	mG	FILTER	0.05	SWEEP WIDTH	10	ZERO REF	TMS		DATE	2/2/00	
DUPLICATE	ppm		0.05						TLA		

BT



CH-1

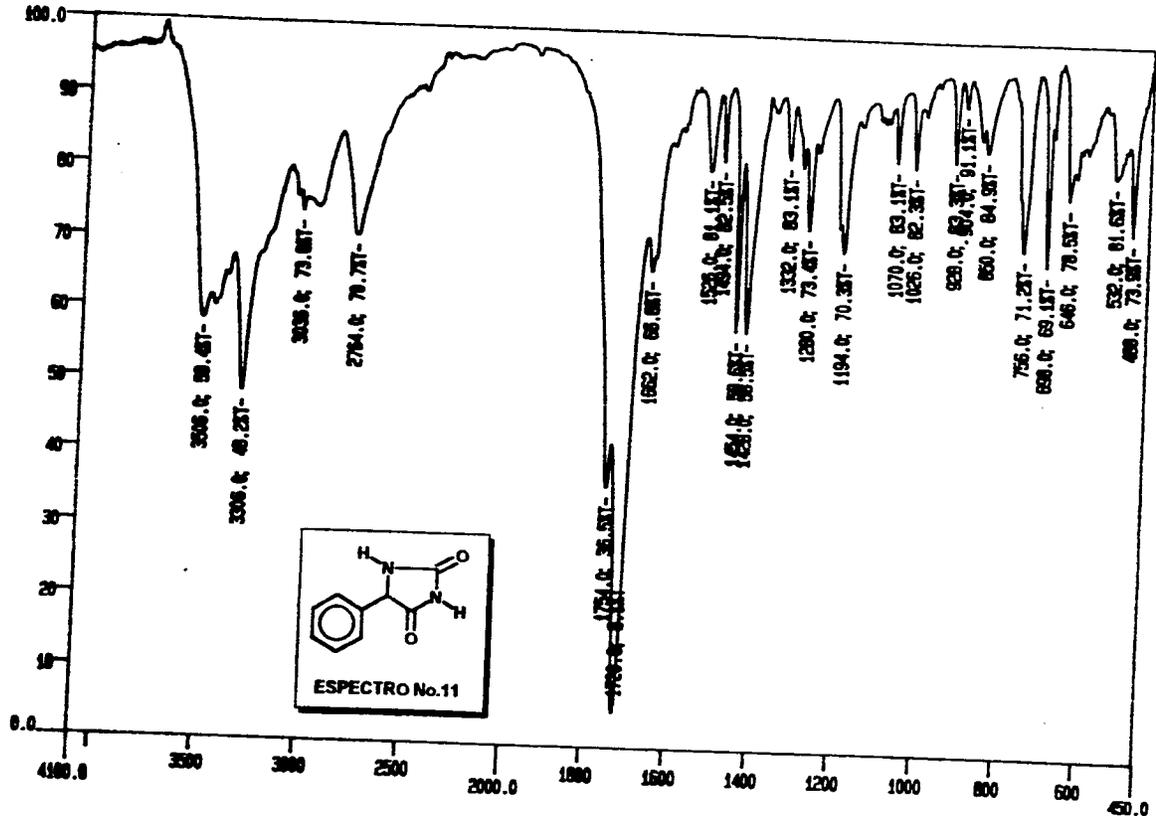
FALLA DE ORIGEN



1. POS.	ppm	SPECTRUM AMPL	$\times 10^3$	SWEEP TIME	5	min	NR OF US	4
K POWER	mG	FILTER	0.25	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO RL
DUPL POS	ppm	REL POWER	6.05	sec				A

