



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DEL (D,L)-FENILGLICINATO DE METILO. MATERIA PRIMA PARA OBTENER PENICILINAS MODIFICADAS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
JOSE SERGIO GONZALEZ PEREZ



MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

23530



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. Guillermina Salazar Vera
Vocal:	Prof. Elvira Santos Santos
Secretario	Prof Fernando León Cedeño
1er suplente	Prof. Ernestina Cervera Flores
2do suplente	Prof. Blas Flores Pérez

**Sitio donde se desarrollo el tema:
LAB. 203., Facultad de Química.**

Asesor del tema:



Q. FERNANDO LEÓN CEDEÑO

Sustentante:



JOSE SERGIO GONZÁLEZ PÉREZ

-

Con mucho cariño y respeto a mis
padres por el apoyo que me han
brindado:

José González e Isabel Pérez

A mi esposa e hija

Caro y Belem

Por el cariño y paciencia que me han brindado

A mis hermanos

María

Beatriz

José fina

Miguel

Por el ejemplo de superación que he recibido de ellos

Cirilo Andrés Elizabeth Jesús P Zully Terno Isaias Aurelio Fabian Dora

Caro Magda Adriana V
Mari

Claudia Benjamin Norma
Monica

Fernando León

Mario Maldonado

Gaston Arturo

Magnolia
Adriana R

DECEMBER 2008

73-0001470 9078-0

Juan G

Eduardo Manuel

Alenka

Generación 91

AGRADECIMIENTO

Al Q. Fernando León por proporcionarme el tema así como el asesoramiento para el desarrollo del mismo. Gracias.

A las personas que sin su participación no se hubiera podido desarrollar este trabajo.

Maricela Gutiérrez y Graciela Chávez por la elaboración de los espectros de I.R.

Alejandrina Acosta por la elaboración de los espectros de RMN-¹H.

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

INDICE

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
3. ANTECEDENTES	5
3.1. HIDANTOÍNA	5
3.1.1. PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS HIDANTOINAS	6
3.1.2. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LAS HIDANTOINAS	8
3.1.2.1. Síntesis a partir de α -aminoácidos	8
3.1.2.2. Síntesis a partir de aldehídos y cetonas	10
3.1.2.3. Síntesis a través de tiohidantoínas	12
3.2. AMINOÁCIDOS	14
3.2.1. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	14
3.2.2. SÍNTESIS DE α -AMINOÁCIDOS	15
3.2.2.1. Síntesis de Strecker	16
3.2.2.2. Aminación de un α -haloácido	21
3.2.2.3. Aminación reductiva	22
3.2.2.4. Condensación con aldehídos. Síntesis de Bucherer	23
4. HIPOTESIS	25
5. RESULTADOS ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	27
5.1. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO	27
5.2. OBTENCIÓN DE LA 5-FENIHIDANTOÍNA A PARTIR DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA	30
5.3. SÍNTESIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A TRAVÉS DE LAS RUTAS a y b	33
5.3.1. Ruta a	34
5.3.1.1. a-1) OBTENCIÓN DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO	34
5.3.1.2. a-2) OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO	36
5.3.2. Ruta b.	
5.3.2.1. b-1) OBTENCIÓN DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO.	37
	38

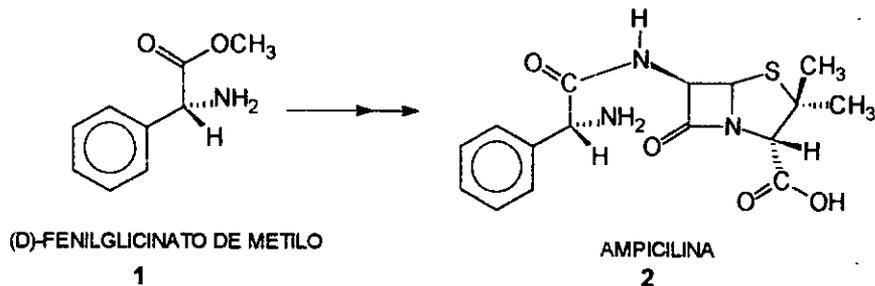
5.3.2.2. b-2) OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO.	42
5.4. DETERMINACIÓN DEL pKa DE LA 5-FENILHIDANTOINA.	47
5.5. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO Y PURIFICACIÓN A TRAVÉS DE SUS PROPIEDADES ÁCIDO-BASE.	49
5.6. HIDRÓLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA PARA LA OBTENCIÓN DE LA (D,L)-FENILGLICINA.	50
5.7. ALCOHÓLISIS DEL CIANURO DE BENCILO PARA LA OBTENCIÓN DEL FENILACETATO DE METILO.	53
5.8. ALCOHÓLISIS DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO PARA LA OBTENCIÓN DEL (D,L)-FENILGLICINATO DE METILO	57
6. CONCLUSIONES	59
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	63
7.1. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS.	63
7.2. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA PARTIENDO DEL BENZALDEHÍDO	64
7.3. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA	65
7.4. OBTENCIÓN DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO	67
7.5. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO	68
7.6. OBTENCIÓN DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO.	69
7.7. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO	70
7.8. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO EN PRESENCIA DEL CLOROFORMIATO DE METILO O DEL CARBONATO DE DIMETILO	71
7.9. DETERMINACIÓN DEL pKa DE LA 5-FENILHIDANTOINA.	72
7.10. HIDRÓLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA PARA LA OBTENCIÓN DE LA (D,L)-FENILGLICINA.	72
7.11. ALCOHÓLISIS DEL CIANURO DE BENCILO PARA LA OBTENCIÓN DEL FENILACETATO DE METILO	73
8. BIBLIOGRAFIA.	76

I. INTRODUCCIÓN.

La medicina ha logrado avances importantes en el tratamiento de las enfermedades, empleando medicamentos los cuales son sintetizados haciendo uso de métodos microbiológicos, o bien de síntesis químicas. En algunos casos los medicamentos se obtienen por una combinación de ambas síntesis. Un ejemplo de esta última situación son los antibióticos. En un principio, se entendía que antibiótico era una sustancia química producida por diversos microorganismos, con la capacidad de inhibir el crecimiento de otros microorganismos¹. Con el avance de la Ciencia y el desarrollo de nuevas rutas sintéticas, el término antibiótico se aplica a una sustancia química producida por un microorganismo, parcial o totalmente.

Hay compuestos químicos que se utilizan como principios activos, los cuales se encuentran en la formulación de diferentes medicamentos. Estos principios activos se encuentran en la naturaleza (por ejemplo en las plantas), o bien son producidos por ciertos microorganismos. Un problema que se presenta con estos principios activos es que la cantidad que se puede obtener de los mismos es muy pequeña, con relación a la cantidad inicial de materia prima. Es en estas situaciones en donde interviene la síntesis orgánica, ya que dichos principios activos, que se encuentran en ciertas plantas, pueden obtenerse en forma práctica con buenos rendimientos a través de síntesis químicas, las cuales se desarrollan inicialmente en los laboratorios de investigación, para que después sean producidas a escala industrial. Esta actividad permite que las medicinas disminuyan su precio y que un mayor número de personas tengan acceso al medicamento, con el cual pueden mantener su salud y bienestar.

El (D,L)-fenilglicinato de metilo, es un intermediario clave en la obtención de penicilinas modificadas, como por ejemplo la Ampicilina (Esquema 1), la cual es un antibiótico de amplio espectro, muy empleado desde hace varios años. En nuestro país, no se produce él (D)-fenilglicinato de metilo, o bien la (D)-fenilglicina que es el precursor sintético del primero.



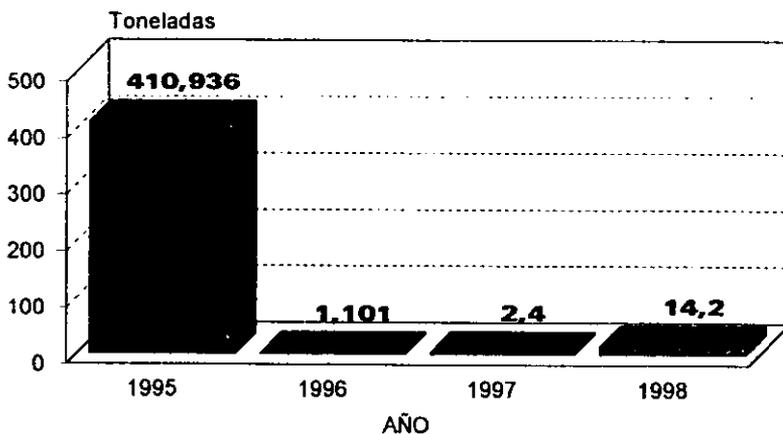
Esquema 1

Esto implica que para poder obtener la Ampicilina se necesita importar el (D)-fenilglicinato de metilo o la (D)-fenilglicina, con lo cual se incrementa el costo que tiene el producir la Ampicilina.

Como podemos observar en las gráficas 1 y 2 las importaciones de la α -fenilglicina se vieron afectadas muy seriamente en los años posteriores a la crisis económica de 1994, ya que en 1996 la actividad industrial disminuyó significativamente y es en este año donde se reporta la más baja importación de la α -fenilglicina, pero como se observa en las gráficas, la actividad industrial esta teniendo un repunte y las importaciones de la α -fenilglicina van en aumento².

ALFA-FENILGLICINA

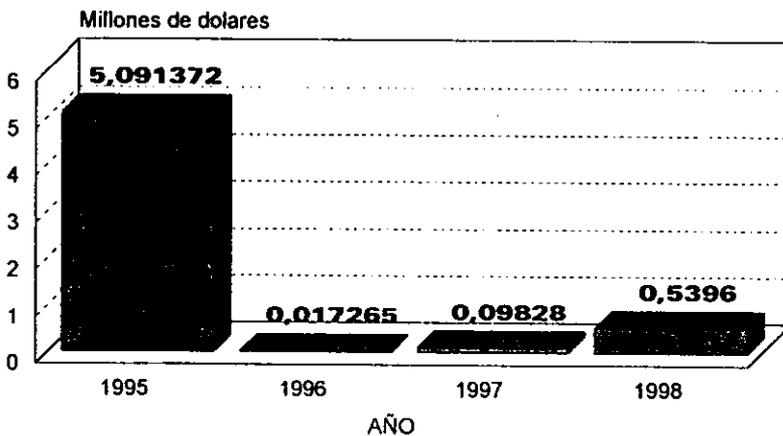
Volumenes de importación en Toneladas



Gráfica 1

ALFA-FENILGLICINA

Valores de importación en dolares



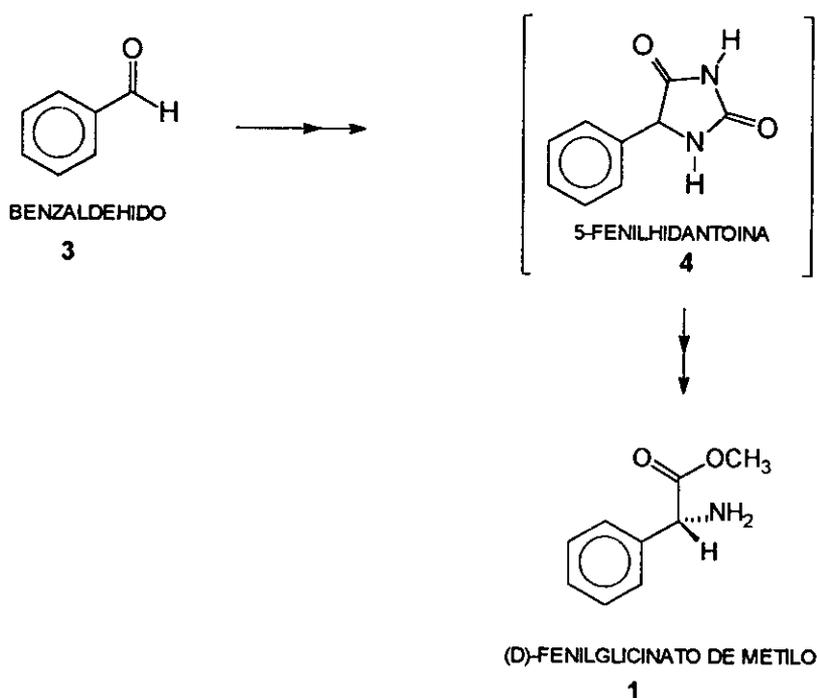
Gráfica 2

Con el objeto de desarrollar y optimizar la síntesis del (D)-fenilglicinato de metilo, se realizó el presente trabajo.

La obtención del (D)-fenilglicinato de metilo, se puede llevar a cabo a través de varias rutas sintéticas, teniendo como un intermediario clave a la 5-fenilhidantoína y como materia prima principal el benzaldehído (Esquema 2)

Por cuestiones personales el trabajo solo se realizó hasta la obtención de la (D,L)-fenilglicina. y los puntos principales de este estudio son la síntesis de la 5-fenilhidantoína. Así mismo se realizaron pruebas para obtener el (D,L)-fenilglicinato de metilo^{3,4} en una forma más directa, acortando así la ruta sintética.

El esquema sintético que se siguió se muestra en la Hipótesis que se planteó para este trabajo (pagina 25).



Esquema 2

2. OBJETIVOS

- Desarrollar y optimizar la ruta sintética para la obtención del (D)-fenilglicinato de metilo.
- Sintetizar y caracterizar por espectroscopia de IR y de RMN-¹H cada uno de los intermediarios de la ruta sintética planteada.

3. ANTECEDENTES

3.1. HIDANTOÍNA

En este trabajo uno de los intermediarios clave para obtener la (D,L)-fenilglicina es un derivado de la hidantoína. Con esto se demuestra porque estos últimos compuestos son tan importantes en la síntesis de algunos medicamentos.

La estructura de la hidantoína (5) (ó 2,4-imidazolidindiona) se puede encontrar dentro de la estructura de diversos productos naturales. Por ejemplo en la alantoina (6) y en la axinohidantoína (7).

La hidantoína fue sintetizada por Baeyer en 1861, pero la estructura correcta fue asignada hasta 1870 por Strecker. Un gran número de derivados de la hidantoína han sido sintetizados, pero los más importantes en medicina son los 5,5-disustituidos. Otras aplicaciones de los derivados de la hidantoína incluyen el uso como reactivo sintético ó analítico (la 1,3-dihalohidantoína es utilizada en la determinación de hidrazina y de fenilhidrazina por medio de una titulación oxidométrica)^{5,6}, se usa en el área sanitaria (la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína y la 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína son utilizadas en las plantas purificadoras de agua por su efecto bactericida)⁷, industrial (la 1,3-bis(hidroxietil)-5,5-dimetilhidantoína, es utilizada en la producción de polímeros de alta temperatura como son los poliésteres, los poliuretanos)⁸, entre otros usos. La química de la hidantoína ha dado lugar a diversos estudios^{9,10,11}.

2. OBJETIVOS

- Desarrollar y optimizar la ruta sintética para la obtención del (D)-fenilglicinato de metilo.
- Sintetizar y caracterizar por espectroscopia de IR y de RMN-¹H cada uno de los intermediarios de la ruta sintética planteada.

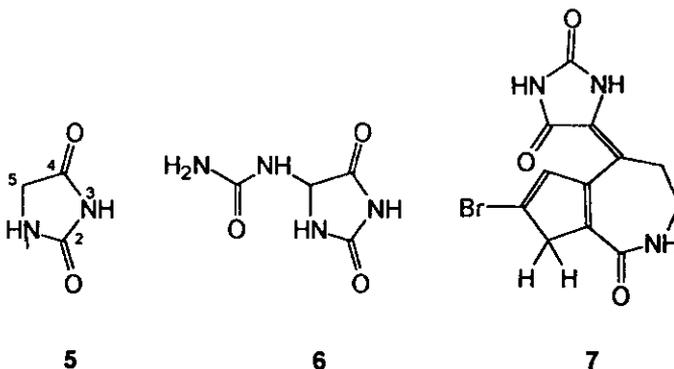
3. ANTECEDENTES

3.1. HIDANTOÍNA

En este trabajo uno de los intermediarios clave para obtener la (D,L)-fenilglicina es un derivado de la hidantoína. Con esto se demuestra porque estos últimos compuestos son tan importantes en la síntesis de algunos medicamentos.

La estructura de la hidantoína (5) (ó 2,4-imidazolidindiona) se puede encontrar dentro de la estructura de diversos productos naturales. Por ejemplo en la alantoína (6) y en la axinohidantoína (7).

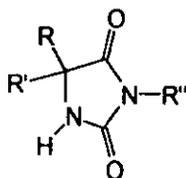
La hidantoína fue sintetizada por Baeyer en 1861, pero la estructura correcta fue asignada hasta 1870 por Strecker. Un gran número de derivados de la hidantoína han sido sintetizados, pero los más importantes en medicina son los 5,5-disustituídos. Otras aplicaciones de los derivados de la hidantoína incluyen el uso como reactivo sintético ó analítico (la 1,3-dihalohidantoína es utilizada en la determinación de hidrazina y de fenilhidrazina por medio de una titulación oxidométrica)^{5,6}, se usa en el área sanitaria (la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína y la 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína son utilizadas en las plantas purificadoras de agua por su efecto bactericida)⁷, industrial (la 1,3-bis(hidroxietil)-5,5-dimetilhidantoína, es utilizada en la producción de polimeros de alta temperatura como son los poliesteres, los poliuretanos)⁸, entre otros usos. La química de la hidantoína ha dado lugar a diversos estudios^{9,10,11}.



Esquema 3

3.1.1. PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS HIDANTOÍNAS

Las hidantoínas son sólidos cristalinos con alto punto de fusión, particularmente en donde el nitrógeno no se encuentra sustituido (tabla 1). Las hidantoínas pueden actuar como ácidos, en donde la disociación del enlace N-H del N en la posición 3 ocurre inmediatamente, mientras que la deslocalización de la carga negativa en la ionización del enlace N-H en la posición 1 no presenta un carácter ácido. Cuando tenemos una hidantoína sustituida en la posición 3, no se aprecia la disociación del enlace N-H en la posición 1.¹²



8

tabla 1. Punto de fusión de varias hidantoínas

R	R''	Mp, ° C
H	H	214-220 ^{b, c}
CH ₃	H	178-182.5 ^d
C ₆ H ₅	H	295-299
C ₆ H ₅	H	179 ^b
C ₆ H ₅	CH ₃	216-217
CH ₂ CH ₃	CH ₃	138
H	CH ₂ CH ₃	94
CH ₂ CH ₃	H	198

a) R' = fenilo; b) R' = H, c) variación según la literatura; d) R' = CH₃

Como es lógico, la estructura de las hidantoínas tienen un efecto directo en el comportamiento ácido de estos compuestos. Dependiendo de los sustituyentes presentes en las posiciones N-1 y C5 tendremos una determinada constante de acidez. Por ejemplo, la hidantoína tiene un pKa. de 9.0 y la 1-metilhidantoína tiene un pKa. de 9.1¹³. Este cambio es más marcado cuando tenemos grupos arilos, ya que se observa un incremento en la acidez. Así la 5,5-difenilhidantoína (fenitoína) tiene un pKa. de 8.12¹⁴ y la 1-bencensulfonil-5,5-difenilhidantoína tiene un pKa de 4.89¹⁵.

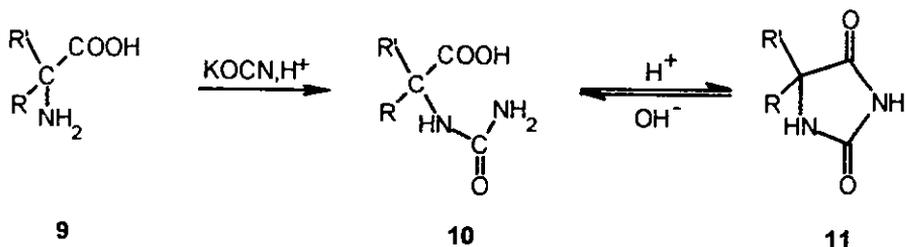
3.1.2. METODOS DE SINTESIS DE LAS HIDANTOÍNAS

La síntesis de hidantoínas se ha estudiado con profundidad, por lo que solo se mencionarán las rutas sintéticas más importantes.

3.1.2.1. Síntesis a partir de α -aminoácidos.

La adición de cianatos (ó de isocianatos o bien de derivados de la urea) a α -aminoácidos, permite obtener las hidantoínas correspondientes con buenos rendimientos¹⁰ (Esquema 4). Este método puede considerarse como la reacción inversa de la hidrólisis de las hidantoínas.

