

6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA

SÍNTESIS
ESTEREOSELECTIVA DE α,β -
DIAMINO ÁCIDOS A PARTIR
DE LA 1-MÉTIL-4-N-[(S)- α -
FENILETIL]-1,4-
BENZODIAZEPIN-2,5-DIONA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
AMAYALY BECERRIL ESPINOSA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MÉXICO D.F. 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

PAGINACION DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN
ESCOLAR
PRESENTE.

Comunico a usted que la alumna BECERRIL ESPINOSA AMAYALY,
con número de cuenta 9656445-9 de la carrera de Q. F. B.,
se le ha fijado el día 08 del mes de Abril del 2002 a las 15 hrs.,
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en esta Facultad, con el siguiente
jurado:

PRESIDENTE	M. en C. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS
VOCAL	DR. EUSEBIO JUARISTI Y COSÍO
SECRETARIO	DR. ADELFO NATALIO REYES RAMÍREZ
SUPLENTE	Q. MARTHA JULIETA OLIVEROS GARCÍA
SUPLENTE	M. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ

José Ignacio Regla Contreras
Eusebio Juaristi y Cosío
Adolfo Natalio Reyes Ramírez
M. Oliveros
Rodolfo Carreón Sánchez

El título de la tesis que se presenta es: **Síntesis estereoselectiva de α, β -diamino ácidos a partir de la 1-metil-4-N-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona.**

Opción de titulación: **Tesis experimental**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 11 de Marzo del 2002.
MTR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ RUIZ
DIRECTOR
DIRECCIÓN

RECIBÍ

OFICINA DE EXAMENES PROFESIONALES
Y DE GRADO

Vo Bo

Roberto Cruz González Meléndez
QFB ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA DE QFB

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío, la asesoría del Dr. Adolfo N. Reyes Ramírez y con la supervisión del Dr. José Luis León Romo. Durante el desarrollo de este trabajo se contó con el apoyo económico del Sistema Nacional de Investigadores.

A Héctor, por el cariño y el amor.

A mi mamá por el amor y la admiración.

A mi papá, por el afecto.

A Salvador, Erick, Georgina y Valeria, por el cariño.

Agradecimientos

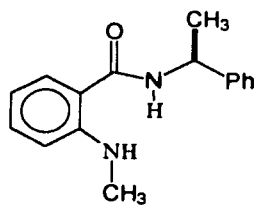
- ❖ Al Dr. Eusebio Juaristi por su dirección durante el desarrollo de este trabajo, por su confianza y su amistad.
- ❖ Al Dr. Adolfo N. Reyes Ramírez y al Dr. José Luis León Romo por su valiosa asesoría y acertada supervisión así como sus enseñanzas durante el desarrollo de este trabajo.
- ❖ A Víctor González, Víctor Gutiérrez, Omar Muñoz, Ramón Guzmán, Maribel Vásquez, Marcos Hernández por su ayuda en la obtención de espectros de RMN y Geiser Cuellar por los espectros de masas.
- ❖ A Judit Aviña y Gabriela Avila por la obtención de las estructuras de rayos-X.
- ❖ A Héctor Ocampo por sus sugerencias y por su apoyo.
- ❖ A mis compañeros de grupo de investigación del Dr. Juaristi: Elena, Ma. Luisa, Héctor, Fred, Heraclio, Margarita, Gloria, Martina, Antonio, Roberto y Martín.
- ❖ A Alejandro Contreras y Antonio Gómez por su apoyo técnico.
- ❖ A los miembros del Jurado por sus valiosas observaciones y sugerencias al presente trabajo.
- ❖ Mi gratitud y reconocimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma han contribuido a mi formación profesional, especialmente a mis maestros

Índice de contenido

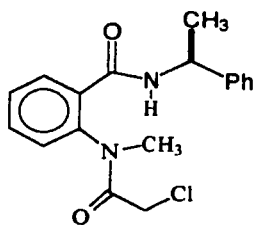
Índice de compuestos	i
Abreviaturas	lii
I Introducción	1
II Fundamentación	
II.1 Los α,β -diamino ácidos	3
II.2 Importancia de las benzodiazepinonas	5
II.3 Síntesis asimétrica	8
II.4 Metodologías sintéticas de los α,β -diamino ácidos.	10
III Planteamiento del problema	16
IV Hipótesis de trabajo	17
V Objetivos	18
VI Resultados y Discusión	21
Parte I.	
Síntesis de 1-metil-4-N-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S)-3.	24
Reacción de condensación de (S)-3 utilizando como electrófilo paraformaldehído.	25
Parte II.	
Reacción de adición conjugada sobre 1-metil-3-metiliden-4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (S)-4, como una ruta alternativa para la	

	obtención de un precursor de α,β -diamino ácidos.	39
	Parte III.	
	Síntesis de 1-metil-(3 <i>R</i>)-tosilmetil-4-[(<i>S</i>)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (<i>S,R</i>)-6 y estudio de las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).	42
	Síntesis de (3 <i>R</i>)-carbaldehído-1-metil-4-[(<i>S</i>)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (<i>S,R</i>)-7.	47
	Parte IV.	
	Síntesis de <i>N</i> -(bromometil)ftalimida, 10.	55
	Alquilación diastereoselectiva de (<i>S</i>)-3 utilizando como electrófilo <i>N</i> -(bromometil)ftalimida.	55
	Parte V.	
	Hidrólisis ácida de (3 <i>R</i>)-ftalimidometil-1-metil-4-[(<i>S</i>)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (<i>S,R</i>)-8.	69
VII	Conclusiones	71
VIII	Parte Experimental	73
IX	Referencias	88
X	Apéndice	92

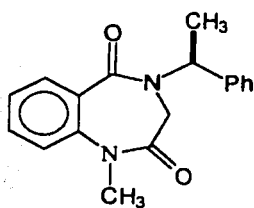
ÍNDICE DE COMPUESTOS



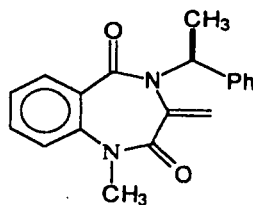
(S)-1



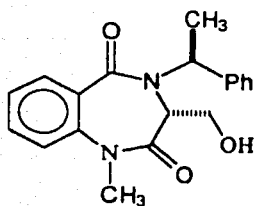
(S)-2



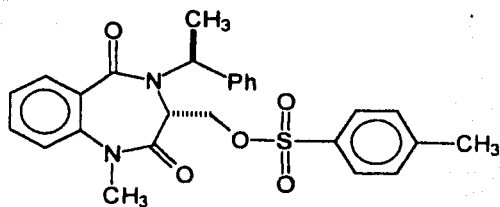
(S)-3



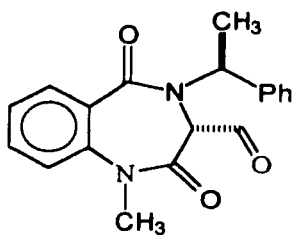
(S)-4



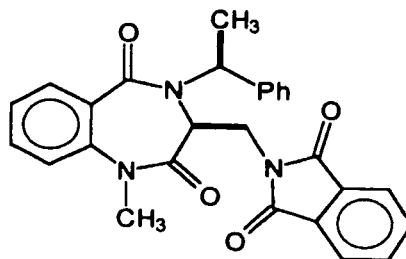
(S,R)-5



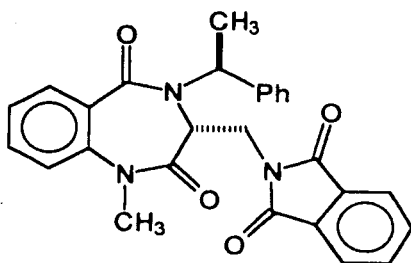
(S,R)-6



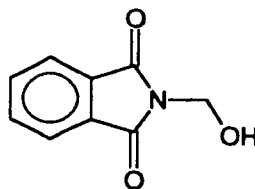
(S,R)-7



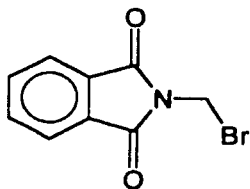
(S,S)-8



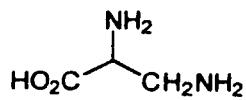
(S,R)-8



9



10



(±)-11

Abreviaturas.

<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<i>ds</i>	Diastereoselectividad
ppm	Partes por millón
THF	Tetrahidrofurano
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
LiCl	Cloruro de litio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LHMDS	Hexametildisililazuro de litio
FEA	α -Feniletilamina
DPPA	Difenilfosforazidato
Et ₃ N	Trietilamina
CH ₃ CN	Acetonitrilo
TFA	Ácido trifluoroacético
PhFI	9-fenilfluoreno-9-yl
KHMDS	Hexametildisililazuro de potasio
DMF	Dimetilformamida
CCF	Cromatografía en capa fina
DET	Dietiltartrato
Ti(OiPr) ₄	Tetraisopropioxido de titanio
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

INTRODUCCIÓN

Como resultado de su gran importancia en el área farmacéutica e industria alimenticia, los α - y β -amino ácidos están recibiendo extraordinaria atención en biología, química y en medicina. De manera particular, los α,β -diamino ácidos recientemente están atrayendo la atención de los químicos, debido a que se encuentran incorporados en algunos antibióticos como la capreomicina,¹ la bleomicina² y las β -lactamas.³ Como resultado de ello, diferentes rutas sintéticas han sido reportadas en la literatura por diversos investigadores. Por ejemplo, las imidazolidinonas de Cardillo y colaboradores;⁴ las oxazolidinonas desarrolladas por Jones y colaboradores;⁵ las oxazolidinonas descritas por Rossi y colaboradores;⁶ y las ureas cíclicas reportadas por Rapoport y colaboradores.⁷

En este sentido, las benzodiazepindionas son un grupo de moléculas que han sido de considerable interés, ya que muchas de ellas poseen propiedades farmacológicas importantes; sin embargo, su uso como intermediarios en la síntesis asimétrica de α,β -diamino ácidos ha sido poco explorado.

El presente trabajo tuvo como objetivo general probar la viabilidad de la benzodiazepindiona (S)-3, en la cual el segmento feniletilo fue introducido como inductor quiral, en la preparación de α,β -diamino ácidos.

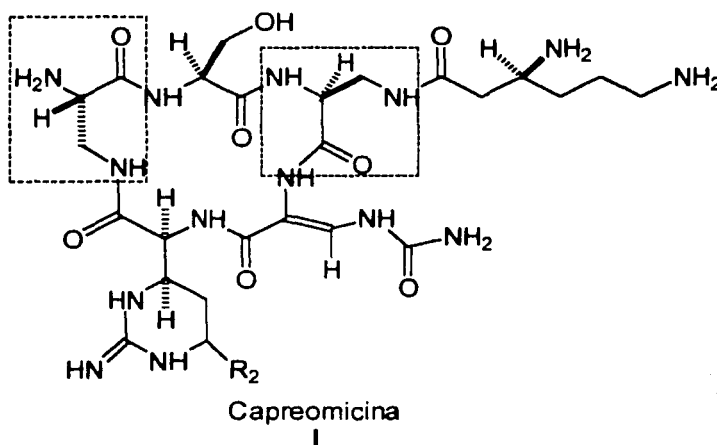
Este trabajo está dividido en 5 partes. En la primera parte se reporta la síntesis de los compuestos (S)-3, (S)-4 y (S,R)-5, y se discute su espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , también se discute la asignación inequívoca de (S,R)-5 vía métodos de correlación heteronuclear y la difracción de rayos-X. En la segunda parte de esta tesis se discuten los ensayos de adición conjugada sobre el sustrato (S)-4. En la tercera parte se describe la utilización de (S,R)-5 en la preparación de precursores de α,β -diamino ácidos. En la cuarta parte se describe la alquilación diastereoselectiva de (S)-3 en presencia de aditivos como la HMPA y el LiCl, usando como electrófilo la *N*-(bromometil)ftalimida. Así mismo, se discute la espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , su asignación inequívoca vía métodos de correlación heteronuclear y la difracción de rayos-X de (S,R)-8. Por último, en la quinta parte se discute la obtención del diamino ácido (R)-11 vía hidrólisis del ciclo (S,R)-8.

FUNDAMENTACIÓN.

II.1 Los α,β -diamino ácidos

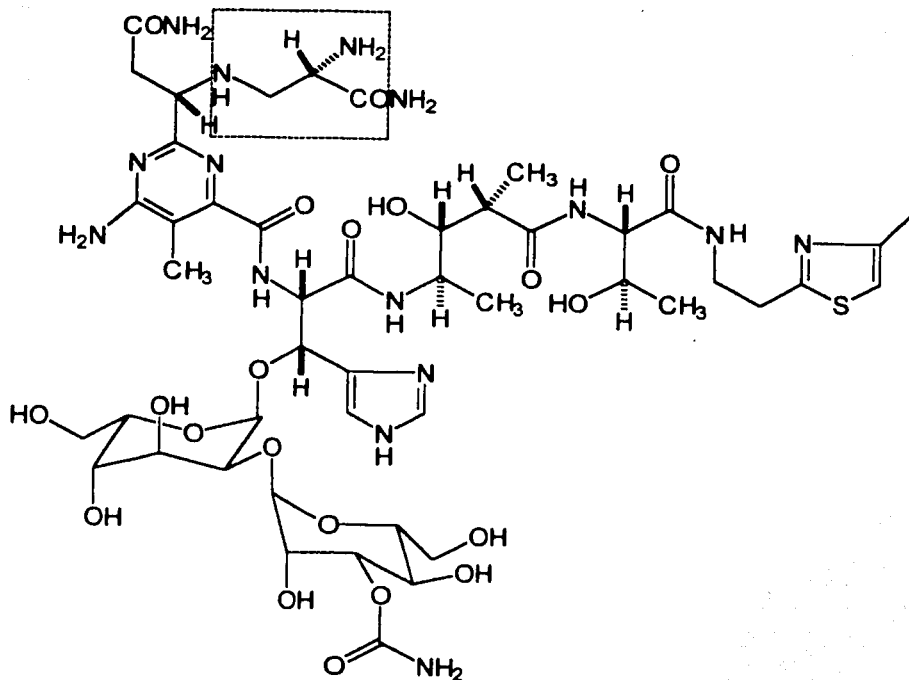
Los α,β -diamino ácidos se encuentran incorporados en algunos antibióticos polipeptídicos como la capreomicina¹ (I) (Figura 1), sustancia antagonista al bacilo tuberculoso.

Figura 1



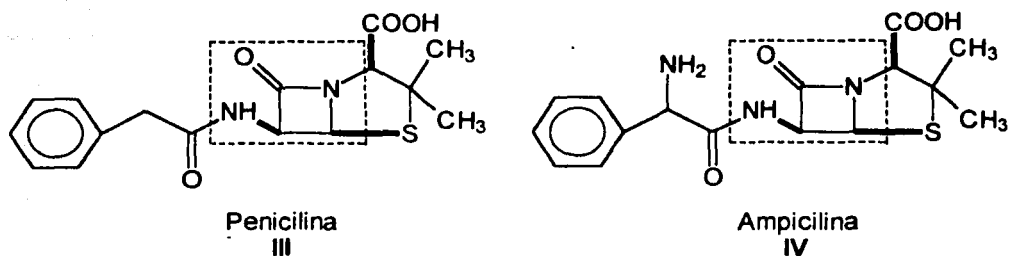
Otro ejemplo es la bleomicina² (II) (Figura 2), un antibiótico antitumoral, que en su estructura incorpora un α,β -diamino ácido, usado en la quimioterapia de cáncer en células escamosas y en linfomas malignos.

Figura 2

Bleomicina
II

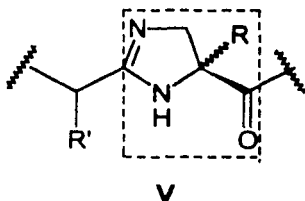
Así mismo, los α,β -diamino ácidos pueden ser utilizados en la preparación de β -lactamas,³ cuya importancia es ampliamente conocida por ser parte de algunos antibióticos como la penicilina (III) y la ampicilina (IV), (Figura 3).

Figura 3



Igualmente los α,β -diamino ácidos han servido para producir imidazolinás⁸ (V) (Figura 4) las cuales han sido utilizadas en el diseño de péptidos miméticos.

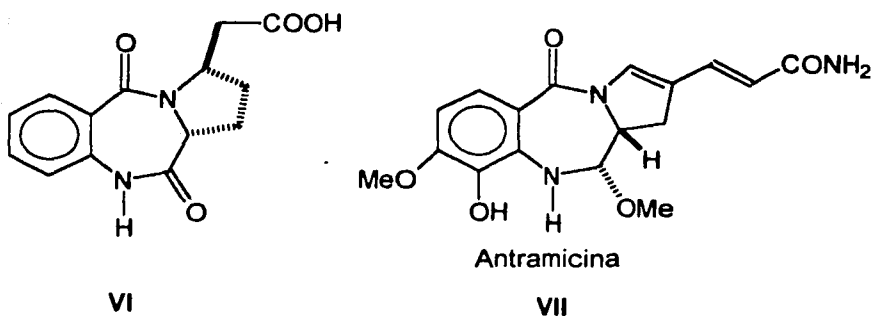
Figura 4



II.2 Importancia de las benzodiazepindionas.

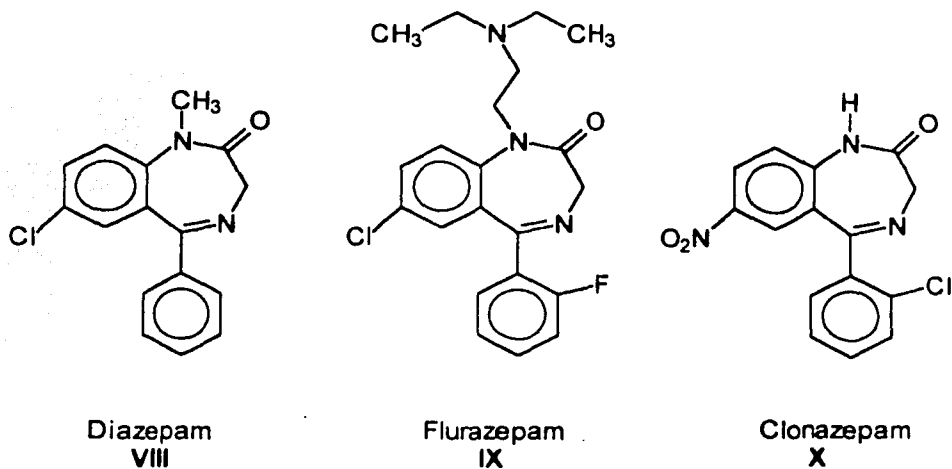
Las benzodiazepindionas son un conjunto de moléculas interesantes pues diversos compuestos que poseen este sistema heterocíclico presentan actividad farmacológica. Como ejemplos se tienen los antitrombóticos⁹ (VI), antibióticos antitumorales como las antramycinas (VII), que pueden ser reconocidas e incorporadas a la cadena del DNA,¹⁰ (Figura 5).

Figura 5



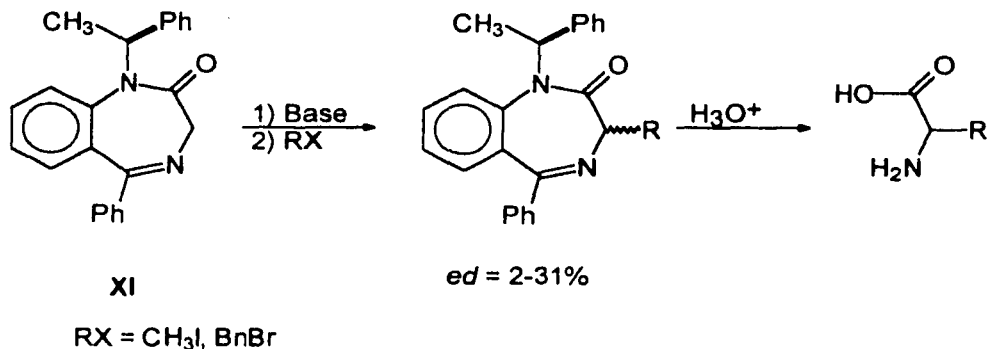
Igualmente, se encuentran el diazepam¹¹ (VIII) y sus derivados (IX), (X) (Figura 6), los cuales son usados como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes.

Figura 6



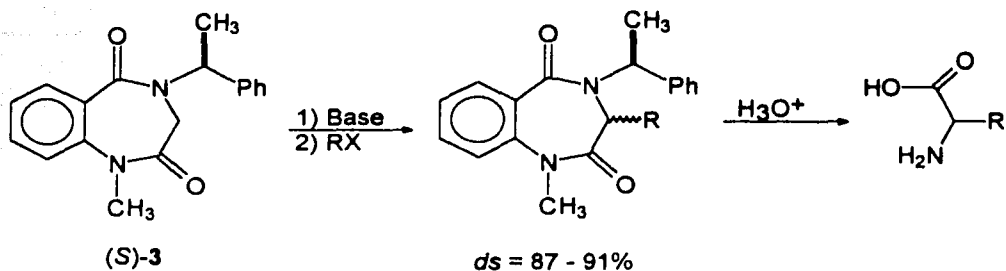
Desde el punto de vista de la síntesis asimétrica, algunas benzodiazepinonas han sido empleadas como intermediarios en la preparación de α -amino ácidos. Por ejemplo, Sunjic y colaboradores,¹² reportaron hace más de una década la síntesis estereoselectiva de α -amino ácidos a partir de una benzodiazepinona quiral XI (Esquema 1), un sustrato que incorpora el fragmento α -feniletilo como auxiliar quiral (Inducción 1,4). Sin embargo, las estereoselectividades alcanzadas fueron modestas, ($ed = 2-31\%$).

Esquema 1



Más recientemente, Juaristi y colaboradores¹³ (Esquema 2) reportaron el uso de la benzodiazepindiona quiral (*S*)-3, que incorpora igualmente el fragmento α -feniletilo como auxiliar quiral, (Inducción 1,3) sistema que demostró ser mejor en términos de selectividad y rendimientos químicos.

Esquema 2



RX = CH₃, PhCH₂Br, Etl, *n*-Bul, *n*-PrI, CH₂=CH-CH₂Br

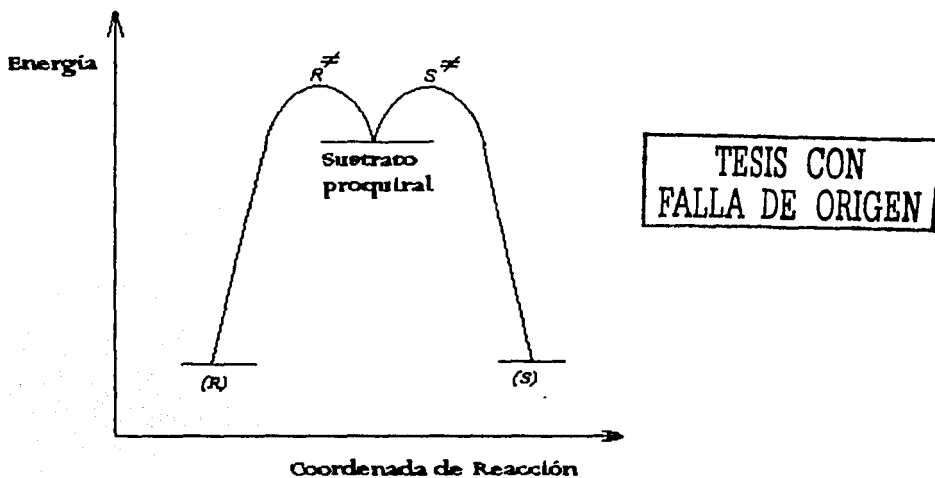
II.3 Síntesis asimétrica.

La definición de síntesis asimétrica fue propuesta por Morrison y Mosher¹⁴ como:

“Una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.

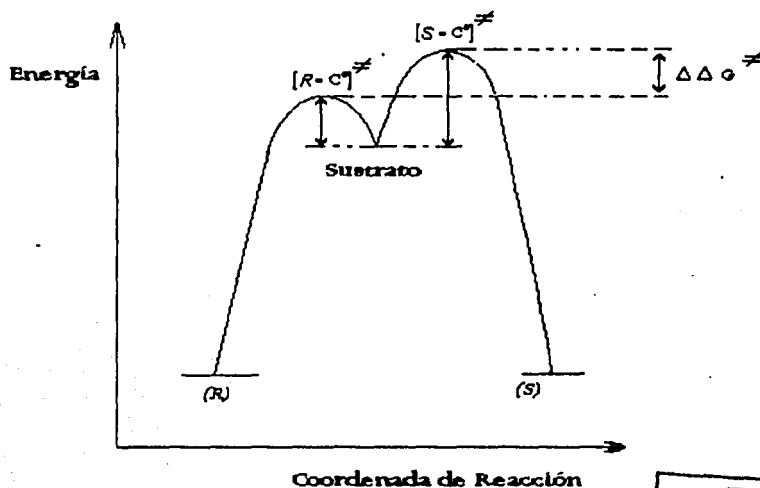
Para predecir si una reacción química puede proceder con cierta estereoselectividad se deben analizar los estados de transición involucrados. Una reacción sin estereocontrol tiene un perfil como el que se describe en la figura 7; esto es, los estados de transición son isoenergéticos, por lo que tienen la misma probabilidad de formación de las dos formas enantioméricas. De ahí la formación de racematos por la ausencia de un agente quiral.

Figura 7



Para llevar a cabo una síntesis asimétrica se deben diseñar reacciones en las que los estados de transición sean diastereoméricos,¹⁵ de tal forma que los productos se formen en distintas proporciones. Una forma de alcanzar este objetivo es mediante la incorporación de un auxiliar quiral al sustrato. La selectividad de la reacción dependerá de la diferencia en energía de activación, $\Delta\Delta G^\ddagger$, (Figura 8).

Figura 8



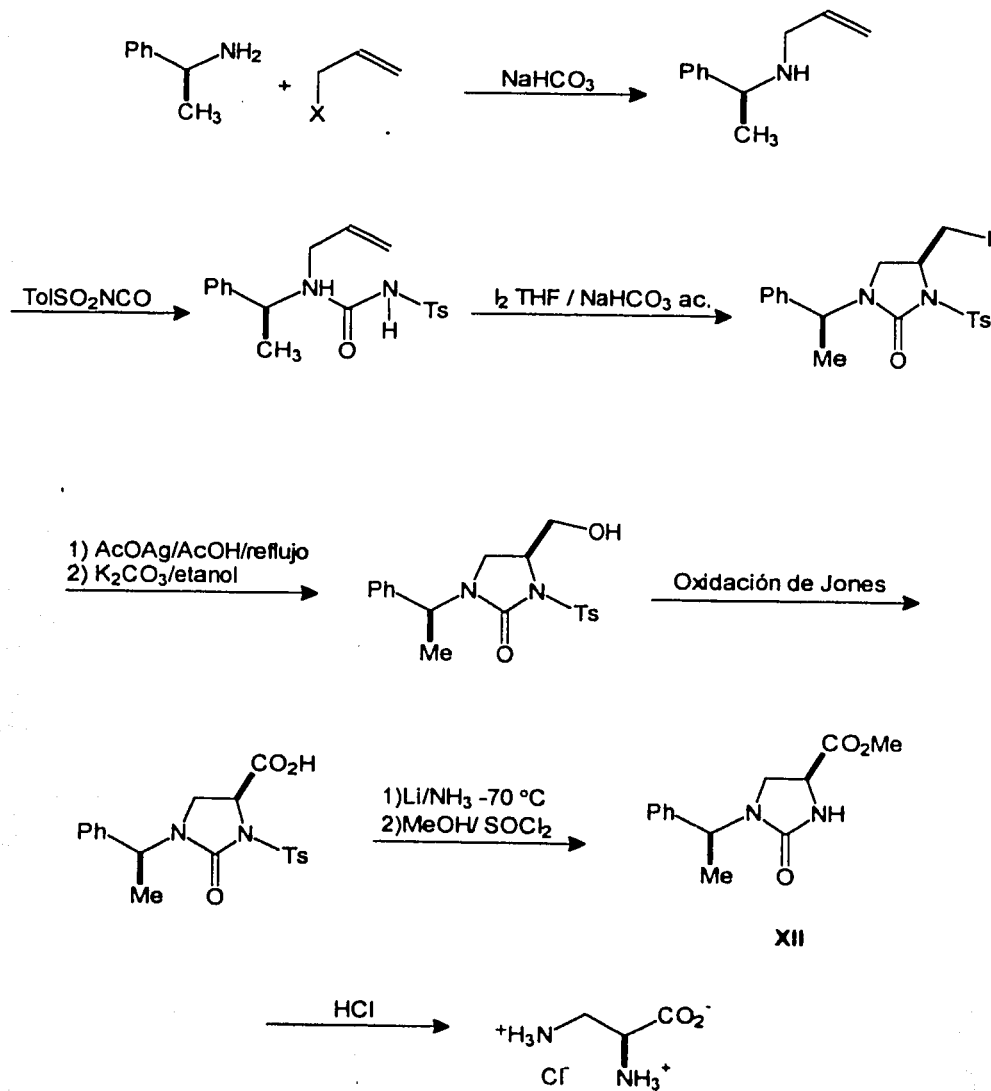
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.4 Metodologías sintéticas de los α,β -diamino ácidos.

En los últimos años se han descrito un gran número de síntesis de α - y β -amino ácidos. Sin embargo, para la síntesis de α,β -diamino ácidos en su forma enantiopura existen pocos métodos sintéticos.

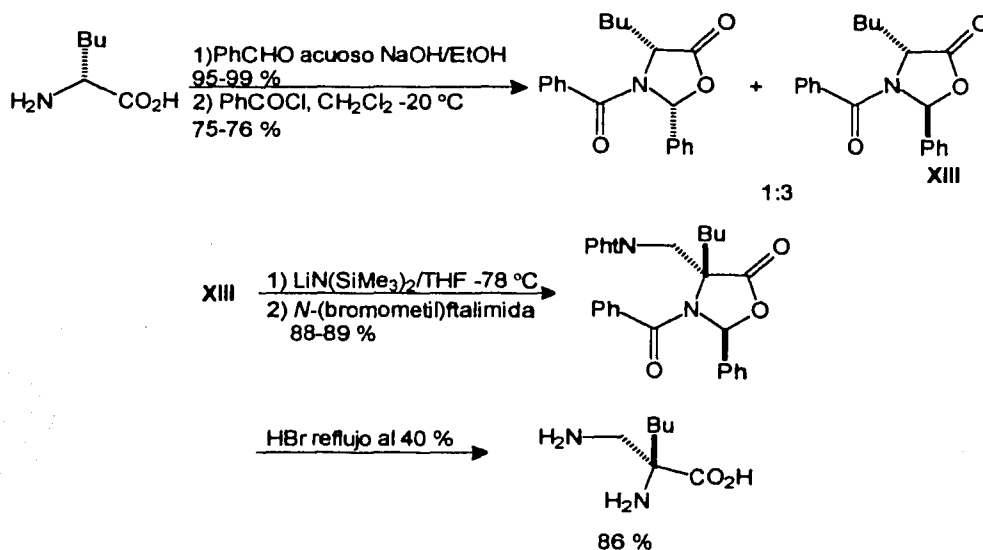
Por ejemplo, Cardillo y colaboradores⁴ reportaron la síntesis enantioselectiva de una imidazolidona (XII), la cual incorpora el fragmento α -feniletilo como auxiliar quiral, que fue usada como intermediario para la síntesis del ácido 2,3-diaminopropiónico, (Esquema 3).

Esquema 3



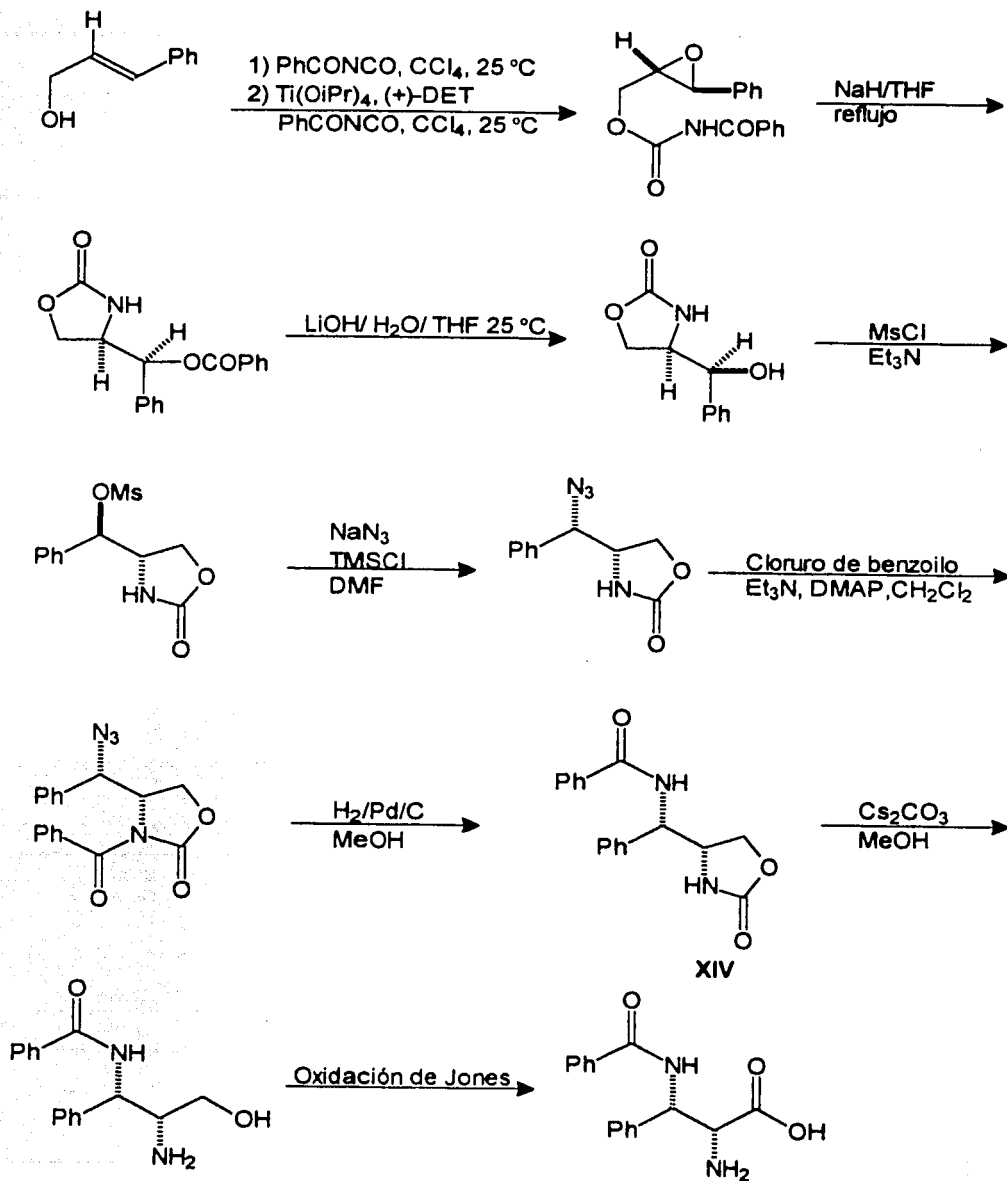
Otro ejemplo es el trabajo desarrollado por Jones y colaboradores⁵ en donde se describe la preparación de α,β -diamino ácidos α,α -disustituídos a través de alquilación estereoselectiva del enolato de la oxazolidinona (XIII) (Esquema 4), utilizando como electrófilo la *N*-(bromometil)ftalimida para obtener el derivado disustituído con buenos rendimientos químicos.

Esquema 4



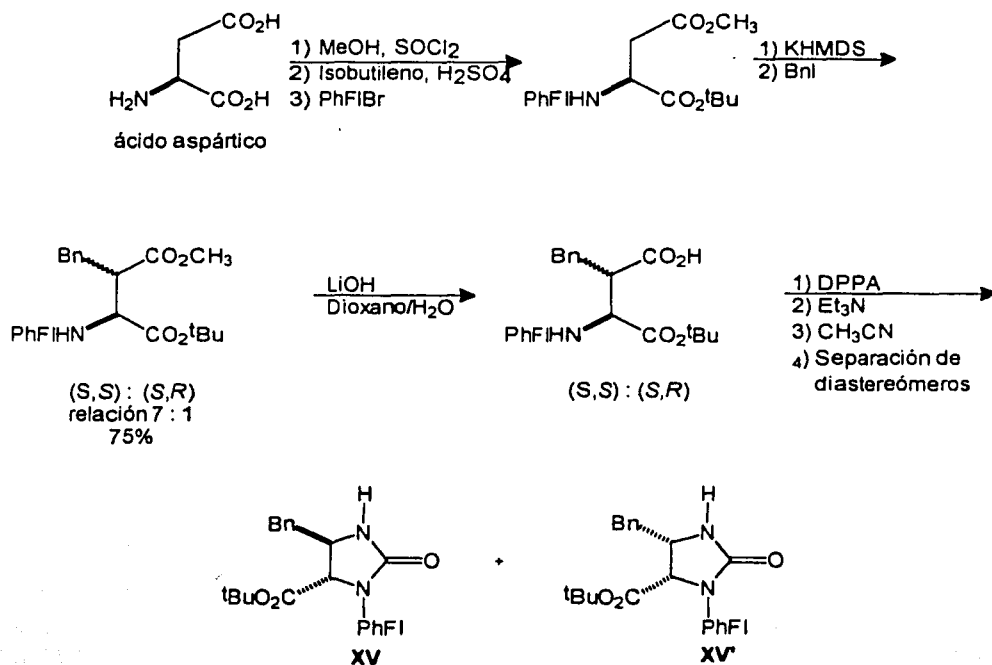
Recientemente Rossi y colaboradores⁶ describieron la preparación de 2,3-diamino ácidos a partir de oxazolidinonas (XIV) obteniendo rendimientos químicos y diastereoselectividades moderadas, (Esquema 5).

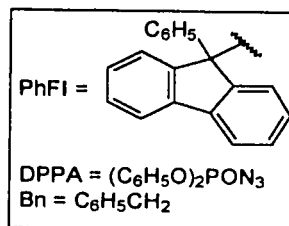
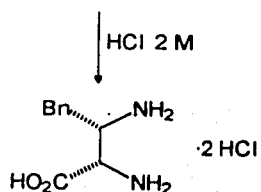
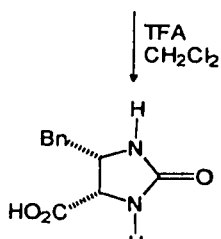
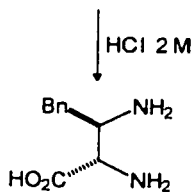
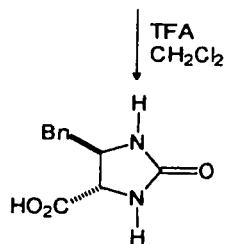
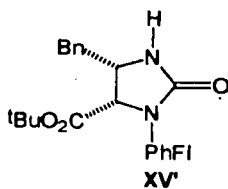
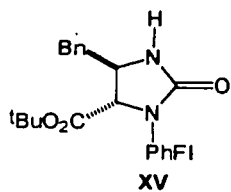
Esquema 5



Rapoport y colaboradores⁷ describen la síntesis de los ácidos 2,3-diaminofenilbutanoicos partiendo del ácido aspártico, el cual es *N*-protegido para posteriormente realizar una α -alquilación diastereoselectiva, obteniendo relaciones diastereoméricas de 7:1 y rendimientos del 75%. Después de una serie de reacciones obtienen las ureas cíclicas (XV) y (XV') que son hidrolizadas para obtener los diamino ácidos, (Esquema 6).

Esquema 6





PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tanto desde el punto de vista químico como biológico, los α,β -diamino ácidos son de interés debido a que han servido como precursores quirales de antibióticos y otros compuestos polipeptídicos. Debido a su impacto económico, así como a su escasa disponibilidad, se ha puesto gran interés en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan preparar una amplia gama de estos diamino ácidos en forma enantiopura.

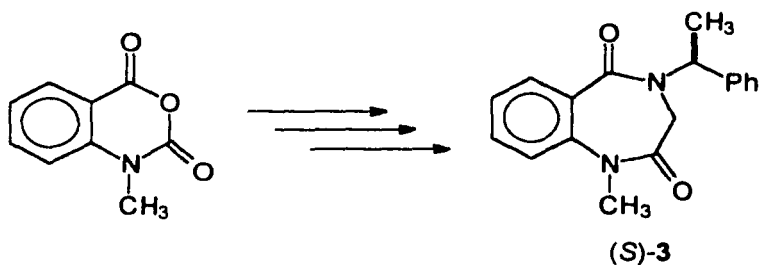
En la presente tesis se planteó la obtención de α,β -diamino ácidos vía la utilización de una benzodiazepindiona quiral. Para ello se diseñaron rutas de síntesis que involucran procesos tales como adiciones nucleofílicas, adiciones 1,4 y alquilaciones que conducen a los precursores del diamino ácido de interés.

Hipótesis de trabajo.

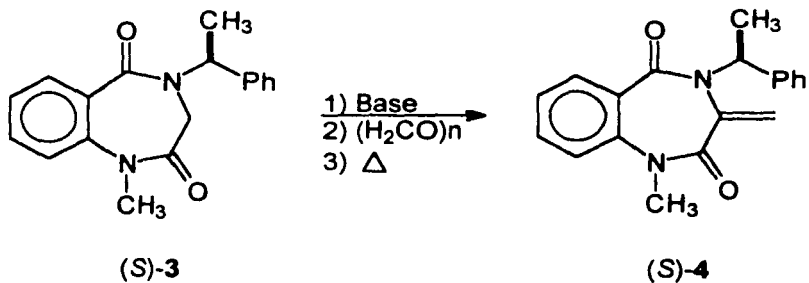
La síntesis asimétrica del α,β -diamino ácido **11** a partir de la benzodiazepindiona (S)-**3** es factible a través de la reacción de su enolato correspondiente con la *N*-(bromometil)ftalimida **10**, en donde se espera que la estereoquímica del producto mayoritario obtenido sea de configuración (S,R), como se ha observado con otros electrófilos.

OBJETIVOS:

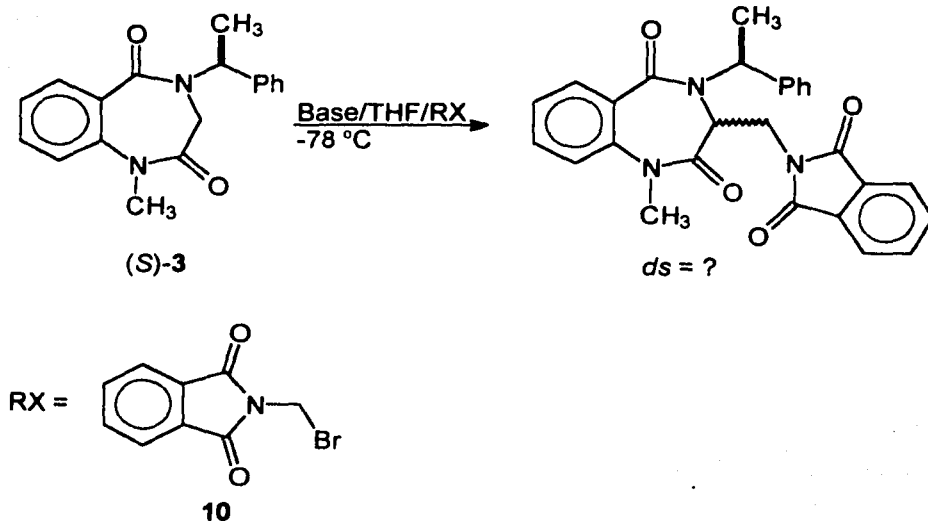
1. Realizar la síntesis de 1-metil-4-*N*-[(*S*)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona a partir del anhídrido isatóico.



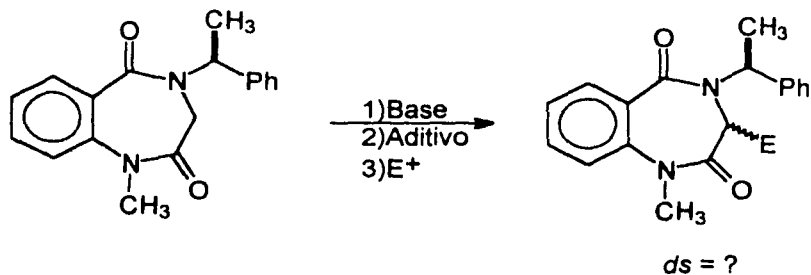
2. Estudiar la reacción de condensación de (S)-3 con paraformaldehído como electrófilo, para lograr la obtención del compuesto vinílico (S)-4, así como estudiar las adiciones conjugadas sobre (S)-4.



3. Llevar a cabo la alquilación correspondiente de (S)-3 con *N*-(bromometil)ftalimida y determinar la diastereoselectividad de este proceso.

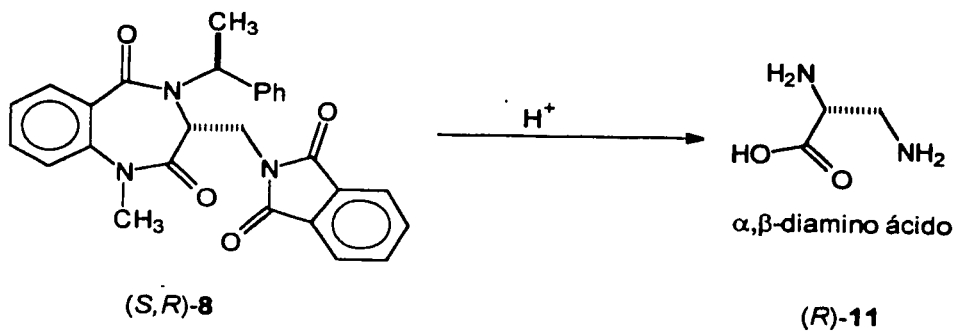


4. Estudiar la posible influencia de aditivos como LiCl o HMPA sobre la diastereoselectividad y el rendimiento de la reacción de alquilación.



5. Determinar la configuración de los productos alquilados a través de difracción de rayos-X.
6. Finalmente efectuar la hidrólisis del producto (S,R)-8 para dar el α,β -diamino ácido de interés, enantioméricamente puro.