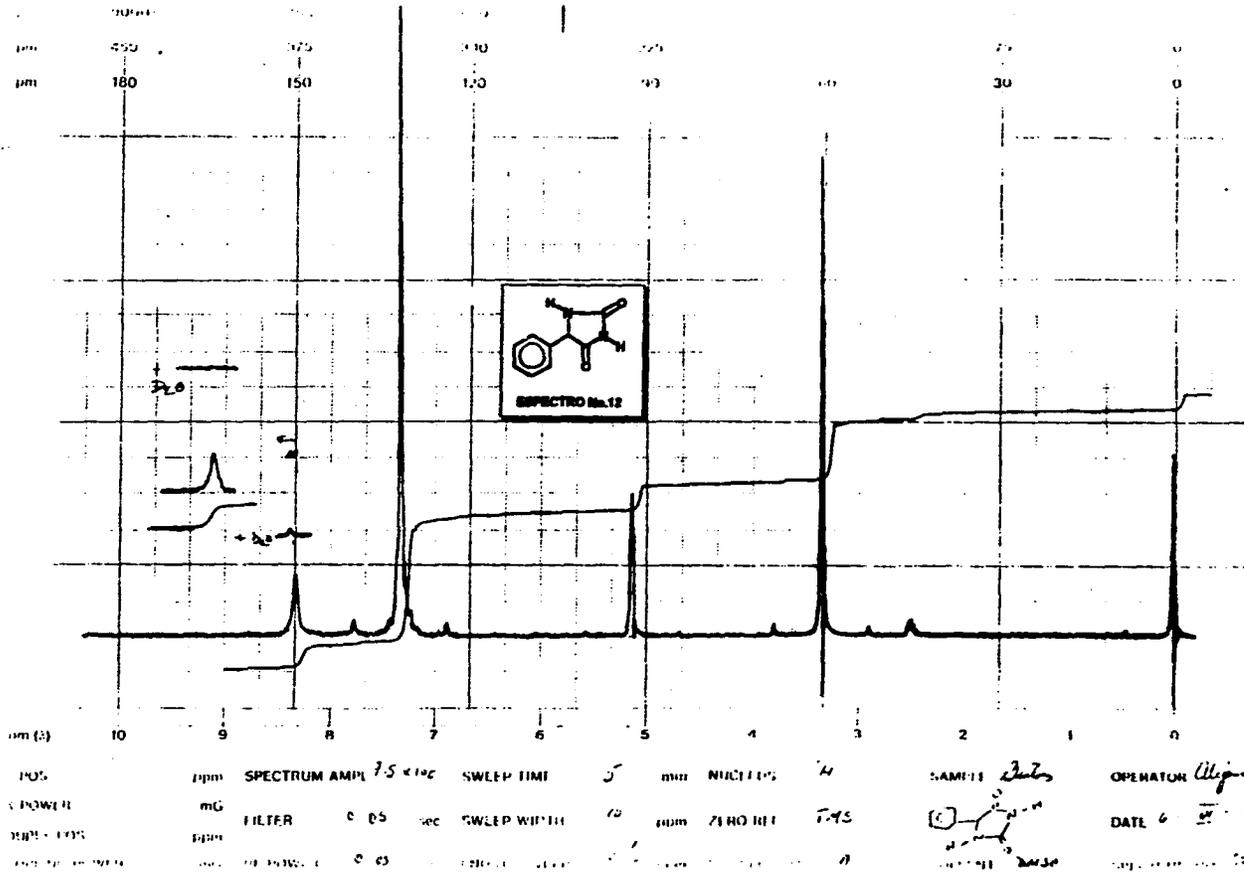
SAMPLE: *2-phenylethanol*  
 REF: *REA*  
 OPERATOR: *Alipie*  
 DATE: *6-21*  
 ANALYST: *D. Delg*