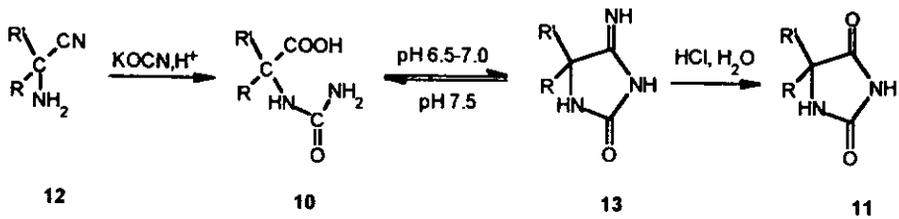
La reacción de α -aminoácidos con cianatos alcalinos produce el ácido hidantoinico (10), el cual se cicliza en medio ácido.



Esquema 4

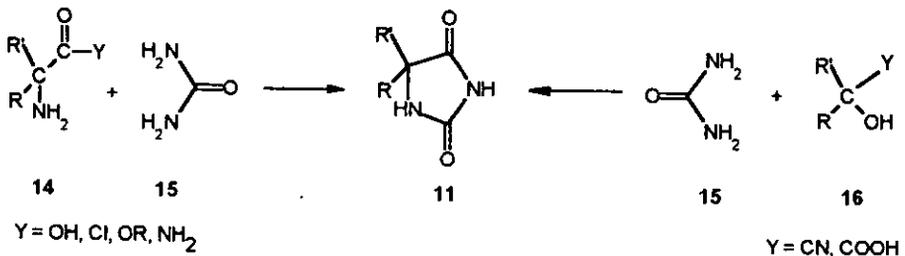
Una modificación al método original¹⁶ consiste en la sustitución del α -aminoácido por un α -aminonitrilo. Esta reacción se conoce como la síntesis de hidantoínas de Strecker (Esquema 5)^{17,18}, en donde el α -aminonitrilo es sintetizado a partir de aldehidos o cetonas.

Durante la reacción de ciclización, en la mayoría de los casos se puede aislar el intermediario 13, en donde el pH juega un papel muy importante.



Esquema 5

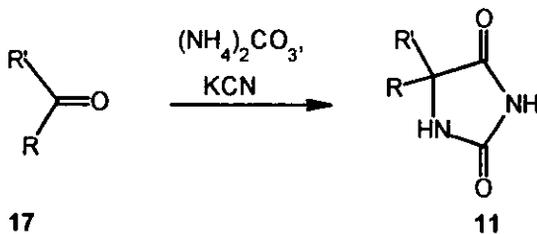
Una amplia variedad de derivados de los α -aminoácidos, incluyendo haluros, ésteres y amidas, son transformados en las hidantoinas correspondientes a través de una condensación con urea¹⁹. Los α -hidroxiácidos y algunos nitrilos sufren una reacción similar²⁰ (Esquema 6).



Esquema 6

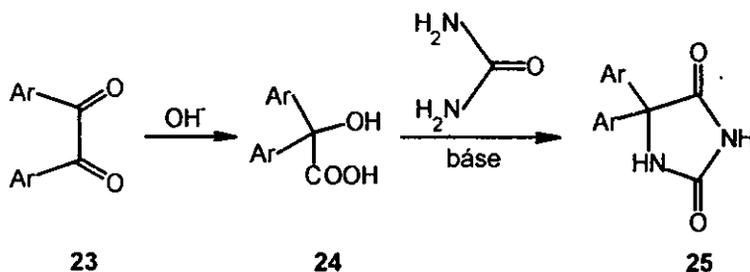
3.1.2.2. Síntesis a partir de aldehídos ó cetonas

A través de la reacción de Bucherer-Bergs, cuando se tratan aldehídos ó cetonas con cianuro de potasio (ó sodio) y carbonato de amonio, se producen las hidantoínas correspondientes²¹ (Esquema 7). La síntesis de Bucherer-Bergs y Read es aplicable a las cetonas cíclicas y es importante en la síntesis estereoselectiva de α -aminoácidos^{21,22}



Esquema 7

En el caso particular para obtener las 5,5-diarilhidantoinas, a través del método de Bucherer-Bergs, se presenta cierta dificultad, ya que involucra una transposición en donde se genera un α -hidroxiácido como intermediario para que más tarde ocurra la ciclización (Esquema 9).



Esquema 9

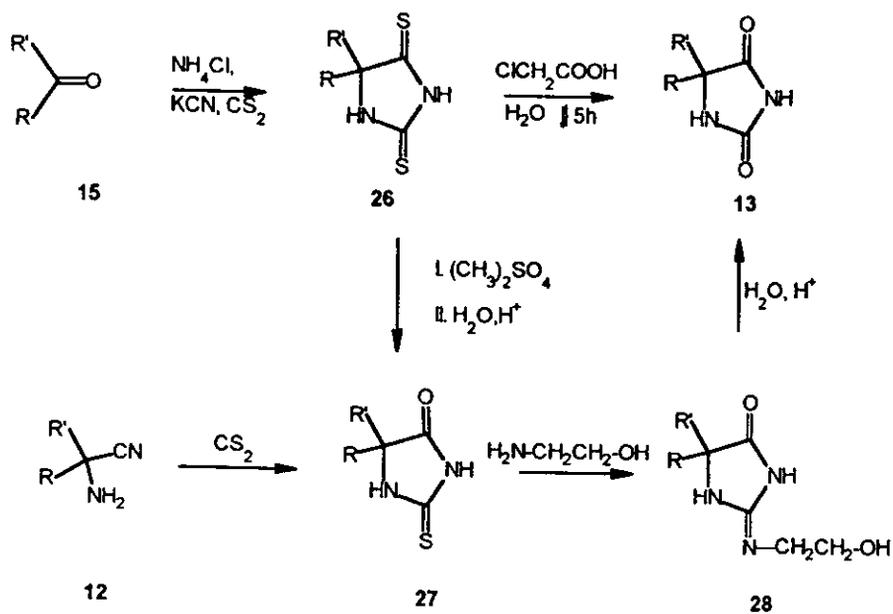
3.1.2.3. Síntesis a través de tiohidantoinas.

Una modificación de la reacción de Bucherer-Bergs, consiste en tratar aldehídos o cetonas con disulfuro de carbono, cloruro de amonio y cianuro de sodio²⁶.

La 2,4-ditiohidantoina (26) o la 4-tiohidantoina (27) son ejemplos claros de la reacción de α -aminonitrilos con disulfuro de carbono (Esquema 10).

Los compuestos (26) y (27) se pueden convertir en la hidantoina correspondiente (13).

Para pasar del compuesto (26) al (27), el primero se trata con sulfato de dimetilo para formar un tioéter, el cual se hidroliza para formar el compuesto (27).

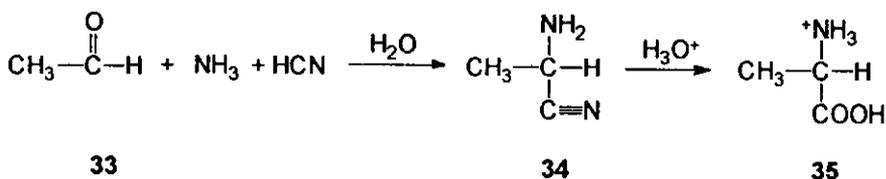


Esquema 10

progreso de ésta área de investigación ha sido lento. Por ejemplo, no fue sino hasta después de 40 años de que la cisteína fuera aislada de cálculos urinarios por Wollaston, que Strecker obtuvo este aminoácido por síntesis química. El progreso de esta área ha ido avanzando gradualmente a través de las investigaciones realizadas por Ellinger, Erlenmeyer y Fischer entre otros investigadores²⁸

3.2.2.1. Síntesis de Strecker.

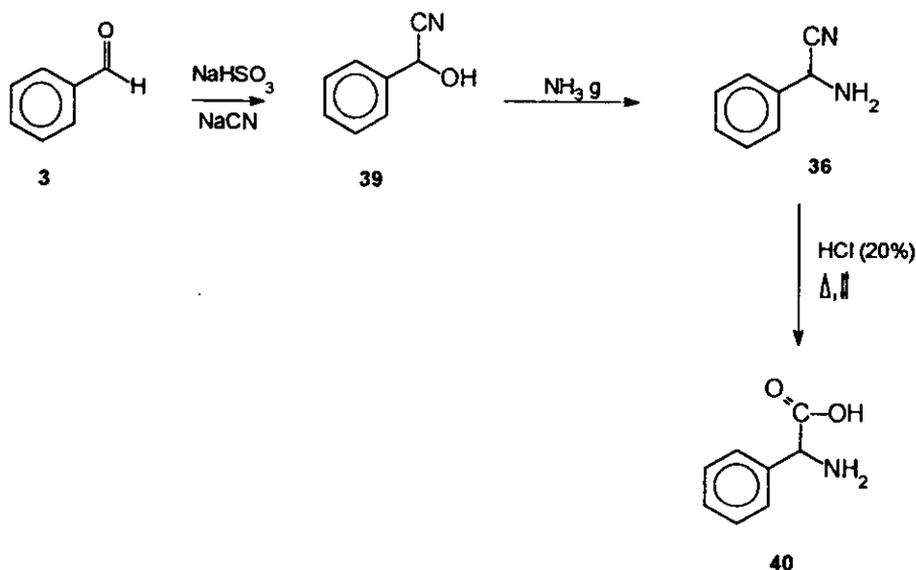
La primera síntesis de aminoácidos fue descrita en 1850 por Adolph Strecker²⁹. Strecker adiciono acetaldehído (33) a una solución acuosa de amoníaco y ácido cianhídrico. El producto fue el α -aminopropionitrilo (34), que Strecker hidrolizó para obtener finalmente la alanina racémica (35).



Esquema 13

Este método ha sido estudiado por varios autores. En 1968 Schawartz y Jozsef (Esquema 14)³⁰ mezclaron cloruro de amonio y cianuro de sodio en agua durante un tiempo de 10 a 15 min. Posteriormente a esta mezcla le adicionaron benzaldehído (3) disuelto en metanol y

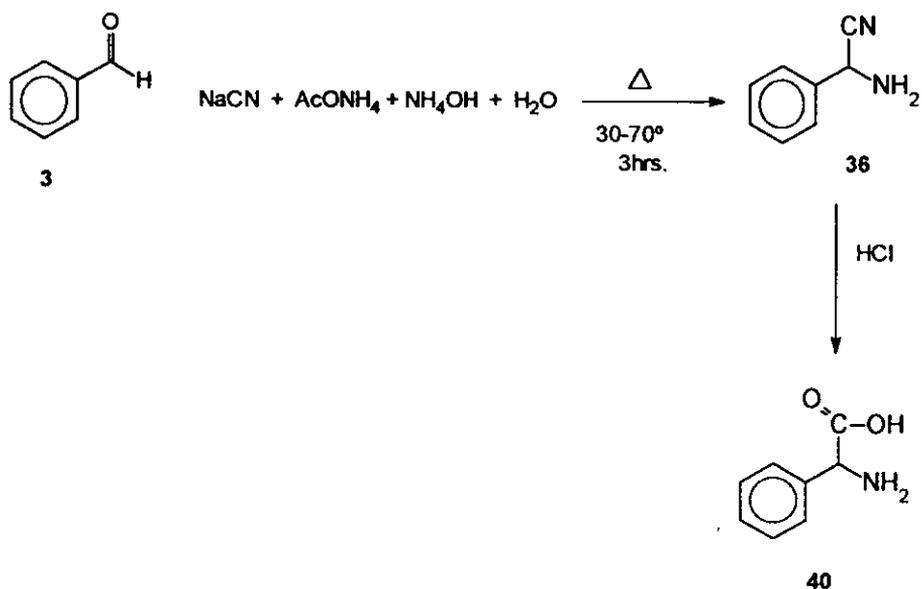
En otra síntesis semejante, (Esquema 15)³¹ Neuman utiliza como materia prima el (D,L)-fenilmandelonitrilo(39) el se trata con amoniaco para obtener el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36), el cual se calienta a reflujo durante 7 horas en una solución de ácido clorhídrico al 20%, para que se forme así la (D,L)-fenilglicina (40) con un rendimiento del 62% y una pureza del 95%. Para llegar al (D,L)-fenilmandelonitrilo (39), se trato el benzaldehído (3) con bisulfito de sodio y cianuro de sodio, utilizando H₂O como disolvente.



Esquema 15

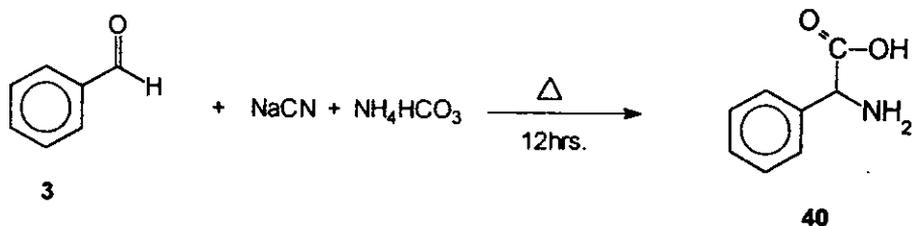
La variación de los reactivos por otros semejantes, han dado lugar a nuevas rutas sintéticas como es el caso de la modificación de Nanbu (Esquema 16)³², quien utilizó acetato de amonio como fuente del grupo amino. En este estudio el benzaldehído (3) se trata con cianuro de sodio, acetato de amonio e hidróxido de amonio, utilizando como disolvente agua. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 30-70° C por 3 hrs, obteniéndose así

el (D,L)-aminofenilacetonitrilo (**36**), el cual es hidrolizado en medio ácido para formar finalmente la (D,L)-fenilglicina (**40**) con un rendimiento global del 59%.



Esquema 16

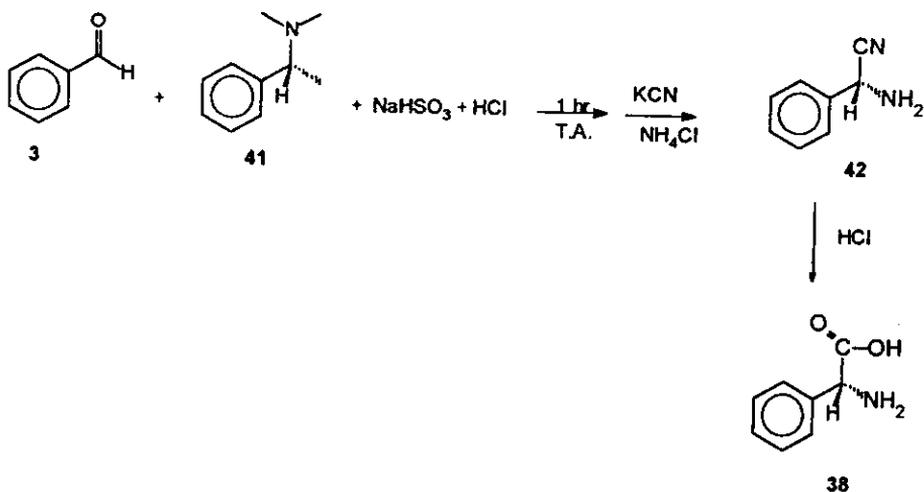
En otros estudios se ha determinado la influencia en la reacción de otras variables como la presión y la temperatura. En el caso del estudio de Zizov (Esquema 17)³³, el benzaldehído (**3**) se trata con bicarbonato de amonio y cianuro de sodio a una temperatura de 5-6° C por un tiempo de 4 hrs. Posteriormente se incrementa la temperatura a 80-82° C por un tiempo de 3 hrs. Al finalizar el tiempo de calentamiento, la temperatura se vuelve a incrementar hasta 120-122° C y una presión de 3-3.1 atm para obtener finalmente la (D,L)-fenilglicina (**40**), con un rendimiento del 96% y una pureza del 96%.



Esquema 17

Hasta el momento, para obtener la fenilglicina ópticamente activa, primero se obtiene la mezcla racémica y posteriormente se hace la resolución. Por ejemplo, se ha descrito la resolución del (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36) y posteriormente se realiza la hidrólisis, para obtener la (D)-fenilglicina. Sin embargo, se debe tomar en cuenta la estabilidad del (D,L)-aminonitrilo (36).

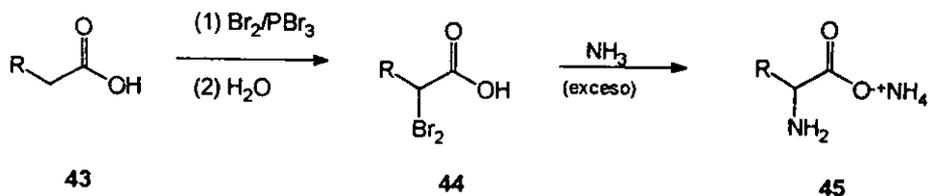
Shiota (Esquema 18)³⁴ realiza la síntesis directa del D-(-)-aminofenilacetonitrilo (42) para posteriormente hidrolizarlo y obtener la D-(-)-fenilglicina (38). En este estudio se hace reaccionar al benzaldehído (3) con la (+)-N,N,α-trimetilbencilamina y bisulfito de sodio en medio ácido por 1 h., a temperatura ambiente, y posteriormente se adiciona cianuro de potasio y cloruro de amonio, agitando la mezcla de reacción por 5 hrs. a temperatura ambiente, obteniéndose así el D-(-)-aminofenilacetonitrilo (42), para que posteriormente sea hidrolizado en medio ácido para llegar finalmente a la D-(-)-fenilglicina (38).



Esquema 18

3.2.2.2. Aminación de un α -haloácido.

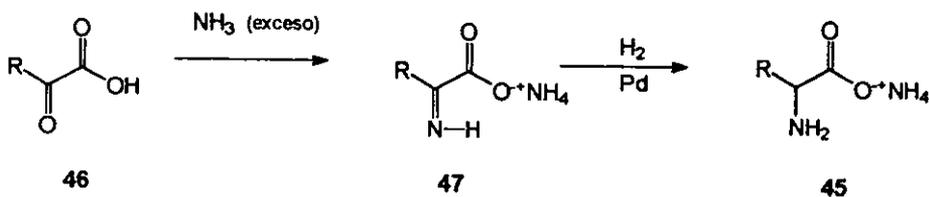
En el Esquema 19 se ilustra la reacción general para obtener α -aminoácidos a través de este método. La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky³⁵ es uno de los métodos más eficientes para introducir un átomo de bromo en la posición α de un ácido carboxílico (43). El α -bromoácido (44) que resulta, se convierte en un α -aminoácido (45) racémico, a través de una aminación directa en empleando un gran exceso de amoniacó.



Esquema 19

3.2.2.3. Aminación reductiva.

La aminación reductiva de cetonas y aldehidos es uno de los mejores métodos para obtener aminas y aminoácidos (Esquema 20). Cuando se trata un α -cetoácido (46) con amoníaco, la cetona reacciona para formar una imina (47). La imina se reduce a la amina al tratarla con hidrógeno y paladio. Bajo estas condiciones no se reduce el ácido carboxílico³⁶, obteniéndose así el α -aminoácido (45)

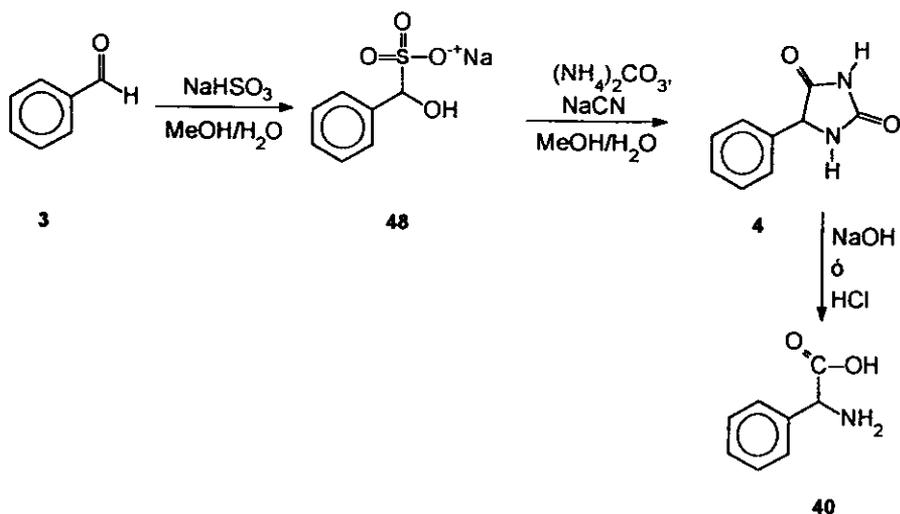


Esquema 20

3.2.2.4. Condensación con aldehídos. Síntesis de Bucherer.

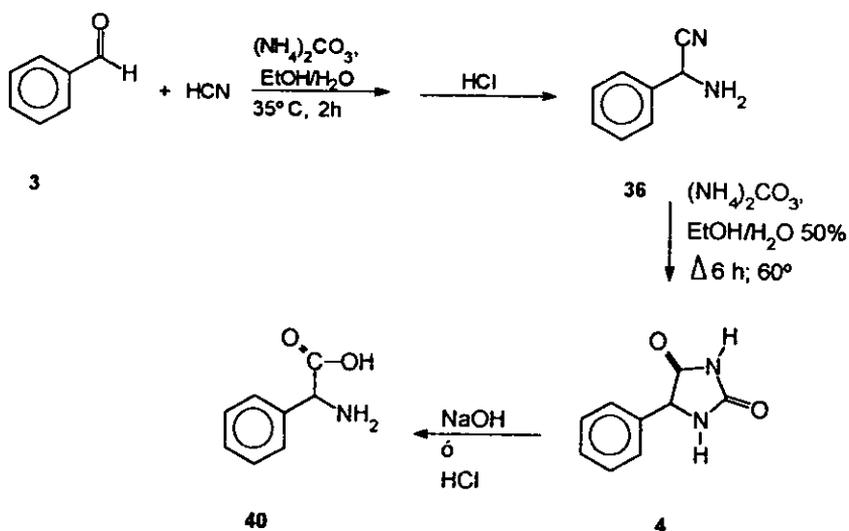
En este método se forma una hidantoína como intermediario. (Esquema 8). La hidantoína se hidroliza para obtener el aminoácido correspondiente³⁷.

Una modificación a la síntesis de Bucherer, es la realizada por Roger Gaudry (Esquema 21)³⁸, en la cual se forma un intermediario más que es el compuesto de adición bisulfítica del aldehído (48). El compuesto de adición bisulfítica se hace reaccionar con carbonato de amonio y cianuro de sodio para dar la hidantoína (4) correspondiente, la cual se hidroliza para obtener el α -aminoácido (40) correspondiente.



Esquema 21

En otro estudio de Masuo Murakami (Esquema 22)³⁹ se hace reaccionar al benzaldehído (3) con ácido cianhídrico en etanol al 50%, en presencia de carbonato de amonio durante dos horas, y al adicionar ácido clorhídrico se obtiene el (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36), el cual cuando es tratado con carbonato de amonio en una mezcla de etanol-agua al 50% como disolvente a una temperatura de 60° y durante un tiempo de 6 hrs, da lugar a la 5-fenilhidantoína (4). La 5-fenilhidantoína (4) se hidroliza en medio ácido para obtener finalmente la (D,L)-fenilglicina (40).

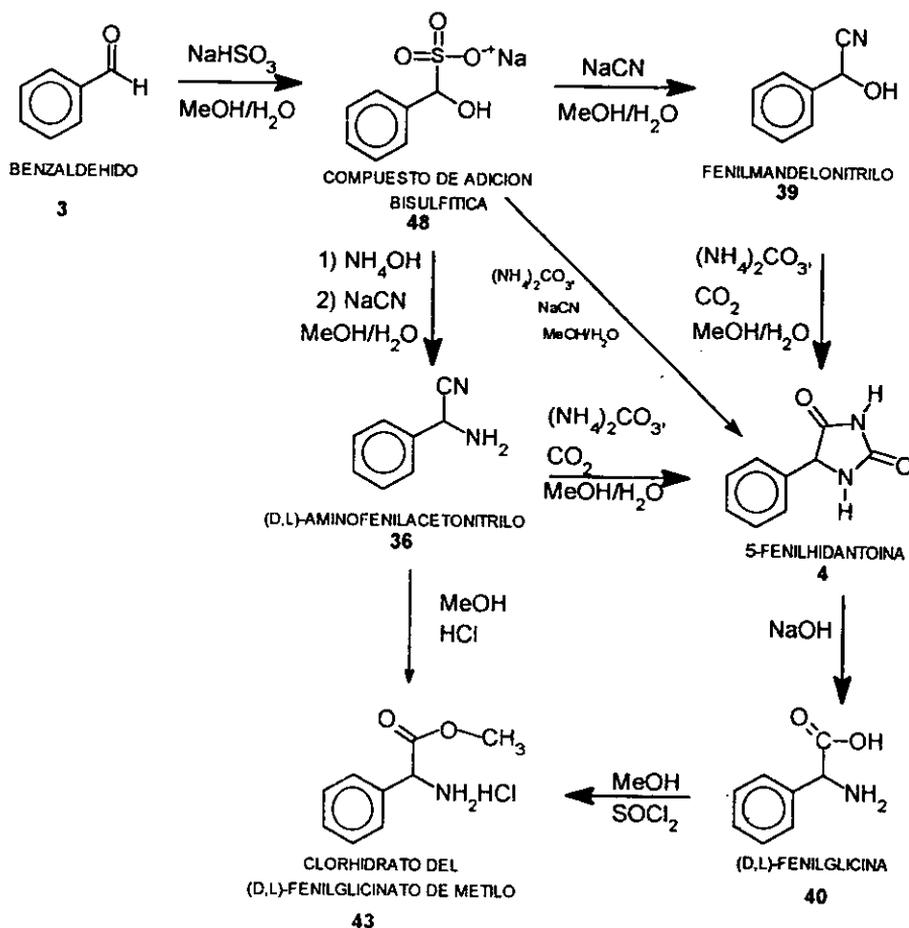


Esquema 22

4. HIPOTESIS

Al desarrollar la ruta sintética mostrada en el esquema 23, se podrá obtener el clorhidrato del (D,L)-fenilglicinato de metilo (43).

La finalidad del presente trabajo fue la de determinar experimentalmente las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis del compuesto (43). Este estudio se centró en la obtención de la 5-fenilhidantoína (4).



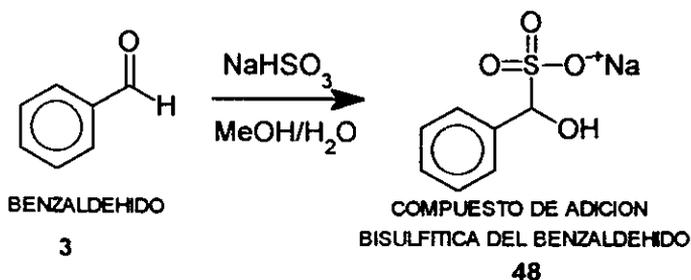
Esquema 23

La ruta sintética utiliza como materia prima el benzaldehído (3) el cual al hacerlo reaccionar con bisulfito de sodio en presencia de una mezcla metanol/agua, da lugar al compuesto de adición bisulfítica (48). En este punto la ruta sintética se divide en cuatro partes; pero todas tienen en común dicho compuesto (48).

- a) Al tratar al compuesto (48) con cianuro de sodio en presencia de metanol/agua, se forma el fenilmandelonitrilo (39), el cual al hacerlo reaccionar con carbonato de amonio en presencia de anhídrido carbónico, metanol y agua, da lugar a la 5-fenilhidantoína (4).
- b) Cuando se hace reaccionar el compuesto (48) con carbonato de amonio y cianuro de sodio en presencia de una mezcla de metanol/agua, se obtiene directamente la 5-fenilhidantoína (4).
- c) Cuando se trata el compuesto (48) primero con hidróxido de amonio y luego con cianuro de sodio en presencia de metanol y agua, se obtiene el (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36), el cual al hacerlo reaccionar con carbonato de amonio en presencia de anhídrido carbónico, de metanol y agua, da lugar a la 5-fenilhidantoína. Una vez que se obtiene la 5-fenilhidantoína, a través de una reacción de hidrólisis con hidróxido de sodio, se forma la (D,L)-fenilglicina (40), la cual al tratarla con metanol y cloruro de tionilo dará finalmente el (D,L)-fenilglicinato de metilo (43).
- d) Resulta atractiva la posibilidad de acortar la ruta sintética al tratar el compuesto (36) con metanol y ácido clorhídrico para formar directamente el compuesto (43).

5. RESULTADOS ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.

5.1. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA (48) A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO (3).



Esquema 24

Como ya se comentó en la Hipótesis de este trabajo en la cual se describe la ruta sintética desarrollada, el primer paso de nuestro trabajo consistió en la síntesis del compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído (48), el cual se obtuvo al hacer reaccionar el benzaldehído (3) con bisulfito de sodio en presencia de metanol/agua a temperatura ambiente, con un tiempo de reacción de 30 minutos. El compuesto (48) es un sólido blanco y estable. Esta reacción es cuantitativa (rendimiento del 96.33%).

El compuesto de adición bisulfítica (48) se caracterizó mediante espectroscopía de IR (espectro 1).



48

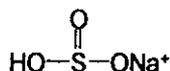
Las señales que presenta el espectro del compuesto de adición bisulfítica (48) son las siguientes (Espectro 1).

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

3528- 3400	Señal debida al enlace O-H
3034	Señal debida al enlace C-H insaturado
2926	Señal debida al enlace C-H saturado
2000-1650	Sobretonos de anillo aromático monosustituido
1456, 1408	Señales debidas al grupo $-\text{SO}_2-$
1214	Señal debida al enlace S=O
1200, 1034	Señales debidas al enlace $-\text{C}-\text{SO}_3-$
698, 662	Señales debidas a anillo aromático monosustituido

El espectro del compuesto de adición bisulfítica (48) se comparó con el espectro del bisulfito de sodio, el cual presentó las siguientes señales. (Espectro 2).

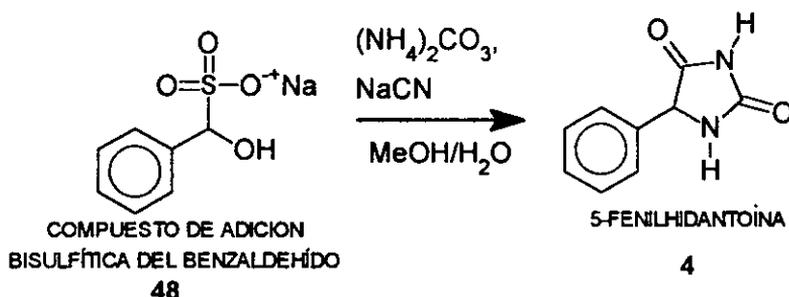
IR ($\bar{\nu}$, cm^{-1} , KBr, aire como referencia interna)



3442	Señal debida al enlace H-O
1186,1068	Señales debidas al grupo $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$
980	Señal debida al enlace S=O
652	Señal debida al enlace S-O

Al comparar los espectros de IR del compuesto de adición bisulfítica (48) (Espectro 1) y del bisulfito de sodio (Espectro 2), podemos observar que la reacción es cuantitativa, ya que en el espectro 1 no se observan las señales características del grupo carbonilo, ni las señales a 1186 y 1068 que corresponden al $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ (El bisulfito de sodio que se utilizó, es en realidad una mezcla de bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio)⁴⁰ las cuales si aparecen en el espectro 2. Gracias a la espectroscopía de IR, podemos ver que en el espectro del compuesto de adición bisulfítica no aparecen señales que indiquen la presencia de bisulfito o de metabisulfito de sodio, con lo que se comprueba que el producto obtenido es únicamente el compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído (48).

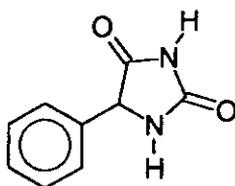
5.2. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFÍTICA (48).



Esquema 25

Esta es una reacción que ya se había realizado en el laboratorio con anterioridad a éste trabajo, y la cual se llevó a cabo bajo las condiciones ya descritas⁴¹, a partir del compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído (48) para formar la 5-fenilhidantoina (4), la cual se obtuvo con un rendimiento del 57.5% (el reportado era del 56.5%).

La identificación de la 5-fenilhidantoína (4) se realizó por análisis espectroscópicos, dando los siguientes resultados:



5-FENILHIDANTOINA

4

pf teórico. 179° C

pf obtenido 177-179° C

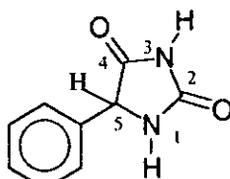
Señales de IR de la 5-fenilhidantoína (4) Espectro 3.

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3502, 3306	Señales del enlace N-H
3036	Señal del enlace C-H insaturado
2950	Señal del enlace C-H saturado
1720	Señal del enlace C(O) del grupo
	<chem>—C(=O)—N—H</chem>
1454	Señal del enlace C-N
758, 698	Señales debidas a anillo aromático monosustituído

Señales de RMN-¹H de la 5-fenilhidantoína (4) espectro 4.

(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):



5-FENILHIDANTOINA

4

10.8	Singlete, 1H, H-N ₃ , se intercambia con D ₂ O
8.4	Singlete, 1H, H-N ₁ , se intercambia con D ₂ O
7.4	Multiplete, 5H, anillo aromático
5.16	Singlete, 1H, H-C ₅

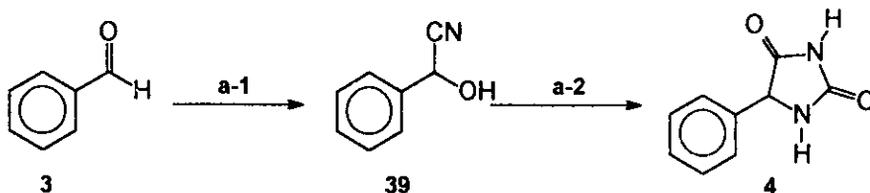
En el espectro de IR podemos observar la presencia de grupo amino, de un grupo carbonilo, así como la de un anillo aromático monosustituído, En base al espectro de RMN-¹H y de acuerdo al desplazamiento químico de las señales, podemos confirmar que tenemos la estructura de la 5-fenilhidantoína (4).

5.3. SINTESIS DE LA 5-FENILHIDANTOINA (4) A TRAVÉS DE LAS RUTAS a y

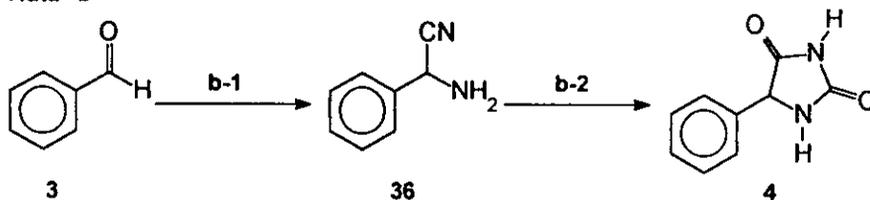
b.

Una vez que se obtuvo la 5-fenilhidantoína (4) a partir del compuesto de adición bisulfítica (48), se continuó con lo planteado la ruta sintética propuesta, en la que se puede ver que la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4) se va a llevar a cabo través de dos rutas sintéticas, en donde las materias primas son dos compuestos diferentes, siendo uno de ellos el (D,L)-fenilmandelonitrilo (39) (ruta a) y el otro es el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36) (ruta b). En primer lugar analizaremos los resultados obtenidos cuando se usa el (D,L)-fenilmandelonitrilo (39) (ruta a).

Ruta a



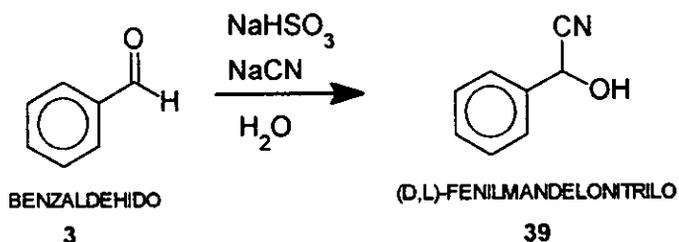
Ruta b



Esquema 26

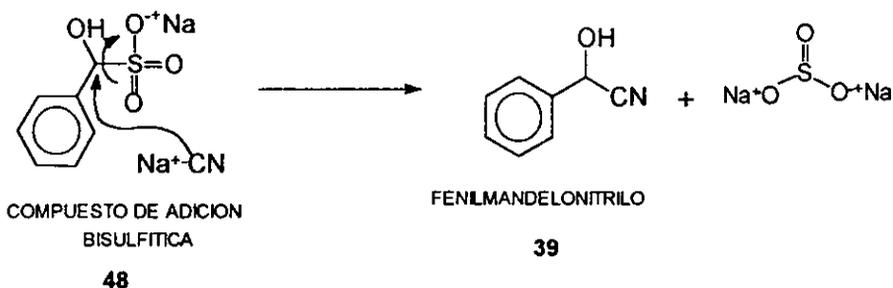
5.3.1. Ruta a.

5.3.1.1. ruta a-1) OBTENCIÓN DEL FENILMANDELONITRILO (39) A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO (3).



Esquema 27

Esta reacción fue exotérmica, por lo que se tuvo que controlar la temperatura de la reacción al emplear un baño de hielo al inicio de la misma. En esta reacción se supone que primero se forma el compuesto de adición bisulfítico del benzaldehído (48) para que posteriormente el grupo ciano desplace al grupo sulfonato y que de esta manera se forme el (D,L)-fenilmandelonitrilo (39) (Esquema No 28).

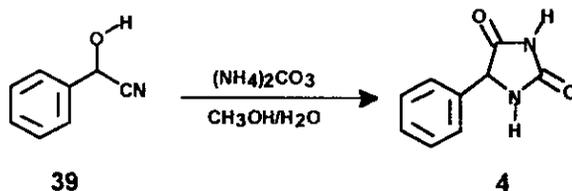


Esquema 28

El (D,L)-fenilmandelonitrilo (**39**) se obtuvo con un rendimiento de 77.6%. La caracterización de este compuesto por espectroscopía no fue posible, ya que es poco estable. Es un líquido translúcido de color amarillento, el cual se comparó con el benzaldehído (**3**) por medio de un análisis por cromatografía de capa fina, en donde se observó que el fenilmandelonitrilo (**39**) presentó un R_f diferente al del benzaldehído (**3**) (0.5 y 0.7 respectivamente). Esto nos indicó que sí hay reacción, por lo que se le trató con carbonato de amonio para obtener la 5-fenilhidantoína (**4**).

El principal problema de esta síntesis es la estabilidad del producto, ya que no se puede preparar en cantidades mayores a las que se tienen que utilizar para llevar a cabo la síntesis de la 5-fenilhidantoína (**4**). Este producto se tiene que preparar el mismo día en que se utiliza o a lo más con un día de anticipación.

5.3.1.2. ruta a-2) OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO (39).



Esquema 29

Tabla 2. Resultados obtenidos al formar la 5-fenilhidantoína (4) a partir del (D,L)-mandelonitrilo (39).

t (hrs)	Presencia de CO ₂	T °C	R % _n
4	No	50	11.5
4	Si	50	9.42
5	No	50	23.07
5	Si	50	23.73
6	No	50	22.74
6	Si	50	23.19

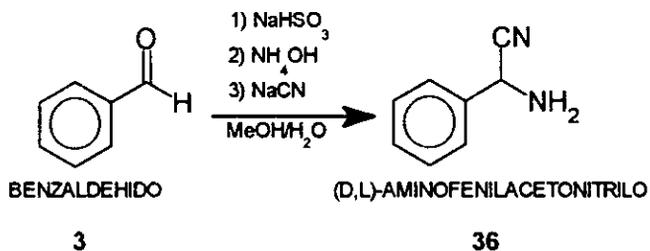
Las variables que se estudiaron en esta reacción fueron el tiempo, así como la presencia (o ausencia) de anhídrido carbónico (CO₂). Como se puede ver en la tabla 2, los rendimientos obtenidos son bajos. La temperatura a la cual se llevó a cabo esta reacción, y que esta reportada en la literatura (50° C), lo cual ya se había determinado en trabajos previos

realizados en el laboratorio, por lo que las pruebas aquí realizadas se llevaron a cabo a ésta temperatura⁴¹. La presencia de CO₂ en dos casos resultó ser positiva, no obstante de que en el primer caso tenemos una disminución en el rendimiento. Por otro lado, el tiempo de reacción también tiene un efecto positivo, ya que en presencia de CO₂ a 4 horas, el rendimiento de 9.42% pasa a 23.73% cuando se hace la reacción a 5 horas. No obstante que se obtuvieron estos resultados, el rendimiento es bajo, por lo que se decidió no continuar con esta ruta sintética.

5.3.2. Ruta b.

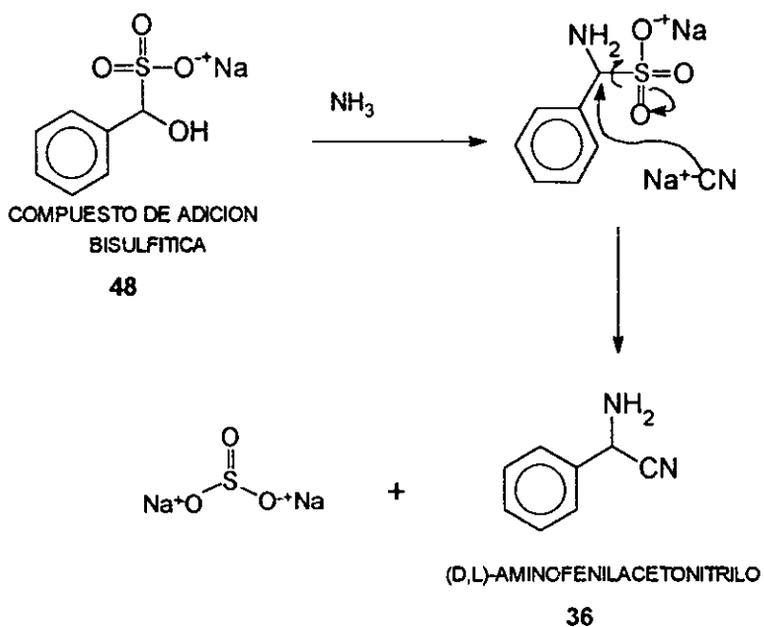
En base a los resultados poco satisfactorios obtenidos hasta el momento en la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4) cuando se utiliza el (D,L)-fenilmandelonitrilo (39) (ruta a), se decidió buscar una nueva ruta sintética. Esta ruta utiliza como intermediario clave al (D,L)-aminofenilacetónitrilo (36), el cual al hacerlo reaccionar con carbonato de amonio da lugar a la 5-fenilhidantoína.

5.3.2.1. ruta b-1) OBTENCIÓN DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (36) A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO (3).



Esquema 30

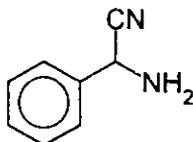
La otra ruta sintética que se desarrolló para obtener la 5-fenilhidantoína (4), utiliza como materia prima al (D,L)-aminofenilacetone nitrilo (36), que al igual que el (D,L)-fenilmandelonitrilo (39) se obtiene a partir del benzaldehído (3), con la diferencia de que en esta síntesis se utiliza el hidróxido de amonio. El primer paso de la reacción consiste en la formación del compuesto de adición bisulfítica, para que en seguida se adicione el hidróxido de amonio para formar una imina y por último se adiciona el cianuro de sodio, con lo que se espera sustituir el grupo sulfonato por un grupo ciano (Esquema 31).



Esquema 31

El rendimiento con el que se obtuvo el (D,L)-aminofenilacetoniitrilo (36) es de 90.46 %.

Este producto se caracterizó por espectroscopía de IR y de RMN-¹H, en donde se obtuvieron los siguientes resultados.



(D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO

36

Señales que se observan en el espectro de IR: Espectro 5

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3400, 3200	Señales del enlace N-H
3080-3040	Señal del enlace C-H insaturado
2900	Señal del enlace C-H saturado
2250-2240	Señal del enlace -CN
2000-1700	Sobretono de anillo aromático monosustituído
780, 700	Señales del anillo aromático monosustituído

Señales que se observan en el espectro de RMN-¹H: Espectro 6

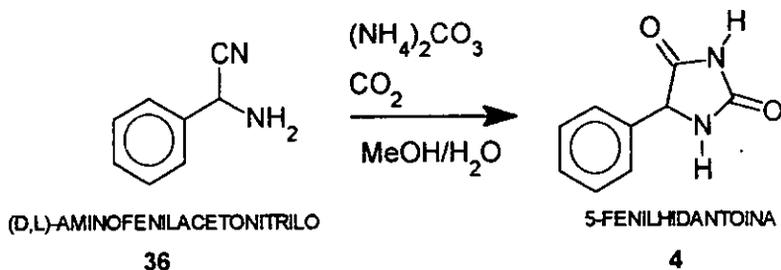
(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna)

7.3	Multiplete, 5H, anillo aromático
4.8	Singulete, 1H, C-H
1.9	Singulete, 2H, H-N, intercambiables con D ₂ O

Con base en los resultados del análisis espectroscópico se confirmó la estructura del (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36)

El principal problema de esta síntesis es la estabilidad del producto, ya que no se puede preparar cantidades mayores a las que se tienen que utilizar para llevar a cabo la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4). Este producto se tiene que preparar el mismo día en que se utiliza o a lo más con un día de anticipación.

5.3.2.2. ruta b-2) OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (36).



Esquema 32

Al llevar a cabo la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4), en los primeros ensayos se utilizó como disolvente 100 ml de una mezcla de metanol/agua al 50%, así como carbonato de amonio. En estos ensayos manejamos tres variables; el tiempo de reacción, la temperatura y la presencia (o ausencia) de una corriente de anhídrido carbónico, obteniéndose los resultados mostrados en la tabla N° 3.

Tabla 3. Resultados obtenidos al formar la 5-fenilhidantoína (4) a partir del (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36).

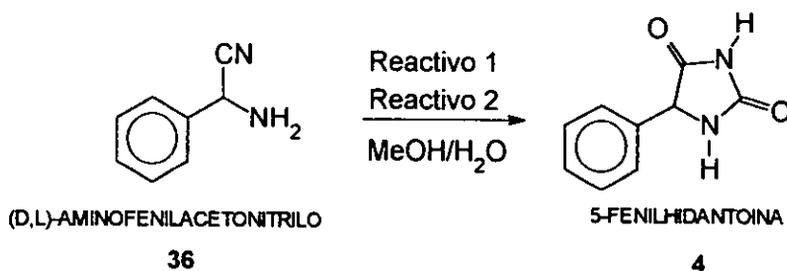
t (hrs)	T (°C)	corriente de CO ₂	rendimiento %
4	55	NO	15
4	55	SI	23.7
4	65	NO	---
5	55	NO	5.3
6	55	NO	33.92
6	55	SI	35.5
16	55	NO	30.26

Como podemos ver la adición de la corriente de CO₂ tiene un efecto positivo, ya que en los ensayos en donde se utilizó, se incrementa el rendimiento con el que se obtuvo la 5-fenilhidantoína (4). Por otro lado, cuando se incrementa la temperatura, esto no tiene un efecto favorable sobre el rendimiento de la reacción, ya que al aumentar en 10° C la temperatura, no se obtuvo el producto esperado. Esto podría deberse a que el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36) es un compuesto poco estable, y por lo mismo es afectado por la temperatura. Consideramos que es probable que el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36) se descompone antes de que se efectúe la reacción deseada, que en este caso es la obtención de la 5-fenilhidantoína (4). Por esta razón se decidió trabajar a la temperatura reportada en la literatura, que es de 55° C.

Por último tenemos los resultados obtenidos cuando se modificó el tiempo de reacción, y como podemos ver esta variable también afecta a esta reacción de condensación. En la tabla se puede observar que el cambio de 4 a 6 hrs, presenta un incremento considerable en el rendimiento. No obstante, a mayores tiempos de reacción no se observó un efecto apreciable en el rendimiento, llegando incluso a presentarse una disminución en el mismo. Esto nos indica que el tiempo de reacción óptimo es el de 6 hrs.

A través de la reacción de condensación entre el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (**36**) con el carbonato de amonio, se forma el anillo heterocíclico de la 5-fenilhidantoína (**4**). El anión carbonato proporciona uno de dos grupos carbonilos y dos átomos de nitrógeno (a través del catión amonio) necesarios para formar el anillo heterocíclico. Se nos hizo interesante sustituir el carbonato de amonio por el carbonato de dimetilo o el cloroformiato de metilo, ya que estos compuestos también pueden proporcionar los grupos carbonilos necesarios para formar el anillo heterocíclico, con la ventaja de que sus respectivos grupos carbonilos son mejores centros electrofílicos. Como fuente de nitrógeno se utilizaron el cloruro de amonio ó el hidróxido de amonio.

En estos cambios se utilizó como disolvente una mezcla de metanol-agua, la temperatura se mantuvo constante (55° C), y las variables que se manejaron fueron el tiempo de reacción y los diferentes reactivos ya comentados, como se muestra en la tabla N° 4.



Esquema 33

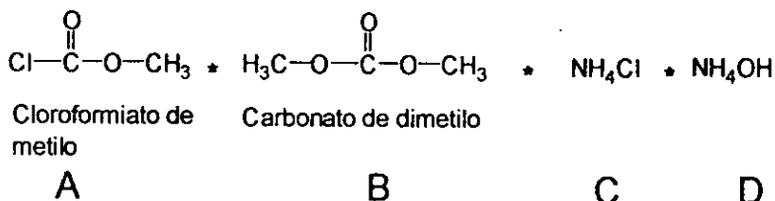


Tabla 4. Resultados obtenidos al formar la 5-fenilhidantoína (4) a partir del (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36).

Reactivo 1	Reactivo 2	t (hrs)	T °C	R ^o %
A	C	6	55	---
B	C	6	55	---
A	D	6.5	55	2.65
A	D	22	55	20.8
A	D	44	55	30.0
B	D	6.5	55	6.09
B	D	22	55	21.6
B	D	44	55	29.7

En la literatura se encuentra descrita la formación de la hidantoína^{18,23}, a partir de un aminonitrilo. Ahí se establece que se debe de tener un medio básico. Esto lo comprobamos experimentalmente al utilizar el cloruro de amonio, ya que en esta reacción uno de los subproductos es el ácido clorhídrico y en base a los resultados mostrados en la tabla se puede observar que no ocurrió la reacción. Cuando la reacción se llevó a cabo con hidróxido de amonio, al tener un medio básico si se formó la 5-fenilhidantoína (4).

Otra de las variables que se estudió fue el cambio del carbonato de amonio por el cloroformiato de metilo o por el carbonato de dimetilo, esperando que con esto se podrían obtener mejores resultados en la formación de la 5-fenilhidantoína (4), ya que los grupos carbonilos de estos dos últimos reactivos son mejores centros electrofílicos y por tanto esperaríamos que reaccionaran con mayor facilidad. Como podemos observar en la tabla N° 4, los rendimientos obtenidos nos indican que se puede utilizar cualquiera de estos dos reactivos, ya que no se observó una diferencia significativa en los resultados obtenidos. En ambos casos el incremento en el tiempo de reacción es positivo y a mayor tiempo de reacción se obtuvieron mejores rendimientos, pero a pesar de esto, no se logró incrementar

el rendimiento con el que se obtuvo al utilizar el carbonato de amonio. Por otro lado, debido a que los tiempos de reacción son muy largos, no fue posible utilizar anhídrido carbónico.

Los resultados obtenidos en la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4) y que se muestran en las tablas se obtuvieron cuando se purificó el compuesto (4) a través de una recristalización de agua lo que está descrito en la literatura. Si tomamos en cuenta los datos de la literatura, podemos observar que nuestros resultados son demasiados bajos. Por esta razón se decidió purificar la 5-fenilhidantoína (4) utilizando sus propiedades ácido-base. Para poder determinar cuál era el pH adecuado para llevar a cabo la separación, se determinó el pKa, en base a una curva de valoración de la 5-fenilhidantoína.

5.4. DETERMINACIÓN DEL pKa DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA.

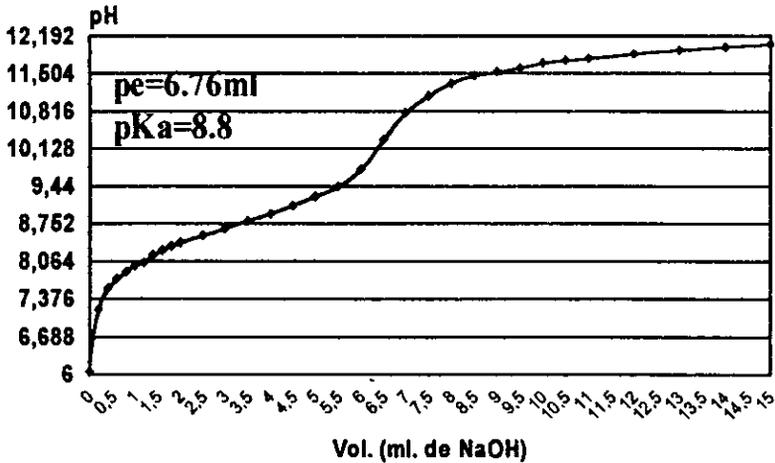
Para hacer la determinación de la curva de valoración de la 5-fenilhidantoina (4), se utilizó hidróxido de sodio (NaOH) 0.098 N.

Tabla 5. Valoración de la 5-fenilhidantoina con NaOH 0.098N

Vol. NaOH	pH	Vol. NaOH	PH	Vol. NaOH	pH
0	6.04	2.5	8.53	8.0	11.32
0.2	7.18	3.0	8.66	8.5	11.46
0.4	7.57	3.5	8.80	9.0	11.53
0.6	7.74	4.0	8.93	9.5	11.60
0.8	7.88	4.5	9.08	10.0	11.69
1.0	7.99	5.0	9.25	10.5	11.74
1.2	4.08	5.5	9.43	11.0	11.78
1.4	8.18	6.0	9.75	12.0	11.86
1.6	8.26	6.5	10.28	13.0	11.93
1.8	8.34	7.0	10.78	14.0	11.99
2.0	8.40	7.5	11.09	15.0	12.04

5-FENILHIDANTOINA

Determinación del pKa

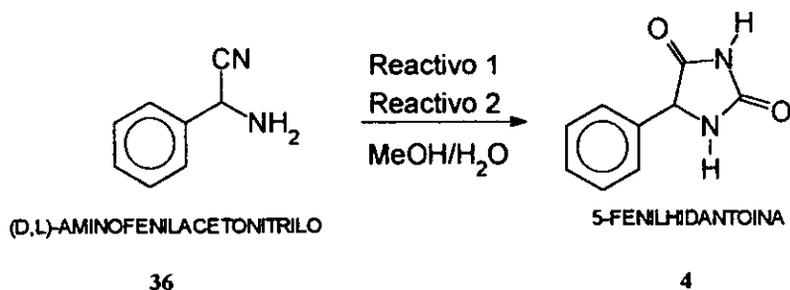


pe: punto de equivalencia

En base a la curva de valoración, el valor del pKa es de 8,8, por lo que se puede utilizar carbonato de sodio en medio acuoso, para formar la base conjugada de la 5-fenilhidantoína (4).

Si se emplea hidróxido de sodio para formar la base conjugada de la 5-fenilhidantoína (4), se tiene un medio demasiado básico, en el cual la hidantoína se descompone. Por esta razón se usa carbonato de sodio en lugar de hidróxido de sodio, con la finalidad de no tener una concentración muy alta de iones hidróxido y que se pueda descomponer la 5-fenilhidantoína (4)^{37,38}.

5.5. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (36) Y PURIFICACIÓN A TRAVÉS DE SUS PROPIEDADES ÁCIDO-BASE.



Esquema 33

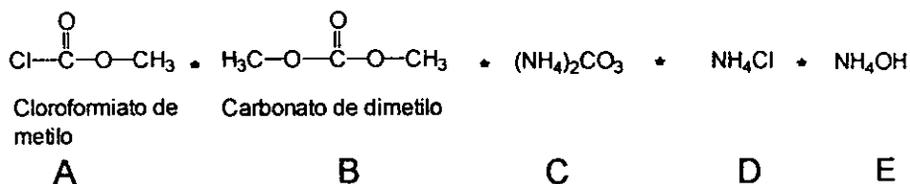


Tabla 6. Resultados obtenidos al formar la 5-fenilhidantoina (4) a partir del (D,L)-aminofenilacetone nitrilo (36).

Reactivo 1	Reactivo 2	t (hrs)	R1%	R2%
A	D	6	---	---
B	D	6	---	---
C	-----	6	33.92	57.52
C	CO ₂	6	35.5	70.0
A	E	44	30.0	29.78
B	E	44	29.7	54.6

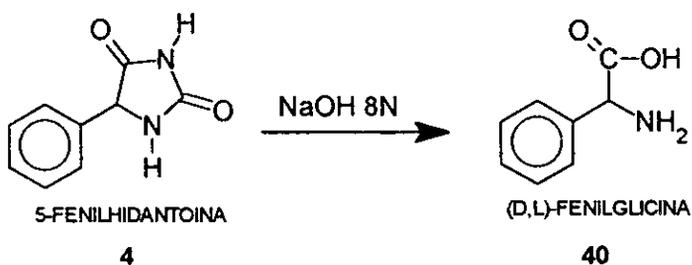
R1% purificación por recristalización

R2% purificación por propiedades ácido-base.

Para realizar este estudio se repitieron las reacciones en donde se obtuvieron los mejores rendimientos con excepción de los dos primeros puntos de la tabla N° 6. Con esto se confirmó que no existe reacción cuando se utiliza el cloruro de amonio, y por lo tanto se corroboró que en medio ácido no se puede efectuar la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4) a través de esta ruta sintética.

En los resultados que se muestran en la tabla N° 6, con excepción del penúltimo, podemos observar un aumento significativo en el rendimiento, con una diferencia mayor al 20 %, lo que implica que la mejor forma de purificar la 5-fenilhidantoína (4), es a través de sus propiedades ácido-base, no obstante que en la literatura se indica la recristalización con agua. La adición de una corriente de CO₂ da mejores resultados. También podemos ver que la mejor ruta sintética es cuando se utiliza el carbonato de amonio, ya que se obtienen los mejores resultados con un tiempo de reacción mucho menor, tanto en el caso de la recristalización como en el caso de la purificación ácido-base.

5.6. HIDRÓLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA PARA LA OBTENCIÓN DE LA (D,L)-FENILGLICINA (40).

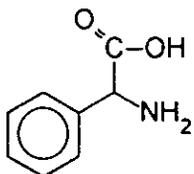


Esquema 34

La hidrólisis básica de la 5-fenilhidantoína con hidróxido de sodio (8N), permitió obtener la (D,L)-fenilglicina (40) con un rendimiento del 95.35 %. En trabajos anteriores realizados en el laboratorio, el mejor rendimiento había sido del 37%⁴¹, por lo que podemos afirmar que estas son las mejores condiciones de reacción para obtener de la (D,L)-fenilglicina (40) a través de la hidrólisis básica de la 5-fenilhidantoína (4).

La (D,L)-fenilglicina (40) se identificó por cromatografía de capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de 80% butanol, 10% ácido fórmico y 10% de agua, como revelador se utilizó ninhidrina al 1% en etanol. El Rf de la (D,L)-fenilglicina (40) sintetizada fue de 0.5, e igual que el Rf de la (D,L)-fenilglicina estándar (Aldrich).

La (D,L)-fenilglicina (**40**) obtenida experimentalmente se caracterizó por espectroscopia de IR y de RMN-¹H, obteniéndose los siguientes resultados.



(D,L)-FENILGLICINA

40

Señales de la fenilglicina obtenidas del espectro de IR (espectro 7).

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

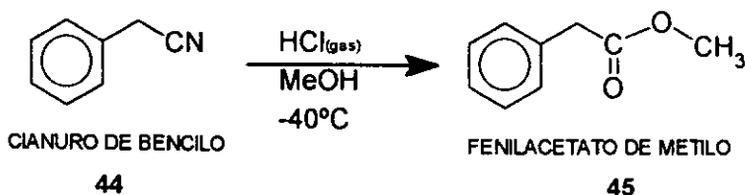
3400-2000	Señal ancha debida a los enlaces N-H y OH, del grupo NH ₂ y del COOH
1660-1450	Señal media debida al grupo COO ⁻ y banda débil debida al grupo NH ₃ ⁺
730 y 695	Señales debidas a anillo aromático monosustituído.

Señales de la fenilglicina obtenidas del espectro de RMN-¹H (espectro 8).

(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):

11.8	Singulete, 3H. H intercambiables con D ₂ O, del grupo NH ₂ y del CO ₂ H.
7.5	Multiplete, 5H, anillo aromático
5.4	Singulete, 1H, C-H

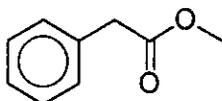
5.7. ALCOHÓLISIS DEL CIANURO DE BENCILO (44) PARA LA OBTENCIÓN DEL FENILACETATO DE METILO (45).



Esquema 35

El rendimiento con el que se obtuvo la 5-fenilhidantoína (4), nos llevó a buscar otras alternativas. Una reacción que resulta atractiva y que acorta la ruta sintética propuesta, consiste en la alcoholisis de nitrilos (reacción de Pinner)⁴², en donde a partir de un nitrilo y por adición de ácido clorhídrico gaseoso en presencia de metanol, se obtiene el éster metílico correspondiente (Esquema 35). Basándose en esta reacción se propuso una nueva ruta sintética (Esquema 36). Para lograr esto se decidió realizar una reacción modelo, para lo cual se utilizó el cianuro de bencilo por ser un compuesto parecido al (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36). Al llevar a cabo esta reacción, el rendimiento con el que se obtuvo el fenilacetato de metilo fue del 70%. Este resultado nos dió la pauta para intentar esta reacción con el (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36), ya que al ser una síntesis directa podríamos esperar obtener el (D,L)-fenilglicinato de metilo (43) con un mayor rendimiento.

El fenilacetato de metilo se caracterizó por espectroscopía de IR y RMN-¹H obteniéndose los siguientes resultados.



FENILACETATO DE METILO

45

En el espectro de IR se observaron las siguientes señales (Espectro 9).

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

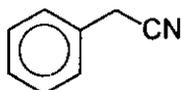
3064, 3032	Señal debida al enlace C-H insaturado
2952	Señal debida al enlace C-H saturado
1738	Señal debida al enlace -CO- del grupo carbonilo
1602, 1496, 1454	Señales debidas a anillo aromático
1256, 1160	Señal característica de éster, enlace O-C
724, 698	Señales debidas a anillo aromático mono sustituido

En el espectro de RMN-¹H se observaron las siguientes señales (Espectro 10).

(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):

7.3	Multiplete, 5H, anillo aromático
3.7	Singulete, 3H, -CH ₃
3.6	Singulete, 2H, -CH ₂ -

El fenilacetato de metilo se comparó con las propiedades espectroscópicas del cianuro de bencilo por espectroscopía de IR y de RMN-¹H.



CIANURO DE BENCILO

44

En el espectro de IR se observaron las siguientes señales (Espectro 11).

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3100-3000	Señal debida al enlace C-H insaturado
2950	Señal debida al enlace C-H saturado
2250	Señal debida al enlace C-N del grupo -CN
1602, 1496, 1454	Señales debidas al anillo aromático
734, 696	Señales debidas al anillo aromático monosustituído

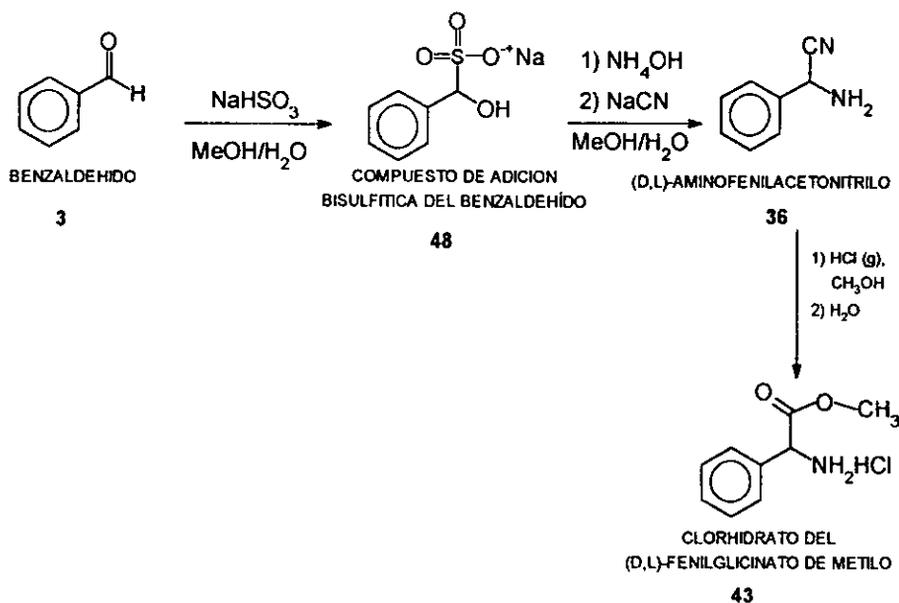
En el espectro de RMN-¹H se observaron las siguientes señales (Espectro 12).

(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):

7.25	Multiplete, 5H, anillo aromatico
3.7	Singulete, 2H, -CH ₂ -

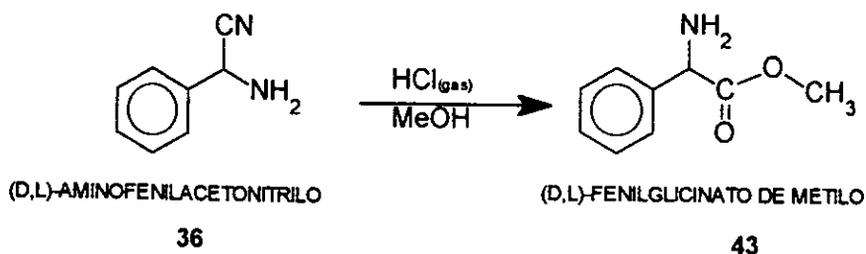
Con respecto a los resultados de los espectros de IR, podemos observar una similitud en las señales que presentan los anillos aromáticos monosustituídos, así como la diferencia en las señales que presentan el grupo carbonilo, y el grupo ciano. Como podemos ver, la señal del grupo ciano no aparece en espectro de IR del fenilacetato de metilo. Con respecto a los resultados de RMN-¹H, podemos observar que en el espectro del fenilacetato de metilo se tiene una señal más que en el espectro del cianuro de bencilo. Esta señal extra es debida al metilo que tiene el fenilacetato de metilo. Con estos resultados podemos afirmar que si se obtuvo el fenilacetato de metilo a través de esta ruta sintética.

En el Esquema 36 se muestra la nueva ruta sintética propuesta y en la que se hace uso de la reacción anterior.



Esquema 36

5.8. ALCOHÓLISIS DEL AMINOFENILACETONITRILLO (36) PARA LA OBTENCIÓN DEL (D,L)-FENILGLICINATO DE METILO (43).



Esquema 37

La reacción más importante de este trabajo, sin duda alguna pudo ser la metanólisis de (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36). Esto es por que dependiendo de la ruta sintética a seguir, se pueden ahorrar pasos. Si comparamos esta ruta con la ruta donde se forma la 5-fenilhidantoina (4), nos evitaríamos la síntesis de la misma (de 6 a 7 hrs.), la hidrólisis (4 hrs.) y la esterificación de la glicina (24 hrs aprox.). En total serían dos pasos sintéticos menos. Y si hacemos la comparación con la hidrólisis del aminonitrilo y la posterior esterificación (total 30 hrs. aprox.), nos estaríamos ahorrando un paso sintético.

La reacción de metanólisis se realiza con tiempos de reacción de 1, 4 ó 6 hrs, por lo que en caso de poder realizarse la síntesis del (D,L)-fenilglicinato de metilo (43) no solo estaríamos ahorrándonos pasos, si no que además nos estaríamos ahorrando una cantidad de tiempo considerable.

Cuando se llevó a cabo esta reacción, el producto que se obtuvo se caracterizó por espectroscopia de IR (Espectro 13) en donde se observan las siguientes señales características de los enlaces N-H, H-C sp² y sp³, así como señales para anillo aromático

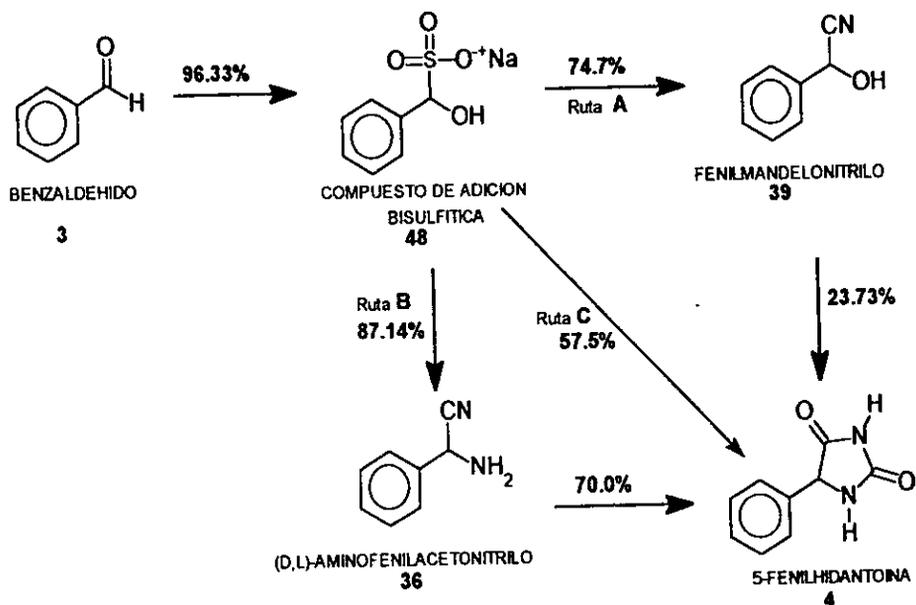
monosustituído, pero las señales del grupo carbonilo no se observaron, por lo que concluimos que la reacción no procedió de la manera esperada.

La reacción se realizó en principio a -40°C , con adición de ácido clorhídrico gaseoso por una hora. Bajo estas condiciones, no se obtuvo producto alguno, por lo que se decidió realizar la reacción a temperatura ambiente con adiciones de 1, 4, y 6 hrs de ácido clorhídrico gaseoso. Bajo estas condiciones solo se obtuvo el producto antes mencionado.

A pesar de estos resultados, podría ser de gran interés realizar otros estudios sobre esta reacción, modificando las condiciones de reacción como son la temperatura, ya sea que se hagan pruebas a 0°C o a bien una temperatura mayor a la temperatura ambiente. Otra variable que ya no se pudo probar fue la de trabajar bajo condiciones totalmente anhidras, como por ejemplo emplear metanol absoluto.

6. CONCLUSIONES

- a) Se logro sintetizar la 5-fenilhidantoína (4) a través de 3 rutas sintéticas, obteniéndose los siguientes resultados (Esquema 38 y tabla 7).

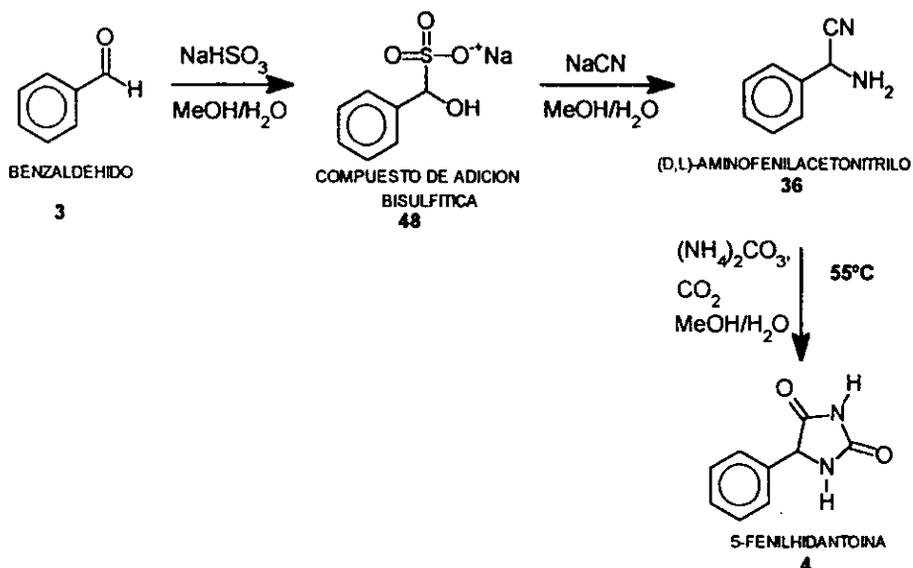


Esquema 38

Tabla 7 rendimiento global en la obtención de la 5-fenilhidantoína (4)

Ruta	Rendimiento global
A	17.07%
B	58.76%
C	55.38%

b) Como podemos observar en el Esquema 38 y en la tabla 7, la ruta sintética más conveniente es la ruta B en donde tenemos un mejor rendimiento. Por lo tanto, la mejor ruta sintética para obtener la 5-fenilhidantoína (4) sería la que se muestra en el Esquema 39.

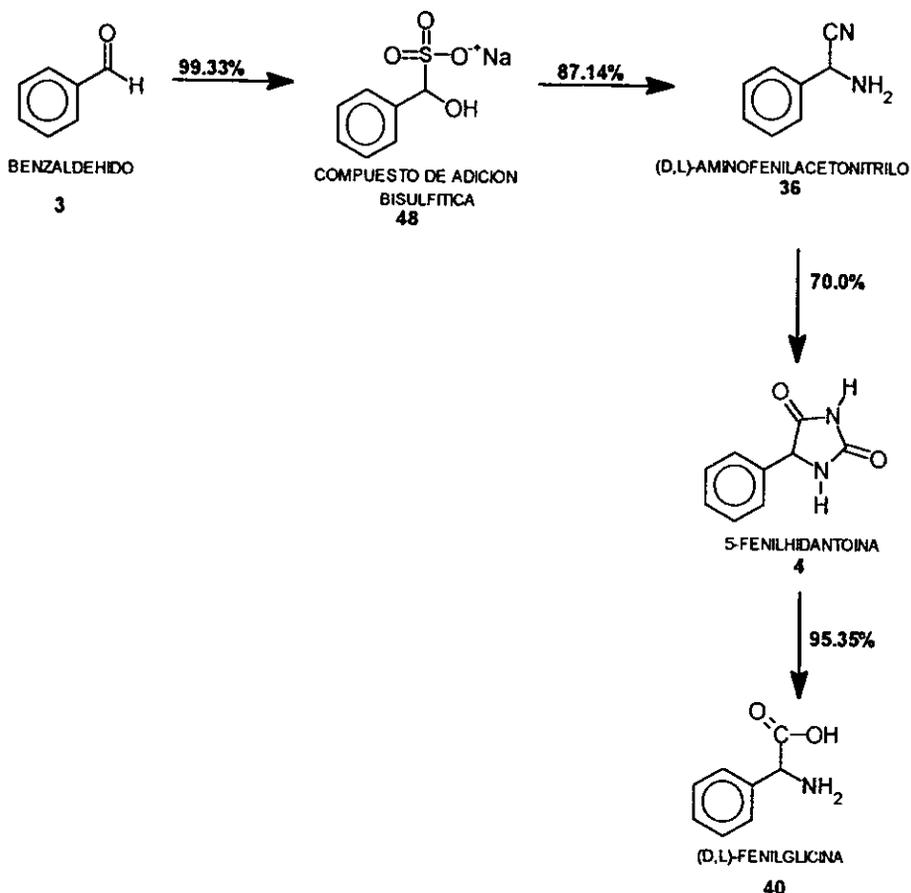


Esquema 39

Pero se tiene que tomar en cuenta que el intermediario, el (D,L)-aminofenilacetonitrilo (36) es un compuesto inestable por lo que se recomienda se utilice inmediatamente una vez que se sintetiza.

c) La utilización de anhídrido carbónico dio mejores resultados, en la síntesis de la 5-fenilhidantoína (4).

- d) Para que los resultados sean aceptables, la purificación de la 5-fenilhidantoína (**4**) tiene que ser a través de sus propiedades ácido-base.
- e) La síntesis de la (D,L)-fenilglicina (**40**) se realiza por medio de una hidrólisis básica de la 5-fenilhidantoína (**4**), mientras que en trabajos previos^{41,43,44} se realiza por hidrólisis del (D,L)-aminofenilacetnitrilo (**36**), en donde se obtiene con un rendimiento global de 48%. En este trabajo la (D,L)-fenilglicina (**40**) se obtuvo con un rendimiento global de 56%, por lo que la mejor ruta sintética es la que se muestra en el Esquema 40.



Rendimiento global 56%

Esquema 40

- f) La esterificación de la (D,L)-fenilglicina (40) en trabajos previos procedió con un rendimiento del 98%. Tomando en cuenta este dato esperaríamos que nuestro rendimiento global de la síntesis del (D,L)-fenilglicinato de metilo fuera de 54.88%, aproximadamente 6% más que cuando se utiliza presión para llevar a cabo la obtención de la 5-fenilhidantoína (4), así como en su hidrólisis, y 35 % más cuando no se aplica presión. Por tanto hemos logrado establecer una ruta sintética, en donde obtenemos mejores resultados, sin necesidad de utilizar presión.
- g) La alcoholisis de nitrilos se tiene que estudiar con mayor detenimiento para que se aplique en la síntesis del (D,L)-fenilglicinato de metilo (43), teniendo como intermediario al (D,L)-aminofenilacetoniitrilo, para obtener así, a través de una ruta sintética más corta y con mejores resultados, el (D,L)-fenilglicinato de metilo (43).

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

El progreso de las reacciones así como la pureza de los productos y reactivos se determinaron por cromatografía de capa fina Utilizando cromatoplacas marca Merk de sílica gel 60. Se utilizó como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano 40:60, y como revelador vapores de I_2 . Para el caso del aminoácido se utiliza como eluyente una mezcla de n-butanol, ácido fórmico y agua 80:10:10, y como revelador una solución etanólica de ninhidrina. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns, y están sin corregir.

Los compuestos se identificaron por espectroscopía de IR en un Espectrofotómetro de Infrarrojo modelo 1320 Perkin Elmer, y los espectros de RMN- 1H en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS)

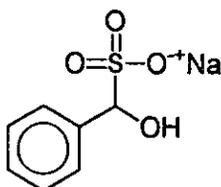
7.1. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS

Tanto el benzaldehído como el cianuro de bencilo se purificaron por destilación a presión reducida, almacenándose en recipientes ámbar bajo atmósfera de nitrógeno.

El cloroformo se lavó con ácido sulfúrico concentrado, posteriormente con agua, se calentó a reflujo para eliminar el agua remanente a través de una trampa de humedad, y finalmente se destiló y almacenó en un recipiente ámbar a baja temperatura.

7.2. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA (48) PARTIENDO DEL BENZALDEHÍDO (3).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, con juntas esmeriladas 24/40, se colocan 7.13 g. (0.068 mol) de bisulfito de sodio, 3.56 ml. de metanol y 11.8 ml. de agua. En la boca central del matraz se coloca un agitador mecánico. La mezcla de reacción se agita mecánicamente durante 15 min., a 50 r.p.m., y a temperatura ambiente. Al terminar el tiempo de agitación se adicionan, gota a gota, 4.8 ml. (0.0472 mol) de benzaldehído manteniendo una agitación suave durante la adición. Se reanuda la agitación durante 30 minutos más a 50 r.p.m.. Terminado este tiempo de reacción, se tiene un sólido blanco, el cual se aísla por filtración y se lava con tres porciones de 30 ml. de éter etílico, posteriormente se seca en la estufa de vacío por 24 horas. Se obtienen 9.5803 g. (96.33 %).



COMPUESTO DE ADICION
BISULFITICA

48

Las señales que presenta el espectro de IR del compuesto de adición bisulfitica son las siguientes. (Espectro 1).

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

3528, 3442, 3400, 3034, 2926, 2000-1650, 1456, 1408, 1214, 1200, 1034

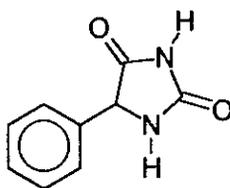
El espectro del compuesto de adición bisulfítica se comparó con el espectro de IR del bisulfito de sodio, el cual presenta las siguientes señales. (Espectro 2).

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

1186, 1068, 980, 652

7.3. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL COMPUESTO DE ADICIÓN BISULFITICA (48).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. con tres bocas con juntas esmeriladas 24/40, con un agitador mecánico adaptado en la boca central, se introducen 5g. (0.0237 mol) del compuesto de adición bisulfítica del benzaldehído (3), 7.31g (0.149 mol) de cianuro de sodio y 9.14 g. (0.0429 mol) de carbonato de amonio, en 47.6 ml de una mezcla MeOH/H₂O al 50%. La reacción se mantiene con agitación mecánica durante 8 hrs. a una temperatura de 55° C. Con el fin de eliminar el carbonato de amonio remanente, al término el tiempo de reacción se adapta un refrigerante con junta esmerilada 24/40 en posición de reflujo, calentándose la mezcla de reacción a ebullición durante 30 min. El metanol se elimina por destilación a presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor, dando un precipitado blanco, el cual se aísla por medio de una filtración y se lava con agua fría. La purificación del producto crudo se efectúa a través de una recrystalización de agua, obteniéndose 2.41g. de producto. (57.52 %).



5-FENILHIDANTOINA

4

pf teórico. 179 °C
pf obtenido 177-179 °C

Señales de IR de la 5-fenilhidantoína (4) Espectro 3.

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3502, 3306, >3000, 2950, 1720, 1454, 758, 698

Señales de RMN-¹H de la 5-fenilhidantoína (4) espectro 4.

(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):

10.8, 8.4, 7.4, 5.16

7.4. OBTENCIÓN DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO (39) A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO (3).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), se prepara una solución de bisulfito de sodio, para lo cual a 12 g. (0.115 mol) de bisulfito de sodio se le adicionan 16.0 ml. de agua. Esta mezcla se mantiene en agitación mecánica por 30 min. Transcurrido este tiempo se filtra y la fase acuosa se pasa a un embudo de separación. Por separado, en otro matraz de fondo redondo de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), provisto de un agitador mecánico en la boca central, se prepara una suspensión de 1.2 g (0.0244 mol) de cianuro de sodio en 4.8 g (0.266 mol) de agua y 2.544 g. (0.024 mol) de benzaldehído, en una de las bocas laterales del matraz se adapta el embudo de separación que contiene la solución de bisulfito de sodio, por la otra boca del matraz se adicionan 7.2 g de hielo picado. Bajo una agitación mecánica vigorosa, se adiciona la solución de bisulfito de sodio (esta adición tiene que durar en promedio de 10 a 15 minutos). Terminada la adición, se continua la agitación por unos 15 minutos más. La mezcla de reacción se pasa a un embudo de separación y la mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con éter etílico, el éter se elimina por medio de una destilación por presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor y el residuo líquido que queda es el (D.L)-fenilmandelonitrilo. 2.478 g. (77.64 %).

7.5. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-FENILMANDELONITRILLO (39).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), provisto de un agitador mecánico en la boca central, se hacen reaccionar 3 g. (0.0225 mol) del (D,L)-fenilmandelonitrilo con 4.9 g. (0.023 mol) de carbonato de amonio, en 20 ml. de una mezcla metanol/agua 50% como disolvente, en presencia (o no) de una corriente de CO₂, a una temperatura constante de 50° C y a diferentes intervalos de tiempo (4, 5 y 6 hrs.). Una vez que ha terminado el tiempo de reacción, se adapta un refrigerante con junta esmerilada 24/40 en posición de reflujo, calentándose la mezcla de reacción a ebullición durante 30 min., con el fin de eliminar el carbonato de amonio remanente. El metanol se elimina por medio de una destilación a presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor, dando un precipitado blanco, el cual se aísla por medio de una filtración y se lava con agua fría. La purificación se efectúa a través de una recristalización de agua. Se obtuvieron varios resultados, según las condiciones de reacción empleadas. 23.73 % para 5 hrs de reacción y en presencia de una corriente de CO₂.

Señales de IR de la 5-fenilhidantoína (4) Espectro 3.

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3502, 3306, 3000, 2950, 1720, 1454, 758, 698

Señales de RMN-¹H de la 5-fenilhidantoína (4) espectro 4.

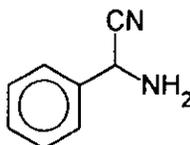
(δ , ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna):

10.8, 8.4, 7.4, 5.16⁵

7.6. OBTENCIÓN DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILO (36) A PARTIR DEL BENZALDEHÍDO (3).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), se suspenden 7.13 g. (0.068 mol) de bisulfito de sodio, en 3.6 ml. de metanol y 11.8 ml. de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 15 min. a 50 r.p.m. y temperatura ambiente. Una vez que terminó el tiempo de agitación se adicionan 4.8 ml. (0.0472 mol) de benzaldehído gota a gota manteniendo una agitación suave y al finalizar la adición del benzaldehído, se continua con la agitación durante 30 min., a 75 r.p.m.. Al término de este tiempo se agregan 12 ml. de hidróxido de amonio para seguir con la agitación durante 90 min al finalizar este tiempo de agitación se agregan 2.4 g. (0.0489 mol) de cianuro de sodio, agitando la mezcla de reacción durante 90 min.

De la mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido el (D,L)-aminofenilacetoniitrilo (36), con tres extracciones de 50 ml. de cloroformo. Se elimina el cloroformo en el rotavapor, dando un sólido amarillo. Se obtienen 5.65g (90.46%) de producto.



(D,L)-AMINOFENILACETONITRILO

36

El compuesto se caracterizó por análisis espectroscópico, obteniéndose los siguientes resultados:

IR: Espectro 5

IR ($\bar{\nu}$, cm⁻¹, KBr, aire como referencia interna)

3400, 3200, 3080-3040, 3000-2900, 2250-2240, 2000-1700, 1650-1400, 780, 710.

RMN-¹H: Espectro 6

(δ, ppm, CDCl₃, TMS como referencia interna)

7.3, 4.8, 1.9.

7.7. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (36)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), provisto de un agitador mecánico, se hace reaccionar 2.825g (0.0214) del (D,L)-aminofenilacetónitrilo (36) con 14.4 g (0.0676 mol.) de carbonato de amonio, en 50 ml. de una mezcla metanol/agua al 50 % como disolvente, en presencia (o no) de una corriente de CO₂. La mezcla de reacción se agita mecánicamente durante 6 hrs a una temperatura constante de 55 ° C. Transcurrido el tiempo de reacción se enfría la mezcla de reacción y se elimina el metanol por medio de una destilación a presión reducida al alto vacío, empleando un rotavapor, dando un precipitado blanco. Este precipitado se disuelve en una solución de carbonato de sodio al 5 %, y ya que se disolvió la 5-fenilhidantoína (4), el producto se aísla a través de extracciones líquido-líquido con acetato de etilo, hasta que la solución acuosa quede incolora. La solución acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico hasta el pH de 6. Al alcanzar este pH, se forma un precipitado, y el producto se aísla por medio de extracciones líquido-líquido nuevamente con acetato de etilo, hasta asegurarse que ya no hay 5-fenilhidantoína (4) en la solución acuosa (se puede realizar una cromatografía de capa fina de la solución acuosa). El acetato de etilo se elimina por medio de una destilación a presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor y el sólido blanco resultante es la 5-fenilhidantoína (4). Se obtuvieron los siguientes resultados: sin utilizar CO₂ se obtienen 2.1685g. que representa un rendimiento del 57.5 %, y utilizando CO₂ se obtienen 2.639g. que representa un rendimiento del 70 %.

7.8. OBTENCIÓN DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) A PARTIR DEL (D,L)-AMINOFENILACETONITRILLO (36) EN PRESENCIA DE CLOROFORMIATO DE METILO O CARBONATO DE DIMETILO COMO FUENTES DEL GRUPO CARBONILO.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), provisto de un agitador mecánico se hace reaccionar 2.825 g (0.0214 mol) del (D,L)-aminofenilacetnitrilo (36) con 3.6 ml. (0.0428 mol) de carbonato de dimetilo (o con 3.37 ml. (0.0214 mol) de cloroformiato de metilo) utilizando como fuente del grupo amino al hidróxido de amonio, 4.46 ml. (0.0321 mol), en 50 ml. de una mezcla metanol/agua al 50 % como disolvente. La mezcla de reacción se agita mecánicamente durante 44 hrs. a una temperatura constante de 55 ° C. Transcurrido el tiempo de reacción se enfría la mezcla de reacción y se elimina el metanol con una destilación a presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor, dando un precipitado blanco. Este precipitado se disuelve en una solución de carbonato de sodio al 5 %, y ya que se disolvió la 5-fenilhidantoína (4) se hacen extracciones con acetato de etilo hasta que la solución acuosa quede incolora. La solución acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico hasta el pH 6, y al alcanzar este pH aparece un precipitado. El producto puro se aísla por extracción líquido-líquido nuevamente con acetato de etilo, hasta asegurarse de que ya no hay 5-fenilhidantoína (4) en la solución acuosa (se puede realizar una cromatografía de capa fina de la solución acuosa.). El acetato de etilo se elimina con una destilación a presión reducida al alto vacío por medio de un rotavapor. El sólido blanco es la 5-fenilhidantoína (4). Cuando se utilizó el cloroformiato de metilo se obtuvieron 1.1237 g. (29.78 %) y cuando se utilizó el carbonato de dimetilo se obtuvieron 2.0584 g. (54.6 %).

7.9. DETERMINACIÓN DEL pKa DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4).

El pKa de la 5-fenilhidantoína (4) se determino en solución acuosa, con 2.5% de etanol para que la disolución de la 5-fenilhidantoína (4) sea total.

En un vaso de precipitados se colocan 0.1347 g. de 5-fenilhidantoína (4) con 50 ml de disolvente, se realiza la titulación con hidróxido de sodio 0.098 N. el registro del pH se hace a través de un pHmetro, con un electrodo combinado de vidrio y de calomel, se traza la curva de valoración y se determina el punto de equivalencia y pKa.

El p.e. esta a los 6.76 ml. de NaOH agregados y el pKa es de 8.8.

7.10. HIDRÓLISIS DE LA 5-FENILHIDANTOÍNA (4) PARA LA OBTENCIÓN DE LA (D,L)-FENILGLICINA (40).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. con junta esmerilada 24/40, se colocan 3g. (0.017 mol) de 5-fenilhidantoína (4) se adicionan 65 ml de hidróxido de sodio 8M (0.52 mol ó 20 g.), se adapta un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 hrs. Al terminar este tiempo, la solución se enfría y la mezcla de reacción se aísla por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, hasta que la fase acuosa quede incolora. La fase acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico diluido hasta obtener un precipitado blanco, el cual se aísla por filtración, obteniéndose 2.57 g. (el rendimiento es de 95.35 %). El precipitado es la (D,L)-fenilglicina (40), la cual se caracteriza por espectroscopia de IR, y de RMN-¹H.



40

Señales de la fenilglicina obtenidas del espectro de IR. (espectro 7).

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

3400-2000, 1660-1450, 730 y 695.

Señales de la fenilglicina obtenidas del espectro de IR. (espectro 8).

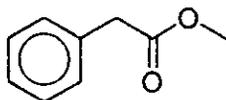
(δ , ppm, CDCl_3 , TMS como referencia interna):

11.8, 7.5, 5.4.

7.11. ALCOHÓLISIS DEL CIANURO DE BENCILO (44) PARA LA OBTENCIÓN DEL FENILACETATO DE METILO (45).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml. de tres bocas con juntas esmeriladas (24/40), se suspenden 3 ml. (2.857g., 0.0244 mol) cianuro de bencilo (44) en 50 ml. de metanol. La mezcla de reacción se agita magnéticamente, y por una de las bocas del matraz se hace

pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante una hora (el ácido clorhídrico gaseoso se produce de la siguiente manera: en un matraz de tres bocas se colocan 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado y una cantidad de cloruro de sodio suficiente, en la boca central se coloca un embudo de separación el cual contiene aproximadamente 50 ml. de ácido sulfúrico concentrado, el cual se adiciona gota a gota y durante una hora. Por una de las bocas laterales se burbujea el ácido producido a un matraz Kitazato el cual contiene ácido sulfúrico concentrado (este ácido tiene la finalidad de secar al ácido clorhídrico gaseoso), y posteriormente el ácido clorhídrico gaseoso pasa a través de una trampa vacía, la cual se encuentra conectada al matraz de reacción en donde se burbujea el HCl gas), el matraz tiene que estar en un baño de acetona-hielo seco a una temperatura de -40°C (esta temperatura se controla adicionando poco a poco el hielo seco a la acetona, checando la temperatura con un termómetro de alcohol). Una vez que transcurre la hora de adición del ácido, se deja que el matraz alcance los 0°C y se mantiene en el refrigerador 24 hrs. Se saca el matraz del refrigerador y se concentra el volumen del disolvente inicial a la mitad por medio de una evaporación a presión normal. Se agregan 50 ml. de agua destilada, y la mezcla se agita unos 5 min. y la mezcla de reacción se aísla por extracción líquido-líquido con acetato de etilo hasta recuperar todo el éster formado. A la fase orgánica se le hacen lavados, uno con agua y otro con bicarbonato de sodio al 5% y finalmente otro con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el acetato de etilo por medio de una destilación al alto vacío en un rotavapor. El líquido amarillento que queda en el matraz se purifica a través de una destilación a presión reducida. El destilado es incoloro, y se obtienen 2.5605 g de producto puro, lo que representa un rendimiento del 69.89 %



FENILACETATO DE METILO

45

En el espectro de IR se observaron las siguientes señales (Espectro 9).

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

3064, 3032, 2952, 1738, 1602, 1496, 1454, 1344, 724, 698.

En el espectro de RMN- ^1H se observaron las siguientes señales (Espectro 10).

(δ , ppm, CDCl_3 , TMS como referencia interna):

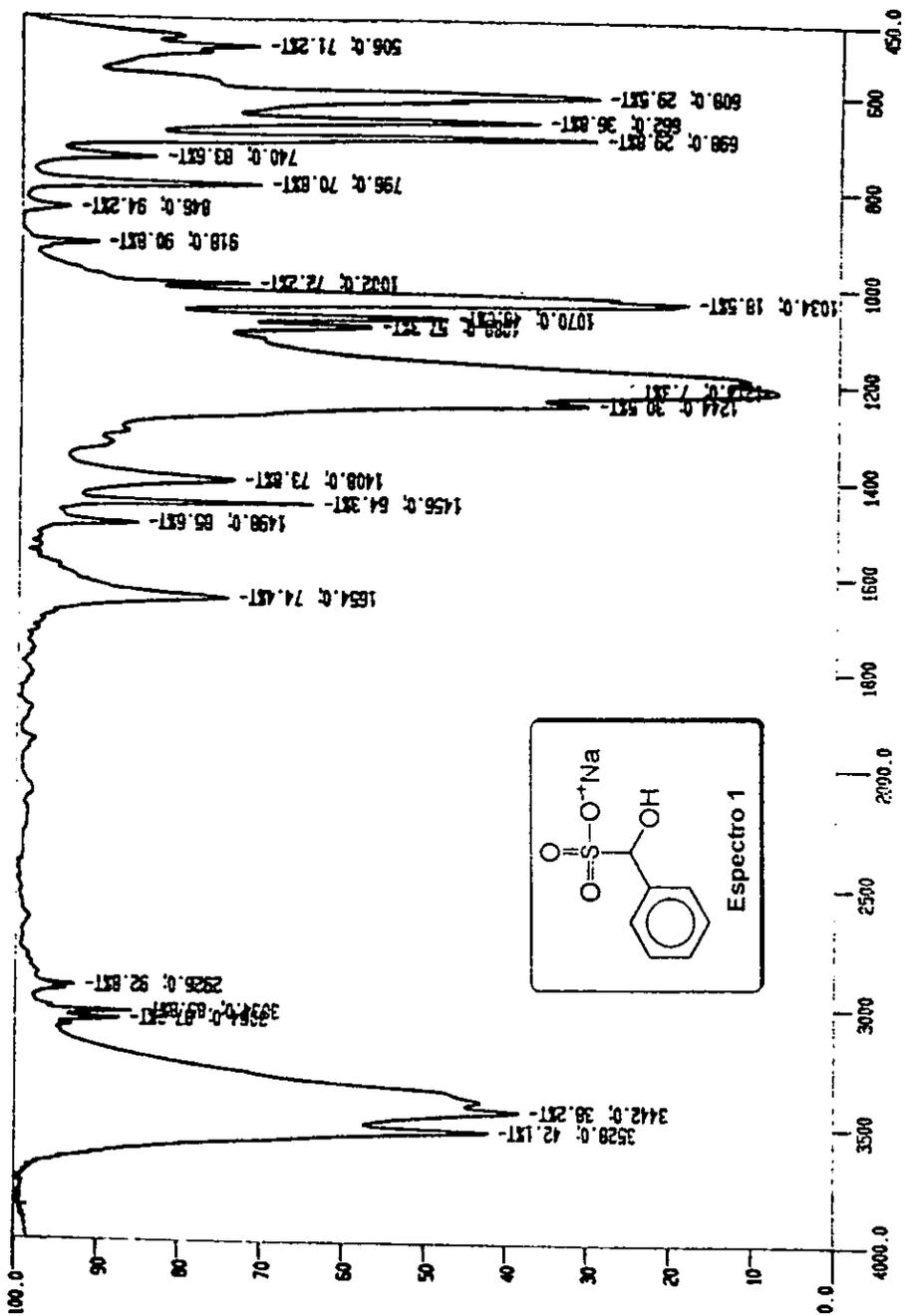
7.3, 3.7, 3.6.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Litter, M *Compendio de farmacología*. Ed. El Ateneo. 4ª. Edición, Argentina, 1988, 681,698.
- ² *BANCOMEX*. 21 ene 1999 . <http://mexico.businesaline.gob.mx>
- ³ Alan Schwartz, *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 5463.
- ⁴ John S. Meek, John R. Dann., *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 5413.
- ⁵ M. Rizk, M. I. Walash, *Anal. Lett.* 1981, **14**, 1407
- ⁶ I. Rizk, A. A. Obou- Ouf, *Anal. Lett.* 1983, **16(A2)**, 1407
- ⁷ N. T. Machiarolo, B. McGuire U.S. Pat. **4,297,224 (oct. 27. 1981)**,
- ⁸ S. D. Worley, W. B. Wheatley, and H. H. Kohl, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 1983, **22**, 716.
- ⁹ E Ware, *Chem. Rev* 1950, **46**, 403
- ¹⁰ E. S. Schipper and A. R. Day, in R. C. Elderfield, ed., *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1957, p. 254.
- ¹¹ C. Avendaño and G. Trigo, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1985, **38**, 177.
- ¹² R. E. Stuckey, *J. Chem. Soc.*, 1957, 5075.
- ¹³ M. J. Bausch, B. David, P. Dobrowolski, And V. J. Prasad, *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 5806.
- ¹⁴ L. S. Rosenberg and J. L. Jackson, *Drug Der. Ind. Pharm.* 1989, **15**, 373.
- ¹⁵ H. Fujioka and T. Tan, *J. Pharm. Dyn.* 1982, **5**, 476.
- ¹⁶ W. T. Read, *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 1922, 1766.
- ¹⁷ J. C. Menéndez, M. P. Diaz, C. Bellver and M. Söllhuber, *Eur. J. Med. Chem.* 1992, **27**, 61
- ¹⁸ A. Rousset, M. Lasperas, J. Taillades. *Tetrahedron* 1980, **36**. 2649
- ¹⁹ S. Icli and L. D Colebrock, *J Pure Appl. Sci.* 1976, **9**, 39.
- ²⁰ T. Ohashi, S. Takahashi, T. Nagamachi, K. Yoneda, and H. Yamada, *Agric. Biol. Chem.* 1981, **45**, 831.
- ²¹ J. T. Edward and C. Jitransgri, *Can. J. Chem.* 1975, **53**, 3339.
- ²² G. G. Trigo, C. Avendaño, E. Santos, J. T. Edward, and S. C. Wong, *Can. J. Chem.*, 1979, **57**, 1456.

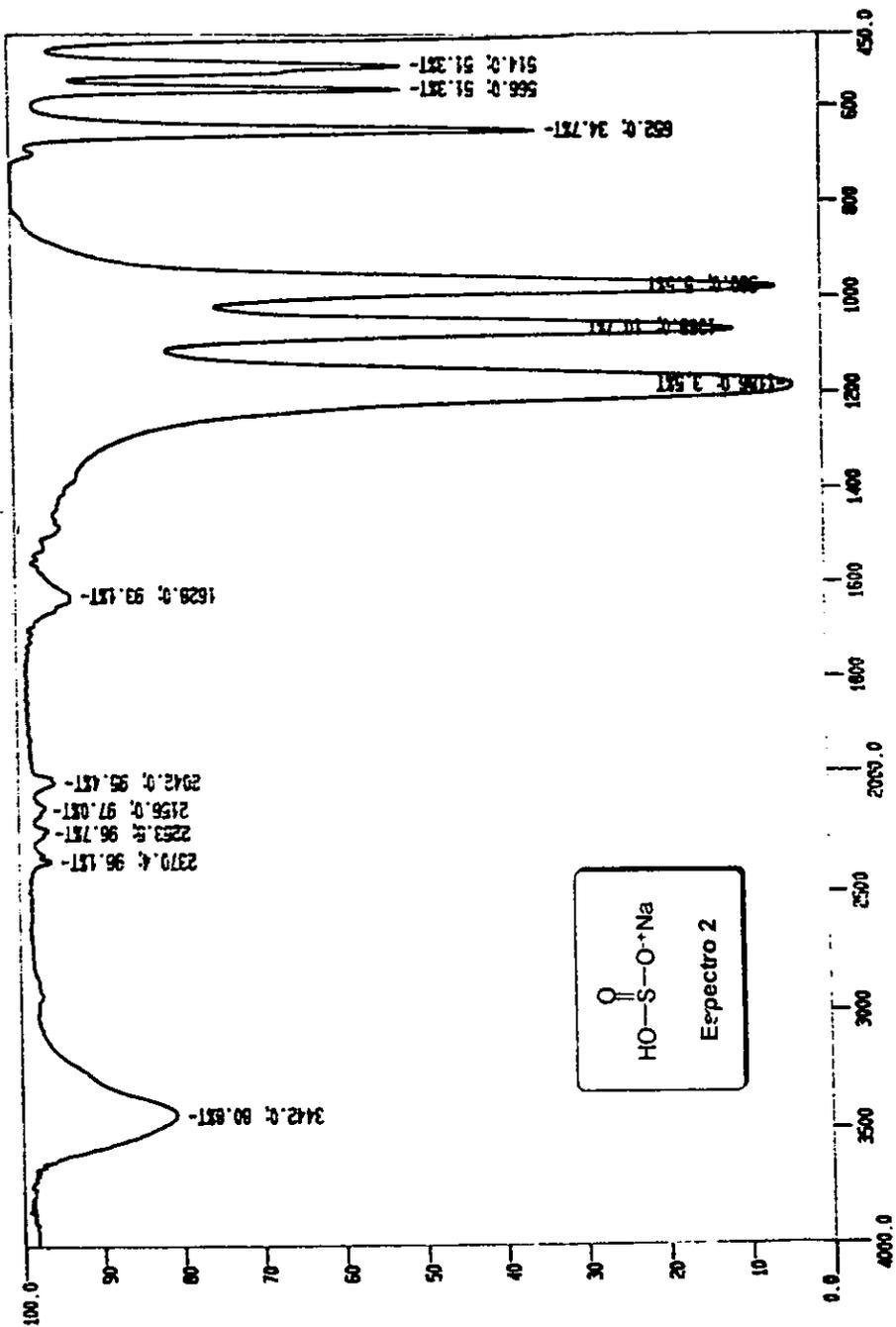
-
- ²³ J. Taillades, A. Rousset, *Bull. Soc. Chim. Fran.* 1986, 4, 650
- ²⁴ Siemonson, L., *Ann.* 1904, 333, 101
- ²⁵ Pauly, II., and Sauter, II., *Ber.* 1930, 63, 2063
- ²⁶ H. C. Carrington, C. H. Vasey, and W. S. Warings, *J. Chem. Soc.*, 1959, 396.
- ²⁷ Alan S. Wingrove, Robert I. Caret. *Química Orgánica*. New York, 1984, p 1381
- ²⁸ G. C. Barret, *Chemistry and Biochemistry of the aminoacids*. Chapman and Hall. 1985, p 246, 250-251, 339-50
- ²⁹ Greenstein P. Jesse. *Chemistry of the Amino Acids*. John, Wiley & Sons. Inc USA 1961, Vol 1, 697; Strecker, A., *Ann.*, 1850, 75, 27
- ³⁰ Schawartz, Jozsef (Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termek Gyara Rt.) Hung. 154,410 (Cl. C 07c), 27 feb. 1968, Appl. 02 Jul. 1966
- ³¹ Neumann, Jiri; Zak, Bohumil Czech. 138,625 (CL. C 07c), 15 oct 1970, Appl. 21 may 1968.
- ³² Nanbu, Tadahiko Japan. 75 01, 016 (Cl. C07C), 14 jan 1975, Appl. 60 95,944, 27 Nov 1969.
- ³³ Sizov, S. Yu ; Semenova, L. V.; Utrobin, N. P. *Sint. Issled. Nitrosoedin. Aminokislot* 1983, 38-42.
- ³⁴ Shiota, Tetsuya Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 18,169,659 (Cl. C07C101/28), 26 Dec 1981, Appl. 80/74,706, 03 Jun 1980; 4 pp.
- ³⁵ Greenstein P. Jesse. *Chemistry of the Amino Acids* John ,Wiley & Sons. Inc USA 1961, Vol 2, Cap. 21
- ³⁶ March, Jerry, *Advanced organic Chemistry*. Third Edition. John Wiley & Sons. USA 1985, 366, 788, 855.
- ³⁷ Li, Jitai; Zhang, Nengfang *Hebei Daxue Xuebao, Ziran Kexueban* 1994, 14(4), 74
- ³⁸ Roger Gaudry, *Can. J. of Research*. vol. 26, Sec B., 773.
- ³⁹ Masuo Murakami and Jyoji Ibata. *Nippon Kagaku Zasshi* 1964, 85(8), 494.
- ⁴⁰ Robert G. White, *Handbook of industrial infrared analysis*. Plenum. Press, USA. 1964, p. 215
- ⁴¹ Vargas C. Beatriz, "Estudio sobre la síntesis del (D,L)-fenilglicinato de metilo, a través de la 5-fenilhidantoína" Tesis, Facultad de Química UNAM, México D.F. 1995.
- ⁴² Referencia 35, pag. 792.

-
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ Vázquez Torres Alfonso Eduardo, "*Síntesis de (d,l)-Fenilglicina. (Acido D,L-Aminofenilacético)*", Tesis, Facultad de Química, UNAM, México D.F. 1991

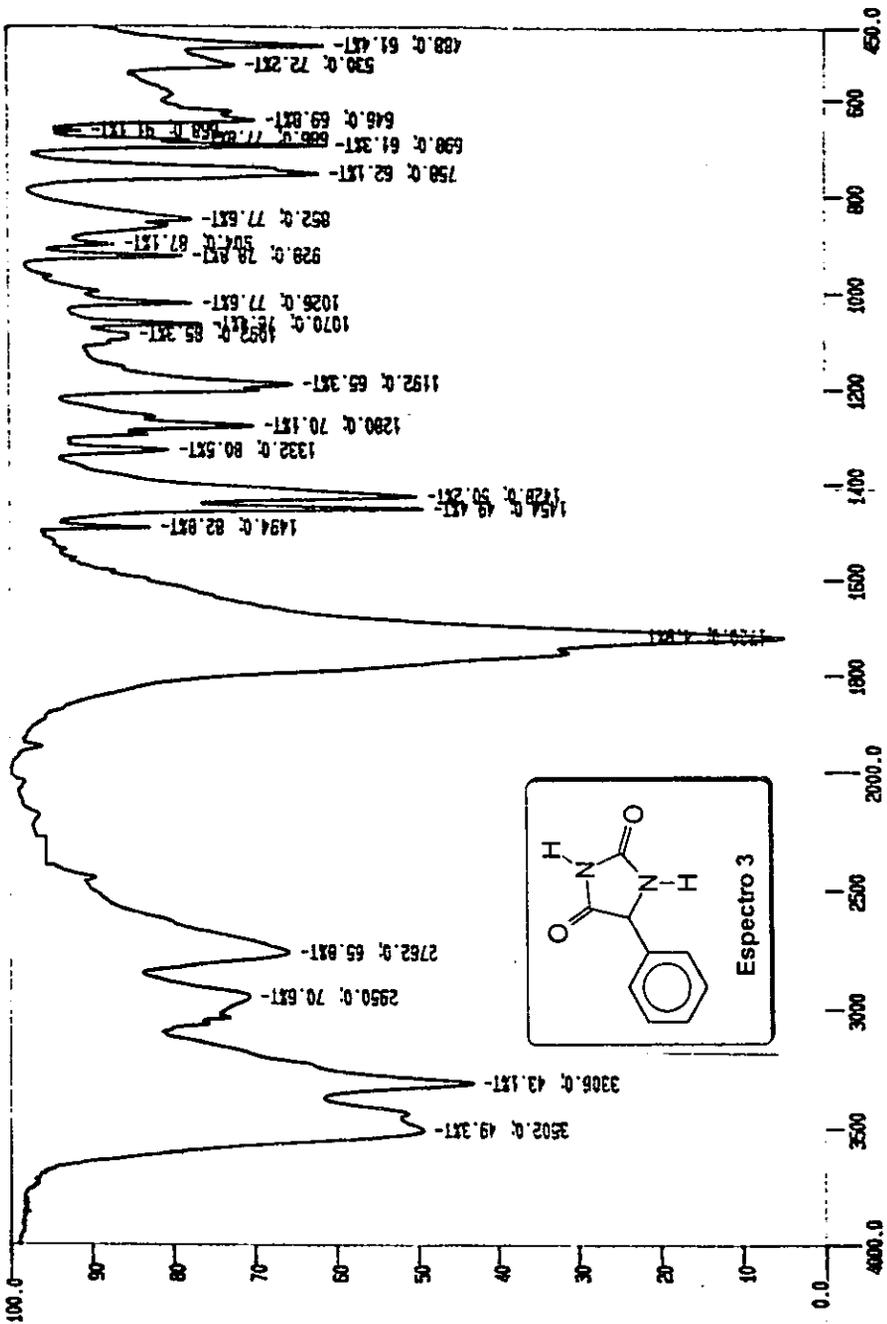


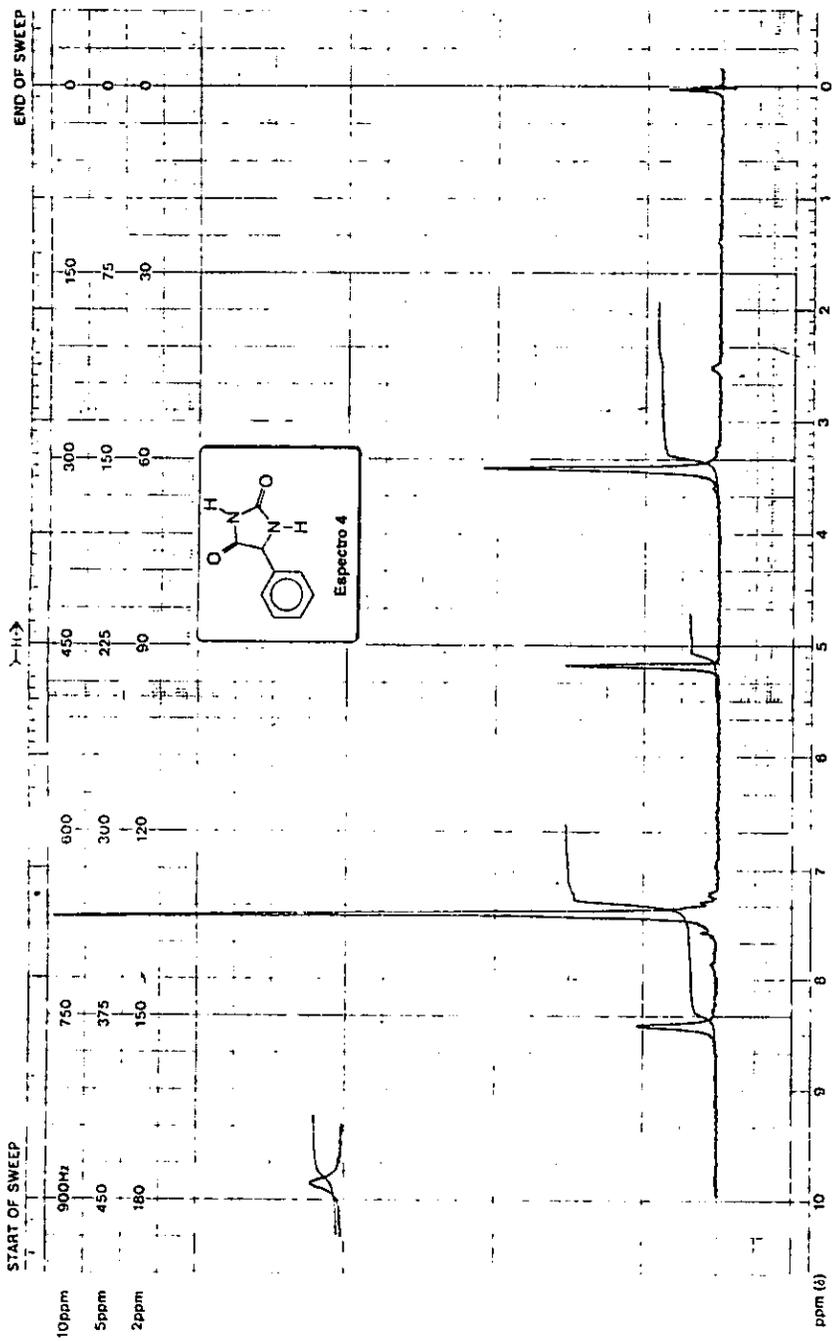
01-1

1-10



11



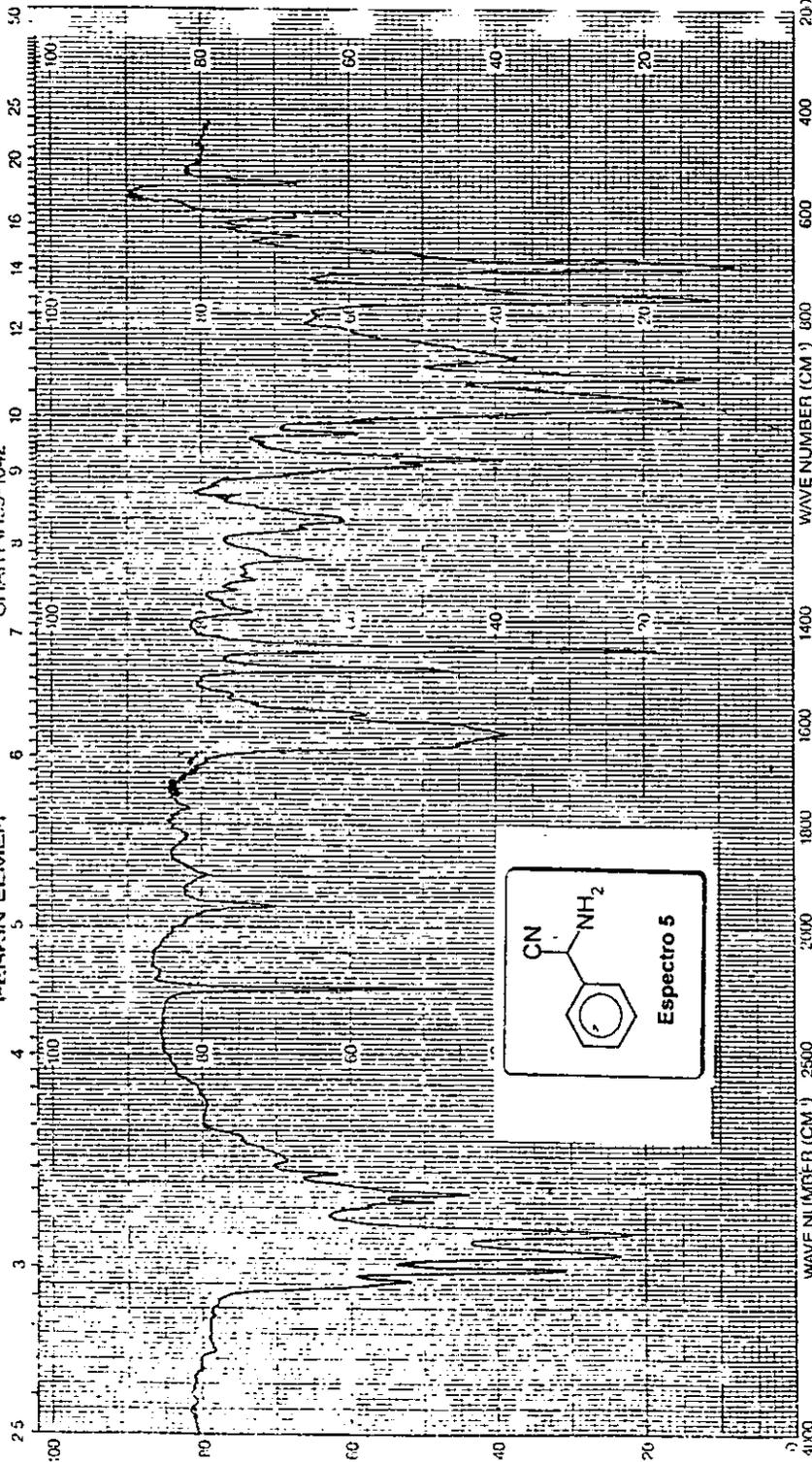


Varian Instrument Division

Varian Instrument Division



PERKIN ELMER
 CHART 4199-1042

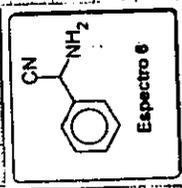
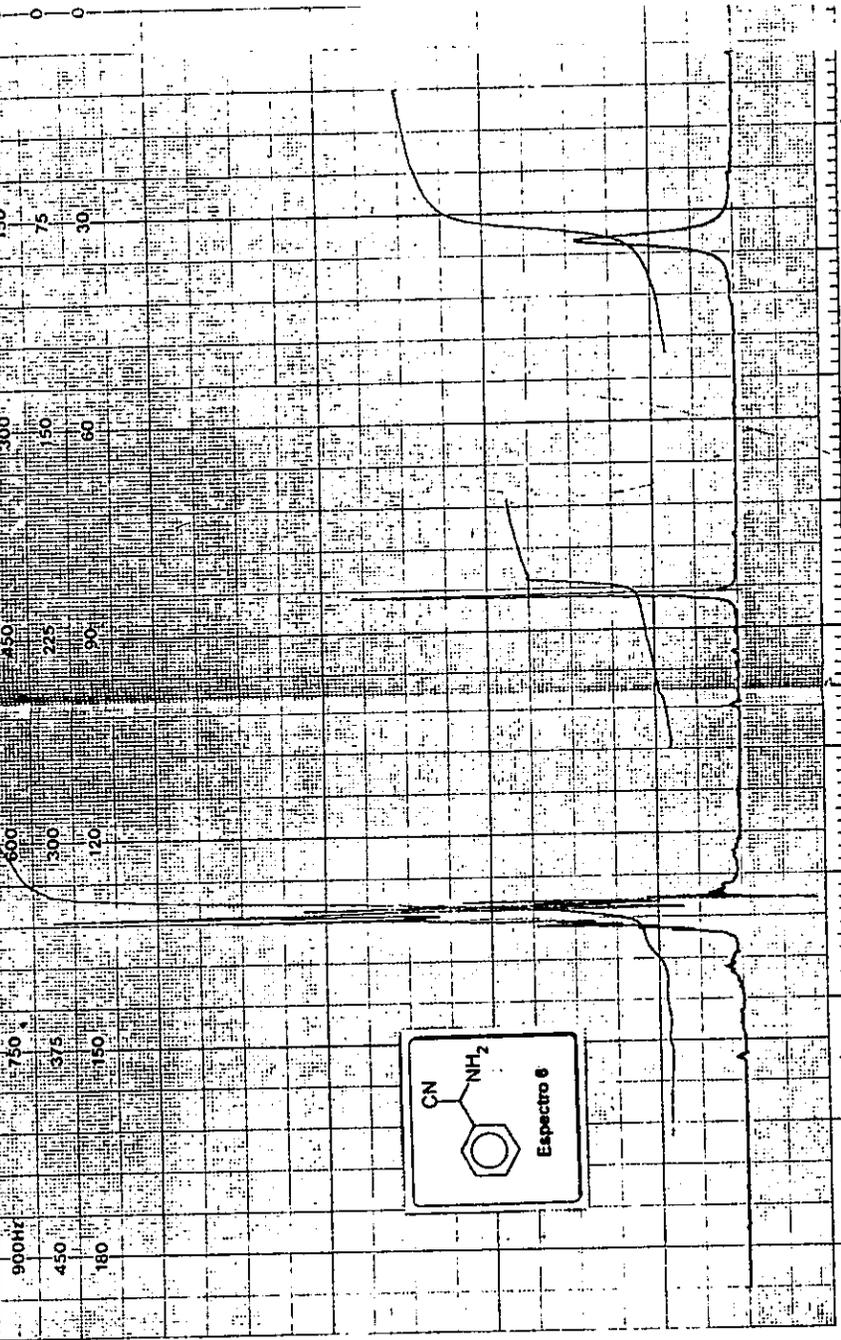


EXPANSION _____	ORDINATE _____	SCAN TIME <u>12:14</u>	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
SUPPRESSION _____	EXPANSION <u>100%</u>	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	DATE <u>8-1-92</u>
SAMPLE <u>Ammoniaculo</u>	REMARKS <u>At 15</u>	SPLIT PROGRAM <u>D</u>	OPERATOR <u>Mydy</u>	CELL PATH _____
ORIGIN <u>Dr. C. Santos</u>	CONCENTRATION _____	SOLVENT _____	REFERENCE <u>not</u>	

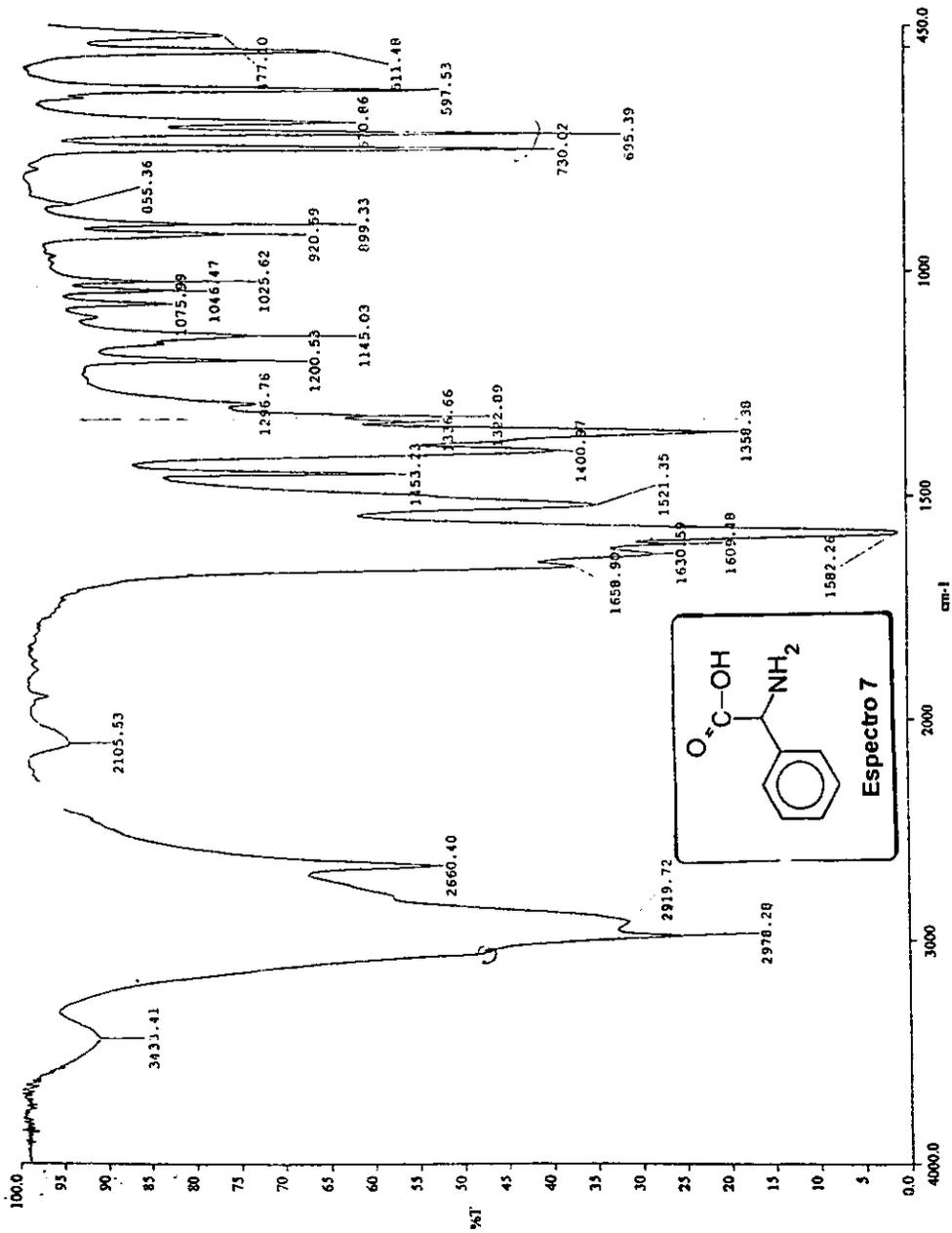
END OF

START OF SWEEP

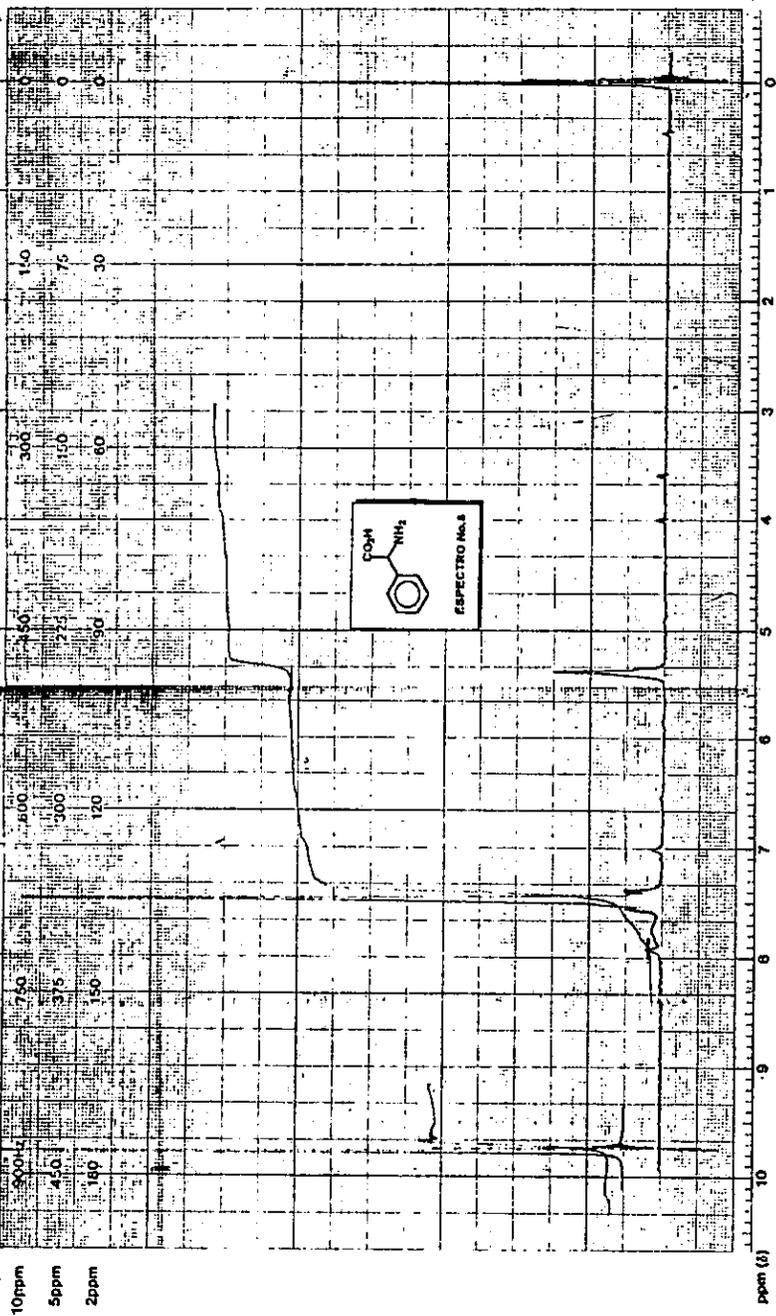
10ppm
5ppm
2ppm



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 0.5 sec SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H OPERAT _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 9
 DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. 10 °C SOLVENT CDCl3 SPECTR

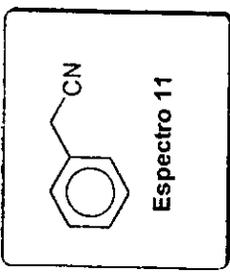
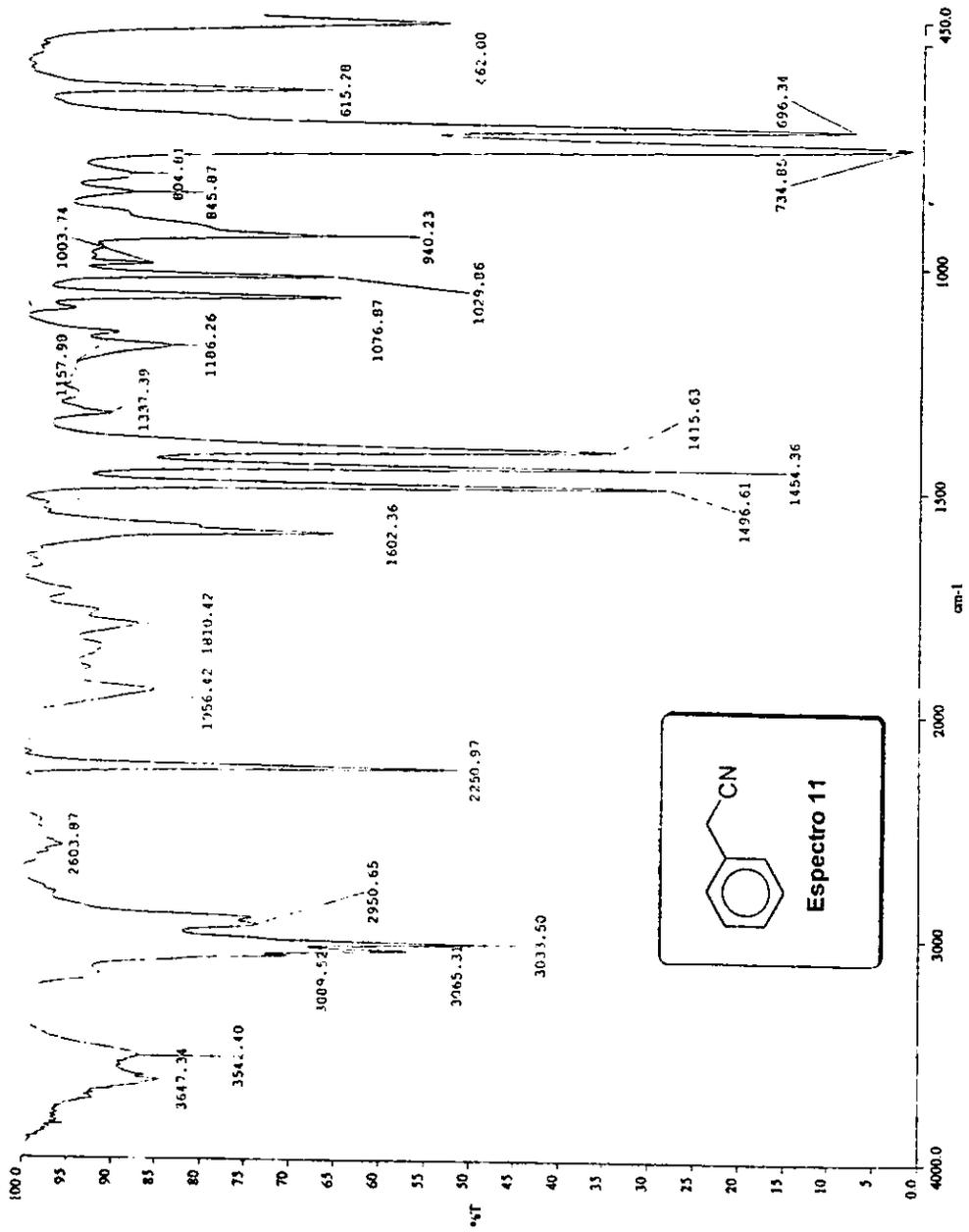


varian instrument division  palo alto, california



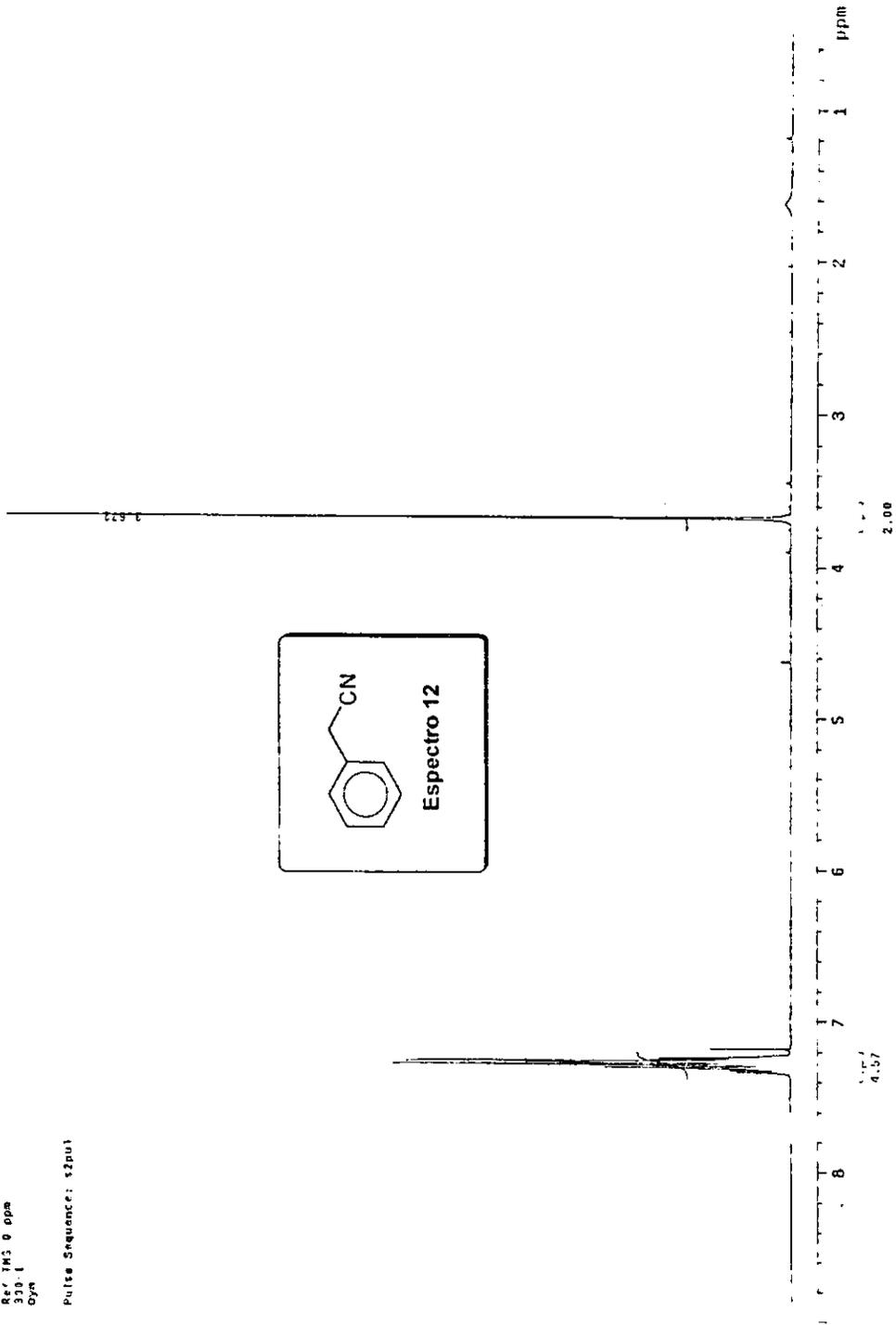
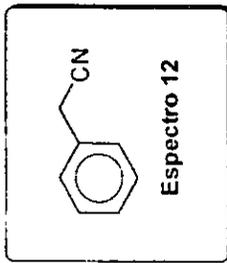
LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 5 x 100 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: salicylic acid OPERATOR: afel
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0-05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 1/8/54
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.95 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: D₂O SPECTRUM NO. 1717
 DECOUPLING POWER _____ mG

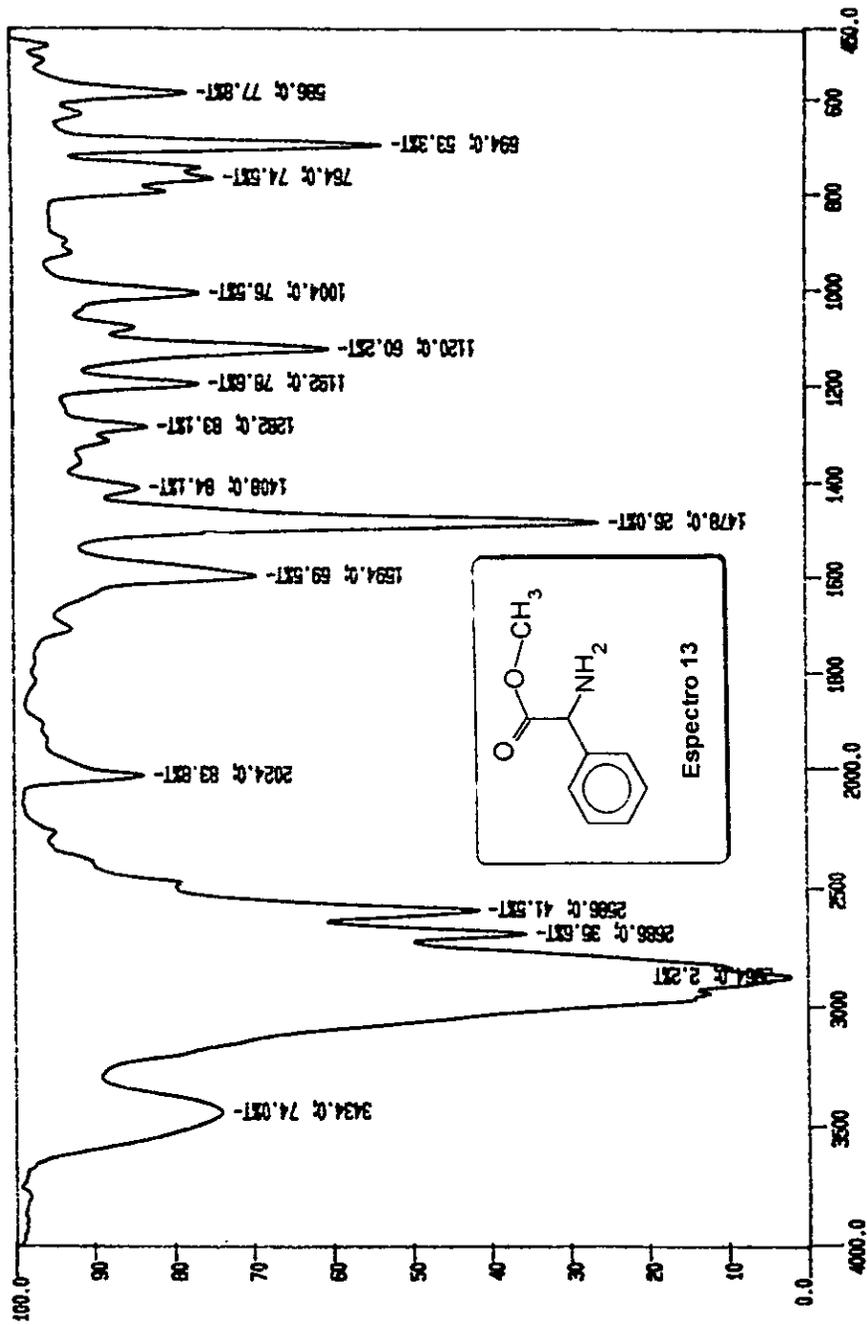
START OF SWEEP → ← END OF SWEEP



USAF
31 agosto 1998
Dr. Fernando Leon / Sergio Gonzalez
Ciudad de Benicarlo CN-5 / CBC13
H1 300.2 Mhz
30. TMS 0 ppm
Oya

Pulse Sequence: s2pul





CM-1