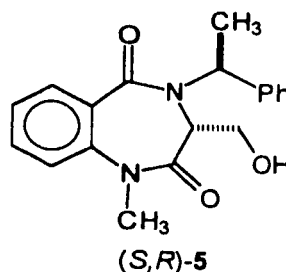
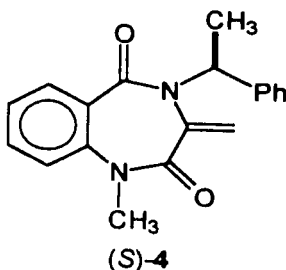
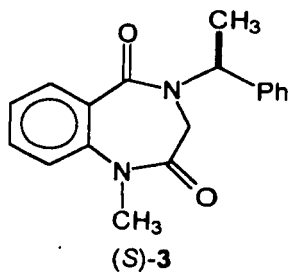
Objetivos



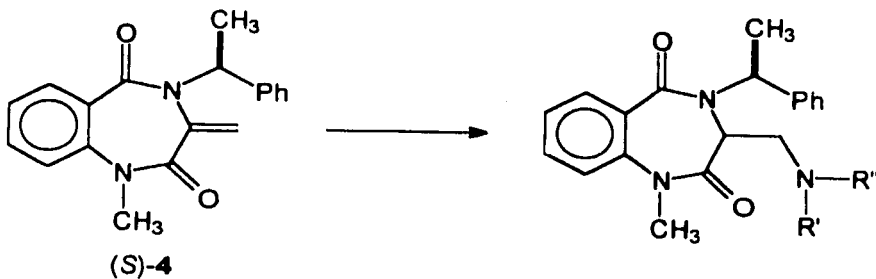
Resultados y Discusión

Esta sección se divide en 5 partes:

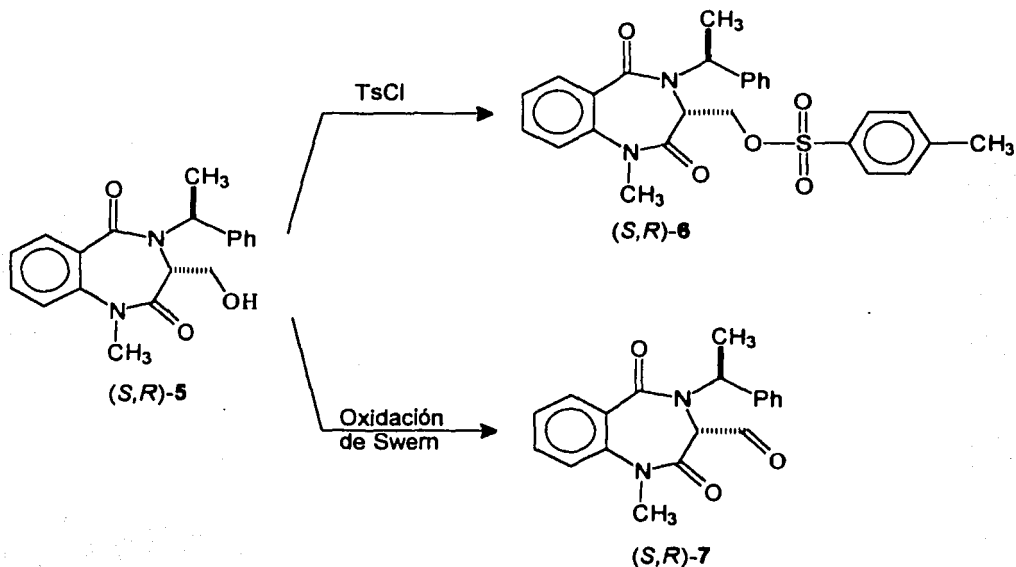
1. La síntesis y caracterización de las benzodiazepindionas quirales (*S*)-3, (*S*)-4 y (*S,R*)-5.



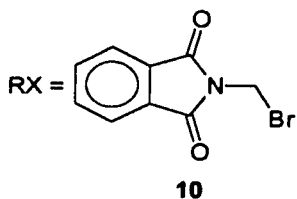
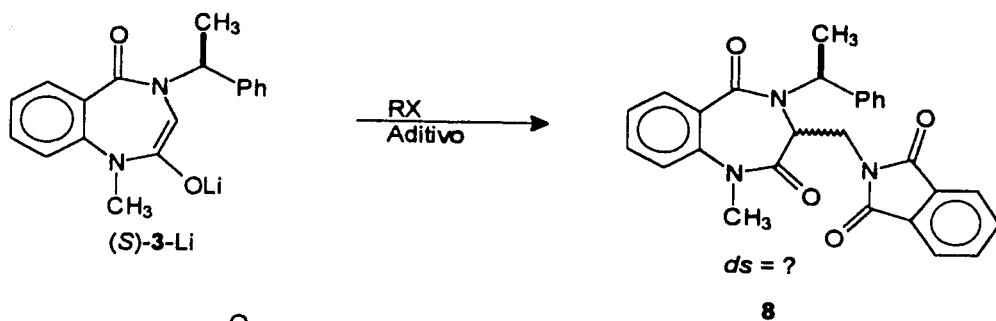
2. Las reacciones de adición conjugada sobre (*S*)-4 como una ruta alternativa para la obtención de precursores de α,β -diamino ácidos.



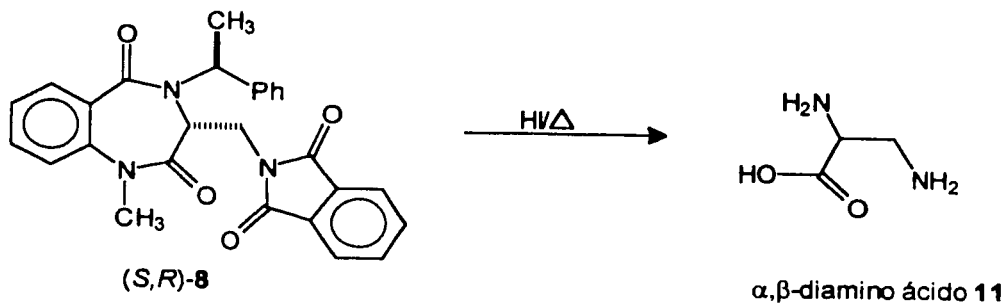
3. Utilización de (*S,R*)-5 en la síntesis de (*S,R*)-6 y (*S,R*)-7, así como el estudio de las reacciones de sustitución nucleofílica con el fin de buscar otras rutas alternativas para la obtención de precursores de α,β -diamino ácidos.



4. Estudio de las alquilaciones diastereoselectivas de (*S*)-3 en ausencia y presencia de aditivos utilizando como electrófilo *N*-(bromometil)ftalimida.



5. La hidrólisis del sistema α -alquilado (S,R)-**8** para la obtención del α,β -diamino ácido **11**.

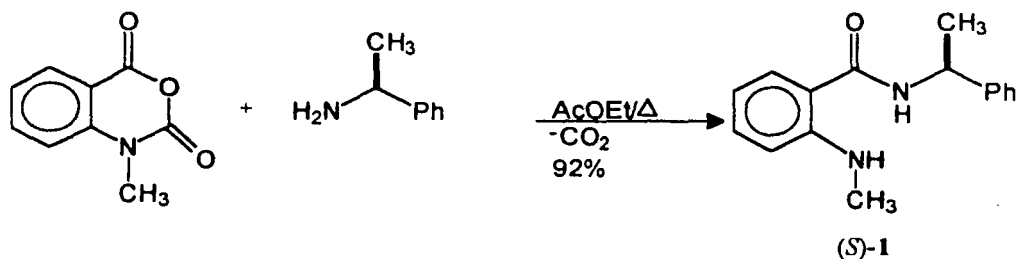


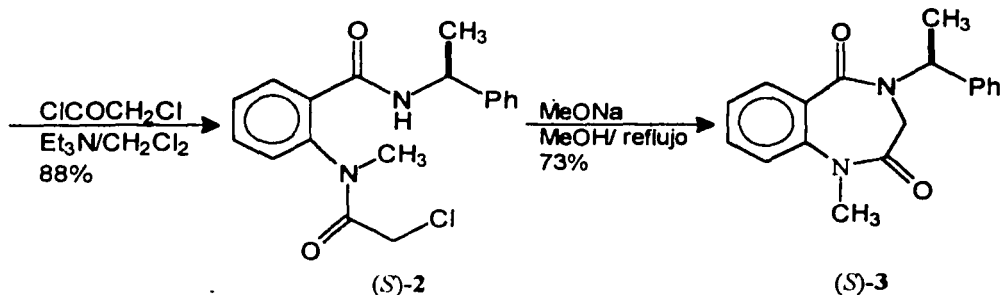
PARTE I

Síntesis de 1-metil-4-*N*-[(*S*)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (*S*)-3.

La primera parte de esta tesis describe la preparación de 1-metil-4-*N*-[(*S*)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (*S*)-3, mediante la secuencia de reacciones descrita en el esquema 7. De esta manera, el anhídrido *N*-metilisatóico se hizo reaccionar con la (*S*)- α -feniletilamina para obtener el compuesto (*S*)-1, este derivado se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N para dar el compuesto *N*-acilado (*S*)-2, en un 88% de rendimiento del compuesto puro. Finalmente, el tratamiento de (*S*)-2 con MeONa dió lugar al heterociclo (*S*)-3 con rendimiento de 73% (rendimiento global de 59 %).

Esquema 7

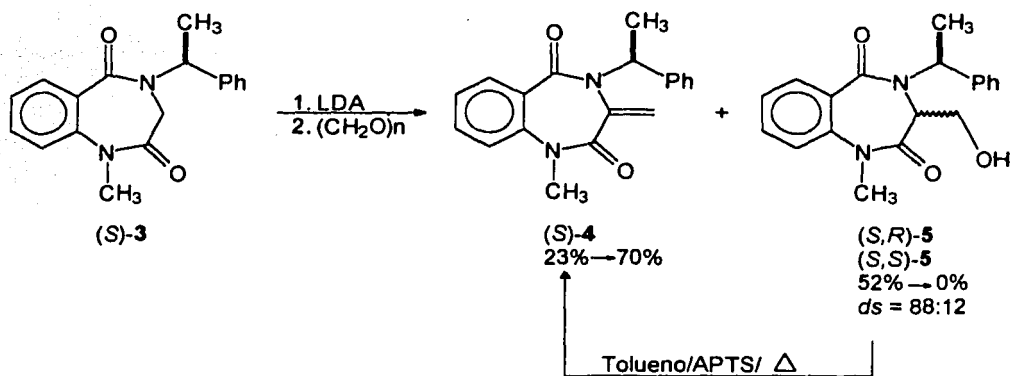




Reacción de condensación de (S)-3 utilizando como electrófilo paraformaldehído.

Asumiendo que las adiciones 1,4 podrían ser un procedimiento alternativo para la obtención del precursor del α,β -diamino ácido **11**, se llevó a cabo la condensación de (S)-3 con paraformaldehído, utilizando LDA como base y THF como disolvente (Esquema 8). Bajo estas condiciones se obtienen dos productos: la enona deseada (S)-4, (23% de rendimiento) y el alcohol **5** como una mezcla de diastereómeros en una relación 88:12 y un rendimiento del 52%, donde la configuración del diastereómero mayoritario se identificó mediante difracción de rayos-X siendo el (S,R)-5 (ver página 37). La cantidad adicional de la enona (S)-4 se obtiene vía la deshidratación de la mezcla de metilcarbinoles, en presencia de ácido *p*-toluensulfónico con un 90% de conversión, por lo que el rendimiento final de la enona (S)-4 alcanza el 70%.

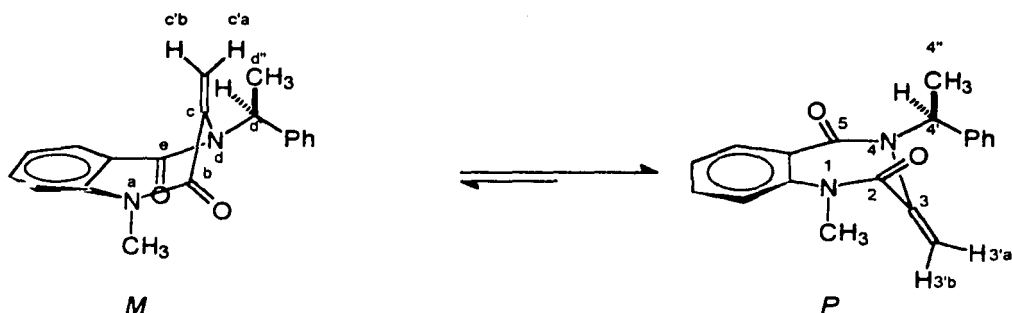
Esquema 8



Es interesante destacar el hecho de que la enona (S)-4 presenta dos juegos de señales en ¹H y ¹³C a temperatura ambiente, lo cual denota la existencia de un equilibrio dinámico entre sus conformaciones de bote de tipo *M* y bote de tipo *P*,¹⁶ (Figura 9).

Existe una correlación entre los desplazamientos químicos de RMN de ¹H con la conformación *M* o *P* de los derivados obtenidos de (S)-3. En donde se observa que en los productos mayoritarios los protones que se encuentran en C(3') aparecen a frecuencias menores (campos altos), mientras que para los productos minoritarios estos protones se desplazan hacia frecuencias mayores (campo bajo).

Figura 9

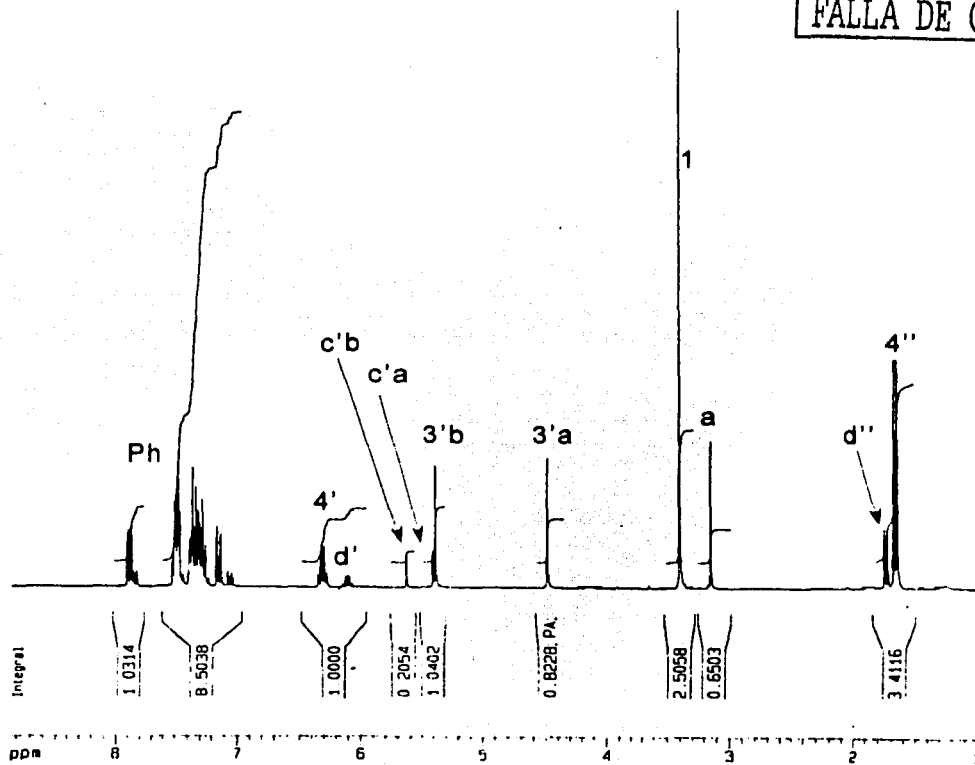


En el espectro de RMN de ^1H del compuesto (S)-4 (Espectro 1), se pueden identificar para el conformero mayoritario las siguientes señales: en 1.67 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se atribuye a los protones del metilo del fragmento feniletilo; en 3.40 ppm una señal simple que integra para tres protones y que se asigna a los protones del *N*-metilo; en 4.48 ppm una señal simple que integra para un protón y que corresponde a H-3'a; en 5.38 ppm una señal simple que integra para un protón y que se atribuye a H-3'b; en 6.30 ppm aparece un cuarteto que integra para un protón y que corresponde al protón del carbono base del grupo feniletilo. Para el conformero minoritario, de tipo *M*, se distinguen las siguientes señales: en 1.72 ppm una señal doble que corresponde a los protones del metilo del fragmento feniletilo; en 3.14 ppm una señal simple que se atribuye a los protones en *N*-metilo; en 5.40 ppm una señal simple que se asigna a H-c'a; en 5.62 ppm una señal simple

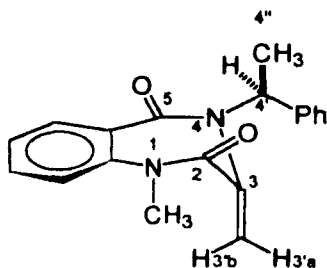
que corresponde a H-c'b; en 6.18 ppm un cuarteto que corresponde al protón del carbono base del grupo feniletilo. Hacia campos más bajos se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos: en 7.13 y 7.28 ppm se encuentran unas señales dobles; a partir de 7.30 a 7.52 ppm se observa una señal múltiple; en 7.82 y 7.85 unas señales dobles y en 7.87 una señal cuádruple, dichas señales integran para nueve protones.

Espectro 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



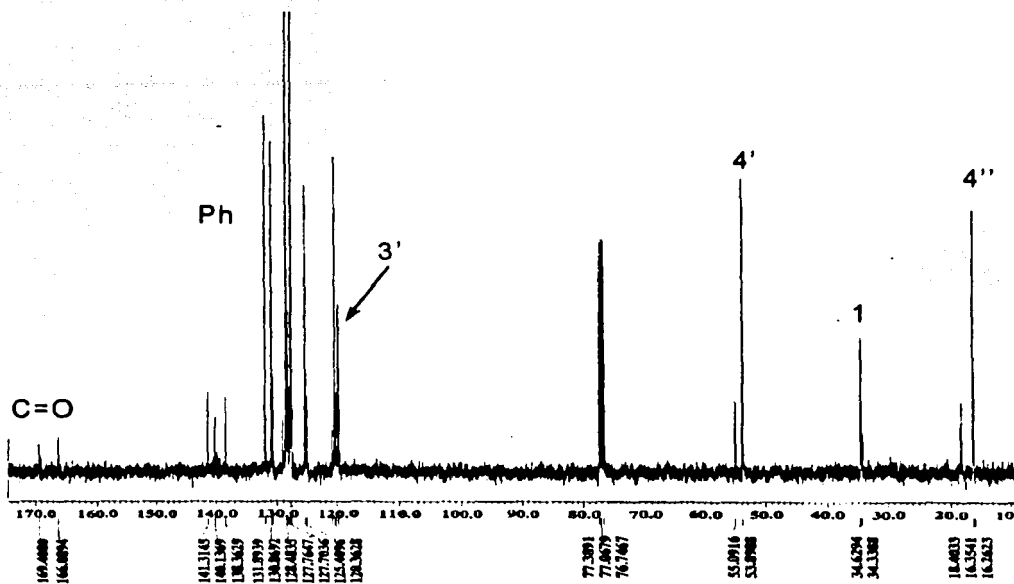
En el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 2) de (S)-4 se distinguen las siguientes señales para el conformero mayoritario: en 16.4 ppm una señal que corresponde al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 34.6 ppm la señal que corresponde al carbono del *N*-metilo; en 53.9 ppm la señal del carbono bencílico del grupo feniletilo; en 120.0 ppm la señal que se asigna al carbono en 3'. Para el conformero minoritario se distinguen las siguientes señales: en 18.4 ppm una señal que corresponde al metilo del fragmento feniletilo; en 34.3 ppm el carbono del *N*-metilo; en 55.1 ppm la señal del carbono bencílico del grupo feniletilo. En la zona comprendiente entre 120.3 y 141.3 ppm se localizan las señales de los carbonos aromáticos; en 166.0 y 169.4 ppm se observan las señales de los carbonilos.



(S)-4

Espectro 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

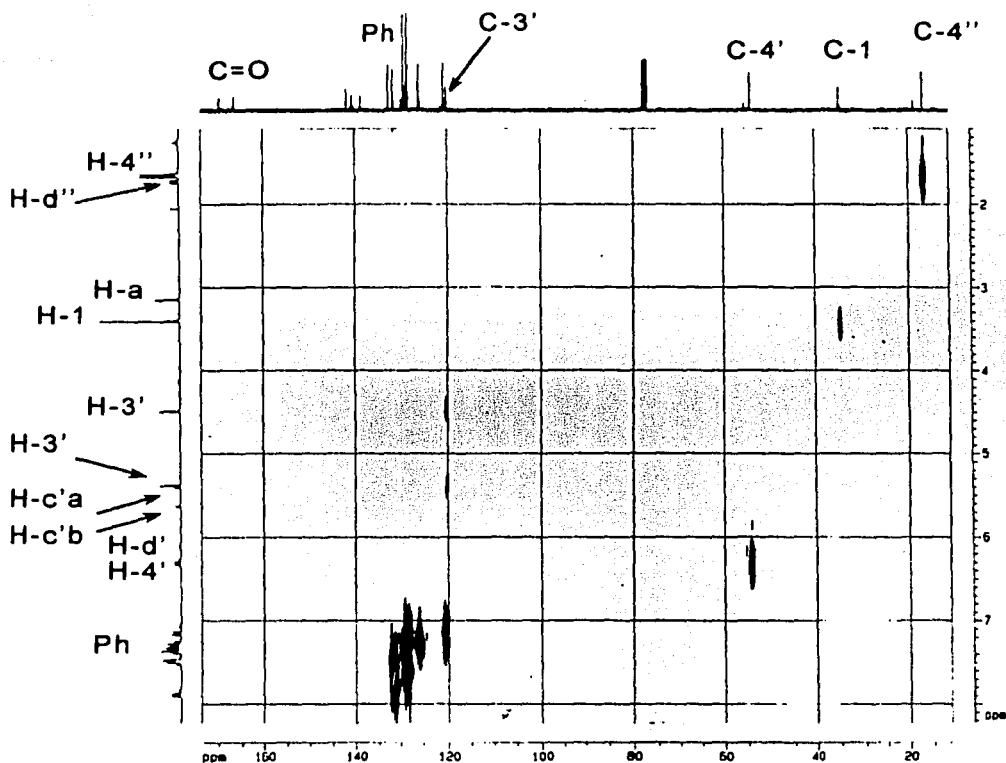


La asignación inequívoca de estas señales fue confirmada por la técnica HETCOR (Espectro 3), en el cual se observa para el confórmero mayoritario, en 1.67 ppm la señal de los protones del metilo del fragmento feniletilo que correlaciona con la señal de ^{13}C en 16.4 ppm, por lo que esta señal corresponde al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 3.40 ppm la señal de los protones en *N*-metilo correlaciona con la señal de ^{13}C en 34.6 ppm, señal que corresponde al carbono del *N*-metilo; en 4.48 y 5.38 ppm otras señales de los protones de H-3'a y H-3'b que correlacionan con la señal de ^{13}C en

120.0 ppm, por lo tanto esta señal se asigna al C-3', en 6.30 ppm la señal del protón en C-4' correlaciona con la señal de ^{13}C en 53.9 ppm, en consecuencia se atribuye al carbono bencílico del grupo feniletilo. Para el conformero minoritario se observa en 1.72 ppm la señal de los protones del metilo del fragmento feniletilo que correlaciona con la señal de ^{13}C en 18.4 ppm, por lo que esta señal se asigna al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 3.14 ppm la señal de los protones del metilo unido a N-a correlaciona con la señal de ^{13}C en 34.3 ppm, por lo que se atribuye al carbono del metilo unido a N-a; en 5.40 y 5.62 ppm otras señales de los protones de H-c'a y H-c'b que correlacionan con la señal de ^{13}C en 120.0 ppm, por lo tanto esta señal corresponde al C-c'; en 6.18 ppm la señal del protón en C-d' correlaciona con la señal de ^{13}C en 55.0 ppm, en consecuencia se atribuye al carbono bencílico del grupo feniletilo.

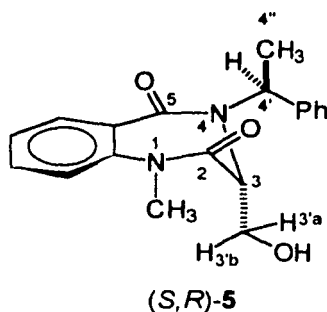
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Espectro 3

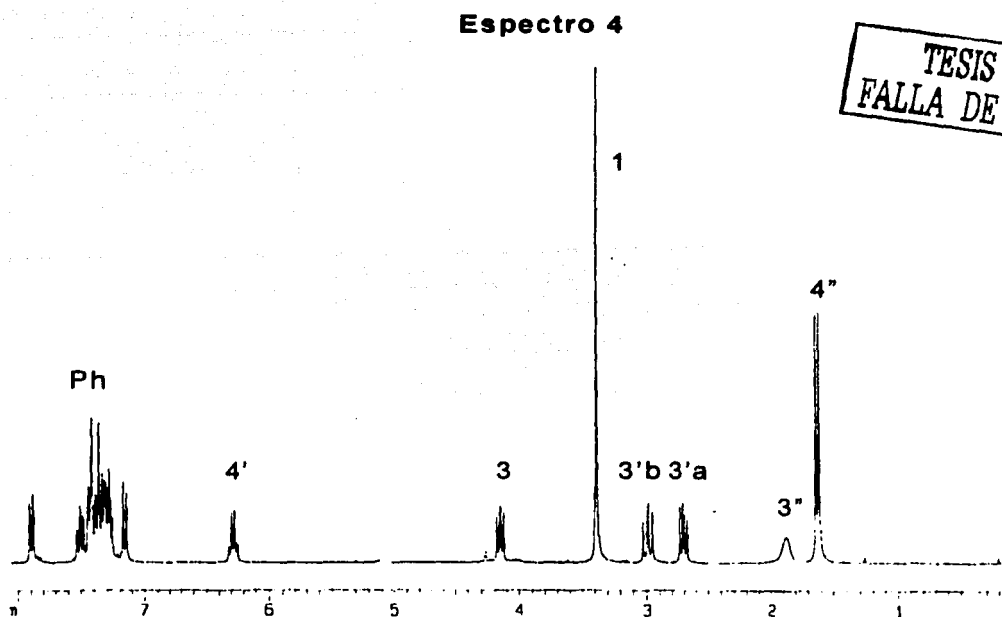


Un compuesto principal obtenido durante la condensación de (S)-3 con paraformaldehído y LDA como base, pudo ser identificado como el derivado hidroximetilado 5 (Figura 10) con un rendimiento del 52% y una diastereoselectividad de 88:12%. Donde el diastereómero mayoritario corresponde al (S,R)-5.

Figura 10

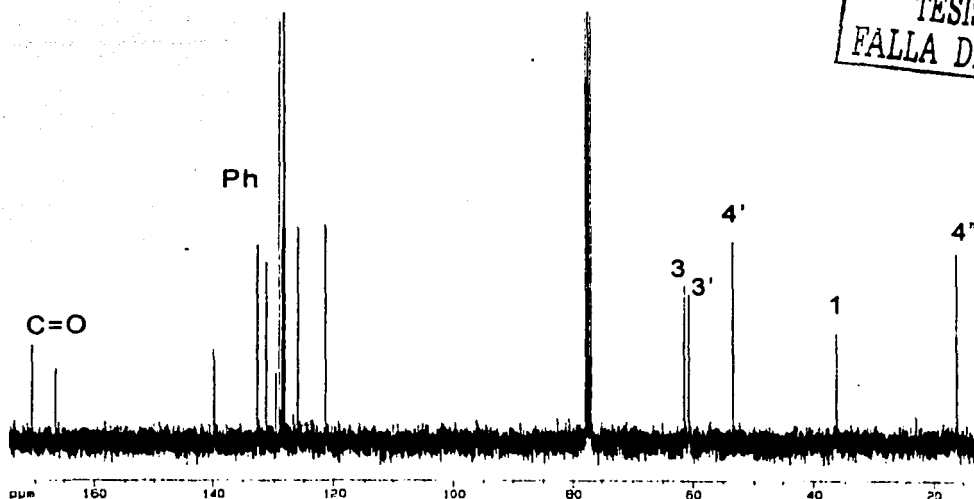


Para el compuesto (S,R)-5 el espectro por RMN de ^1H (Espectro 4) muestra en 1.61 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se asigna al metilo del fragmento feniletilo; una señal ancha en 1.88 ppm que integra para un protón que corresponde al protón del OH; en 2.70 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón, que se asigna a H-3'a; en 2.98 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón y que corresponde a H-3'b; en 3.48 ppm una señal simple que integra para tres protones y que se atribuye a los protones del N-metilo; en 4.15 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón y que le corresponde al protón en C-3; en 6.27 ppm una señal cuádruple que integra para un protón y que se asigna al protón bencílico del fragmento feniletilo. Hacia campos más bajos se encuentran las señales que corresponden a los protones aromáticos: en 7.10 ppm como una señal doble, a partir de 7.20 a 7.40 ppm una señal múltiple, de 7.79 a 7.86 ppm se observa una señal doble de doble, dichas señales integran para nueve protones.



El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C de (*S,R*)-5 (Espectro 5), muestra cinco señales para los carbonos alifáticos, diez señales para los carbonos aromáticos y dos señales para los carbonilos. En 16.0 ppm una señal que corresponde al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 36.3 ppm una señal para el carbono del *N*-metilo; en 53.4 ppm una señal que se atribuye al carbono bencílico del feniletilo; en 60.8 ppm una señal que corresponde al carbono en C-3'; en 61.5 ppm una señal que se asigna al carbono en C-3. Los carbonos aromáticos aparecen entre 121.0 y 139.9 ppm. En 166.4 y 170.5 ppm se observan las señales de los carbonilos.

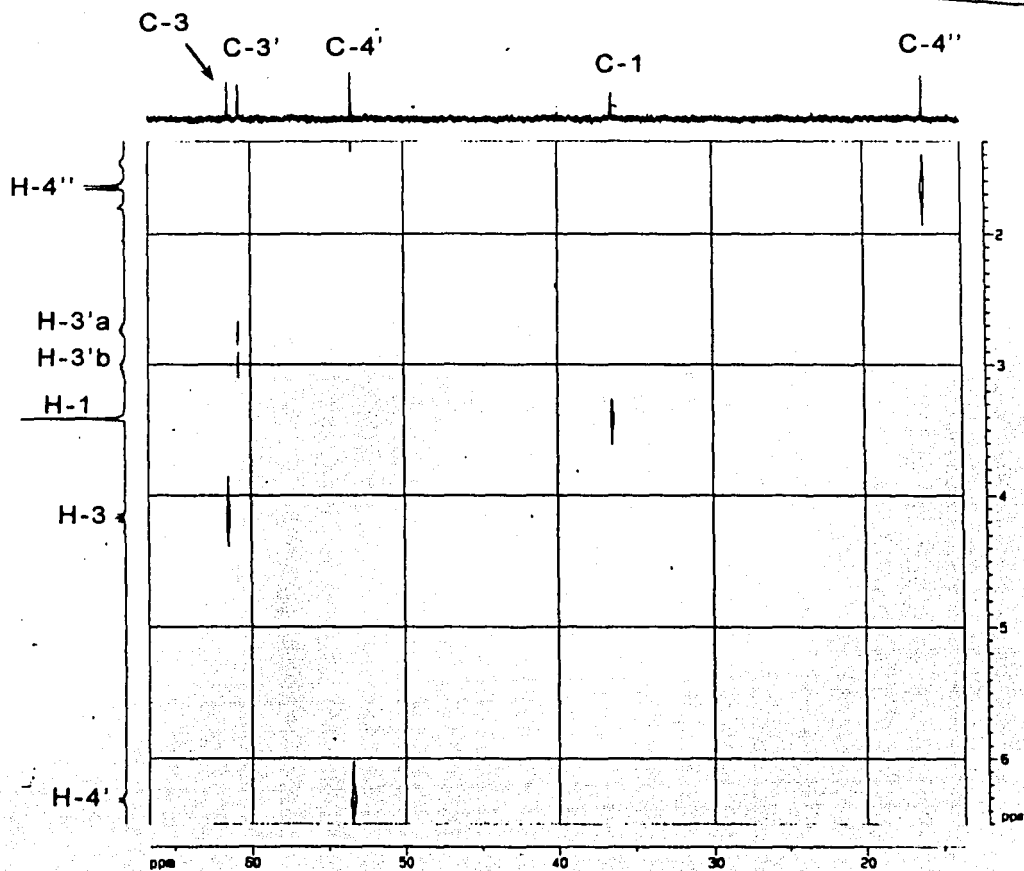
Espectro 5



La asignación inequívoca de estas señales fue confirmada por la técnica HETCOR (Espectro 6), en el cual se observa en 1.61 ppm la señal de los protones del metilo del fragmento feniletilo que correlaciona con la señal de ^{13}C en 16.0 ppm, por lo que esta señal se asigna al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 2.71 y 2.98 ppm se aprecian otras señales de los protones de H-3'a y H-3'b que correlacionan con la señal de ^{13}C en 60.8 ppm, señal que corresponde al C-3'; en 3.48 ppm la señal de los protones del *N*-metilo correlaciona con la señal de ^{13}C en 36.3 ppm, por lo que se atribuye al carbono del *N*-metilo; en 6.27 ppm la señal del protón bencílico del fragmento feniletilo correlaciona con la señal de ^{13}C en 53.4 ppm, que en consecuencia se atribuye al carbono bencílico del grupo feniletilo.

Espectro 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

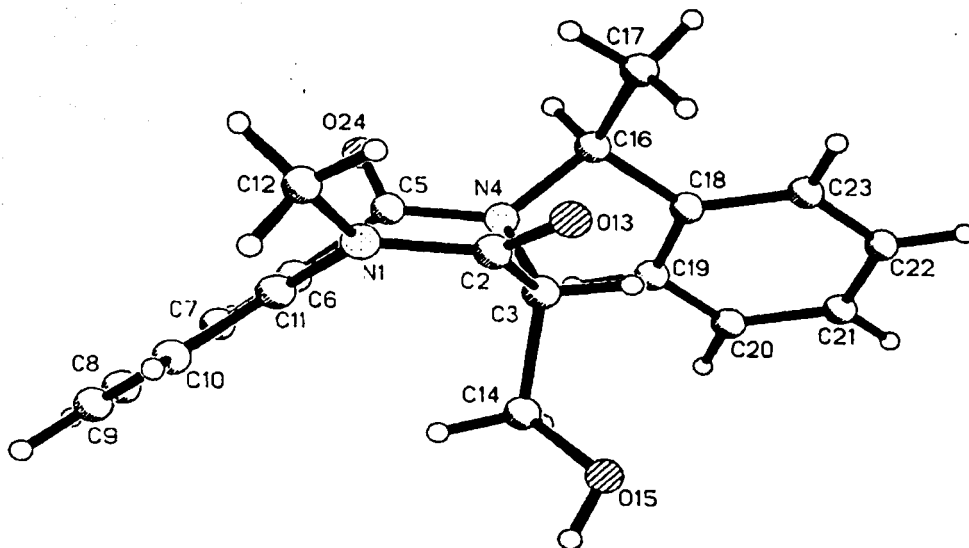


El producto mayoritario (S,R)-5 tuvo la configuración relativa *unlike* (S,R). La asignación de configuración se realizó a través de difracción de rayos-X la cual se presenta en la figura 11.

Las características estructurales sobresalientes de este compuesto son la conformación en forma de bote de tipo *P*, así como la orientación del fragmento feniletilo en la cual el enlace C-H del feniletilo es coplanar el carbonilo adyacente (C-5). A su vez la configuración del carbono base del carbinol conduce a que el enlace C-H sea coplanar al carbonilo adyacente (C-2).

Figura 11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



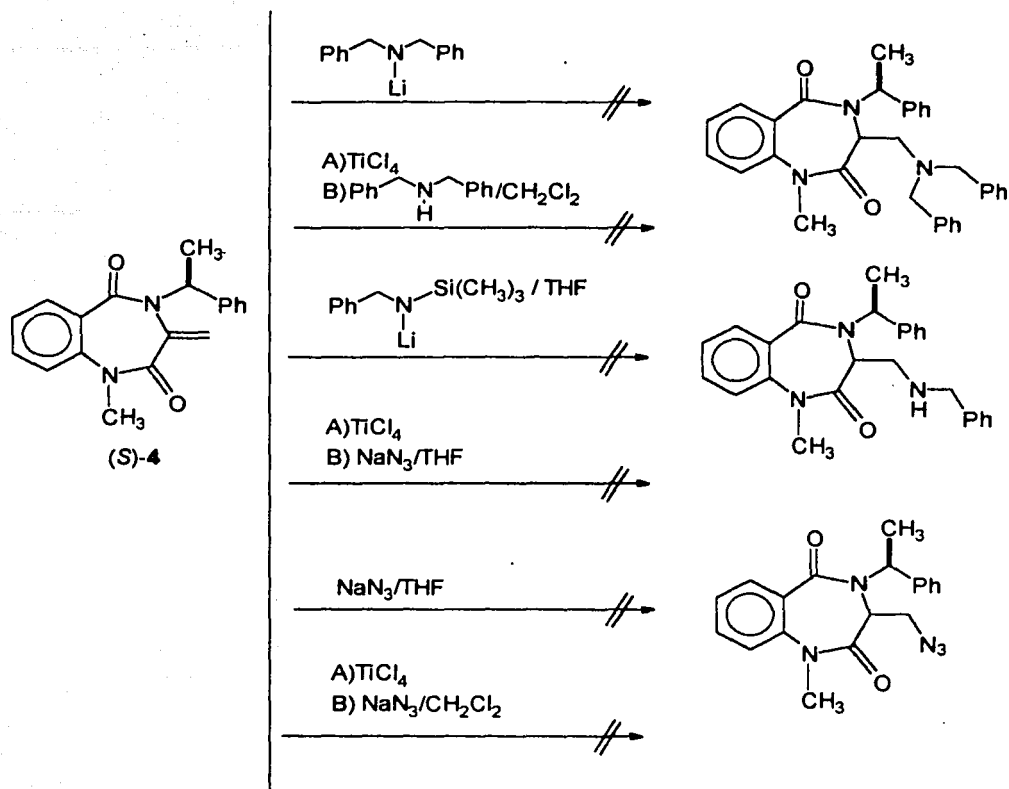
Conformación y estructura de rayos-X de (3*R*)-hidroximetil-1-metil-4-[(*S*)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (*S,R*)-5.

PARTE II

Reacción de adición conjugada sobre 1-metil-3-metiliden-4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (S)-4, como una ruta alternativa para la obtención de un precursor de α,β -diamino ácidos.

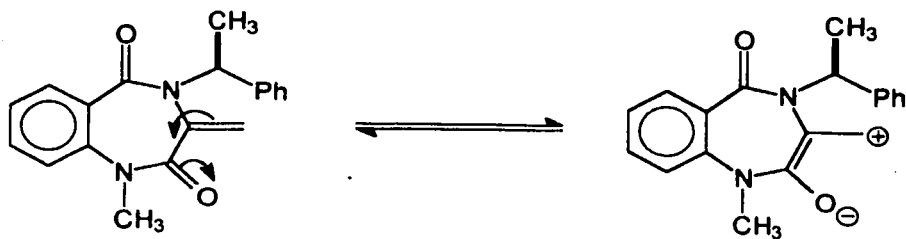
Una vez sintetizado y caracterizado el heterociclo (S)-4, se probaron condiciones de reacción para la adición 1,4 como se describe en el esquema 9; sin embargo, bajo ninguna de estas condiciones, procedió la reacción. La ausencia de reactividad de este sistema frente a la adición conjugada, pudo racionalizarse basándose en el valor del ángulo dihedro formado entre el carbonilo de la amida y el doble enlace exocíclico. Esto es, la adición conjugada sólo puede llevarse a cabo en el caso donde este ángulo dihedro se aproxime a 0° ¹⁷. Sin embargo en nuestro caso las restricciones geométricas intrínsecas a (S)-4 evitan la coplanaridad entre O2'-C2-C3-C3', como lo muestran cálculos de mecánica molecular¹⁸ que dan un valor de 68° para el ángulo dihedro formado por los átomos O2'-C2-C3-C3'. Esto se ve reflejado en el mínimo cambio ($\Delta\delta = 0.2$ ppm) que sufre el carbono C(2) del carbonilo de la amida. Así, el carbono C(2) en la materia prima (S)-3 muestra $\delta = 169.9$ ppm, mientras que en el sistema que contiene el vinilo (S)-4 conjugado el $\delta = 169.7$ ppm, lo cual denota, en principio, que la conjugación entre el carbonilo y el vinilo es poco eficiente.

Esquema 9

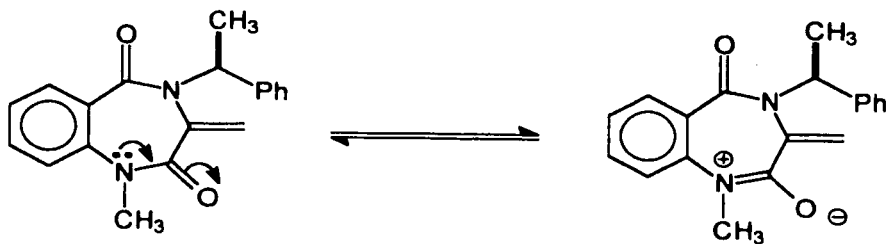


Los factores electrónicos adicionales que hacen menos reactivo a este tipo de sistema son (1) que el sistema conjugado proviene de una amida, y (2) la presencia del nitrógeno en la posición 4, que puede considerarse como un nitrógeno que forma parte de un sistema enamina poco reactivo dada la densidad electrónica presente en el doble enlace, (Esquema 10).

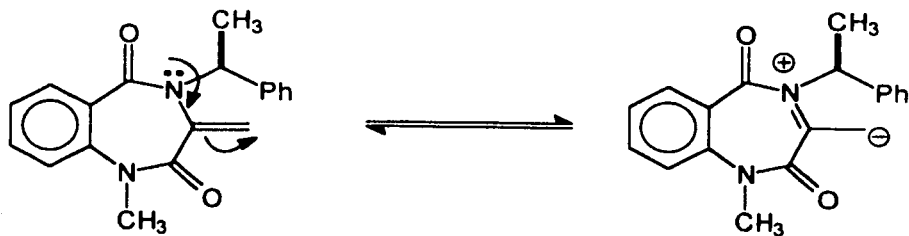
Esquema 10



A. Se presenta la conjugación 1,4.



B. Se presenta la conjugación del fragmento amida.



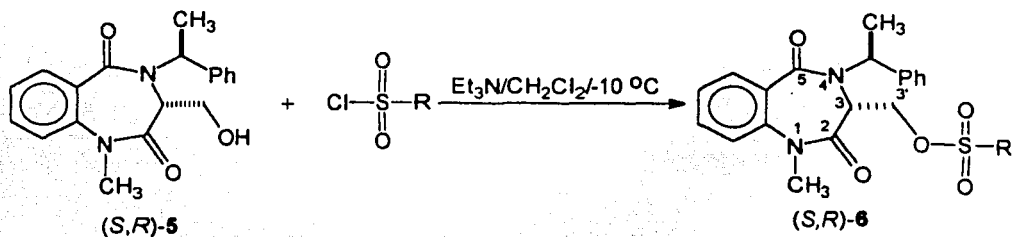
C. Se presenta la conjugación del fragmento enamina.

PARTE III

Síntesis de 1-metil-(3*R*)-*p*-tosilmetil-4-[(*S*)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (*S,R*)-6, y estudio de la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).

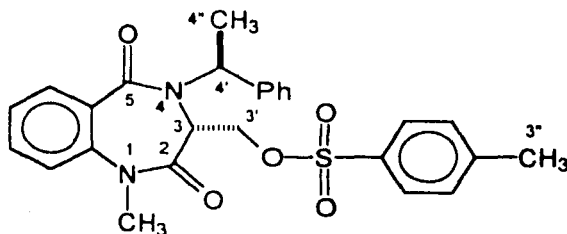
Con el fin de aprovechar el derivado hidroximetilado (*S,R*)-5 obtenido durante la condensación de (*S*)-3 con paraformaldehído, se pensó en generar un grupo saliente que nos permitiera llegar al producto deseado; para lo cual se hizo reaccionar (*S,R*)-5 con cloruro de *p*-toluensulfonilo, obteniendo el tosilato correspondiente (*S,R*)-6 con un rendimiento químico del 90%, (Esquema 11).

Esquema 11



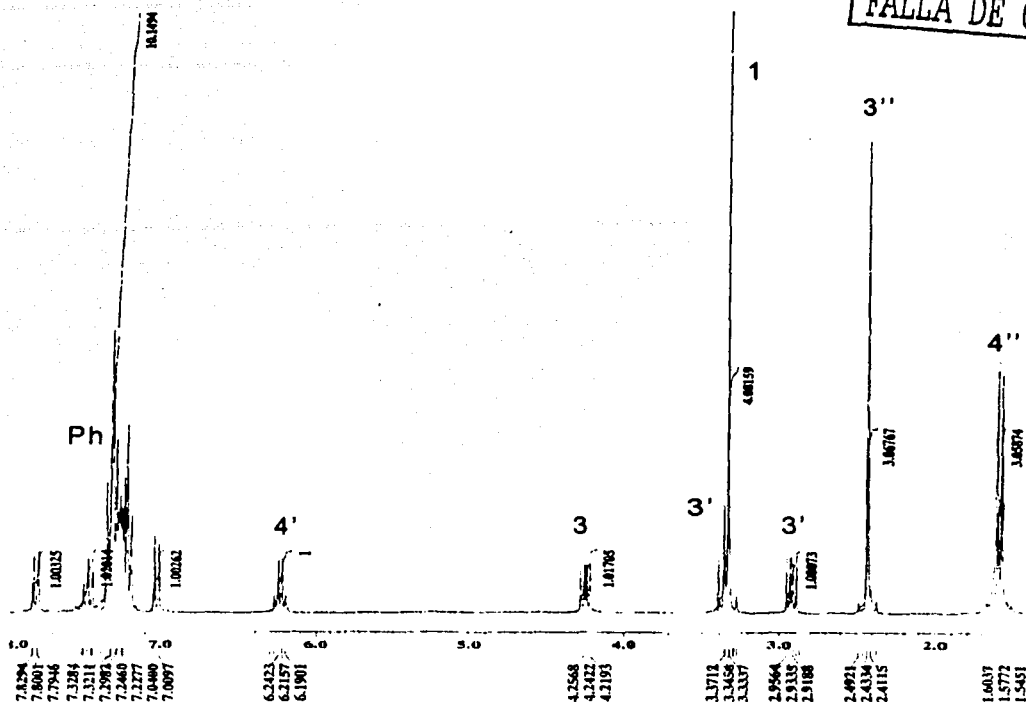
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El espectro por RMN de ^1H de (S,R)-6 (Espectro 7) muestra en 1.59 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se atribuye al metilo del fragmento feniletilo; en 2.44 ppm una señal simple que integra para tres protones y que se asigna al metilo en posición para al sulfónilo; en 2.93 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón que corresponde a uno de los protones diastereotópicos del metileno en C-3'; de 3.28 a 3.40 ppm una señal múltiple que integra para cuatro protones, de los cuales tres corresponden a los protones del N-metilo y uno se asigna al otro protón diastereotópico del metileno en C-3'; en 4.24 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón que se asigna al protón en C-3; en 6.21 ppm una señal cuádruple que integra para un protón y que se asigna al protón del carbono bencílico del fragmento feniletilo. Hacia campos más bajos se encuentran las señales que corresponden a los protones aromáticos: en 7.00 ppm un doblete, a partir de 7.22 a 7.40 ppm se observa un multiplete, de 7.45 a 7.55 ppm otro multiplete, en 7.81 ppm una señal doble de dobles, dichas señales integran para trece protones.



Espectro 7

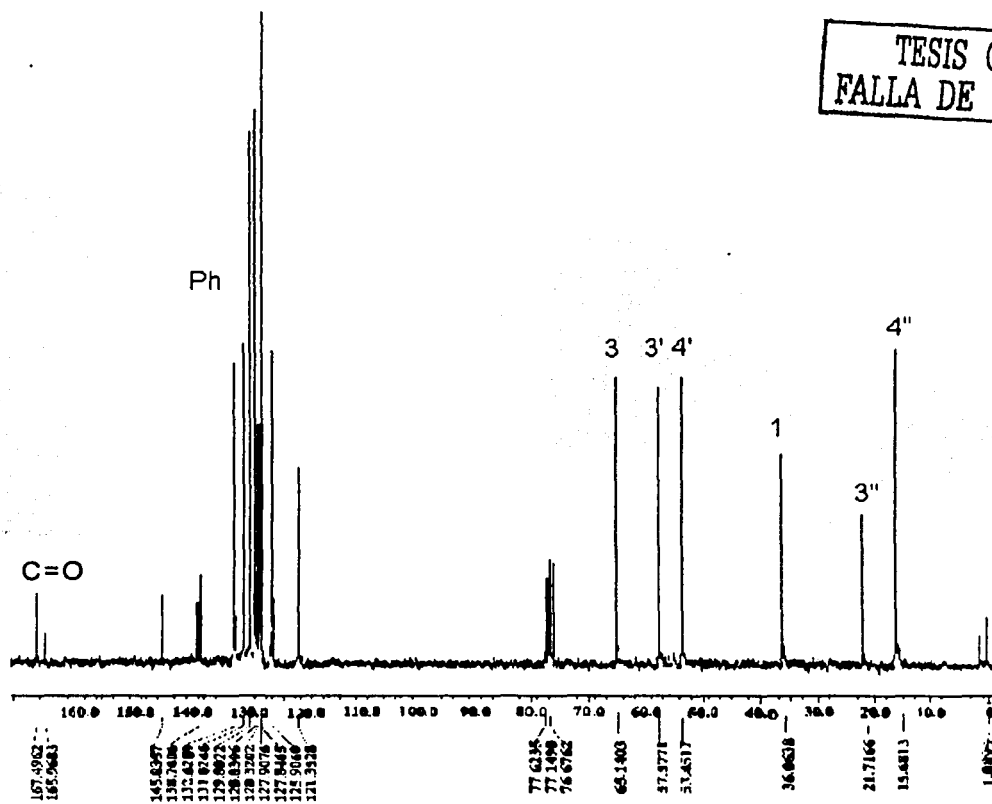
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



El análisis espectroscópico de RMN ^{13}C de (*S,R*)-6 (Espectro 8) muestra seis señales para los carbonos alifáticos, trece señales para los aromáticos y dos señales para los carbonilos. En 15.7 ppm una señal que se asigna para el carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 21.7 ppm una señal que pertenece al carbono del metilo en posición *para* al sulfónilo; en 36.1 ppm aparece la señal que se atribuye al carbono del *N*-metilo; en 53.5 ppm una señal que corresponde al carbono bencílico del fragmento feniletilo; en 57.6 ppm una señal que pertenece al carbono del metileno en posición

C-3'; en 65.1 ppm la señal que se asigna al carbono en C-3. De 121.3 a 145.1 ppm aparecen las señales que corresponden a los carbonos aromáticos; en 166.0 y en 167.5 ppm aparecen las señales correspondientes a los carbonilos.

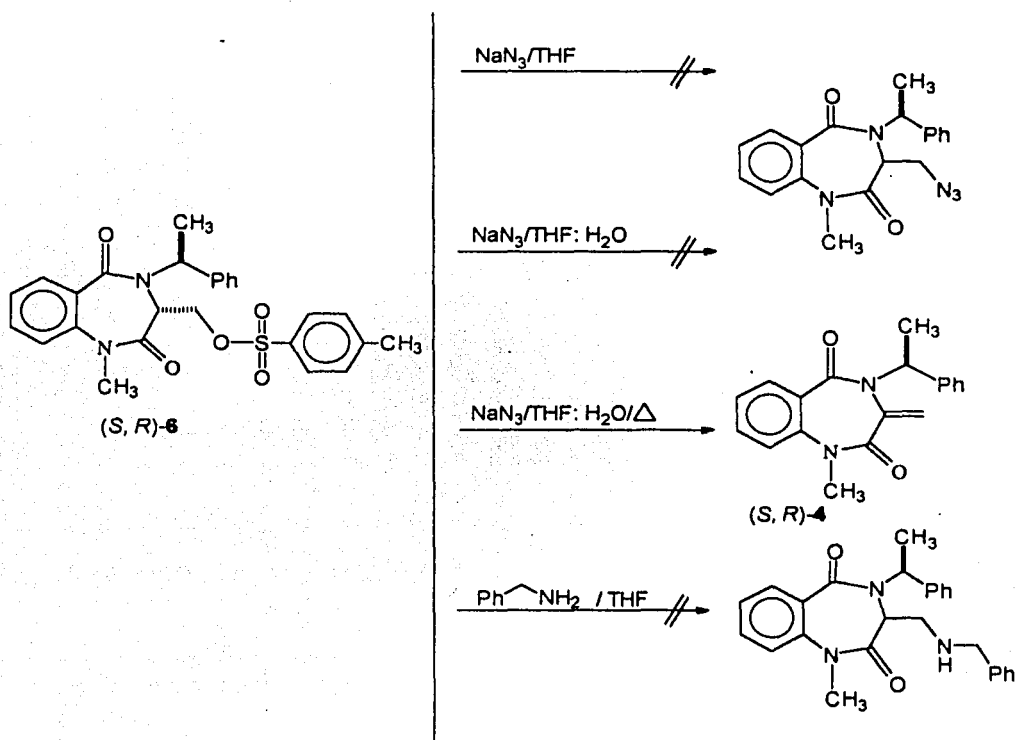
Espectro 8



Por otro lado, una vez formado y caracterizado el tosilato (S,R)-6, se hizo reaccionar con varios nucleófilos bajo diferentes condiciones de reacción, como se muestra en el esquema 13.

Sin embargo, en ningún caso se obtuvo la amina deseada, sino en la mayoría de los casos, el producto de partida. Con el incremento de la temperatura lo que se obtuvo fue el compuesto de eliminación (S)-4.

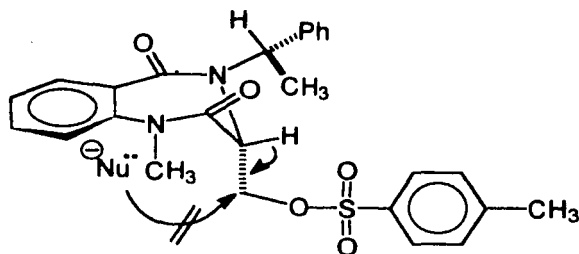
Esquema 13



La nula reactividad de este sistema frente a la reacción de sustitución bimolecular se puede explicar basándose en la disposición espacial que guarda el grupo OTS. Esto es, de acuerdo a la estructura de mínima energía determinada por modelado molecular,¹⁸

la reacción de S_N2 resulta difícil debido a que la entrada del nucleófilo es impedida por el anillo de siete miembros, (Figura 12).

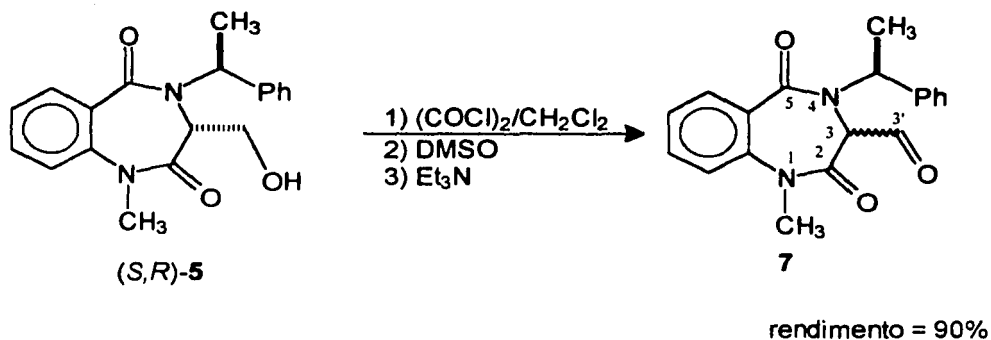
Figura 12



Síntesis de (3R)-carbaldehído-1-metil-4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-7.

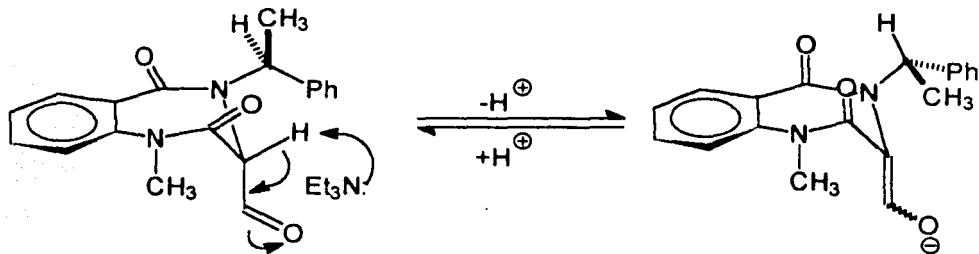
Con el fin de buscar una ruta alterna para la preparación del precursor del α,β -diamino ácido 11, se pensó en una aminación reductiva, la cual consiste en hacer reaccionar un aldehído o una cetona con una amina para dar la imina e *in situ* la reacción correspondiente. De esta manera, se procedió a oxidar el carbinol (S,R)-5 bajo condiciones de Swern¹⁹ para obtener el aldehído (S,R)-7. Para ello, se colocó 2.4 equivalentes de cloruro de oxalilo $(COCl)_2$ disuelto en CH_2Cl_2 y enfriando a $-78\text{ }^\circ C$. A esta solución se adicionó dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente el compuesto (S,R)-5. El producto crudo de reacción se purificó por cromatografía flash para obtener un rendimiento químico del 90% del producto esperado, (Esquema 13).

Esquema 13



El análisis espectroscópico por RMN de ^1H del compuesto **7** (Espectro 9) muestra la presencia de dos diastereómeros en una proporción de 5:1, lo que denotó la existencia de epimerización debido a la acidez relativa del protón en C-3, que se encuentra α a un carboxilo de amida y un carbonilo de aldehído. Por lo tanto es demasiado ácido favoreciendo la epimerización, (Figura 13).

Figura 13

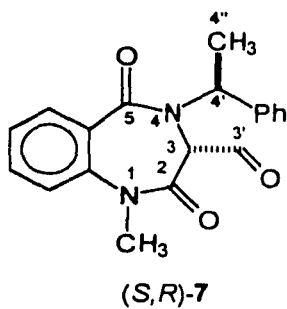
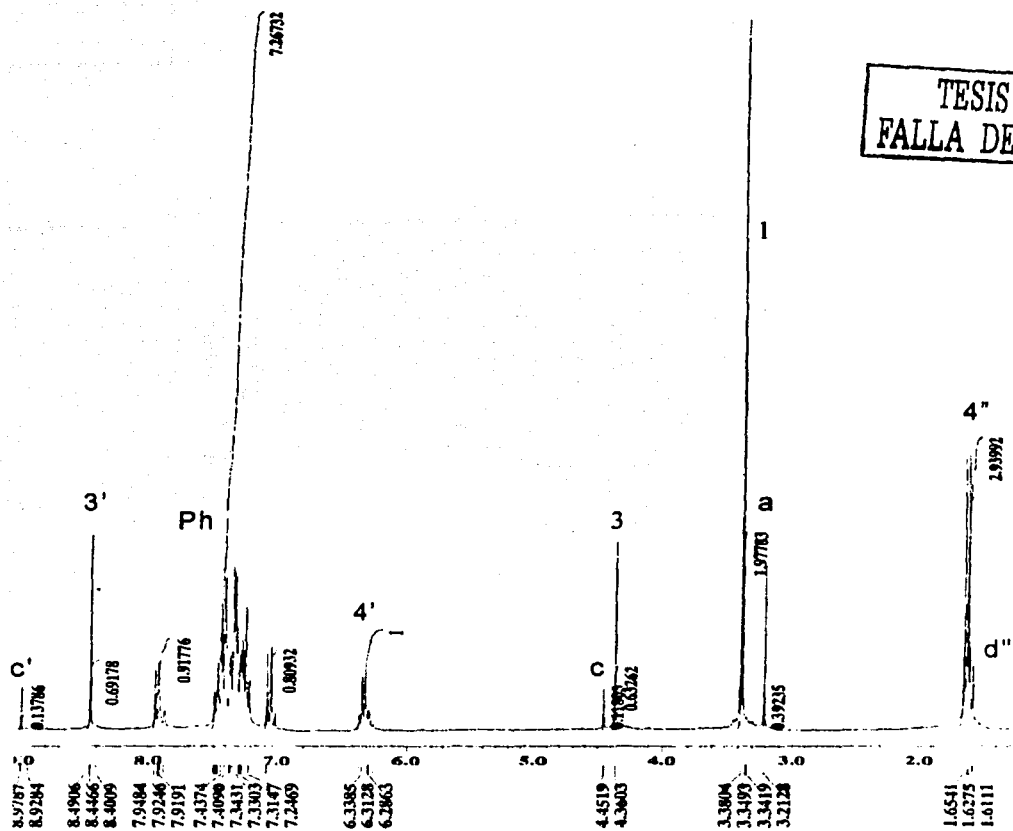


El análisis espectroscópico por RMN de ^1H del compuesto 7 (Espectro 9) revela las siguientes señales para el producto mayoritario: en 1.62 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se asigna al metilo del fragmento feniletilo; en 3.34 ppm una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones en *N*-metilo; una señal simple en 4.36 ppm que integra para un protón y que se atribuye al protón en C-3; en 6.31 ppm una señal cuádruple que integra para un protón y que fue asignada al protón bencílico del fragmento feniletilo. Hacia campos más bajos se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos: en 7.07 ppm una señal doble; de 7.21 a 7.49 ppm una señal múltiple y en 7.92 ppm una señal doble de dobles. Estas señales integran para nueve protones. Por último en 8.40 ppm aparece una señal simple que integra para un protón y que corresponde al protón del grupo carbaldehído.

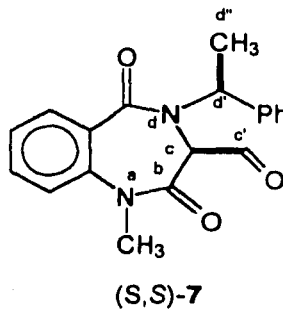
Para el compuesto minoritario se distinguieron en RMN de ^1H las siguientes señales: en 1.59 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se asigna al metilo del fragmento feniletilo; en 3.21 ppm una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones en *N*-metilo; una señal simple en 4.45 ppm que integra para un protón y que se atribuye al protón en C-3; una señal más en 8.97 ppm, que integra para un protón y que corresponde al protón del grupo carbaldehído.

Espectro 9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



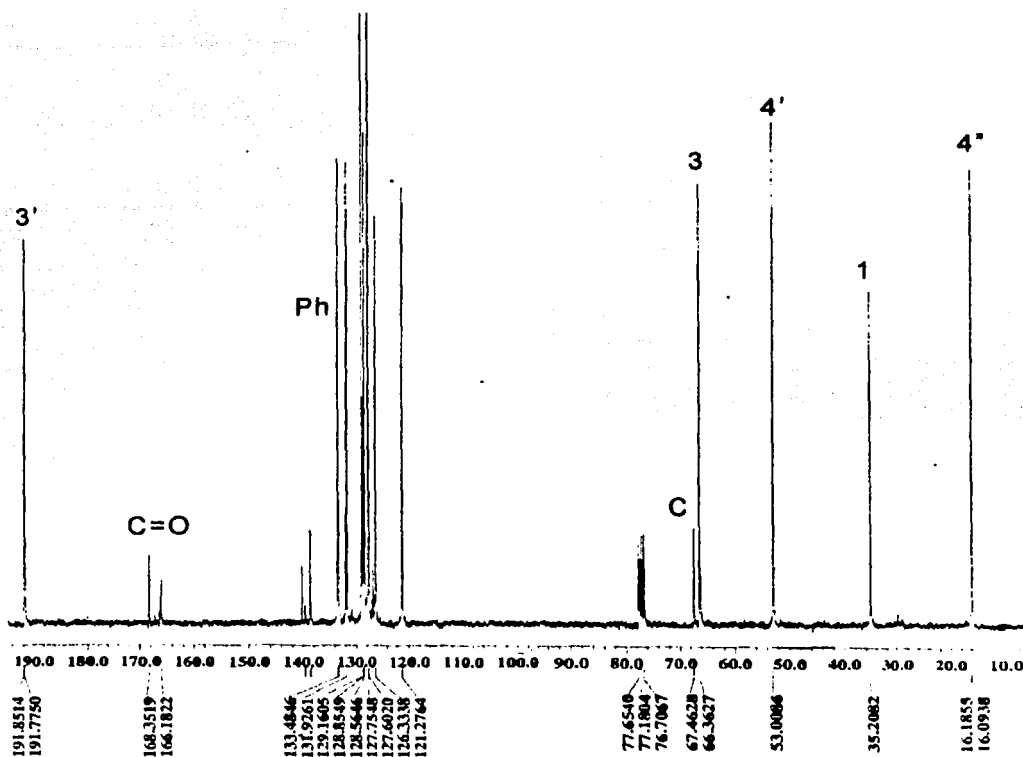
+



5:1

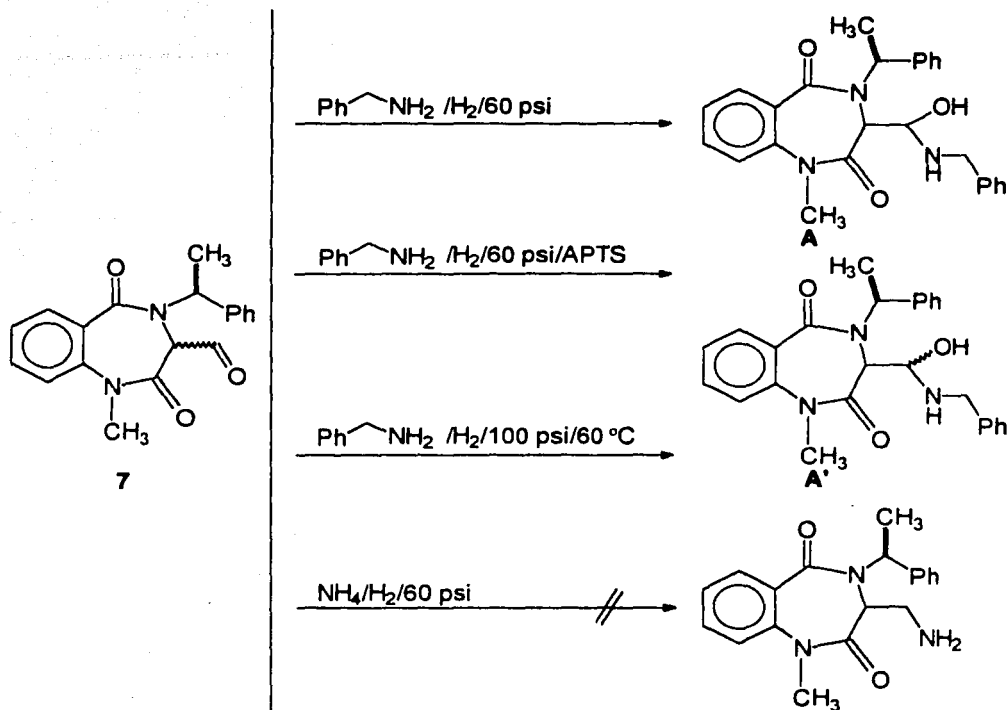
El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C del compuesto **7** (Espectro 10) muestra cuatro señales para los carbonos alifáticos, dos señales para los carbonilos, nueve señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbaldehído. En 16.2 ppm una señal que se asigna al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 35.2 ppm una señal que pertenece al carbono del *N*-metilo; una señal en 53.0 ppm que se atribuye al carbono bencílico del fragmento feniletilo; otra señal en 66.4 ppm que corresponde al carbono en C-3, a partir de 121.3 a 140.3 ppm se observan las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos; en 166.2 ppm una señal que corresponde a uno de los carbonilos; una señal más en 168.4 ppm que pertenece al otro carbonilo y en 191.9 ppm una señal que se atribuye al carbono del aldehído.

Espectro 10



Una vez obtenido el aldehído 7 se sometió a diferentes condiciones de aminación reductiva, (Esquema 14); sin embargo, no se obtuvo la amina deseada sino un producto que resultó ser un aminal A (rendimiento = 55%). Cuando la reacción se llevó a cabo bajo reflujo, en presencia de una pizca de ácido *p*-toluensulfónico y posterior hidrogenación, se obtuvieron dos diastereómeros del aminal A', con una relación 1:1 (rendimiento = 55%).

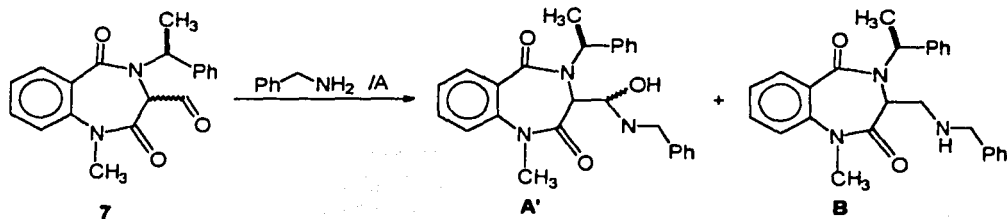
Esquema 14



Se probaron otras condiciones (Tabla 1), observando que cuando se utilizó cianoborohidruro de sodio se obtuvo la amina **B** en mejores rendimientos (45%); sin embargo, también se forman los aminaes **A'** y productos de descomposición. En cromatografía en capa fina se observa la presencia de seis manchas de las cuales la primera y la segunda son compuestos de descomposición, las fracciones tercera y cuarta son los aminaes **A'**, la quinta fracción es la amina **B** deseada y por último la sexta fracción es el aldehído que no reaccionó. Cabe destacar que las fracciones tres, cuatro y cinco aparecen muy juntas lo que impide la separación y la purificación de los compuestos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Obtención de la amina **B** bajo distintas condiciones de reducción.



A	Bencilamina	Disolvente	Rendimiento de B
NaBH(OAc) ₃	1 eq.	THF	17%
NaBH ₃ CN	6 eq.	Metanol (HCl 5N en MeOH, 2 eq.)	45%
NaBH ₃ CN	6 eq.	Metanol	20%
TiCl ₄ (0.55eq) triethylamina	1 eq.	CH ₂ Cl ₂	-

Sin embargo, debido a la fácil racemización del aldehído **7**, a la serie de reacciones que implicaba el llegar a la amina **B** y a la difícil separación de los compuestos formados durante la aminación reductiva se decidió buscar un electrófilo [el *N*-(bromometil)ftalimida] cuya naturaleza nos permitió obtener el precursor del α,β -diamino ácido de interés.

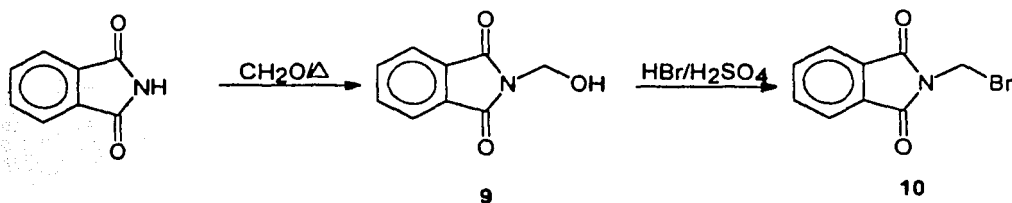
PARTE IV

Estudio de las alquilaciones diastereoselectivas de (S)-3 en ausencia y presencia de aditivos utilizando como electrófilo *N*-(bromometil)ftalimida.

Síntesis de *N*-(bromometil)ftalimida.

Este compuesto fue preparado mediante el procedimiento descrito por Pucher²⁰ como se ilustra en el esquema 15, donde la adición de formaldehído a la ftalimida da el compuesto **9** (75% de rendimiento) y la adición posterior de HBr y H₂SO₄ dió lugar a la formación del electrófilo **10**.

Esquema 15

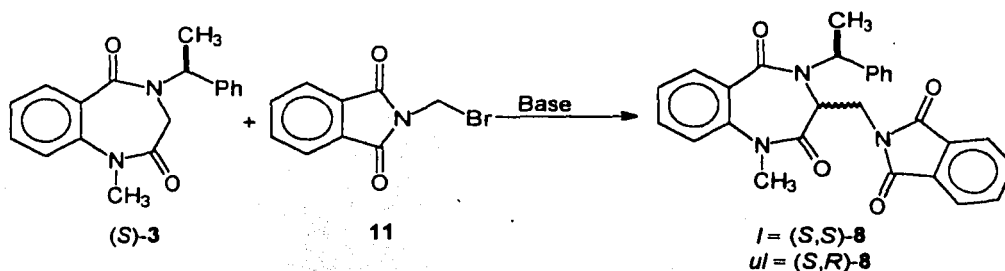


Alquilación diastereoselectiva de (S)-3 con *N*-(bromometil)ftalimida.

Las reacciones de alquilación electrofílica de (S)-3-Li con *N*-(bromometil)ftalimida (Tabla 2) se realizaron a -78°C en solución de THF. Cuando se usa diisopropilamiduero de litio (LDA) (Experimento 1) como base, los rendimientos químicos resultan ser pobres y las

diastereoselectividades moderadas (70%). Cabe señalar que bajo las mismas condiciones, pero cambiando la base por hexametildisilazuro de litio (LHMDS) (Experimento 2) los rendimientos químicos resultan moderados y la diastereoselectividad disminuye al 56%.

Tabla 2. Alquilación electrofílica de (S)-3 utilizando como base LDA o LHMDS. ^a



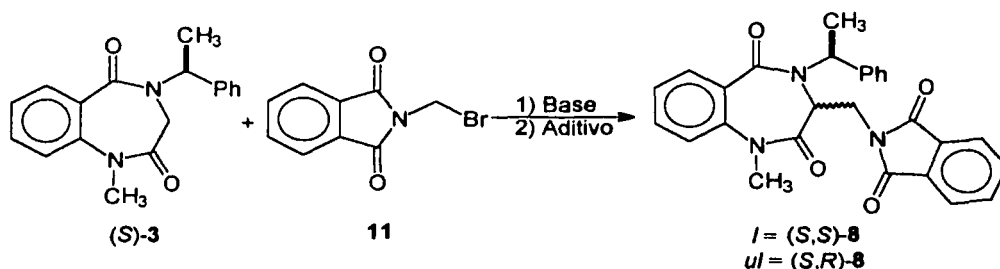
Experimento	Base	Proporción (<i>ul</i> : <i>I</i>) ^b	Rendimiento. (%)
1	LDA	70:30	10%
2	LHMDS	56:44	38%

a) Las reacciones se realizaron en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. b) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ^1H antes de purificar mediante cromatografía flash.

Se sabe que la adición de sales inertes al medio de reacción puede influir en la estereoselectividad de las reacciones de alquilación.²¹ Con esta idea en mente, se evaluó la influencia de 3 y 6 equivalentes de LiCl sobre la diastereoselectividad de la alquilación (Tabla 3). En todos los experimentos se observa que la adición de LiCl tiene efectos desfavorables en la estereoselectividad, pues disminuye en su presencia. Sin embargo, los rendimientos químicos mejoran considerablemente (Compare, por ejemplo, los experimentos 6 y 7 con 3; Tabla 3).

Por otro lado, se sabe que la hexametilfosforotriamida (HMPA)²² es un disolvente que cataliza las reacciones entre enolatos y electrófilos y frecuentemente modifica la regio y/o estereoselectividad en dichas reacciones. Bajo esta consideración, se estudió la alquilación de (S)-3-Li en presencia de HMPA, encontrándose que tanto el rendimiento químico como la diastereoselectividad mejoran considerablemente en presencia de HMPA (Compare los experimentos 2 con 1; así como 4 y 5 con 3, Tabla 3).

Tabla 3. Alquilación electrofílica de (S)-3, utilizando como base LDA o LHMDS, en presencia y ausencia de aditivos.^a

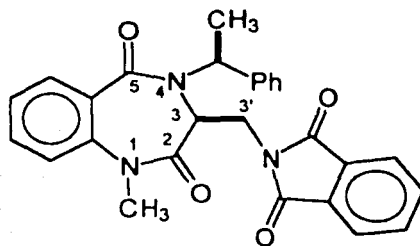


Experimento	Base	LiCl (eq.)	HMPA (eq.)	Proporción (<i>ul</i> : <i>l</i>) ^b	Rendimiento (%)
1	LDA	-	-	70:30	10%
2	LDA	-	2	82:18	42%
3	LHMDS	-	-	56:44	38%
4	LHMDS	-	2	73:27	48%
5	LHMDS	-	6	85:15	52%
6	LHMDS	3	-	39:61	61%
7	LHMDS	6	-	42:58	60%

a) Las reacciones se realizaron en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. b) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ^1H antes de purificar mediante cromatografía flash.

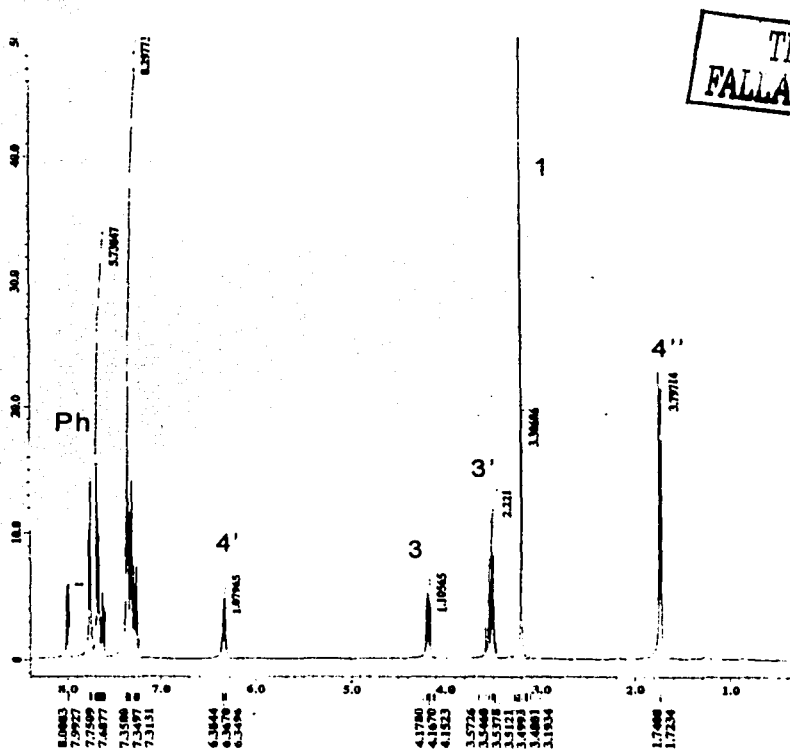
La separación de los diastereómeros se realizó mediante una cromatografía flash con hexano:acetato de etilo:cloruro de metileno (6:2:1). Posteriormente una cristalización con diclorometano:metanol 1:9 permitió obtener cristales del producto mayoritario (1*S*,3*R*)-**8**; es decir, *unlike*.

El análisis espectroscópico por RMN de ^1H de (S,S)-8 (Espectro 11), muestra en 1.73 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se asigna a los protones del metilo del fragmento del feniletilo; en 3.19 ppm una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones del *N*-metilo; entre 3.48 y 3.57 ppm una señal múltiple que integra para dos protones y que se asigna a los protones diastereotópicos del metileno en C-3'; en 6.36 ppm una señal cuádruple que integra para un protón y que corresponde al protón del carbono bencílico del fragmento feniletilo. A campos más bajos se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos: de 7.23 a 7.37 ppm una señal múltiple; a partir de 7.60 a 7.77 ppm otra señal múltiple; en 8.00 ppm una señal doble de dobles, dichas señales integran para trece protones y corresponden a protones aromáticos.



(S,S)-8

Espectro 11

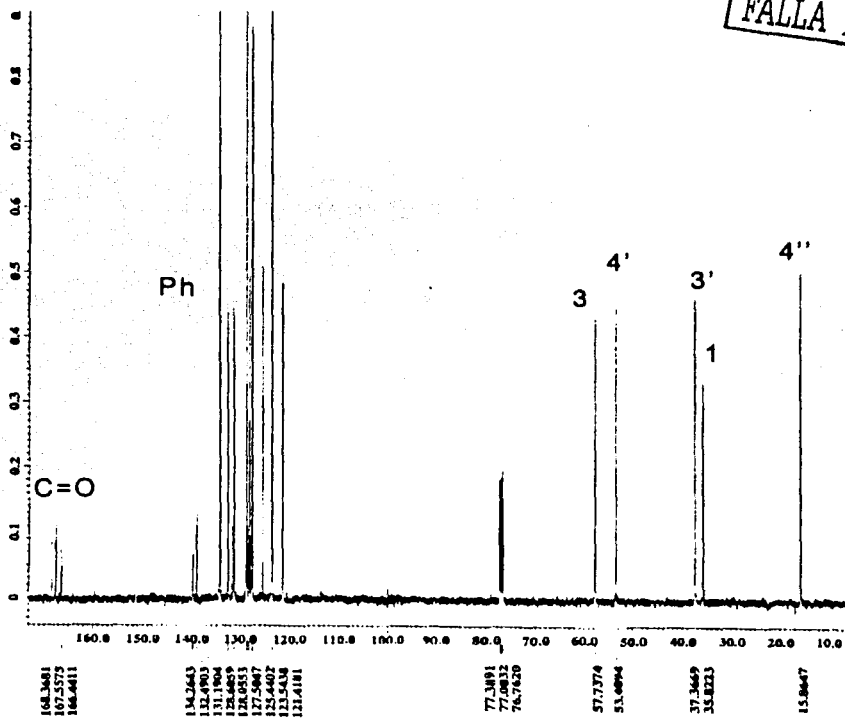


El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C de (S,S)-8 (Espectro 12), muestra cinco señales para los carbonos alifáticos, doce señales para los carbonos aromáticos y tres señales para los carbonilos. En 15.9 ppm una señal que se asigna al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 35.8 ppm una señal que pertenece al carbono del *N*-metilo; en 37.4 ppm una señal que se atribuye al carbono en C-3'; en 53.4 ppm una señal más la cual corresponde al

carbono bencílico del fragmento feniletilo; en 57.7 ppm una señal que corresponde al carbono en C-3. Entre 123.2 y 139.5 ppm aparecen las señales de los carbonos aromáticos y en 166.4, 167.5 y 169.4 ppm los carbonos que corresponden a los carbonilos.

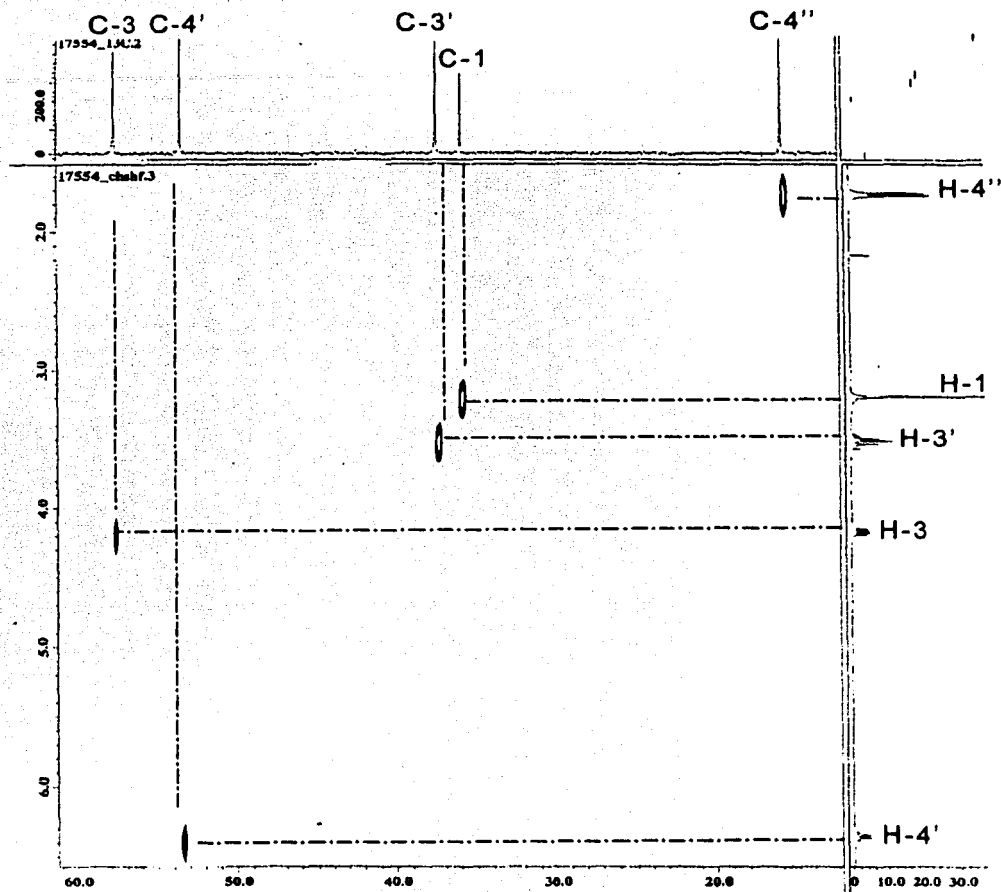
Espectro 12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La asignación inequívoca de estas señales fue confirmada por la técnica HETCOR (Espectro 13), en donde se observa en 1.74 ppm la señal de los protones del metilo del fragmento feniletilo que correlaciona con la señal de ^{13}C en 15.8 ppm, por lo que esta señal se asigna al carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 3.19 ppm la señal de los protones del *N*-metilo correlaciona con la señal de ^{13}C en 35.8 ppm, señal que corresponde al carbono del *N*-metilo; de 3.48 a 3.57 ppm la señal de los protones de H-3'a y H-3'b que correlaciona con la señal de ^{13}C en 37.3 ppm, por lo tanto esta señal corresponde al C-3'; en 6.36 ppm la señal del protón en C-4' correlaciona con la señal de ^{13}C en 53.4 ppm, y en consecuencia se atribuye al carbono bencílico del grupo feniletilo.

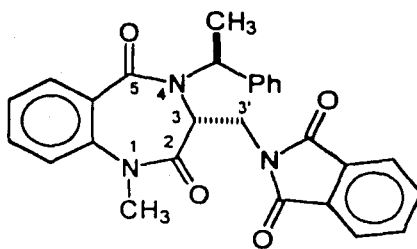
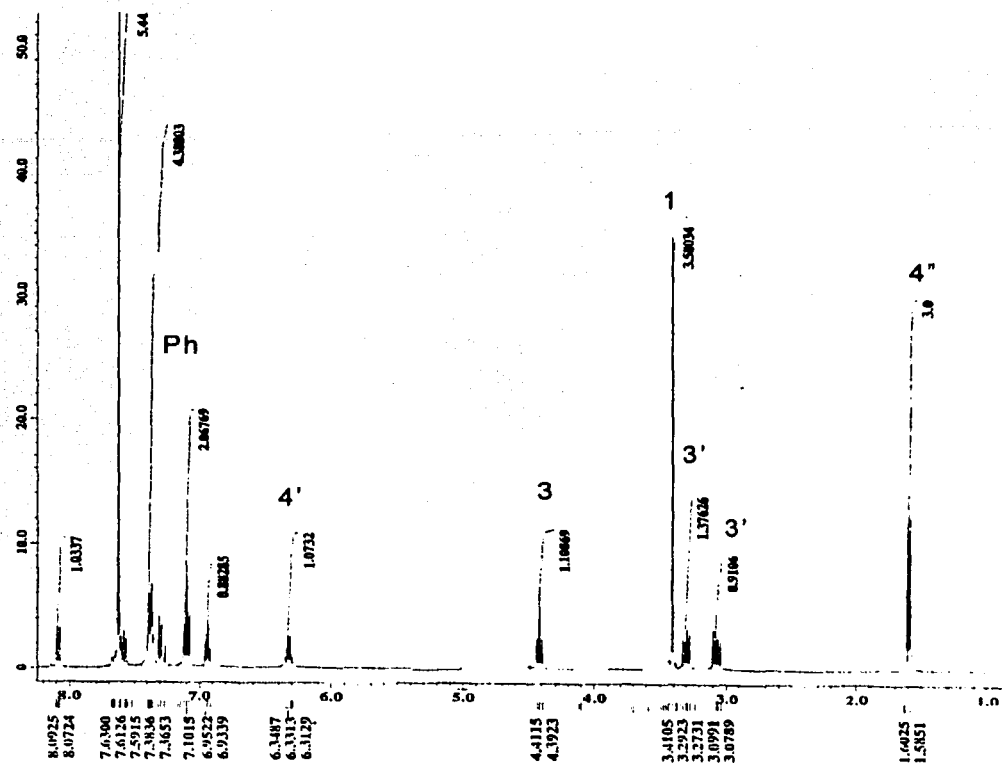
Espectro 13



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El análisis espectroscópico por RMN de ^1H de (S,R)-8 (Espectro 14) muestra en 1.60 ppm una señal doble que integra para tres protones y que se atribuye al metilo del fragmento feniletilo; en 3.05 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón que se asigna para uno de los protones diastereotópicos del metileno en C-3', en 3.28 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón que se atribuye a el otro protón diastereotópico del metileno en C-3'; en 3.41 ppm una señal simple que integra para tres protones y que corresponde a los protones del N-metilo; en 4.41 ppm una señal triple que integra para un protón y que se atribuye al protón en C-3; en 6.33 ppm una señal cuádruple que integra para un protón y que corresponde al protón del carbono bencílico del fragmento feniletilo. A campos más bajos se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos: en 6.93 ppm una señal triple que integra para un protón; en 7.10 una señal triple que integra para dos protones; en 7.31 ppm una señal doble que integra para un protón; de 7.36 a 7.40 ppm una señal múltiple que integra para tres protones; a partir de 7.54 a 7.68 ppm una señal múltiple que integra para cinco protones; en 8.08 ppm una señal doble de dobles que integra para un protón, dichas señales corresponden a los protones aromáticos.

Espectro 14



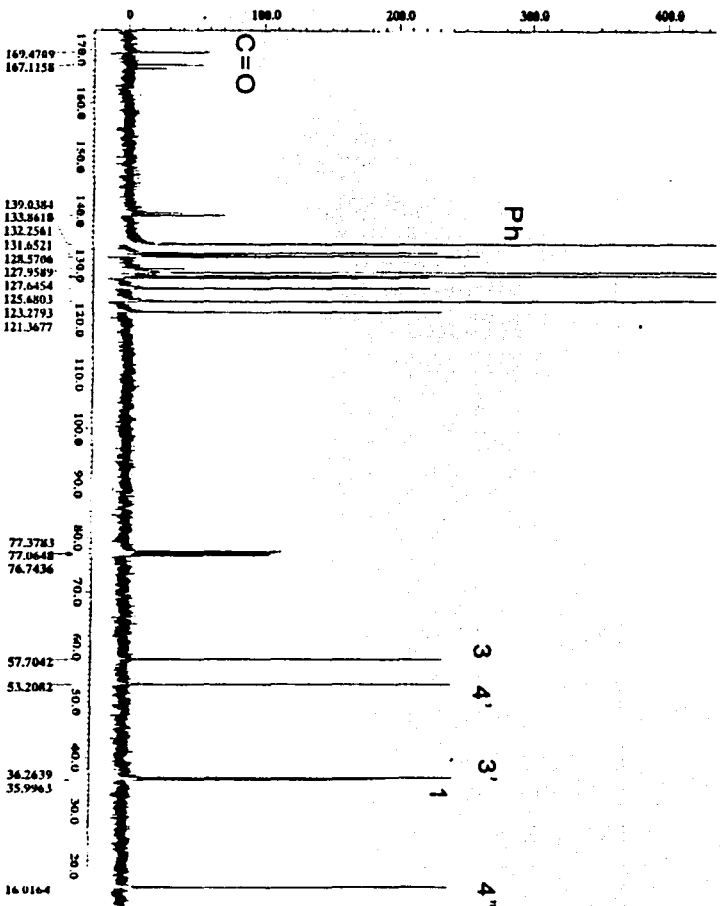
(S,R)-8

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C de (S,R)-8 (Espectro 15), muestra cinco señales para los carbonos alifáticos, doce señales para los carbonos aromáticos y tres señales para los carbonilos. En 16.0 ppm una señal que se asigna para el carbono del metilo del fragmento feniletilo; en 36.0 ppm una señal que pertenece al carbono el *N*-metilo; en 36.3 ppm otra señal que se atribuye al carbono en C-3'; en 53.2 ppm una señal más que corresponde al carbono bencílico del fragmento feniletilo; en 57.7 ppm una señal que se asigna para el carbono en C-3; Entre 123.2 y 139.5 ppm aparecen los carbonos aromáticos y entre 166.4 y 169.4 ppm se observan los carbonos correspondientes a los carbonilos.

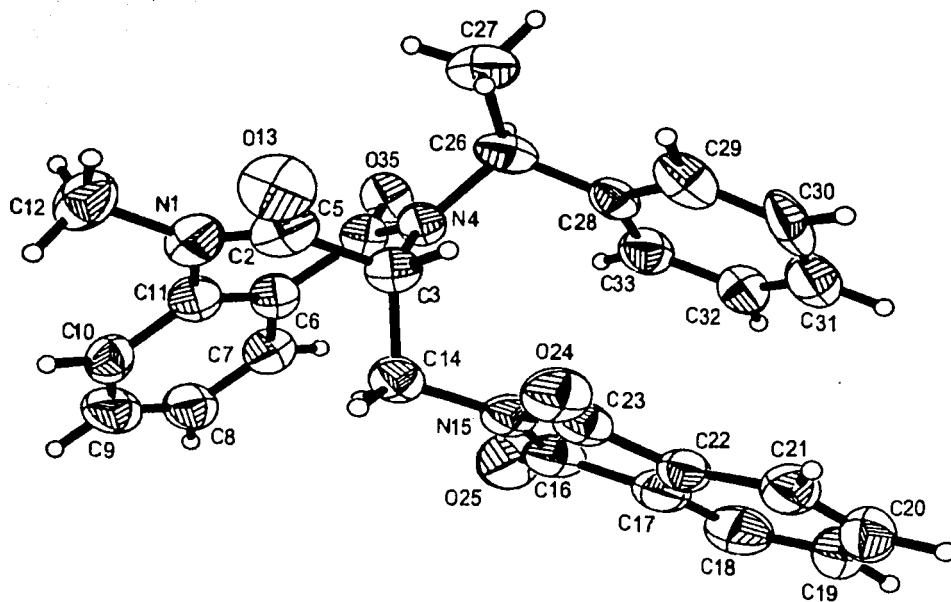
El producto mayoritario (S,R)-8 tuvo la configuración relativa *unlike* (S,R). La asignación de configuración se realizó a través de difracción de rayos-X, la cual se presenta en la figura 14. Las características estructurales sobresalientes de este compuesto son: (1) la conformación bote de tipo *P*, (2) la orientación del protón en C-4 que se encuentra coplanar al carbonilo en C-5, (3) el anillo aromático de la ftalimida que se encuentra orientado hacia el anillo del fragmento feniletilo, estabilizado por una interacción de tipo π - π ²³.

Espectro 15



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 14



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

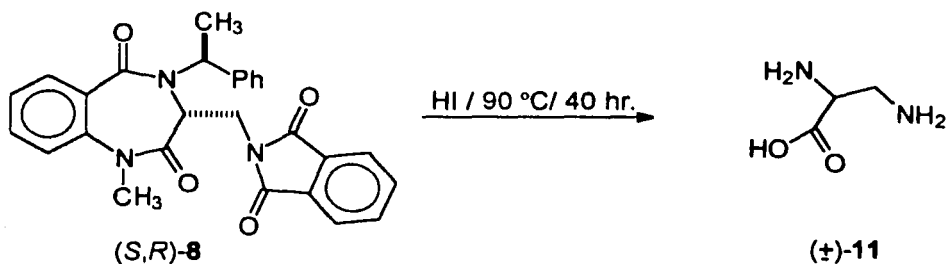
Conformación y estructura de rayos-X de (3R)-ftalimidometil-1-metil-4-[(S)-α-feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-8.

PARTE V

Hidrólisis ácida de (3*R*)-ftalimidometil-1-metil-4-[(*S*)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (*S,R*)-8.

La etapa final y la más crítica para la obtención del α,β -diamino ácido (*R*)-11 es la hidrólisis de la benzodiazepindiona alquilada (*S,R*)-8. Para lograr este objetivo, se trató (*S,R*)-8 con HI al 57% a 90 °C durante 48 horas, desafortunadamente el diamino ácido deseado se obtuvo como una mezcla racémica, (Esquema 16).

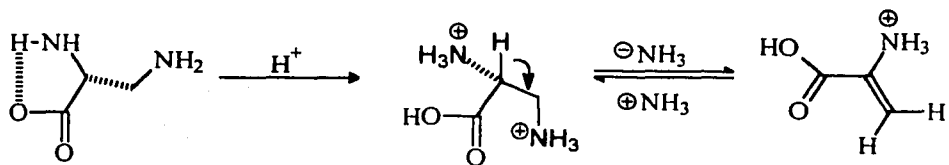
Esquema 16



Rapoport y colaboradores²⁴ presentan un estudio comparativo de amino ácidos análogos a la cisteína; en el cual sugieren que el mecanismo de racemización involucra un enol ácido que es estabilizado por el efecto inductivo de un β heteroátomo parcial o totalmente cargado, (Esquema 17)

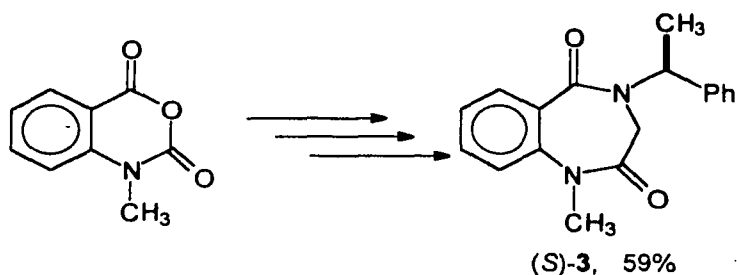
En el caso del ácido 2,3-diaminopropiónico, la racemización puede ser inducida a través de protonación. En ambos casos la racemización ocurre en condiciones ácidas (HCl, 6 N, 20 hrs a reflujo).

Esquema 17

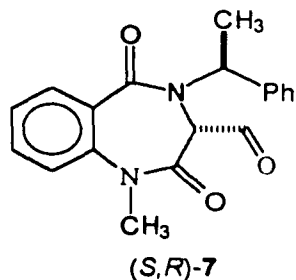
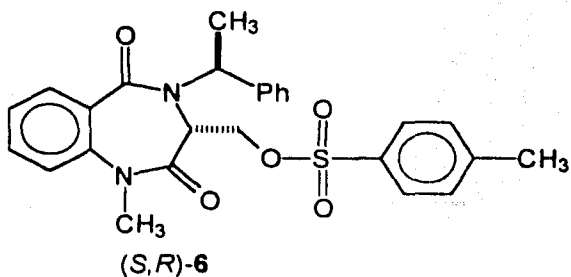
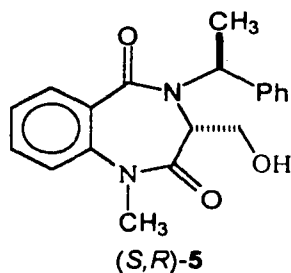
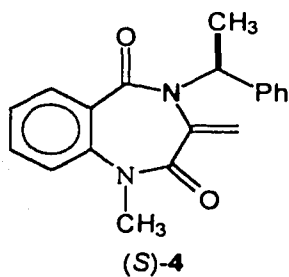


Conclusiones

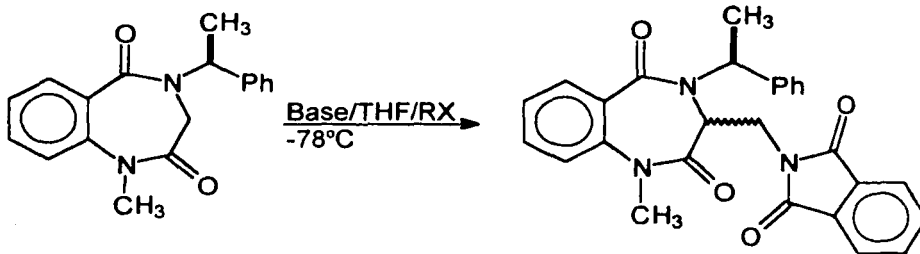
1. Se logró sintetizar la benzodiazepindiona quiral (*S*)-3.



2. Se pudo identificar los compuestos (*S*)-4 y (*S,R*)-5 obtenidos durante la condensación de (*S*)-3 con paraformaldehído como electrófilo. Además, se pudieron caracterizar los compuestos (*S,R*)-6 y (*S,R*)-7.



3. Se logró encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo la alquilación de la benzodiazepindiona (S)-3 con N-(bromometil)ftalimida, observándose una relación diastereomérica (S,R)-8 y (S,S)-8 de 85:15. Además, se logró separar dichos diastereómeros (S,R)-8 y (S,S)-8.



(S)-3

ul:l = (S,R)-8:(S,S)-8 = 85:15

4. Se realizaron los estudios de la influencia de aditivos como LiCl o HMPA, obteniéndose mejores rendimientos y mejor diastereoselectividad cuando se utiliza 6 equivalentes de HMPA y como base LHMDs.
5. Se determinó la configuración de los diastereómeros alquilados mayoritarios mediante difracción de rayos-X.

PARTE EXPERIMENTAL

Información general

El material de vidrio, barras de agitación, cánulas, etc., utilizado en reacciones bajo condiciones anhidras, fue secado en la estufa a 120 °C durante aproximadamente 12 horas antes de su uso.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, empleando como fase estacionaria gel sílice y como reveladores radiación de luz ultravioleta, vapores de yodo y ninhidrina.

Los disolventes usados para las reacciones fueron grado analítico y se secaron como a continuación se indica: el cloruro de metileno para reacciones fue secado con pentóxido de fósforo, a reflujo por 2 horas y destilado antes de usar; el THF se destiló sobre hidróxido de sodio, posteriormente se secó con sodio y benzofenona como indicador, agitándose a reflujo hasta la aparición de un color púrpura intenso, después de lo cual se destiló el disolvente necesario para la reacción.

El HMPA se secó con hidruro de calcio y se destiló a presión reducida. La diisopropilamina empleada en las reacciones de alquilación se agitó por 15 minutos en NaOH, se destiló y recibió en un recipiente seco.

El *n*-BuLi utilizado en reacciones de alquilación se tituló previamente mediante la técnica descrita por Juaristi²⁵ y colaboradores.

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna flash (malla 400), mediante el uso de destilaciones y cristalizaciones. Para la realización de cromatografías el disolvente utilizado fue grado técnico.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal, utilizando tubos capilares abiertos (sin corregir).

Los espectros de RMN ¹H, ¹³C, así como los espectro de dos dimensiones se obtuvieron en espectrómetros JEOL-GSX-270 (270 MHz), BRUKER-ADVANCE DPX-300 (300 MHz) y JEOL ECLIPSE-400 (400 MHz). Las determinaciones se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl₃) o agua deuterada (D₂O) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los desplazamientos químicos se reportaron en la escala δ (ppm) a campos bajos con respecto al TMS.

Para indicar la multiplicidad de las señales en ¹H, se utilizaron las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas. En los casos en los que no se pudo determinar la multiplicidad de una señal se reporta el intervalo de desplazamiento químico en el que aparecen.

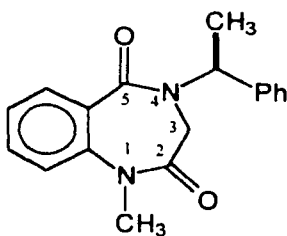
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PERKIN-ELMER Modelo 241, utilizando una celda de 0.1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (28 °C). Las rotaciones específicas se informan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de la muestra en g/ml.

Los análisis elementales se determinaron en los laboratorios de Galbraith Laboratories, Inc., U.S.A.

Los espectros de masas se registraron en un Hewlett Packard HP-5986 por impacto electrónico a 15 y 20 ev.

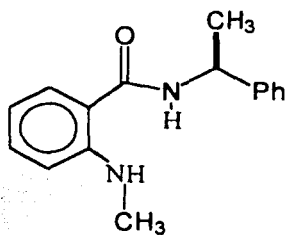
Los análisis cristalográficos de rayos-X se realizaron en el departamento de química del CINVESTAV-IPN, empleando un difractor CAD4 de Enraf Nonius.

La numeración de los átomos del ciclo de la benzodiazepindiona es la que aquí se presenta:



Síntesis de 2-(metilamino)-*N*-[(*S*)- α -feniletil]benzamida, (*S*)-1.

En un matraz balón de 25 mL provisto de agitación, se colocó 0.5 g (2.82 mmol) de anhídrido *N*-metilisatóico en 5.0 mL de acetato de etilo y se adicionaron gota a gota 0.40 mL (3.20 mmol) de (*S*)- α -feniletiamina. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C hasta que la reacción se completó (3 horas), lo cual fue verificado por cromatografía en capa fina (ccf), eluyente hexano-acetato de etilo. El

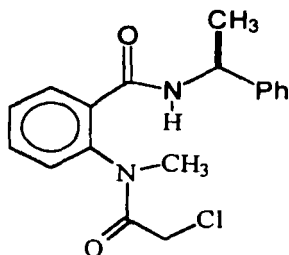


crudo de la reacción se concentró a presión reducida, y se recristalizó en éter-hexano-acetato de etilo (30:55:15) para dar 0.66 g (92 % de rendimiento) de la benzamida (*S*)-1, p.f = 110-111 °C. $[\alpha]_D^{25} = -144.0$ (c = 10, CHCl₃), reportado¹³ p.f = 110-111 °C. $[\alpha]_D^{25} = -144.0$ (c = 10, CHCl₃).

Síntesis de 2-[-*N*-(cloroacetil)metilamino]-*N*-[(*S*)- α -feniletil] benzamida, (*S*)-2.

En un matraz balón de 100 mL se colocó 3.60 g (14.16 mmol) de (*S*)-1, 1.80 mL de trietilamina y 30 mL de CH₂Cl₂. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota 1.50 mL (18.40 mmol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla de reacción se agitó a

0 °C por 1.5 horas y una hora adicional a temperatura ambiente; se concentró a sequedad, el crudo de reacción se lavó con una solución



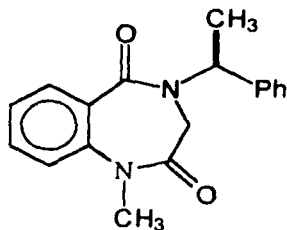
al 15 % de K_2CO_3 (3 x 20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). La fase orgánica se concentró para dar 4.2 g (90% de rendimiento) del producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna con soporte de sílica gel, usando como eluyente un sistema

hexano:acetato de etilo (90:10). Obteniéndose 4.1 g (88 % de rendimiento) de (S)-2 puro, p.f. = 92-93 °C $[\alpha]_D^{25} = + 34.0$ (c = 10, $CHCl_3$), reportado¹³ p.f. = 91-93 °C $[\alpha]_D^{25} = + 34.0$ (c = 10, $CHCl_3$).

Síntesis de 1-metil-4-N-[(S)- α -feniletíl]1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S)-3.

En un matraz balón de tres bocas y provisto de agitación magnética se colocaron 3.6 g (10.90 mmol) de (S)-2 se disolvieron en 40 mL de metanol seco bajo atmósfera de nitrógeno, se agitó y se le adicionaron 150 mL (12.1 mmol) de MeONa 0.1 M. La mezcla de reacción se dejó bajo reflujo por 3 horas, posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con solución salina y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 mL), las fracciones orgánicas se concentraron, el crudo se cristalizó de éter etílico para dar 2.6 g (73

%, de rendimiento) del sólido cristalino (S)-3, p.f. = 150-151 °C, $[\alpha]_D^{25} = +22.0$ (c = 6, CH₃OH), reportado¹³ p.f. = 150-151 °C, $[\alpha]_D^{25} = +22.0$ (c = 6, CH₃OH). ¹H RMN (270 MHz; 70 °C; DMSO-d₆) δ



1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.31 (b, 3H), 3.45 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.96 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H). ¹³C RMN (67.8 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 16.4, 34.6, 46.2, 46.2, 46.3, 52.3, 52.3, 52.4, 120.7, 125.4, 125.6, 125.6, 127.2,

128.5, 128.8, 130.8, 132.0, 139.7, 140.9, 167.0, 169.2, 169.8.

Síntesis de 1-metil-3-metiliden-4-[(S)-α-feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona (S)-4 y de (3R)-hidroximetil-1-metil-4-[(S)-α-feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-5.

En un matraz balón de 50 mL provisto de agitación magnética, sellado con tapón de hule y purgado con nitrógeno, se colocó una solución de (*i*-Pr)₂NH (0.18 g, 1.83 mmol) en 15 mL de THF seco, se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo/sal, a esta solución se adicionó gota a gota 0.9 mL (1.70 mmol) de *n*-BuLi 1.9 M. La solución se agitó durante 40 minutos, y entonces se bajó la temperatura a - 78 °C con un baño de hielo seco/acetona, antes de adicionar vía cánula 0.50 g (1.7 mmol) de (S)-3 en 10 mL de THF seco. La solución se agitó durante 40 minutos más para favorecer la formación del enolato.

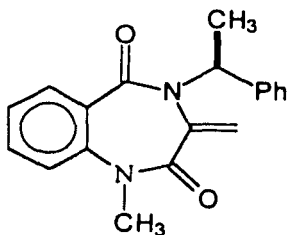
transcurrido este tiempo se adicionó vía cánula una suspensión de 0.14 g (5 mmol) de paraformaldehído en 10 mL de THF, observándose una coloración negra.

La reacción se dejó agitando 3 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se elevó la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Después de 8 horas se bajó la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó 0.5 mL de metanol enseguida se dejó subir la temperatura a $24\text{ }^{\circ}\text{C}$. El crudo de reacción se trató con una solución de salmuera y se extrajo con cuatro porciones de 20 mL de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos fueron mezclados, secados con Na_2SO_4 anhidro y concentrados a presión reducida. La purificación y separación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna con soporte de sílica gel, usando como eluyente un sistema hexano:acetato de etilo (70:30). Los productos se obtuvieron con un rendimiento de 23% (0.240 g) del compuesto (S)-4 y 55% de rendimiento para el diastereómero (S,R)-5.

1-Metil-3-metiliden-4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-

diona, (S)-4. p.f. = $87-88\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +75.1$ (c = 35, CHCl_3). ^1H RMN

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.67 (d, $J = 7.1$ Hz; 3H), 3.40 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.30 (c, $J = 7.1$ Hz; 1H), 7.04-7.90 (m, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 16.2, 35.0, 54.2, 119.7, 120.3, 125.4.

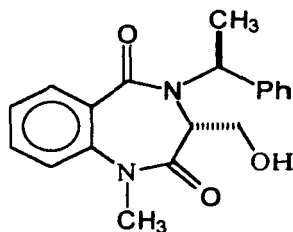


127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 130.8, 131.8, 138.3, 140.1, 141.3, 166.0, 169.4.

Masas (M^+) = 306, 265, 248, 215, 188, 145, 134, 105, 79, 28.

(3R)-Hidroximetil-1-metil-4-[(S)- α -feniletil]-1,4-benzo-

diazepin-2,5-diona, (S,R)-5. p.f. = 195-196 °C, $[\alpha]_D^{25} = + 111.2$ (c =



9.5, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.88 (s, 1H), 2.71 (dd, $J = 6.8$ y 11.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 9.3$ y 11.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.15 (dd, $J = 6.9$ y 9.2 Hz, 1H), 6.27 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.15-7.44 (m,

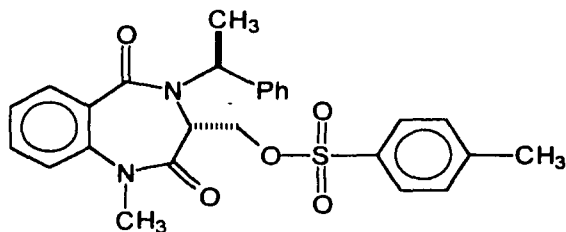
9H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.0, 36.3, 53.4, 60.8, 61.5, 121.4, 126.11, 128.36, 128.65, 129.17, 129.68, 131.36, 132.7, 139.7, 139.9, 166.4, 170.5.

Síntesis de 1-metil-(3R)-tosilmetil-4-[(S)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-6.

En un matraz balón provisto de agitación magnética, se colocaron a 0 °C 0.43 g (1.40 mmol) de (S,R)-5 y 0.32 g (1.7 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 10 mL de CH₂Cl₂, enseguida se adicionó gota a gota 0.196 mL (0.142 g 1.4 mmol) de trietilamina, la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina y se

continuó agitando por espacio de 13 horas a la misma temperatura. Finalizada la reacción se lavó con una solución de salmuera y se extrajo con cuatro porciones de 20 mL de CH₂Cl₂. Los extractos

orgánicos fueron mezclados y secados con Na₂SO₄ anhidro y concentrados a presión reducida, para obtener 0.59 g (90 % de rendimiento) del compuesto



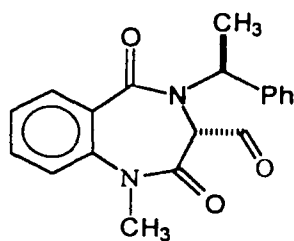
(*S,R*)-6. p.f. = 135–136 °C, $[\alpha]_D^{25} = + 66.3$ (c = 25, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 6.1 y 10.5 Hz, 1H), 3.28 a 3.40 (m, 4H), 4.24 (dd, *J* = 6.1 y 10.1 Hz, 1H), 6.21 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.00-7.82 (m, 13H). ¹³C RMN (CDCl₃, 67.9 MHz) δ 15.6, 21.7, 36.0 53.4, 57.5, 65.1, 121.3, 127.8, 127.9, 128.3, 128.7, 129.8, 131.0, 131.9, 132.6, 138.7, 139.0, 145.0, 165.9, 167.4.

Masas (M⁺) = 478, 359, 323, 265, 237, 188, 160, 105, 55.

Síntesis de (3*R*)-carbaldehído-1-metil-4-[(*S*)-α-feniletíl]-1,4-benzo-diazepin-2,5-diona, (*S,R*)-7.

En un matraz balón. provisto de agitación magnética, se pusieron bajo atmósfera de nitrógeno a -60 °C 0.146 mL de cloruro

de oxalilo (1.67 mmol, 0.213 g) en 2.6 mL de CH₂Cl₂; enseguida se adicionó gota a gota durante 5 minutos 0.26 mL de DMSO (3.66 mmol. A continuación se adicionó gota a gota por espacio de 5 minutos 0.491 g de (S,R)-5 disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ y se dejó agitando , 0.286 g en 0.74 mL CH₂Cl₂) y se dejó agitando por espacio de 10 minutos por espacio de 15 minutos; transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota por espacio de 5 minutos 1.06 mL de trietilamina (7.62 mmol, 0.77 g). Finalizada la adición se retiró del baño de -60 °C y se adicionó 1.83 mL de H₂O. Posteriormente la reacción se trató con una solución de salmuera y se extrajo con cuatro porciones de 15 mL de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron mezclados, secados con Na₂SO₄ anhidro y concentrados a presión reducida. La purificación final se llevó a cabo por cromatografía en columna con soporte de sílica gel, usando como eluyente un sistema hexano:acetato de etilo (70:30) para obtener 90% de rendimiento del compuesto (S,R)-7. $[\alpha]_D^{25} = -52.0$ (c = 12, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃,



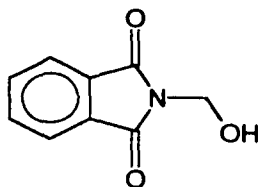
270 MHz) δ 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 6.31 (c, J = 6.9 Hz, 1H), de 7.24 a 7.92 (m, 9H), 8.4 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.1, 35.2, 53.0, 66.3, 121.2, 126.3, 127.7, 128.5, 129.1, 131.9, 133.4,

138.5, 140.3, 166.1, 168.3, 191.0.

Masas (M⁺)= 322, 293, 252, 237, 189, 161, 133, 105, 57, 43

Síntesis de *N*-(hidroximetil)ftalimida, 9.

En un matraz balón provisto de agitación magnética y refrigerante se colocaron a reflujo por espacio de 4 horas 0.25 g de ftalimida (1.694 mmol), 0.23 mL de formaldehído (1.69 mmol, al 37%

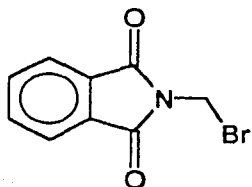


en agua) y 5 mL de H₂O. A continuación se dejó enfriar la reacción y los cristales formados se filtraron, en seguida se secaron a 90 °C para obtener 0.225 g de 9 (75 % de rendimiento) con

p.f. = 139-144 °C, reportado²⁰ 140-145 °C.

Síntesis de bromuro de metilftalimida, 10.

En un matraz balón de 50 mL con tres bocas; equipado con una barra de agitación magnética, embudo de adición y termómetro; se colocó 1.0 g de compuesto 9 y se adicionó gota a



gota a gota una mezcla de 1.91 mL (0.01694 mmol, 1.35 g) de HBr al 60 % y 0.564 mL (0.0105 mmol, 1.03 g) de H₂SO₄; posteriormente se calentó entre 50 y 60

°C por 2 horas hasta que la reacción fue completa (monitoreo por cromatografía en capa fina) finalizada la reacción se trató con una solución de salmuera y se extrajo con cuatro porciones de 15 mL de acetato de etilo. Finalmente se lavó con una solución de NH₄OH los extractos orgánicos fueron mezclados y secados con Na₂SO₄ anhidro

y concentrados a presión reducida para obtener 90 % de rendimiento del compuesto **10**, con p.f. = 154-155 °C, reportado²⁰ p.f. = 153-155 °C.

Reacción de alquilación de (S)-3 utilizando como electrófilo N-(bromometil)ftalimida.

En un matraz balón de 50 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó 0.264 g (0.89 mmol), de (S)-3 en 10 mL de THF, la solución se enfrió a -78 °C y se adicionó gota a gota 0.29 mL (1.079 mmol) de hexametildisililamido de litio (LHMDS, 1M, THF). La solución se agitó a -78 °C por una hora y se adicionó lentamente 0.93 mL (5.39 mmol) HMPA y en seguida con la ayuda de una cánula se adicionó 0.216 g (0.9 mmol, en 10 mL de THF) del agente alquilante **10** y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C hasta que la reacción fue completa (monitoreo por cromatografía en capa fina). Finalizada la reacción, se adicionó 0.5 mL de metanol y se dejó que llegara a temperatura ambiente. A continuación se trató con una solución de salmuera y se extrajo con cuatro porciones de 15 mL de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron mezclados, secados con Na₂SO₄ anhidro y concentrados a presión reducida. La purificación de estos compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna como soporte de sílica gel, usando como eluyente un sistema hexano acetato de etilo:cloruro de metileno

(40:20:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 52 % (0.2096 g) y una relación diastereomérica de 85:15. Posteriormente la separación de los diastereómeros se realizó por cristalización en cloruro de metileno:metanol (10:90) en donde el diastereómero mayoritario cristaliza en forma ortorrómbica y el diastereómero minoritario cristaliza en forma de agujas.

(3S)-Ftalimidometil-1-metil-4-[(S)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,S)-8.

p.f. = 238-239 °C, $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ (c = 11,

CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ

1.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H),

3.48-3.57 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 5.8 y

10.2 Hz, 1H), 6.36 (c, J = 7.3 Hz, 1H),

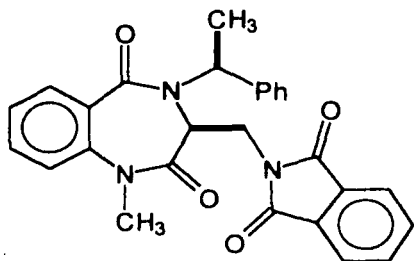
6.88- 8.06 (m, 13H). ¹³C RMN (CDCl₃,

100 MHz) δ 15.8, 35.8, 37.3, 53.4,

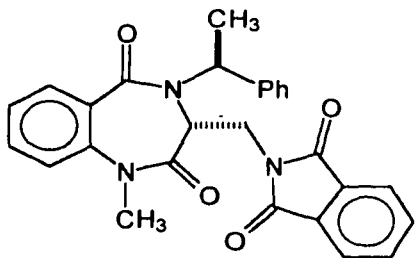
57.7, 121.4, 123.5, 125.4, 127.5, 128.0, 128.6, 131.1, 131.6, 132.4,

132.4, 134.2, 139.7, 139.0, 166.4, 167.5, 168.3.

Masas (M⁺) = 453, 438, 348, 334, 292, 237, 189, 160, 105, 50.



**(3R)-Ftalimidometil-1-metil--4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodia-
zepin-2,5-diona, (S,R)-8.** p.f. = 202–203 °C, $[\alpha]_D^{25} = +102.8$ (c = 12,



CHCl₃). ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.05 (dd, J = 8.1 Hz y 13.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 7.6 y 13.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (c, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90–8.09 (m, 13H). ¹³C (100 MHz,

CDCl₃) δ 16.1, 35.9, 36.2, 53.2, 57.7, 121.7, 123.6, 125.6, 127.6, 127.9, 128.5, 129.3, 131.6, 132.2, 133.8, 139.0, 139.5, 166.4, 167.1

Masas (M⁺) = 453, 334, 294, 263, 235, 175, 133, 105, 60.

Análisis elemental para C₂₇H₁₉O₄N₃.

Calculado: %C = 71.52, %H = 5.07

Experimental: %C = 71.48, %H = 5.22

Reacción de hidrólisis de (3R)-ftalimidometil-1-metil-4-[(S)- α -feniletíl]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-8 para la obtención del ácido 2,3-diamino propiónico.

En una ampollita de vidrio con llave se colocaron 0.5 g (1.103 mmol) del sustrato (S,R)-8 y 5 mL de HI al 56 %. La ampollita se cerró y se sometió a hidrólisis a una temperatura de 90 °C; la reacción sé monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando como

eluyente hexano:acetato de etilo (7:3); después de 1 hora se observó la desaparición de la materia prima. Se continuó el monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una solución de MeOH:NH₄OH:isopropanol (1:1:2) y como revelador ninhidrina; después de 42 horas la hidrólisis fue completa. El crudo de reacción se extrajo con agua destilada y se le hicieron lavados con acetato de etilo hasta eliminar la coloración roja causada por el HI. La fase acuosa se concentró a presión reducida, obteniéndose un producto sólido que se hizo pasar a través de una columna utilizando como fase sólida gel de sílice en una relación de 1 g por cada 10 mg de diamino ácido y como eluyente MeOH:NH₄OH:isopropanol (1:1:2). Las fracciones se concentraron a sequedad obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento del 79 % (0.091 g, 0.87 mmol). p.f. = 236-237 °C reportado⁴ p.f. = 234-235 °C.

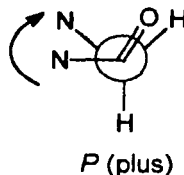
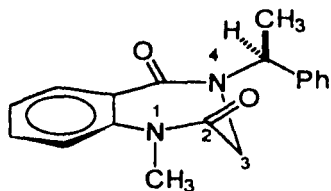
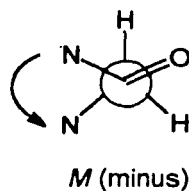
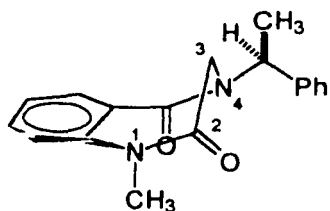
RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 2.99 (dd, *J* = 6.6 y 13.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 5.8 y 13.56 Hz, 1H), 3.5 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ 42.2, 54.2, 176.9.

REFERENCIAS

1. a) Wang, M.; Gould, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5176. b) Nomoto, S.; Teshima, T.; Wakamiya, T.; Shiba, T. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 921.
2. a) Ohno, M.; Kobayashi, S.; Otsuka, M.; Narita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6630. b) Otsuka, M.; Kittaka, A.; Limor, T.; Yamashita, K. S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 509.
3. a) Van der Steen, F. H.; Koten, G. V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503. b) Loewe, M. F.; Cvetovich, R. J.; Hazen, G. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2299. c) Murayama, T.; Kobayashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3703.
4. Cardillo, G.; Orena, M.; Penna, M. S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2263.
5. Jones, R. C. F.; Crockett, A. K.; Rees, D. C.; Gilbert, I. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1661.
6. Rossi, F. M.; Powers, E. T.; Yoon, R.; Rosenberg, L.; Meinwald, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10279.
7. Rapoport, H.; Dunn, P. J.; Häner, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5017.

8. a) Gande, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. b) Gilbert, I. H.; Rees, D. C.; Crockett, A. K.; Jones, R. C. F. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6315.
9. McDowell, R. S. S.; Blackburn, B. K.; Lee, A.; Gadek, T. R.; McGee, L. R.; Rawson, T.; Reynolds, M.; Robarge, K. D.; Somers, T.C.; Venuti, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5077.
10. a) Confalone, P. N.; Huie, E. M.; Cole, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 482. b) Peña, M. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5417.
11. Berkow, M. D.; Fletcher, A. J. M. B. *El Manual MERC de Diagnostico y Terapéutica*, **1994**, 9ª Edición, Editorial Mosby/ Doyma Libros, Barcelona España.
12. Decorte, E.; Toso, R.; Segal, A.; Sunjic, V.; Ruzic-Toroz, Z.; Kojic-Prodic, B.; Bresciani-Pahor, N.; Nardin, G.; Randaccio, L. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 1145.
13. Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Ramírez-Quiros. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2914.
14. Morrison, J.D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*. American Chemical Society: Washington, **1976**, 135.
15. Juaristi, E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, 1a. Edición, CINVESTAV, México, **1989**.

16. Para una definición de los descriptores *P* y *M* ver la referencia 15, capítulo 3. La convención usada para definir los descriptores *P* y *M* en las benzodiazepinonas consiste en definir el signo del ángulo dihedral [del latín Plus (*P*) más, o Minus (*M*), menos] formado por los átomos N(1)-C(2)-C(3)-C(4): Konawa, G; Sanatzke, T.; Aledic-Kolbah, F.; Kajfez, S.; Rendis; Sunjic, V. *Biochem. Pharmacol*, **1979**, *28*, 3109.



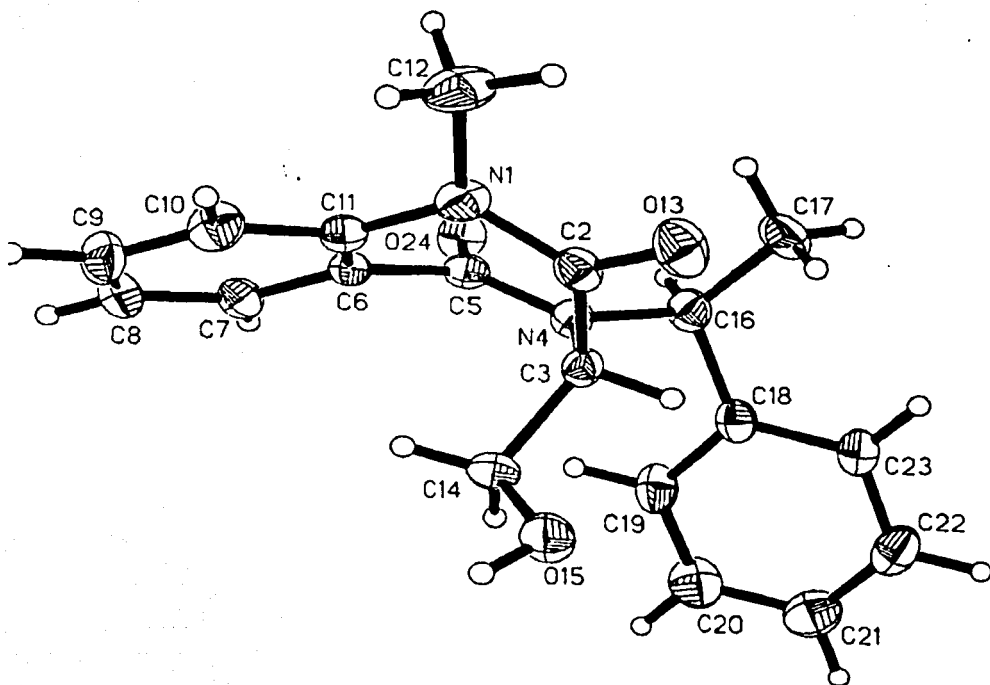
17. Grutzner, J. B.; Wen, J.Q. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4220.
18. La geometría de los compuestos (*S*)-4 y (*S,R*)-6 se hizo en PCMODEL para windows versión 6.0, serena software.

19. a) Kanji, O.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. b) Smith, A. B.; Leenay, Y. L. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 49. c) Fuchs, P. L.; Gavindan, S. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2593.
20. Pucher, G. W.; Johnson, T. B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 817.
21. a) Seebach, D.; Beck, A.; Studer, A. *Modern Synthetic Methods*, **1995**, *7*, 1. b) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T. Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271.
22. a) Normat, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 791. b) Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *64*, 385.
23. Oki, M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 351.
24. Jacobson, S. J.; Willson, G.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1074.
25. Juaristi, E.; Martínez, A.; García, A.; Cruz, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603.

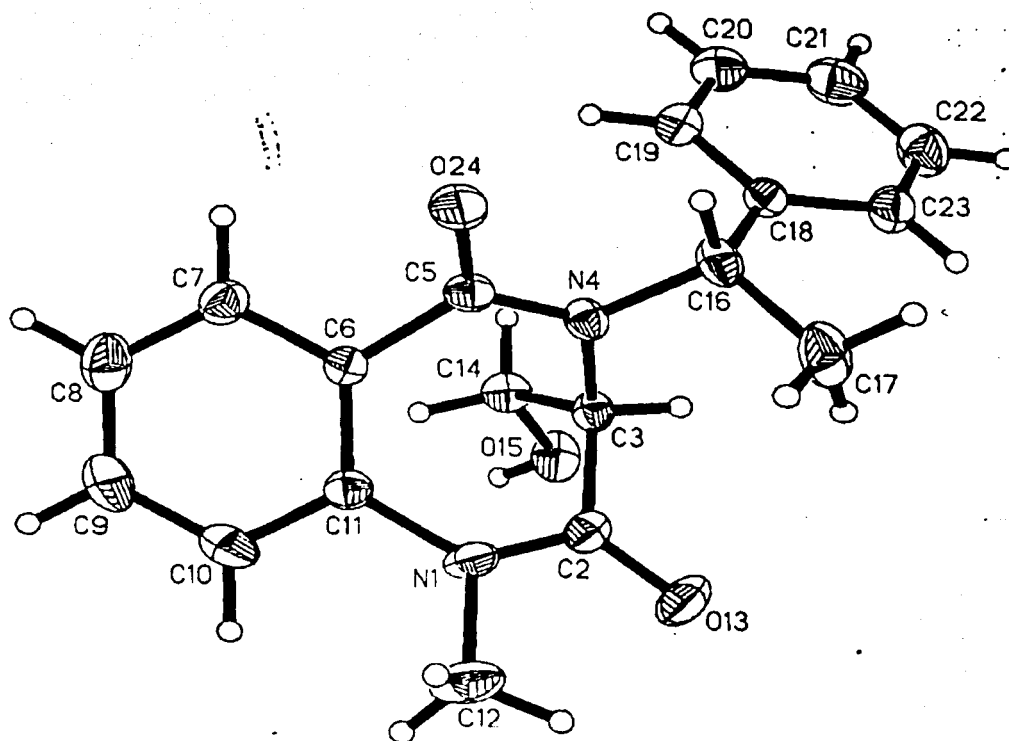
APÉNDICE

Rayos-X

RAYOS-X DE (3R)-HIDROXIMETIL-1-METIL-4-[(S)- α -FENILETIL]-
1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-DIONA, (S,R)-5.

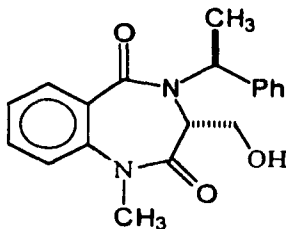


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Datos cristalográficos del estudio estructural por difracción de rayos-X de (3R)-hidroximetil-1-metil-4-[(S)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (S,R)-5.



Datos del cristal

Formula	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
P.M.	324.37
Tamaño del cristal	0.168x0.308x0.728 mm
Sistema del cristalino	Ortorombico
Grupo espacial	P 21 21 21
Parámetros de la celda	
a (Å) =	7.7503(9)
b (Å) =	14.0976(9)
c (Å) =	15.6493(13)
α (°) =	90.000(6)
β (°) =	90.000(8)
γ (°) =	90.000(7)
Z	4
P(calc) Mg/m ³	1.260
F(000)	688

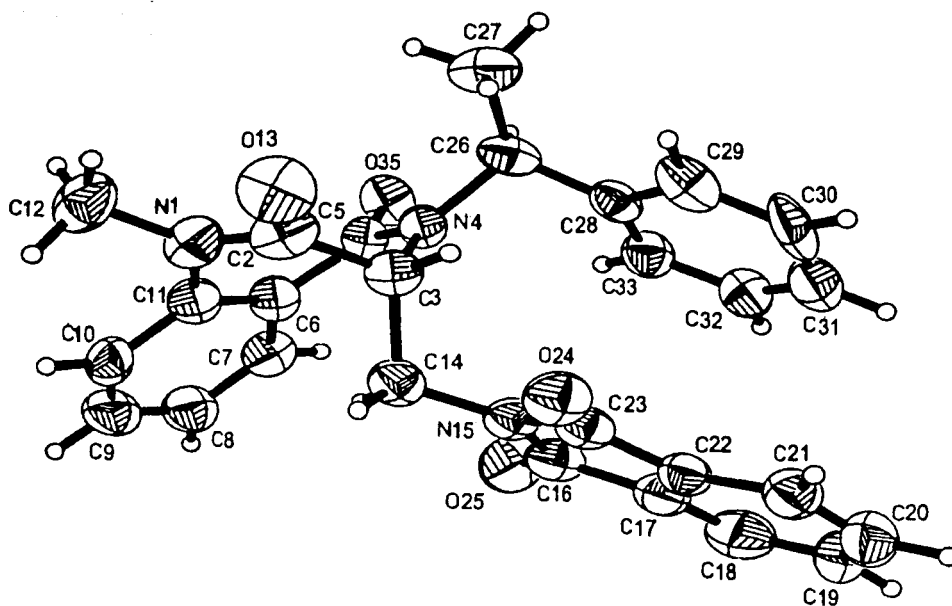
Colección de datos

Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
Tipo de barrido	$\omega/2 \theta$
Temperatura de medición	Temperatura ambiente [293(2)]K
Rango de 2θ	5.20 a 53.92°
Octantes colectados	$-9 \leq h \leq 9 \quad 0 \leq K \leq 18 \quad 0 \leq l \leq 20$
Reflecciones colectadas	3976
Reflecciones independientes	3708 ($R_{\text{int}} = 0.347$)
Reflecciones observadas	2472 ($F > 4\sigma(F)$)

Refinamiento

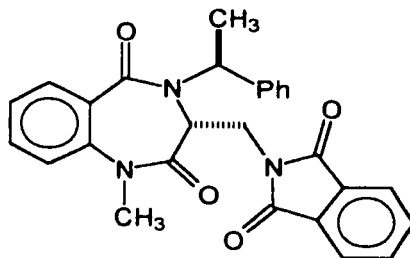
Scan (ω)	0.7°
R índice final [$F > 4\sigma(F)$]	$R1 = 0.0468, wR2 = 0.1257$
R índice (todo los datos)	$R1 = 0.0885, wR2 = 0.1471$
w^{-1}	$\sigma^2 F_o^2 + (P)^2 + P$
P	$(F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Programa usado	SHELXS-97 (Sheldrick 1990)
Datos: parámetros: radio	16.9 : 1 (11.3 : 1 [$F > 4\sigma(F)$])
Datos: restricciones: parámetros	3708/0/219
Goodness of fit on F^2	0987
Max. min. Δ/σ	1.306 0.006
Δe max. ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.195
Δe min. ($e\text{\AA}^{-3}$)	-0.244

RAYOS-X DE (3R)-FTALIMIDOMETIL-1-METIL-4-[(S)- α -FENILETIL]-
1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-DIONA, (S,R)-8.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Datos cristalográficos del estudio estructural por difracción de rayos-X de (3*R*)-ftalimidometil-1-metil-4-[(*S*)- α -feniletil]-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, (*S*,*R*)-8.



Datos del cristal

Formula	$C_{27}H_{23}N_3O_4$
P.M.	453.48
Tamaño del cristal	0.980 x 0.476 x 0.420 mm
Sistema del cristalino	Ortorombico
Grupo espacial	P 21 21 21
Parámetros de la celda	
a (Å) =	8.169(4)
b (Å) =	13.072(9)
c (Å) =	24.072(5)
α (°) =	90.000(3)
β (°) =	90.000(4)
γ (°) =	90.000(5)
Z	4
P(calc) Mg/m ³	1.172
F(000)	952

Colección de datos

Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
Tipo de barrido	$\omega/2 \theta$
Temperatura de medición	Temperatura ambiente [293(2)]K
Rango de 2θ	5.26 a 53.92°
Octantes colectados	$-10 \leq h \leq 0$ $-16 \leq K \leq 0$ $0 \leq l \leq 30$
Reflecciones colectadas	3172
Reflecciones independientes	3172($R_{int} = 0.0000$)
Reflecciones observadas	1504 ($F > 4\sigma(F)$)

Refinamiento

Scan (ω)	0.7°
R índice final [$F > 4\sigma(F)$]	$R1 = 0.0799$, $wR2 = 0.2354$
R índice (todo los datos)	$R1 = 0.1646$, $wR2 = 0.3084$
w^{-1}	$\sigma^2 F_o^2 + (P)^2 + P$
P	$(F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Programa usado	SHELXS-97(Sheldrick 1990)
Datos:parámetros:radio	10.3 : 1 (4.9 : 1 [$F > 4\sigma(F)$])
Datos:restricciones:parámetros	3172/0/309
Goodness of fit on F^2	1.069
Max. min. Δ/σ	1.039 0.042
Δe max. ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.569
Δe min. ($e\text{\AA}^{-3}$)	-0.285