27



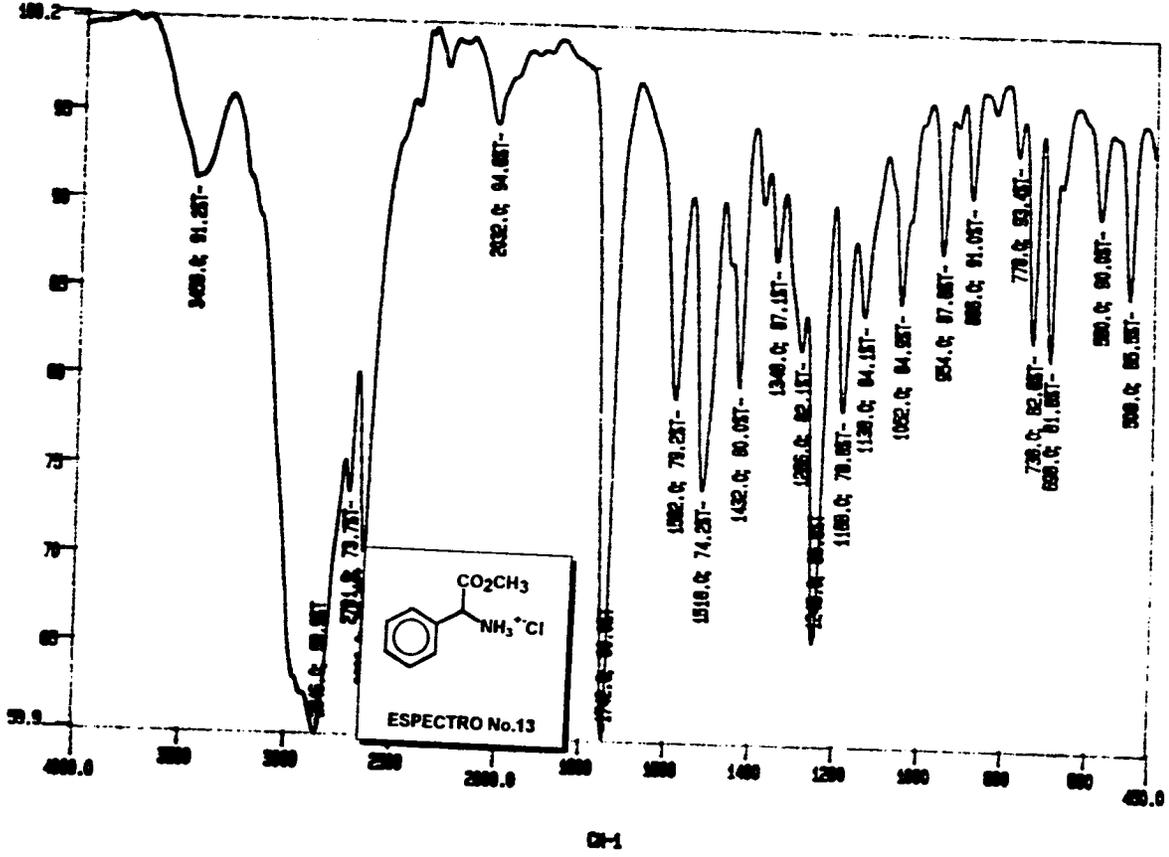
CH-1

FALLA DE ORIGEN



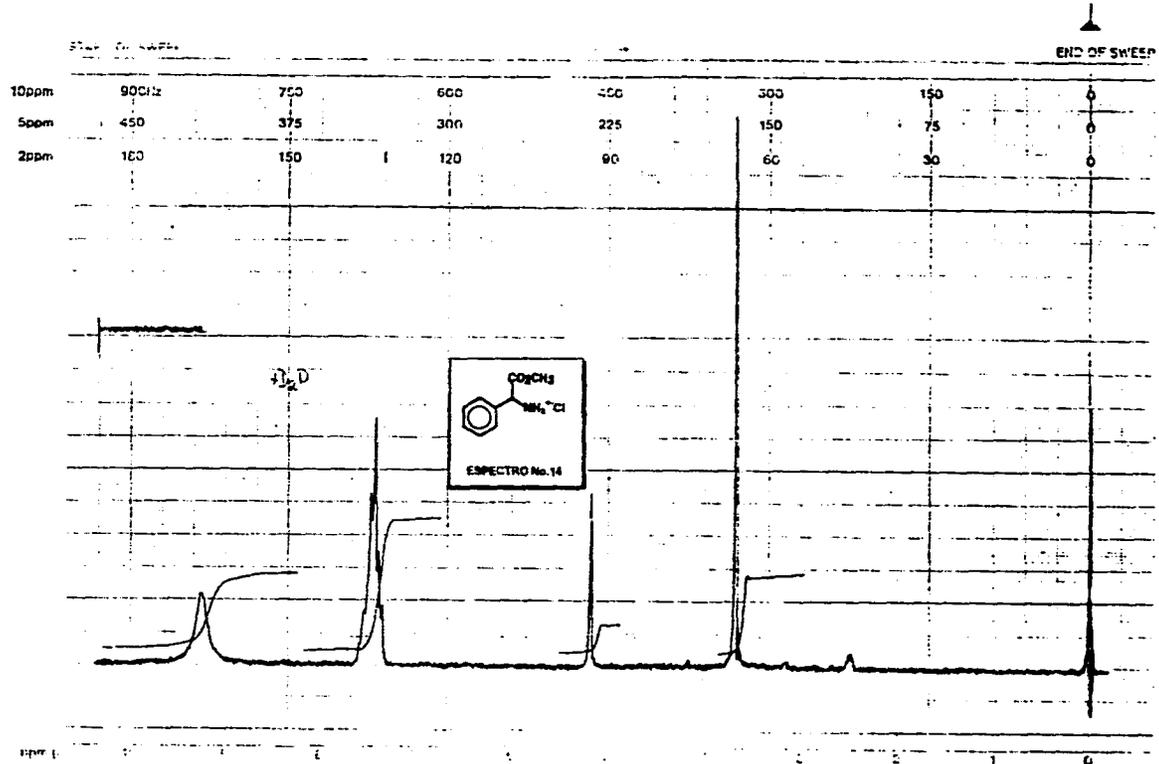
# FALLA DE OMIGEN

21



FALLA DE ORIOEN

varian instrument division  
palo alto, california



LOC. FOL.	ppm	SPECTRUM AMPL.	1.5	SWEEP TIME	5	NUCLEUS	<sup>1</sup> H
LOC. POWER	100	FILTER	0.05	SWEEP WIDTH	40	CONT. TIME	745
DECOUPLE FOL.	ppm	RE. POWER	0.15	END OF SWEEP	0	SAMPLE TEMP.	A

SAMPLE: *acetophenone*  
 OPERATOR: *Alf. J. ...*  
 DATE: *23-11-64*  
 EQUIPMENT: *DM-60 90MHz* SPECTRUM NO: *11600*

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER