

39
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**



**SINTESIS Y RESOLUCION DEL PAR
ENANTIOMERICO 1-BENZOIL-2-t-BUTIL-
-3-METIL-1,3-IMIDAZOLIDIN-4-ONA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A N :

**BENITO RIZO ZUÑIGA
VICENTE NATAL CAMPOS**

MEXICO, D. F.

1991

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

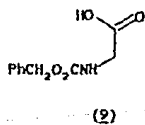
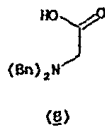
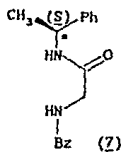
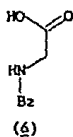
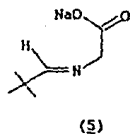
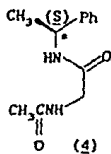
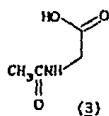
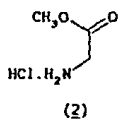
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

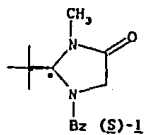
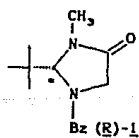
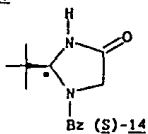
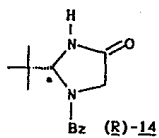
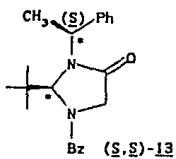
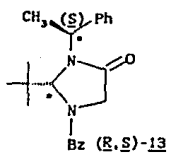
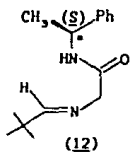
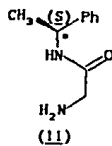
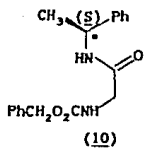
INDICE

1. Introducción.	1
2. Fundamentación del tema.	
2.1. Resolución de mezclas racémicas.	7
2.2. Síntesis asimétrica.	10
3. Planteamiento del problema.	15
4. Objetivos.	18
5. Hipótesis.	19
6. Parte experimental.	
6.1. Información general.	20
6.2. Método de síntesis.	21
7. Resultados y discusiones.	
7.1. Preparación del (R,S)- y (S,S)- 1-Benzoil-2-t-butil-3-(α -feniletil)- -1,3-imidazolidín-4-ona.	37
7.2. Separación de los diastereómeros (R,S)- <u>13</u> y (S,S)- <u>13</u> .	57
7.3. Hidrogenólisis catalítica de los diastereómeros (R,S)- <u>13</u> y (S,S)- <u>13</u> .	58
7.4. N-Alquilación de los enantiómeros (R)- <u>14</u> y (S)- <u>14</u> 1-benzoil-2-t-butil- 3(H)-1,3-imidazolidín-4-ona.	60
8. Conclusiones.	63
9. Bibliografía.	65

Indice de Compuestos.



Indice de Compuestos.



Bz = C₆H₅CO-

Bn = C₆H₅CH₂-

1. INTRODUCCION.

La química es la disciplina científica que estudia la materia y sus transformaciones; como tal, uno de sus objetivos fundamentales es el conocer en forma precisa la constitución y estructura de las moléculas que forman parte de la materia. Los aspectos más generales que definen la estructura molecular son cuatro:¹

(1) La constitución, que se refiere a la clase de átomos que forman parte de una molécula.

(2) La conectividad, que describe como están unidos los átomos entre sí.

(3) La configuración, que se refiere a la distribución tridimensional de los átomos de dos moléculas con la misma constitución y misma conectividad.

(4) La conformación, que se refiere a la orientación en el espacio de una molécula debida a giros alrededor de enlaces sencillos.

La estereoquímica se ocupa de estudiar la disposición relativa de los átomos de una molécula en el espacio y las consecuencias físicas y químicas que de esto se derivan; esto es, le concierne el estudio de los estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros y confórmeros) que se originan al tener moléculas con la misma constitución y conectividad pero diferentes arreglos tridimensionales.

Estas diferencias en la estereoquímica de las moléculas

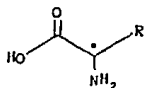
INTRODUCCION.

provocan cambios en las propiedades tanto estáticas como dinámicas de los estereoisómeros. Entre las propiedades estáticas se encuentran las propiedades físicas, espectroscópicas y termodinámicas. La propiedad dinámica más importante que puede verse afectada por la estereoquímica de las moléculas es la reactividad, es decir, que de un par de estereoisómeros uno puede reaccionar más rápido que el otro con el mismo reactivo.²

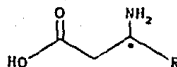
Existen diferentes clases de compuestos orgánicos que presentan estereoisomería, pero particularmente importante en el presente trabajo es la que se observa en los amino ácidos. Estos tienen una gran relevancia desde el punto de vista bioquímico y fisiológico.³ Algunos amino ácidos, tanto naturales como sintéticos, son también componentes de muchos agentes terapéuticos, agroquímicos, cosméticos y saborizantes; asimismo son de gran utilidad en investigación básica, ya que son una herramienta importante para el estudio de los mecanismos de reacciones enzimáticas.⁴

En la actualidad se conocen alrededor de 500 amino ácidos,⁵ entre los que se encuentran α , β , γ y δ amino ácidos (Figura 1). La mayoría de ellos han sido descubiertos en células y tejidos de organismos vivos, en forma libre o combinada, y no necesariamente como constituyentes de proteínas.

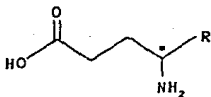
INTRODUCCION.



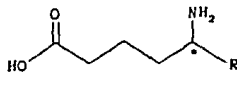
α -Amino ácido



β -Amino ácido



γ -Amino ácido



δ -Amino ácido

Figura 1.

Como puede apreciarse en la Figura 1, los amino ácidos generalmente presentan uno o más centros de quiralidad y muchos son sólo activos en una de sus formas enantioméricas. Este hecho se debe a que los sistemas biológicos tales como enzimas, proteínas y ácidos nucleicos poseen características estructurales tridimensionales con las cuales debe complementarse el estereoisómero para producir el efecto biológico deseado.⁶ La Figura 2 es una representación simplificada que muestra tres puntos de reconocimiento entre el isómero activo y el sitio receptor, mientras que un punto de reconocimiento no se alcanza con el enantiómero inactivo.

INTRODUCCION.

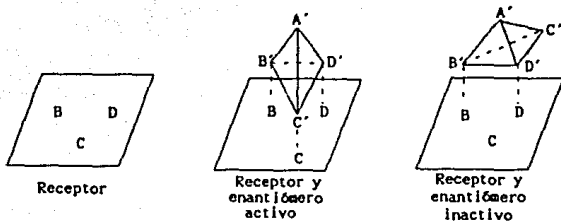
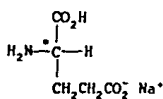


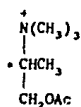
Figura 2.

Efectivamente, se conocen muchos ejemplos de estereoespecificidad, donde un estereoisómero es activo, pero no así su enantiómero.^{2,7} Por ejemplo, el (-)-mono-glutamato de sodio (I) es un agente químico que se usa para incrementar el sabor de la carne, pero el isómero (+) no se lo aumenta. La (+)-acetil-B-metil-colina (II) tiene 230 veces más actividad muscular que su enantiómero (-). Muchos D-amino ácidos (III) son dulces mientras que sus isómeros L no lo son. El ácido (+)-ascórbico (IV) posee propiedades curativas contra el escorbuto mientras que el isómero (-) es inactivo. El ácido (+)-6-metoxi-(α -metil)-2-naftalenacético (Naproxen, V) es un buen antiinflamatorio, en cambio su isómero no es activo. (Figura 3).

INTRODUCCION.



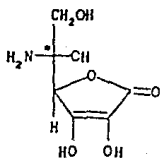
(I)



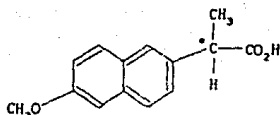
(II)



(III)



(IV)



(V)

Figura 3.

Por estas razones, la resolución racémica y la síntesis asimétrica (ver siguiente capítulo), son unas de las áreas de la química orgánica con mayor actividad en los últimos años, ya que estas metodologías permiten el acceso a fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, etc. en su configuración activa.

Debido a la gran importancia que tienen los aminoácidos por las razones antes mencionadas, su demanda ha aumentado enormemente y por lo tanto se han desarrollado y se siguen desarrollando diversos métodos para su síntesis. Algunos métodos llevan a la obtención de mezclas racémicas,

INTRODUCCION.

que deben ser resueltas. Algunos ejemplos son la síntesis de Strecker,⁸ la aminación de ácidos α -halogenados,⁹ la aminación reductiva,¹⁰ y la oxidación de amino alcoholes.¹¹

También se han desarrollado métodos de síntesis asimétrica con los cuales se logra la preparación de amino ácidos con alta pureza óptica entre los cuales podemos mencionar los siguientes: hidrogenación asimétrica,¹² derivatización de enolatos quirales,¹³ reacción de glicinatos electrofílicos,¹⁴ y aminación asimétrica.¹⁵

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

En la mayoría de los experimentos de laboratorio, un químico utiliza materias primas aquirales o racémicas y obtiene productos aquirales o racémicos. Contrariamente a los experimentos de laboratorio, la mayoría de las reacciones biológicas conducen a productos quirales. Estas reacciones biológicas son posibles debido a los catalizadores biológicos, llamados enzimas, los cuales son quirales. Recordemos que en un par de enantiómeros los dos tienen las mismas propiedades físicas y químicas, excepto en interacciones con otras moléculas quirales. Dado que las enzimas son quirales pueden actuar muy selectivamente en su acción catalítica.¹⁶

2.1 Resolución de racematos.

La separación química de una mezcla racémica en sus enantiómeros puros, se llama resolución. La separación de Pasteur¹⁷ del tartrato de sodio y amonio racémico, fue el primer ejemplo de esta técnica. Es muy raro que los enantiómeros cristalicen separadamente; por lo tanto el método usado por Pasteur no se puede considerar como un método general de resolución. Dado que en un par de enantiómeros ambos exhiben las mismas propiedades químicas y físicas, estos no pueden separarse por métodos químicos o físicos tradicionales. Para lograrlo por el método químico se tiene que emplear reactivos o catalizadores quirales (los cuales casi siempre se originan en organismos vivos).¹⁸

Hasta hace apenas unos 20 años, cuando la industria química requería de cantidades relativamente grandes de sustancias ópticamente activas, tenía que recurrir a la extracción de fuentes naturales o al uso de las rutas bioquímicas, que involucran la participación de microorganismos vivos o de sistemas catalíticos aislados de dichos microorganismos. Los métodos bioquímicos fueron descubiertos por Pasteur al observar que cuando un racemato del ácido tartárico es fermentado por el microorganismo Penicillium glaucum, sólo la forma dextrógira es metabolizada, recuperándose el ácido (-)-tartárico ópticamente puro (Figura 4). Con este método se destruye uno de los enantiómeros. Posteriormente Greenstein y colaboradores desarrollaron métodos de resolución enzimática de aminoácidos con los que se obtienen ambos enantiómeros.¹⁹

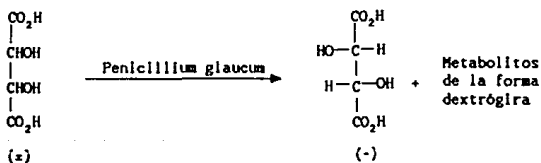


Figura 4.

En años recientes se desarrollaron métodos químicos de resolución, con los cuales se logra la obtención de

enantiómeros ópticamente puros que no se podían obtener con los métodos bioquímicos, o se preparaban en cantidades limitadas.

Los métodos de resolución química desarrollados son:²⁰

- a) Resolución por formación de compuestos diastereoméricos,
- b) Resolución cromatográfica,
- c) Resolución cinética.

La técnica más general para resolver una mezcla de enantiómeros consiste en tratar éstos con un reactivo quiral para obtener un par de productos diastereoméricos, que poseen distintas propiedades químicas y físicas. Por tal razón pueden separarse por medios físicos ordinarios, tales como cristalización fraccionada, destilación o cromatografía. Una vez separados, se hidrolizan para así obtener los enantiómeros ópticamente puros (Figura 5).

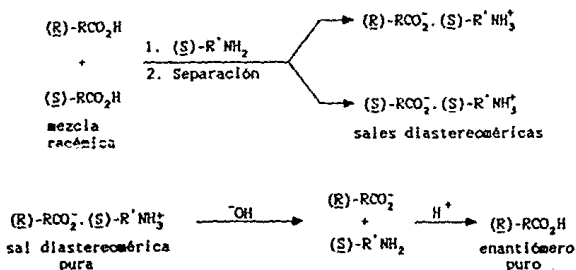


Figura 5.

La resolución cinética se basa en las diferentes velocidades de reacción del par enantiomérico.²¹

2.2 Síntesis Asimétrica

Una alternativa diferente para la obtención de enantiómeros ópticamente puros es la síntesis asimétrica. Sin embargo, es importante notar que todas ellas requieren de la participación de una sustancia quiral, ya sea en los reactivos, el catalizador o el disolvente; de no ser así, la síntesis proporciona un racemato de los productos que requiere su resolución.

Existen varias definiciones de síntesis asimétrica, pero la más amplia y apropiada fue propuesta en 1971 por Morrison y Mosher²² quienes indican: "La síntesis asimétrica es 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 que ocurra una síntesis asimétrica se tiene que presentar por lo general:¹

a) El desplazamiento selectivo de un sustituyente enantiotópico (Figura 6a), o

b) La adición selectiva de un reactivo a una cara sobre la otra (Figura 6b).

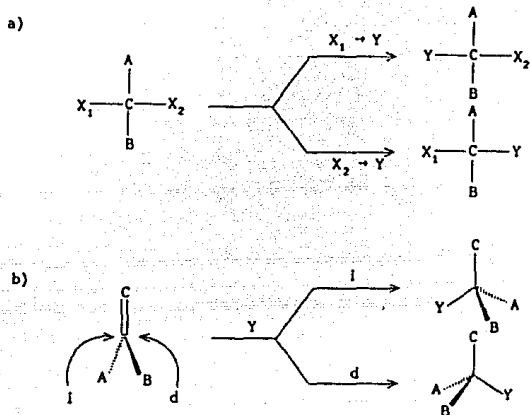


Figura 6

Hasta 1971, un sólo ejemplo de síntesis asimétrica de utilidad práctica había sido descrito, la hidroborcación asimétrica del cis-2-buteno con di-3-pinanilborano (Figura 7). Los demás ejemplos procedían casi todos con rendimientos ópticos menores a 40-50 %. En los últimos 15 años, han aparecido aproximadamente de 100 a 150 métodos que proporcionan productos quirales con un exceso enantiomérico superior al 80-90 %.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

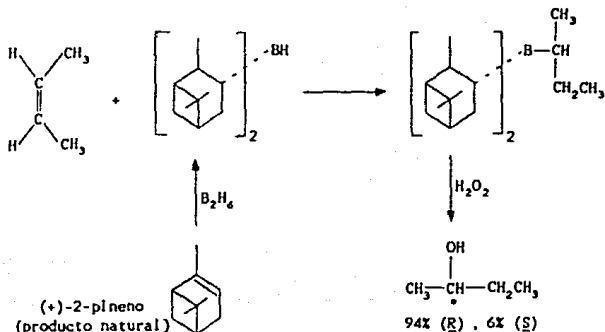


Figura 7.

Consideraciones Energéticas.¹

Para lograr una síntesis asimétrica, los estados de transición deben de ser diastereoméricos y por lo tanto diferentes en contenido energético; así los productos se forman a velocidades distintas (Figura 8).

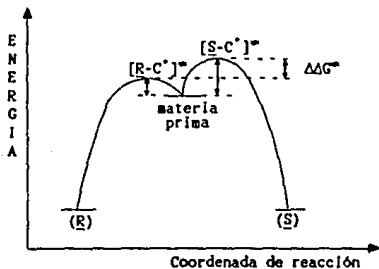


Figura 8.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

La selectividad que se observa en reacciones que se apegan a este perfil energético dependerán de la diferencia en la energía de activación, ΔG^\ddagger , ya que operan bajo control cinético: el producto más abundante es el que proviene de la energía de activación más baja, y por lo tanto se forma más rápido.

Los estados de transición diastereoméricos resultan de la reacción entre:

- a) Caras o sustituyentes diastereotópicos y reactivos aquirales.
- b) Caras o sustituyentes enantiotópicos y reactivos quirales.
- c) Caras o sustituyentes diastereotópicos y reactivos quirales.

Cuando los productos de la síntesis asimétrica son diastereoméricos, la selectividad puede depender también de la diferencia en energías de activación para la formación de los epímeros (control cinético), y si la reacción es reversible dependerá de la diferencia en energía libre, ΔG° de los productos (control termodinámico) (Figura 9).

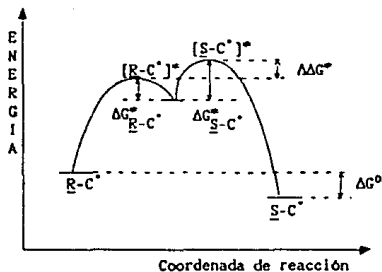


Figura 9.

Si bien se han logrado muchos avances impresionantes en el área de la síntesis asimétrica en los últimos años, los métodos de resolución continúan teniendo un papel dominante en la preparación de compuestos orgánicos enantioméricamente puros. Esto se debe a que ambos enantiómeros son necesarios para la realización de estudios farmacocinéticos e interacciones fármaco-receptor. Además, muchas veces es más económico hacer la síntesis de material racémico y realizar la resolución al final de la secuencia sintética.²³

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente, D. Seebach y colaboradores^{4,13} publicaron un método con el cual un α -aminoácido puede ser alquilado en el carbono α al carbonilo con alta estereoselectividad. Este método hace uso de las dos metodologías utilizadas para obtener compuestos ópticamente puros, como son: la resolución racémica y la síntesis asimétrica.²⁴

La glicina se convirtió inicialmente en un acetal cíclico mediante condensación con pivalaldehído; en esta etapa se genera el centro de quiralidad auxiliar. Como el producto consiste de una mezcla racémica, esta se resuelve eficientemente por cristalización fraccionada de sus sales diastereoméricas formadas con el ácido (R)-(-) mandélico.^{24b} Después de la hidrólisis de las sales diastereoméricas y la benzoilación de los acetales cíclicos, se obtienen los enantiómeros (R)- y (S)-1 ópticamente puros (Figura 10). A continuación, la sustitución diastereoselectiva, y finalmente la hidrólisis del acetal cíclico conduce al aminoácido ópticamente puro. (Figura 11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

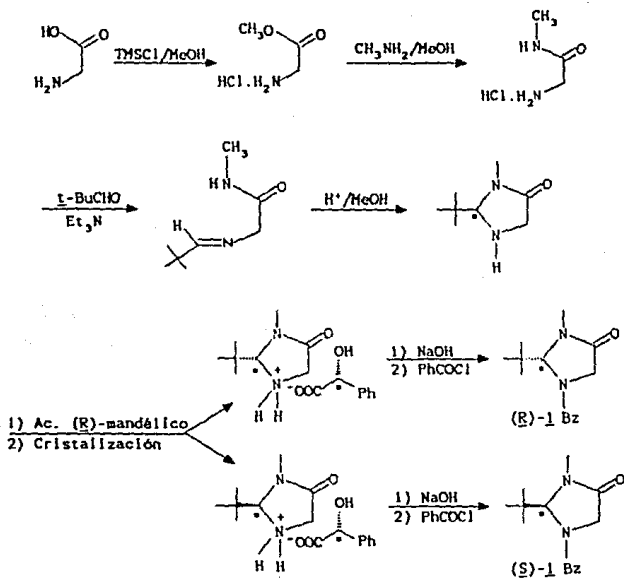


Figura 10.

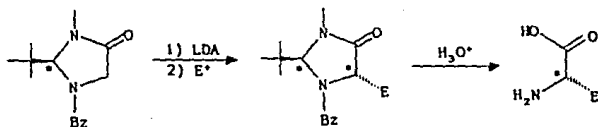


Figura 11.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con base en estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo es establecer una metodología alterna para la síntesis y resolución de los enantiómeros (R)-1 y (S)-1, usando como reactivo auxiliar quiral la (S)-(-)- α -feniletilamina (α -FEA, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$), que es un reactivo químico menos costoso que el ácido mandélico.²⁵ (Figura 12).

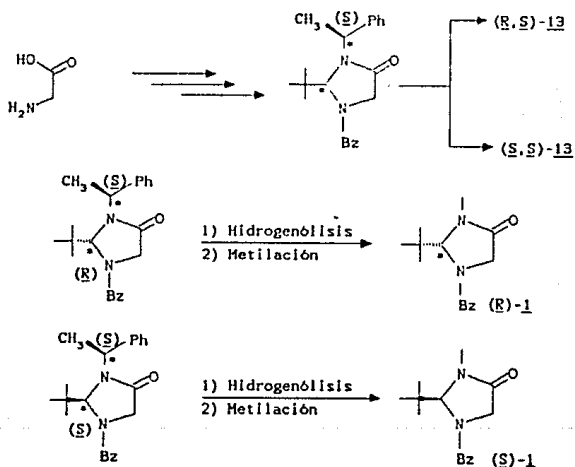


Figura 12.

4. OBJETIVOS

1. Síntesis del par diastereomérico (R,S) y (S,S)-1-Benzoil-2-t-butil-3-(α -feniletíl)-1,3-imidazolidín-4-ona (11) a partir de glicina, (S)-(-)- α -feniletilamina y trimetil acetaldehído.
2. Lograr la realización eficiente de la hidrogenólisis selectiva de un grupo N-benciloxi en presencia de un grupo N-bencilico. Ecuación (11), ver pag. 49.
3. Separación de los diastereómeros (R,S) y (S,S)-1-Benzoil-2-t-butil-3-(α -feniletíl)-1,3-imidazolidín-4-ona (11), por cristalización fraccionada y/o cromatografía en columna.
4. Obtención de (R)-1-Benzoil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona (1) y (S)-1-Benzoil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona (1), ópticamente puros.
5. Interpretación de los resultados obtenidos y compararlos con los de la literatura.

5. HIPOTESIS

Modificando la metodología desarrollada por Seebach y colaboradores,^{4,13,24} será posible lograr la síntesis del par de diastereómeros (R,S)- y (S,S)-1-benzoil-2-t-butil-3-(α -feniletíl)-1,3-imidazolidín-4-ona (11), a partir de glicina, la (S)-(-)- α -feniletilamina y el pivalaldehído.

Una vez obtenidos los diastereómeros, estos podrán ser separados por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna, ya que deben tener diferentes propiedades físicas y químicas.

Una vez que se hayan separado los diastereómeros, una hidrogenólisis eliminará el grupo etilbenceno, para finalmente metilar y llegar a los enantiómeros (R)-1 y (S)-1 ópticamente puros.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Información General.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP Devices, y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PERKIN-ELMER Modelo 241 utilizando celdas de 1 ó 10 cm. de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589-nm). La temperatura a la que se tomaron las mediciones fue la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (28-29°C); antes de tomar una lectura se permitió a la celda alcanzar dicha temperatura durante por lo menos 15 minutos. Las rotaciones específicas se reportan junto con el disolvente utilizado en la determinación, así como la concentración de la muestra en g/100 ml.

Los espectros de RMN de ^1H se determinaron en espectrómetros Varian EM-360 a 60 MHz., EM-390 a 90 MHz., JEOL FX-90Q ó JEOL FX-270Q. Los espectros de RMN de ^{13}C se determinaron en el JEOL FX-90Q a 22.49 MHz ó JEOL FX-270Q a 67.5 MHz. La determinación se llevó a cabo utilizando como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3), agua deuterada (D_2O), tetracloruro de carbono (CCl_4), acetona deuterada ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales

PARTE EXPERIMENTAL

en ^1H se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (m) múltiple. En los casos en que no se pudo determinar la multiplicidad de una señal se reporta el intervalo de desplazamiento químico en el que aparecen. Los espectros de ^{13}C se asignaron con la ayuda de las tablas de la Ref. D.W. Brown, J.Chem. Educ., 62, 209-212 (1985).

El metanol, cloruro de metileno y hexano empleados en algunas de las reacciones, se destilaron sobre sulfato de calcio.

Todo el material de vidrio, matraces, equipo de destilación, pipetas, probetas, barras de agitación, etc., utilizados en las reacciones, fueron secados en una estufa a 120°C durante 12 hrs. antes de ser usados, excepto cuando la reacción no lo requería.

6.2 Métodos de síntesis.

Clorhidrato del éster metílico de la glicina (2)

En un matraz redondo de 100 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se hizo una suspensión de 7.5 g (0.1 mol) de glicina en 50 ml de metanol. El matraz se puso en un baño de hielo y entonces se adicionaron gota a gota 27.9 ml (0.22 mol) de clorotrimetilsilano. Al terminar la adición se retiró el baño de hielo y se agitó a tempera-

PARTE EXPERIMENTAL

tura ambiente durante 6 hr. En el transcurso de este tiempo, la glicina se disolvió y posteriormente precipitó el producto como un sólido blanco. El matraz se guardó en el refrigerador durante toda la noche. El sólido blanco se filtró sobre un embudo buchner y se secó al vacío. Se obtuvieron 11.67 g del producto deseado (93.3 % de rendimiento) el cual tuvo un p.f. = 177-178.5°C (lit.²⁴ p.f. = 174-175°C).

RMN-¹H (D₂O): δ 3.95 (s, 3H, -CH₃); 4.05 (s, 2H, -CH₂-).

N-Acetilglicina (3)

En un matraz redondo de 100 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se colocaron 5 g (66.6 mmol) de glicina y 30 ml de agua destilada. Se agitó vigorosamente hasta la disolución total de la glicina, y entonces se adicionaron lentamente (20 min.) 12.58 ml (13.5 g, 132 mmol) de anhídrido acético. Terminada la adición se continuó la agitación por 90 min. más, tiempo durante el cual la acetilglicina precipitó. El matraz se dejó en el refrigerador toda la noche para aumentar la precipitación, se filtró y se secó el producto en la bomba de vacío, obteniéndose 5.2 g de un sólido blanco de p.f.= 210-211.5°C (lit.²⁹ p.f.= 206.5°C) y con un 67% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O) δ 1.85 (s, 3H, -CH₃); 4.15 (s, 2H, -CH₂-).

PARTE EXPERIMENTAL

2-N-Acetil-N-(α -feniletil) acetamida (4)

En un matraz redondo de 100 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se colocó 1 g (8.54 mmol) de acetilglicina y 30 ml de éter etílico seco. Se agitó vigorosamente a 0°C y se agregaron gota a gota 1.08 ml (0.92 g, 8.54 mmol) de clorotrimetilsilano. La mezcla se agitó durante 30 min. y entonces se adicionó lentamente 1.21 ml (1.14 g, 9.39 mmol) de α -FEA. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se continuó agitando por 90 min más. Se dejó el matraz toda la noche en el refrigerador. La mezcla se filtró y el sólido blanco resultante se secó en la bomba durante 90 min., obteniéndose 2.4 g de un sólido blanco de p.f. = 124-126°C, 96 % de rendimiento y una $[\alpha]_D = -2.53^\circ$ (c=1, etanol absoluto).

RMN- ^1H (D_2O) δ 1.70 (d, 3H, J=7.2 Hz, $\text{CH}_3\text{PhCH-}$); 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$); 4.0 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.75 (c, 1H, $\text{CH}_3\text{PhCH-}$); 7.60 (s, 5H, -Ph).

RMN- ^{13}C (D_2O) δ 20.53 ($\text{CH}_3\text{CH-}$); 22.86 ($\text{CH}_3\text{CO-}$); 42.69 ($\text{CH}_3\text{CH-}$); 52.17 ($-\text{CH}_2-$); 127.68 (orto y para); 130.39 (meta); 138.85 (ipso); 175.15 ($\text{CH}_3\text{CO-}$); 175.47 ($\text{CH}_2-\text{CO-}$).

Glicinato de sodio.

En un matraz redondo de 25 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se colocaron 2 g (26.66 mmol) de glicina. El matraz se puso en un baño de hielo y se adicio-

PARTE EXPERIMENTAL

naron lentamente 6.25 ml de NaOH 1 N frío, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Finalmente se destiló a presión reducida hasta sequedad; el residuo obtenido fue un sólido cristalino el cual se secó al vacío a 60°C durante toda la noche, obteniéndose 2.5 g (97 % de rendimiento).

2-N-(2',2'-dimetilpropilidón)-glicinato de sodio (5)

En un matraz redondo de 100 ml, equipado con barra de agitación, trampa de Dean Stark invertida y refrigerante, se colocaron 2.5 g (26 mmol) de glicinato de sodio, 35 ml de hexano y 4.39 ml (3.43 g, 39.9 mmol) de pivalaldehído. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 hr. después de este tiempo se concentró a sequedad obteniéndose 2.99 g (70 % de rendimiento) de un sólido blanco con un p.f. = 77-78°C

RMN-¹H (D₂O) δ 1.2 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3.45 (s, 2H, -CH₂-); 7.73 (s, 1H, N=CH-).

N-Benzoflglicina (ácido hipúrico) (6)

En un matraz redondo de 50 ml, provisto con barra de agitación, se disolvieron 2.5 g (33.33 mmol) de glicina en 16.66 ml de agua destilada; el matraz se enfrió a 0°C y se adicionaron en forma simultánea 4.25 ml (5.15 g, 36.65 mmol) de cloruro de benzoilo y 2.66 g (66 mmol) de NaOH disueltos en 6.65 ml de agua. Terminada la adición se continuó agitando 60 min más, y posteriormente la mezcla de reacción se

PARTE EXPERIMENTAL

vertió en un matraz redondo que contenía 4.16 ml de HCl concentrado; se enfrió con hielo y se filtró, obteniéndose 5.96 g (=100 % de rendimiento) de un sólido blanco de p.f. = 187-189°C (lit.³¹ p.f. = 187-188°C).

RMN-¹H (D₂O) δ 4.04 (s, 2H, -CH₂-); 7.41 (m, 3H, meta, para); 7.91 (m, 2H, orto).

2-N'-Benzoil-N-(α -feniletil) acetamida (7)

En un matraz redondo de 100 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se colocaron 1.9 g (10.6 mmol) de N-benzoilglicina (6) y 30 ml de éter etílico seco. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0°C y se adicionaron lentamente 1.4 ml (1.2 g, 11.0 mmol) de TMSCl, continuando entonces la agitación 30 min. más. Transcurrido este tiempo se adicionaron gota a gota 1.56 ml (1.46 g, 12.0 mmol) de α -FEA y se agitó 90 min. La mezcla de reacción se dejó en reposo toda la noche en el refrigerador, se filtró, obteniéndose 0.2 g (7 % rendimiento) de un sólido con p.f. = 116-118°C, y una $[\alpha]_D = -5.3^\circ$ (c=1: etanol absoluto).

RMN-¹H (D₂O) δ 1.5 (d, 3H, J=7.2 Hz, CH₃-); 3.85 (s, 2H, -CH₂-); 4.2 (c, 1H, J=7.2 Hz, CH-); 7.3 (m, 8H, 2Ph-); 7.85 (m, 2H, arom.).

RMN-¹³C (D₂O) δ 20.91 (CH₃-); 44.31 (CH₃-CH-); 50.92 (-CH₂-); 126.50 (orto, PhCH-); 127.04 (para, PhCH-); 128.39 (meta, PhCH- y meta PhCO-); 128.83 (orto, PhCO-); 131.37

PARTE EXPERIMENTAL

(para, PhCO-); 134.08 (ipso, PhCO-); 139.12 (ipso, PhCH-);
167.13 (PhCO-); 175.09 (-CO-).

N,N-Dibencilglicina (g)

En un matraz de tres bocas de 100 ml, equipado con barra de agitación, dos embudos de adición y un condensador, se disolvieron 2 g (26.66 mmol) de glicina en una solución formada por 5 g de KOH, 15 ml de agua y 15 ml de etanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 min. y entonces se agregaron 6.54 ml (7.2 g, 56.9 mmol) de cloruro de bencilo. Se continuó el reflujo 40 min más, se concentró hasta aproximadamente 5 ml, y entonces se adicionaron lentamente 2 ml de ácido acético glacial. En este momento precipitó un sólido blanco que se filtró al vacío, obteniéndose 6.03 g (89 % de rendimiento) del producto esperado con un p.f. = 198-200°C (lit.³³ p.f. = 200°C).

RMN-¹H: no fue soluble en los disolventes disponibles.

N-Benciloxicarbonilglicina (g)

En un matraz redondo de 250 ml, provisto con barra de agitación y embudo de adición, se colocaron 4 g (53 mmol) de glicina y 53.3 ml (53 mmol) de NaOH 1 N. Se agitó a 15°C hasta la disolución total de la glicina y entonces se adicionaron lentamente 8 ml (9.54 g, 56 mmol) de cloroformiato de bencilo, manteniendo el pH entre 9-9.5 con NaOH 1N. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el exceso de cloroform-

PARTE EXPERIMENTAL

miato de bencilo se extrajo con éter etílico. La fase acuosa se enfrió a 0°C y se llevó a pH=1 con HCl diluido 1:1, se saturó con NaCl, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, resultando 10.6 g (97 % de rendimiento) de un sólido blanco con p.f = 118-120°C (lit.²⁵ p.f.= 120-122°C).

RMN-¹H [(CD₃)₂C=O] δ 4.0 (d, 2H, J=9.6 Hz, NCH₂-); 5.15 (s, 2H, PhCH₂-); 6.45 (s, 1H, NH); 7.45 (s, 5H, Ph-); 8.55 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C [(CD₃)₂C=O] δ 42.80 (-CH₂-); 66.86 (PhCH₂-); 128.56 (meta y para); 129.04 (orto); 137.66 (ipso); 157.49 (N-CO-); 171.85 (-CO₂H).

2-N-Benciloxicarbonil-N'-(-α-feniletíl) acetamida (10)

En un matraz de tres bocas de 500 ml, provisto con barra de agitación y dos embudos de adición de 50 ml, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 10.33 g (0.042 mol) del compuesto (9) en 150 ml. de cloruro de metileno. El matraz se sumergió en un baño a 0°C, se adicionaron 0.3 ml de dimetilformamida y 4.04 ml (5.88 g, 0.046 mol) de cloruro de oxalilo. El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 90 min. Posteriormente se adicionaron 150 ml de cloruro de metileno y 9.75 ml (9.17 g, 0.076 mol) de (E)-(-)-feniletilamina; se enfrió a -15°C y se agitó durante 9 hr. manteniendo el flujo de nitrógeno. La reacción se terminó

PARTE EXPERIMENTAL

con 150 ml de HCl 1N frío y se diluyó con 100 ml de agua fría. La fase orgánica se lavó con HCl 1N frío (2 X 150ml), agua fría (150 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio fría (2 X 150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. Obteniéndose 10.33 g. (70 % de rendimiento) de un sólido blanco con p.f. = 91-92°C y una $[\alpha]_D = -75.2^\circ$ (c=1, etanol absoluto).

$RMN-^1H$ (CDCl₃) δ 1.4 (d, 3H, J=7.2 Hz, CH₃-); 3.78 (d, 2H, J=6 Hz, NCH₂-); 5.05 (c, 1H, J=7.2 Hz, CH-); 5.05 (s, 2H PhCH₂-); 5.88 (t, 1H, J=7.2 Hz, NHCH₂-); 7.0 (a, 1H, CHNH-); 7.3 (s, 5H, Ph-); 7.35 (s, 5H, Ph-).

$RMN-^{13}C$ (CDCl₃) δ 21.69 (CH₃); 44.33 (-CH₂-); 48.67 (CH-); 66.82 (PhCH₂-); 125.92 (orto, PhCH-); 127.11 (para, PhCH-); 127.76 (meta, PhCH₂-); 127.98 (para, PhCH₂); 128.36 (orto, PhCH₂); 128.36 (meta, PhCH-); 136.00 (ipso, PhCH₂-); 142.88 (ipso, PhCH-); 156.53 (-CO₂-); 168.12 (-NHCO-).

2-Amino-N-(α -feniletíl) acetamida (11)

En un matraz para hidrogenación se colocaron 8 g (25.64 mmol) de la amida (10), 30 ml de metanol y 0.8 g de Pd/C al 10 %. El matraz se colocó en un hidrogenador a temperatura ambiente y a una presión de 10 atm. durante 90 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y la solución resultante se concentró a sequedad, obteniéndose 4.50 g (≈100 % de rendi-

PARTE EXPERIMENTAL

miento) de un líquido amarillo y una $[\alpha]_D = -84.45^\circ$ (c=1; etanol absoluto).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 1.5 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3-); 1.85 (s, 2H, NH_2); 3.4 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.2 (c, 1H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}-$); 7.4 (s, 5H, -Ph); 7.6 (s, 1H, NH).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 22.01 (CH_3); 44.55 ($-\text{CH}_2-$); 48.12 ($-\text{CH}-$); 126.03 (orto); 127.16 (para); 128.52 (meta); 143.25 (ipso); 171.69 ($-\text{CO}-$).

2-N-(2',2'-Dimetilpropilidén)-N'-(α -feniletíl) acetamida (12)

En un matraz redondo de 100 ml provisto con barra de agitación, trampa de Dean-Stark invertida y refrigerante, se colocaron 5.83 g (33 mmol) de la amino-amida (11), 40 ml de cloruro de metileno, 6.88 ml (3.33 g, 0.033 mol) de trietilamina y 7.15 ml (5.67 g, 66 mmol) de pivalaldehído. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que ya no se observó destilación de agua (aproximadamente 5 hrs). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se lavó con agua destilada (2 X 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 6.89 g (85 % de rendimiento) de un líquido amarillo viscoso, con una $[\alpha]_D = -73.8^\circ$ (c=1, etanol absoluto).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 1.1 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1.5 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3-); 4.05 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.25 (c, 1H, $J=7.2$ Hz,

PARTE EXPERIMENTAL

CH₃CHPh-); 7.3 (a, 1H, NH); 7.35 (s, 5H, -Ph); 7.7 (s, 1H, N=CH-).

¹³C (CDCl₃) δ 22.07 (CH₃CH); 26.35 ((CH₃)₃C-) 36.26 ((CH₃)₃C-); 47.91 (-CH-); 61.89 (-CH₂-); 125.54 (orto); 126.89 (para); 128.30 (meta); 143.09 (ipso); 169.15 (C=O); 174.68 (C=N).

(R,R) Y (R,R)-1-Benzofl-2-t-butil-3-(n-feniletil)-1,3-imidazolidín-4-ona. (R,R)-13 Y (R,R)-13

En un matraz redondo de 250 ml, provisto con barra de agitación y refrigerante, se colocaron 2 g (8.13 mmol) de la imina-amida (12), 2.02 g (8.93 mmol) de anhídrido benzóico y 10 ml de benceno (libre de tiofeno y recién destilado). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 hr., al cabo de las cuales se concentró a sequedad resultando un semi-sólido amarillo, el cual se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida obteniéndose un líquido viscoso ligeramente amarillo. La purificación de la mezcla de diastereómeros se llevó acabo por cromatografía en columna rápida, utilizando como eluyente una mezcla de: hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno (8:1:1), obteniéndose 2.1 g (66 % de rendimiento) de un sólido blanco con p.f. = 157-159°C. El espectro de ¹³C mostró una relación diastereomérica de 57:43.

PARTE EXPERIMENTAL

RMN-¹H (270 MHz) (CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.09 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.76 (d, 3H, J=7.26 Hz, CH₃-); 1.97 (d, 3H, J=7.26 Hz, CH₃-); 3.77 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 3.94 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.13 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.23 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.66 (c, 1H, J=7.3 Hz, CH₃CHPh-); 4.80 (c, 1H, J=7.3 Hz, CH₃CHPh-); 5.73 (s, 1H, N-CH-N); 5.85 (s, 1H, N-CH-N); 7.42 (m, 20H, aromáticos).

Separación de los diastereómeros (R,S)-13 y (S,S)-13.

En una columna cromatográfica de 40 cm de longitud y 4 cm de diámetro, empacada con sílica gel de 230-400 mallas, se separaron 408 mg de la mezcla de diastereómeros. El sistema de elución fue hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno (8:1:1), obteniéndose del compuesto menos polar (S,S)-13, 108 mg con p.f. = 126-127°C, y [α]_D=+60.5° (c=1, CH₂Cl₂) y 150 mg del compuesto más polar (R,S)-13 con p.f. = 185-186°C y una [α]_D=+45.5° (c=1, CH₂Cl₂), lo cual corresponde a un 64.4 % de eficiencia de separación.

RMN-¹H (270 MHz) (CDCl₃)

(R,S)-13: δ 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.77 (d, 3H, J=7.3 Hz, CH₃-); 3.95 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.23 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.65 (c, 1H, J=7.3 Hz, CH₃CHPh-); 5.74 (s, 1H, N-CH-N); 7.26-7.61 (m, 10H, aromáticos).

(S,S)-13: δ 1.10 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.98 (d, 3H, J=7.3 Hz, CH₃-); 3.77 (ΔB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.14 (ΔB, 1H,

PARTE EXPERIMENTAL

J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.82 (c, 1H, J=7.3 Hz, CH₃CHPh-); 5.85 (s, 1H, N-CH-N); 7.26-7.56 (m, 10H, aromáticos).

RMN-¹³C (CDCl₃)

(R,R)-13: δ 20.33 (CH₃-); 25.75 {(CH₃)₃C-}; 39.51 {(CH₃)₃C-}; 54.14 (-CH₂-); 58.96 (Ph-CH-); 81.88 (C₂); 126.89 (orto, PhCH-); 128.09 (meta, PhCO- y para, PhCH); 128.47 (orto, PhCO- y meta, PhCH); 131.45 (para, PhCO-); 134.10 (ipso, PhCO-); 141.14 (ipso, PhCH-); 170.34 (PhCO-); 171.16 (-CO-).

(S,S)-13: δ 17.14 (CH₃-); 25.91 {(CH₃)₃C-}; 39.68 {(CH₃)₃C-}; 53.71 (-CH₂-); 55.60 (Ph-CH-); 79.93 (C₂); 126.73 (orto, PhCH-); 127.44 (para, PhCH-); 127.87 (meta, PhCO-); 128.30 (orto, PhCO-); 128.30 (meta, PhCH-); 131.23 (para, PhCO-); 133.99 (ipso, PhCO-); 140.55 (ipso, PhCH-); 170.13 (PhCO-); 170.88 (-CO-).

Análisis Elemental: C₂₂H₂₆N₂O₂

(R,R)-13: calc. C= 75.40%, H= 7.40%, N= 7.99%, O= 9.13%
exp. C= 74.48%, H= 7.55%, N= 7.82%
corr. C= 75.24%, H= 7.63%, N= 7.70%

(S,S)-13: calc. C= 75.40%, H= 7.40%, N= 7.99%, O= 9.13%
exp. C= 75.09%, H= 7.47%, N= 7.84%
corr. C= 75.33%, H= 7.49%, N= 7.87%

La separación de los diastereómeros (R,R)-13 y (S,S)-13, también se logró por cristalización fraccionada en

PARTE EXPERIMENTAL

metanol, cristalizando el diastereómero (R,S)-13 mientras que el diastereómero (S,S)-13 permaneció en solución. Este isómero se repurificó por columna bajo las condiciones antes descritas. De 3.0g de la mezcla de diastereómeros, se obtuvo 1.1 g del (R,S)-13 puro y 1.196 g como mezcla, resultando una eficiencia de separación del 64.33 % .

(R)-1-Benzofil-2-t-butil-3(H)-1,3-imidazolidín-4-ona. (R)-14

En un matraz de hidrogenación de 250 ml, se colocaron 0.40 g (1.143 mmol) del diastereómero (R,S)-13, 25 ml de etanol, 0.8 g de Pd(OH)₂/C 20% y 3 gotas de ácido acético. El matraz de reacción se introdujo en un reactor de hidrogenación con agitación, calentándose entre 50-60°C y a una presión de 24-30 atm. durante 72 hrs. Posteriormente se eliminó el catalizador por filtración sobre celita, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno (5:4:1), obteniéndose 0.150 g (53.3 %) de un sólido, que se recristalizó de metanol:agua (8:2) resultando 0.115 g (40.9%), p.f. = 217-219°C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H, (CH₃)₃CH-); 4.05 (dd, 2H, -CH₂-); 5.79 (s, 1H, -CH-); ≈6.7 (a, 1H, NHCO-); 7.64 (m, 5H, Ph-).

PARTE EXPERIMENTAL

(E)-1-Benzofil-2-t-butil-3(R)-1,3-imidazolidín-4-ona (E)-14.

En un matraz de hidrogenación de 250 ml, se colocaron 0.8 g (2.286 mmol) del diastereómero (S,S)-12, 25 ml de etanol, 0.16 g de Pd/C 20 %, y 3 gotas de ácido acético. El matraz de reacción se introdujo en un reactor de hidrogenación con agitación, calentándose entre 50-60°C y a una presión de 24-30 atm. durante 72 hrs. Posteriormente se eliminó el catalizador por filtración sobre celita, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, resultando 0.230 g (41.0 %) de un sólido, el cual se recrystalizó de metanol/agua (8:2) obteniéndose 0.223 g (39.7%); p.f de 217-219°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CH-}$); 4.05 (dd, 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.79 (s, 1H, $-\text{CH-}$); \approx 6.7 (a, 1H, NHC=O); 7.64 (m, 5H, Ph-).

(R)-1-Benzofil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona (R)-1

En un matraz redondo de 50 ml con refrigerante, se colocaron 0.072 g (0.29 mmol) del heterociclo (R)-14, 15 ml de CH_3CN , 0.036 g (0.027 ml, 0.29 mmol) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ y 0.012 g (0.29 mmol) de NaOH. La mezcla de reacción se calentó a 55°C por 2 hr. y entonces se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la parte orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó de hexano/cloruro de metileno

PARTE EXPERIMENTAL

(8:2), obteniéndose 0.585 g (76.8 %) de unas agujas blancas con p.f. = 142-144°C; $[\alpha]_D = -123^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂) y un exceso enantiomérico del 97.6 %.^{24b}

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.1 (s, 9H, (CH₃)₃CH-); 3.1 (s, 3H, CH₃N-); 4.0 (dd, 2H, -CH₂-); 5.65 (s, 1H, -CH-); 7.6 (m, 5H, Ph-).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ 25.75 [(CH₃)₃C-]; 31.28 [(CH₃)₃C-]; 39.4 (N-CH₃); 52.67 (-CH₂-); 80.52 (C2); 127.76 (meta); 128.3 (orto); 131.17 (para); 134.1 (ipso); 168.93 (-COPh); 171.3 (-CO-).

(E)-1-Benzoil-2-t-butyl-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona (E)-14

En un matraz redondo de 50 ml con refrigerante, se colocaron 0.120 g (0.488 mmol) del heterociclo (E)-14, 20 ml de acetonitrilo, 0.062 g (0.488 mmol) de (CH₃)₂SO₄ y 0.020 g (0.488 mmol) de NaOH. La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, la parte orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó de hexano/cloruro de metileno (8:2), obteniéndose 0.0935 g (73.7%) de unas agujas blancas con p.f. = 149-51°C, $[\alpha]_D = +122^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂) y un exceso enantiomérico del 95.6 %.^{24b}

PARTE EXPERIMENTAL

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.1 (s, 9H, (CH₃)₃CH-); 3.1 (s, 3H, CH₃N-); 4.0 (dd, 2H, -CH₂-); 5.65 (s, 1H, -CH-); 7.6 (m, 5H, Ph-).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ 25.75 [(CH₃)₃C-]; 31.28 [(CH₃)₃C-]; 39.4 (N-CH₃); 52.67 (-CH₂-); 80.52 (C2); 127.76 (meta); 128.3 (orto); 131.17 (para); 134.1 (ipso); 168.93 (-COPh); 171.3 (-CO-).

7. RESULTADOS Y DISCUSION.

El desarrollo de la síntesis propuesta requiere como materia prima la glicina, un amino ácido no esencial, aquiral, relativamente barato, abundante y comercialmente disponible.

7.1 Preparación de la (R,R)- y (S,S)-1-Benzofil-2-t-butil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidín-4-ona.

La preparación de estos heterociclos diastereoméricos se intentó en un principio siguiendo la metodología desarrollada por D. Seebach y colaboradores^{4,13,24} con la cual sintetizan heterociclos análogos. Este método involucra cuatro etapas a partir de la glicina: 1) preparación del éster metílico, 2) formación de la amida, 3) generación de la imina y 4) ciclación. (Figura 10). La diferencia en nuestro caso sería el uso de la α -FEA en lugar de metilamina (Figura 13).

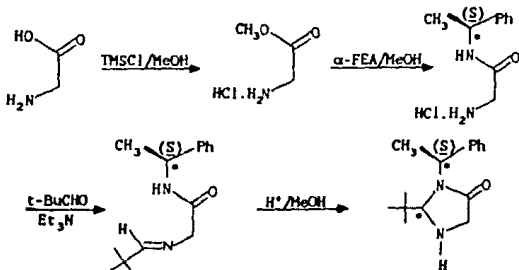
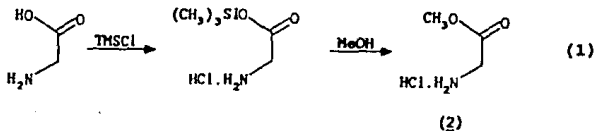


Figura 13.

7.1.1 Preparación del éster metílico de la glicina (2)

Existen varios métodos en la literatura para la preparación de ésteres.²⁷ El que se utilizó consistió en tratar la glicina con clorotrimetilsilano $[(CH_3)_3SiCl]$ y metanol a $0^\circ C$. Bajo estas condiciones se va formando el éster trimetil sililoxilado, que por ser un buen grupo saliente se transesterifica en el mismo medio de reacción, (Ecuación 1). El producto que se obtiene en un 98% de rendimiento, es un sólido blanco con punto de fusión de $177-178.5^\circ C$ (lit.²⁴ $174-175^\circ C$). En el espectro de $RMN^{-1}H$, se observa una señal simple a 3.95 ppm que integra para tres protones y que se asignó al grupo metoxilo, además de otra señal simple a 4.05 ppm que integra para 2 protones que corresponden al grupo metileno, lo cual confirmó la obtención del éster deseado.



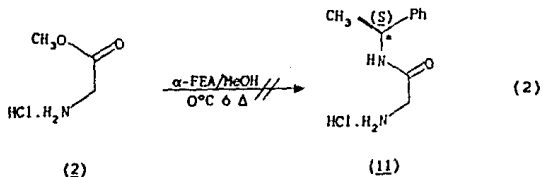
7.1.2 Preparación de la N-(α -feniletil) amida de la glicina (11)

Las amidas se sintetizan a partir de ácidos carboxílicos o sus derivados y amoníaco o la amina apropiada. El método más común para la preparación de amidas consiste en

RESULTADOS Y DISCUSION.

la reacción de halogenuros de ácido con amoniaco o aminas. También se utiliza el intercambio entre ésteres y aminas.²⁸

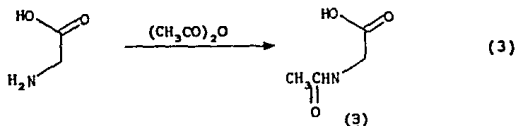
El método utilizado para la preparación de (11) consistió en tratar al éster (2) con dos equivalentes de α -FEA en metanol como disolvente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas, (Ecuación 2). Después de este tiempo el producto de la reacción se analizó por RMN-¹H comprobándose que la reacción no había procedido, recuperándose los reactivos de partida. En vista de que la reacción no procedió a 0°C se decidió repetirla pero ahora calentando a reflujo durante 8 hr; sin embargo al igual que en el caso anterior la reacción tampoco procedió.



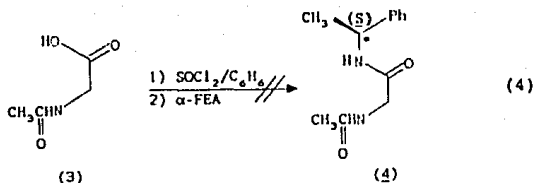
En vista de que la amida (11) no se logró sintetizar a partir del éster (2), se pensó que el precursor más idóneo sería el cloruro de ácido. Así el primer paso consistió en proteger el grupo amino, ya que de no hacerlo ocurre preferentemente una polimerización.

RESULTADOS Y DISCUSION.

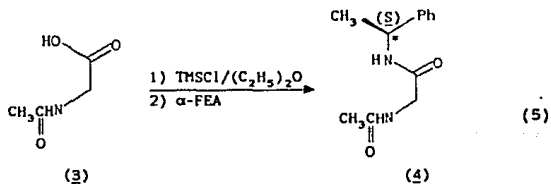
El primer grupo protector utilizado fue el acetilo, para así obtener la acetil glicina (2) siguiendo el método de R. Herbst y D. Shemin.²⁹ El método consistió en formar una solución de glicina en agua, la cual se trata con anhídrido acético (Ecuación 3), obteniéndose un sólido blanco con con p.f. = 210-211°C (Lit.²⁹ p.f. = 206.5°C). El espectro de RMN-¹H presenta en 1.85 ppm una señal simple que integra para 3 protones que se asignaron al grupo metilo, y en 4.15 ppm una señal simple que integra para 2 protones que se asignaron al grupo metileno.



El compuesto (2) se reflujo con cloruro de tionilo (SOCl₂) en benceno como disolvente para formar el cloruro de ácido. Al concluir el tiempo de reacción se destiló el exceso de (SOCl₂), se adicionó la amina quirál (α-FEA) y se calentó a reflujo durante 1 hora (Ecuación 4). Transcurrido este tiempo, se concentró a sequedad obteniéndose un sólido café de consistencia resinosa, que se analizó por RMN-¹H mostrando que no era la amida esperada.



Otro intento de preparar el compuesto (11) consistió en formar el éster trimetilsililoxilado de la acetilglicina, mediante una suspensión de esta en éter etílico a 0°C y adicionando clorotrimetilsilano. La mezcla se agitó durante 30 minutos y entonces se adicionó 1.1 eq. de α -FEA, se retiró el baño de hielo y se continuó agitando por 60 minutos más (Ecuación 5). La mezcla de reacción se filtró, resultando un sólido blanco de p.f. = 124-6°C, con un 96% de rendimiento y una $[\alpha]_D = -2.42^\circ$.

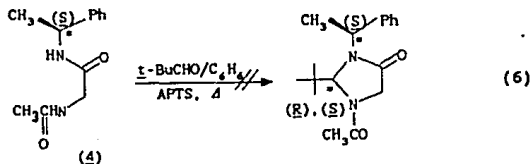


El análisis espectroscópico de RMN- ^1H del compuesto (4) mostró las señales esperadas para dicho compuesto, que son: en 1.7 ppm una señal doble ($J = 7.2 \text{ Hz.}$) que integró para 3

RESULTADOS Y DISCUSION.

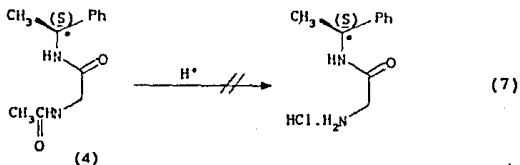
protones y se asignó al metilo en el centro de quiralidad, una señal simple en 2.1 ppm que integró para 3 protones que se asignaron al metilo del grupo acetilo, una señal simple en 4.0 ppm que integró para 2 protones y fue asignada al grupo metileno, en 4.75 ppm una señal cuádruple ($J = 7.2$ Hz.) que integró para un protón y se asignó al grupo $-CH-$, finalmente, una señal simple en 7.6 ppm que integra para 5 protones y se asignó al grupo fenilo.

Una vez preparado el compuesto (4) se trató de llegar directamente a los ciclos. Para ello se formó una suspensión de (4) en benceno, se adicionaron 1.0 eq. de pivalaldehído y ácido p-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Se adaptó una trampa de Dean-Stark invertida y se calentó a reflujo durante 3 horas, tiempo en el cual no se apreció separación de agua, lo que nos hizo suponer que la reacción no había procedido. Efectivamente, al finalizar el tiempo de reacción la mezcla se trató de la manera usual recuperándose la materia prima (Ecuación 6).



RESULTADOS Y DISCUSION.

En vista de que la reacción no procedió, se trató de desproteger el grupo amino del compuesto (4) por medio de una hidrólisis ácida a reflujo (Ecuación 7); sin embargo, se recuperó la materia prima. De antemano se sabía que esta hidrólisis sería difícil, debido a que la molécula presenta dos grupos amida muy similares. Posiblemente al intentar la hidrólisis bajo condiciones más severas se lograría desproteger, pero se hidrolizarían ambas amidas.



Otras reacciones efectuadas fueron las siguientes:³⁰

a). Preparación de la imina (5).

Una mezcla formada por la sal sódica de la glicina, pivalaldehído y *n*-hexano se calentó a reflujo en un equipo conteniendo una trampa Dean-Stark invertida para favorecer la síntesis de la imina mediante la eliminación del agua formada durante la reacción. Después de 5 hr. de reflujo la mezcla de reacción se trabajó y se analizó por RMN-¹H, observándose en 1.2 ppm una señal simple que integró para 9 protones y se asignó al grupo *t*-butilo, en 3.45 ppm una

RESULTADOS Y DISCUSION.

señal simple que integró para 2 protones y se asignó al grupo $-CH_2-$ y en 7.73 ppm una señal simple que integró para un protón que fue asignada al protón base del ϵ -butilo; esto nos demostró que la imina se había formado.

El crudo de la reacción anterior se trató con 1.0 eq. de cloro trimetilsilano y 1.1 eq. de α -FEA, esto se realizó a 0°C y agitando durante 60 minutos (Figura 14). El análisis espectroscópico de RMN- ^1H del producto obtenido mostró todas las señales esperadas a excepción de la correspondiente a los protones del grupo metileno de la glicina, lo que indicó que no se obtuvo la amida deseada. El espectro de IR ratificó que efectivamente, el producto no era el esperado, ya que no se observó la banda de absorción característica del carbonilo de la amida.

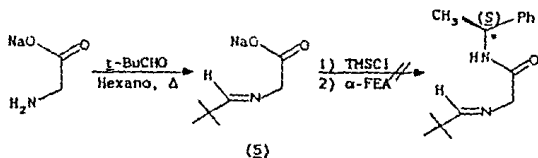
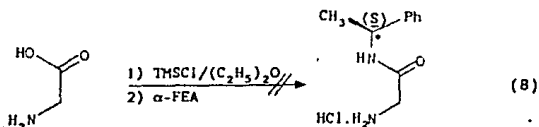


Figura 14.

Como se pudo obtener la amida (4) a partir de (2) con TMSCl y la α -FEA (Ecuación 4), se pensó que se podía preparar la amida (11) bajo las mismas condiciones; entonces, se

RESULTADOS Y DISCUSION.

realizó la reacción como se indica en la (Ecuación 8). Después de trabajar la reacción de la manera usual, el análisis espectroscópico de RMN-¹H indicó la presencia de las señales esperadas; sin embargo, el espectro de IR mostró únicamente bandas características de ácido pero no las correspondientes a la amida, por lo que el compuesto obtenido no era el esperado.



Como no se pudo obtener el compuesto (11), con las rutas anteriores, se decidió utilizar otro grupo protector, y el que se eligió fue el grupo benzoilo, ya que con este se podían ahorrar pasos en la síntesis de la molécula objetivo. Se preparó la N-benzoilglicina (6) de acuerdo al método de Ingersoll y Babcock,³¹ que consiste en poner a reaccionar a la glicina, hidróxido de sodio y cloruro de benzoilo, y neutralizando con HCl al final de la reacción. El producto de la reacción fue un sólido blanco, con un rendimiento cuantitativo y un p.f. = 187-189°C (Lit.³¹ 187-188°C). El espectro de RMN-¹H mostró las siguientes señales: en 4.04

RESULTADOS Y DISCUSION.

ppm una señal simple que integró para 2 protones que se asignaron al metileno, en 7.41 ppm una señal múltiple que integró para 3 protones y se asignaron a los hidrógenos *meta* y *para*, y en 7.91 ppm una señal múltiple que integró para 2 protones que corresponden a los hidrógenos *orto* del grupo fenilo, estas señales concuerdan con las reportadas en la literatura.³²

El compuesto (6) se trató con TMSCl , en eter etílico como disolvente agitando a 0°C por 40 min. y entonces se adicionaron 1.1 eq. de α -FEA y se continuó agitando durante 3 hr. (Figura 15). Al finalizar la reacción, el análisis por RMN- ^1H del producto obtenido mostró una señal doble ($J = 7.2$ Hz) en 1.5 ppm que integra para 3 protones y se asignó al grupo metilo, una señal simple en 3.8 ppm que integra para 2 protones y se asignó al grupo $-\text{CH}_2-$, una señal cuádruple ($J = 7.2$ Hz) en 4.2 ppm que se empalma con la señal del agua e integra para un protón, y fue asignada al grupo $-\text{CH}-$; finalmente, una señal múltiple en 7.5 ppm que integra para 10 protones y fue asignada a los protones aromáticos. Esto indicó la presencia del compuesto (2), el cual se obtuvo como un sólido blanco con p.f. = $116-118^\circ\text{C}$, una $[\alpha]_D = -5.3^\circ$ en etanol. Sin embargo, el rendimiento fue muy bajo por lo que se decidió abandonar esta ruta.

RESULTADOS Y DISCUSION.

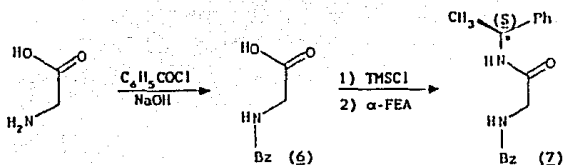


Figura 15.

Un último intento fallido para llegar al compuesto (11) fue el siguiente: se preparó la *N,N*-dibencilglicina (g) con el método de L. Velluz et al.³³ La técnica consiste en tratar la glicina con hidróxido de potasio, cloruro de bencilo y neutralizando al final de la reacción con ácido acético. El producto deseado se obtuvo con un 89 % de rendimiento. El punto de fusión fue de 200-201°C (lit.³³ p.f. = 200°C).

El compuesto (g) se trató con clorotrimetilsilano y α -FEA, (igual que como se hizo con la acetilglicina y la benzilglicina) para así poder obtener la amida. Sin embargo, en esta ocasión no se obtuvo el compuesto deseado (Figura 16).

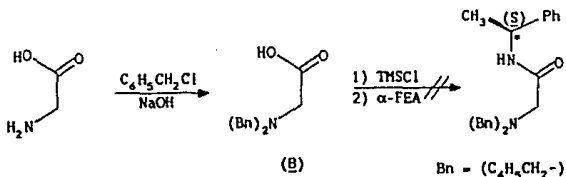


Figura 16.

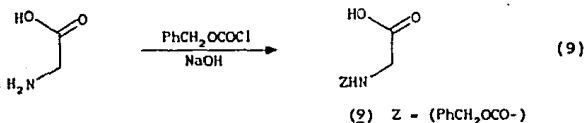
RESULTADOS Y DISCUSION.

Si se hace un análisis de las reacciones mostradas en la ecuación 5 y en las Figuras 15 y 16 nos damos cuenta de que en la primera si hay reacción y el rendimiento es muy bueno, la segunda también procedió, pero el rendimiento fue muy bajo, en cambio en la tercera no se obtuvo nada de producto. Al observar los grupos protectores, nos damos cuenta de que el grupo acetilo es muy pequeño si lo comparamos con el benzofilo o los bencilos. Por lo tanto puede formularse la hipótesis, de que el impedimento estérico es el causante del proceder de las tres reacciones indicadas.

Efectivamente, la ruta que sí dió buenos resultados, consistió en la protección del grupo amino de la glicina con cloroformiato de bencilo.³⁴ El compuesto (2) se preparó adicionando el cloroformiato de bencilo a una solución de glicina en hidróxido de potasio y neutralizando al final de la reacción con HCl (Ecuación 9). El producto resultante fue un sólido blanco de p.f. = 118-120°C y un rendimiento del 97%. El análisis espectroscópico de RMN-¹H mostró las siguientes señales: en 4.0 ppm una señal doble ($J = 9.6$ Hz) que integró para 2 protones correspondientes al grupo NCH_2- , en 5.15 ppm una señal simple que integró para 2 protones que se asignó al grupo $PhCH_2-$, en 6.15-6.60 ppm una señal ancha que integró para un protón correspondiente al grupo $-NH$, en 7.45 ppm una señal simple que integró para 5 protones correspondientes al grupo $Ph-$, y en 8.20-8.80 ppm una señal

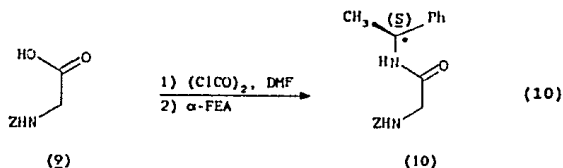
RESULTADOS Y DISCUSION.

ancha que integró para un protón que corresponde al grupo -OH. El espectro de RMN- ^{13}C , mostró las mismas señales que el reportado³⁵, demostrándose de esta manera la obtención de (2).



El compuesto (2) se hizo reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno con 1.1 eq. de cloruro de oxalilo y cantidades catalíticas de dimetilformamida. El cloruro de ácido se trató con 1.5 eq. de α -FEA y se agitó durante 10 hr. a 15°C³⁶ (Ecuación 10). Transcurrido este tiempo, la reacción se terminó con HCl, la fase orgánica se lavó con HCl, solución saturada de NaHCO₃ y agua. Después de secar y concentrar se obtuvo un sólido blanco de p.f. = 91-92°C, con un rendimiento del 64.5 % y $[\alpha]_D = -75.2^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂).

RESULTADOS Y DISCUSION.



El análisis espectroscópico de RMN-¹H mostró las siguientes señales: en 1.40 ppm una señal doble (J = 7.2 Hz) que integró para 3 protones y que se asignaron al grupo metilo, en 3.78 ppm una señal doble (J = 6.0 Hz) que integró para 2 protones asignándose al grupo NCH₂-, en 5.05 ppm una señal cuádruple (J = 7.2 Hz) que integró para un protón que se asignó al grupo CH-, en 5.05 ppm una señal simple que se empalma con la anterior, que integró para 2 protones y que se asignó a los protones bencílicos, en 5.88 ppm una señal triple (J = 7.2 Hz) que integró para un protón que se asignó al grupo ZNH- (Z= PhCH₂OCO-), en 7.00 ppm una señal simple que integró para un protón que se asignó al grupo CONH-, finalmente en 7.30 ppm y en 7.35 ppm dos señales simples que integran para 5 protones cada una, que corresponden a los protones aromáticos de los dos grupos fenilos, que no se pudieron asignar con certeza. En base a los datos espectroscópicos se demostró que se había obtenido el compuesto (10).

RESULTADOS Y DISCUSION.

De esta manera, la amida (11) se obtuvo al efectuar la hidrogenólisis³⁷ del compuesto (10) como se indica en la Ecuación 11. Se hicieron varias reacciones para encontrar las condiciones más adecuadas. En la Tabla 1 se presentan tres de ellas.

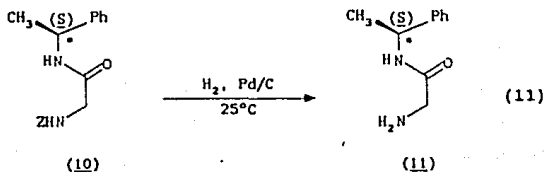


Tabla 1

Reacción	Catalizador (Pd/C)	Presión (Atm)	Tiempo (hr)	Producto	Rendimiento (%)
1	20 % ^a	1	20	sólido	~100
2	10 % ^b	1	20	líquido	~100
3	10 % ^b	10	1.5	líquido	~100

a) en etanol más ácido acético

b) en etanol

NOTA: TODOS LOS INTENTOS SE REALIZARON A TEMPERATURA AMBIENTE

RESULTADOS Y DISCUSION.

Como se puede observar en la Tabla 1, las condiciones óptimas para la hidrogenólisis del compuesto (10), fueron al utilizar (Pd/C) como catalizador al 10 % y una presión de 10 atm. durante 1.5 hr. ya que la cantidad del catalizador es baja y el tiempo de reacción corto. Bajo estas condiciones de reacción el compuesto (11) se obtuvo como un líquido viscoso de color amarillo con una $[\alpha]_D = -84.22^\circ$ en etanol.

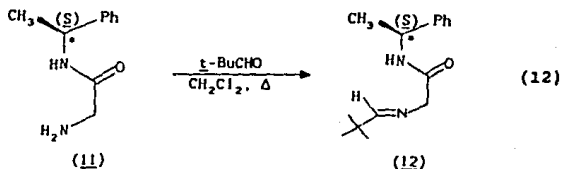
El espectro de RMN-¹H mostró las siguientes señales en 1.50 ppm una señal doble ($J = 7.2$ Hz) que integró para 3 protones, y que se asignó al grupo CH₃-, en 1.85 ppm una señal simple que integró para 2 protones y fue asignada al -NH₂, en 3.40 ppm una señal doble ($J = 10.5$ Hz) que integró para 2 protones y que se asignó al grupo -CH₂-, en 5.20 ppm una señal cuádruple ($J = 7.2$ Hz) que integró para un protón y se asignó al grupo -CH-, en 7.40 ppm una señal simple que integró para 5 protones y se asignó al grupo fenilo; finalmente, en 7.45-7.75 ppm una señal ancha que integró para un protón y se asignó al grupo -NH. Con este espectro quedó demostrada la obtención del compuesto (11).

7.1.3 Preparación de la imina-amida (12)

Las iminas (o bases de Schiff), son compuestos que se obtienen de la reacción de condensación entre aldehídos o cetonas con amoníaco y aminas primarias. Las iminas son con frecuencia poco estables, aunque pueden ser intermediarios

RESULTADOS Y DISCUSION.

importantes en algunas reacciones. Tomando en cuenta lo anterior la amida-amina (11) se puso a reaccionar bajo reflujo con pivalaldehído y cloruro de metileno como disolvente, lográndose obtener la imina-amida deseada (Ecuación 12).



Como se sabe, este tipo de reacciones son completamente reversibles,³⁸ por lo que se debe desplazar el equilibrio hacia los productos eliminando el agua formada durante la reacción, mediante una trampa de Dean-Stark invertida.

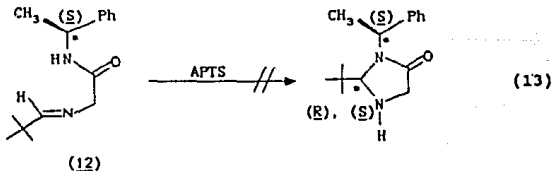
La reacción procedió con un 85.3 % de rendimiento, siendo el producto un líquido viscoso de color amarillo, con una $[\alpha]_D = -73.8^\circ$ en etanol. El espectro de RMN-¹H mostró las siguientes señales: en 1.10 ppm una señal simple que integró para 9 protones que se asignaron al grupo t-butilo, en 1.50 ppm una señal doble ($J = 7.2$ Hz) que integró para 3 protones que se asignaron al metilo, en 4.05 ppm una señal simple que integró para 2 protones que se asignó al metileno, en 5.25 ppm una señal cuádruple ($J = 7.2$ Hz) que inte-

RESULTADOS Y DISCUSION.

gró para un protón y que se asignó al hidrógeno del carbono estereogénico, en 7.10-7.35 ppm una señal ancha que integró para un protón que se asignó al grupo -NH, en 7.35 ppm una señal simple que integró para 5 protones y que se asignó al grupo fenilo, y una señal simple a 7.70 ppm que integró para un protón que se asignó al grupo -CH=N-. Así, RMN demostró la presencia del compuesto (12).

7.1.4 Preparación de los diastereómeros (R,S)-13 y (S,S)-13.

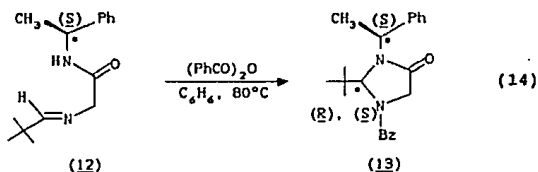
El primer intento realizado para la preparación de los diastereómeros, consistió en disolver la imina-amida (12 en metanol seco, y a esta solución adicionar cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico antes de calentar a reflujo durante 5 hr. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los resultados de cromatografía en capa fina (CCF) y de RMN-¹H, demostraron que la reacción no había procedido recuperándose la materia prima (Ecuación 13).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Este hecho no fue sorprendente, ya que las reglas de Baldwin³⁹ para el cierre de anillos de cinco miembros, predicen que no es permitida (5-endo-trig).

Existen condiciones más fuertes para el cierre de anillos en las que se usan ácidos de Lewis. Los ácidos comúnmente empleados son el trifluoruro de boro y el tricloruro de aluminio en metanol. También se ha usado metanol saturado con ácido clorhídrico. Sin embargo, tomando en cuenta los antecedentes⁴⁰ para la obtención de anillos de seis miembros benzoylados, se decidió mezclar la imina-amida (12) con 1.1 equivalentes de anhídrido benzoico y calentar a 120°C sin disolvente durante 7-8 hr. Después de este tiempo, el crudo de reacción se analizó por cromatografía en capa fina y por RMN-¹H, comprobándose la obtención de los diastereómeros benzoylados, más otros productos de descomposición. Con base en esto se decidió utilizar condiciones más suaves para la ciclación: con benceno como disolvente y calentando a reflujo (Ecuación 14). Los resultados obtenidos fueron de mayor satisfacción ya que los productos de descomposición disminuyeron y el rendimiento del crudo fue más alto.



RESULTADOS Y DISCUSION.

La mezcla de diastereómeros se separó de los subproductos por cromatografía en columna rápida, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/cloruro de metileno/acetato de etilo (6:3:1), obteniéndose un rendimiento del 66% de la mezcla de los dos diastereómeros.

El espectro de RMN-¹H mostró las siguientes señales: a 0.97 y a 1.09 ppm dos señales simples que integran para 9 protones cada una, las cuales se asignaron a los grupos t-butilo, a 1.77 y a 1.98 ppm dos señales dobles ($J = 7.26$ Hz) que integran para 3 protones cada una, asignándose a los grupos metilo. En 4.09 y 3.96 ppm dos señales doble de dobles ($J = 15.8$ Hz) que integran para dos protones cada una y que se asignaron a los grupos metileno; a 4.65 y a 4.82 ppm dos señales cuádruples que integran para un protón cada una y que corresponden al grupo -CH. A 5.75 y a 5.86 ppm se observan dos señales simples que integran para un protón cada una y se asignaron al protón base del grupo t-butilo. Finalmente a 7.43 ppm una señal múltiple que integró para 20 protones, los protones aromáticos de los dos diastereómeros.

En base al espectro de RMN-¹H se calculó la relación diastereomérica que resultó ser de (57/43). Esto demuestra que el centro de quiralidad presente en la imina-amida (12) favorece la formación de uno de los diastereómeros.

RESULTADOS Y DISCUSION.

7.2 Separación de los diastereómeros.

Una vez eliminados los subproductos de la reacción, se prosiguió a la separación de los diastereómeros mediante cromatografía en columna rápida⁴¹ y recristalización fraccionada.

La separación en columna se logró utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno como eluyente en una proporción 8:1:1 respectivamente, lográndose una eficiencia de separación del 64.4% para el diastereómero (R,S)-13 y del 61.5% para el diastereómero (S,S)-13.

Esta separación también se logró mediante recristalización fraccionada en metanol, cristalizando uno de los diastereómeros, que correspondió al (R,S)-13 con una eficiencia de separación del 64.3%. Por otra parte, la mezcla enriquecida del otro diastereómero se separó por cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno en una relación de 8:1:1, obteniéndose de esta manera el compuesto (S,S)-13, con una eficiencia de separación del 56.0 %.

Con base en los resultados obtenidos, podemos concluir que para la separación de la mezcla de diastereómeros, conviene cristalizar al diastereómero (R,S)-13 y posteriormente aislar (S,S)-13 mediante una cromatografía en columna rápida.

RESULTADOS Y DISCUSION.

7.3 Hidrogenólisis catalítica.

La eliminación de grupos protectores *N*-bencilo en amidas y aminas se realiza generalmente por hidrogenación catalítica, utilizando catalizadores metálicos, temperatura y presión.³⁷ Los catalizadores más utilizados son: Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, entre otros. Cabe señalar que estos resultan de gran interés para la síntesis asimétrica de amino ácidos.⁴²

El grupo protector de nitrógeno en amidas es difícil de eliminar bajo condiciones normales y más cuando son afectados por factores estéricos, por lo que su eliminación se consigue utilizando condiciones más severas de presión y temperatura.⁴³⁻⁴⁵

Con base en estos antecedentes, se prosiguió a la eliminación del grupo auxiliar quiral en (*R,S*)-**13** y (*S,S*)-**13** por hidrogenólisis catalítica variando las condiciones de reacción (Tabla 2), y así obtener los enantiómeros (*R*)-**14** y (*S*)-**14** ópticamente puros.

RESULTADOS Y DISCUSION.

Tabla 2.

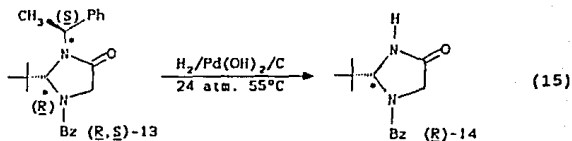
Compuesto	Catalizador	Temperatura (°C)	Presion (atm.)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
	a. Pd/C 10 %	25	1	12	—
	b. Pd/C 10 %	"	15	24	trazas
	c. Pd/C 10 %	"	24	72	5
(R,S)-11	d. Pd/C 10 %	50-55	"	"	10-15
	e. Pd/C 20 %	"	"	"	25
	f. Pd(OH) ₂ /C 10 %	"	"	"	30
	g. Pd(OH) ₂ /C 20 %	"	"	"	41
	I. Pd/C 10 %	25	1	12	—
	II. Pd/C 10 %	50-55	24	72	25
(R,S)-11	III. Pd/C 20 %	"	"	"	40
	IV. Pd(OH) ₂ /C 10 %	"	"	"	5
	V. Pd(OH) ₂ /C 20 %	"	"	"	10

NOTA: TODAS LAS REACCIONES SE REALIZARON EN ETANOL

Como se puede observar en la tabla 2, las condiciones de reacción más adecuadas para la hidrogenólisis del diastereómero (R,S)-11 son las que utilizan como catalizador Pd(OH)₂/C al 20 %, calentando entre 50-55 °C, a una presión de 24 atmósferas y un tiempo de reacción de 72 hr (Ecuación 15).

RESULTADOS Y DISCUSION.

Por otra parte la hidrogenólisis del diastereómero (S,S)-13, se logró con un 40 % de rendimiento al utilizar las mismas condiciones de reacción, pero con Pd/C al 20 % como catalizador.



El análisis espectroscópico de RMN-¹H confirmaron la obtención de los enantiómeros (R)-14 y (S)-14 (CDCl₃).

7.4. N-Alquilación de los compuestos (R)-14 y (S)-14.

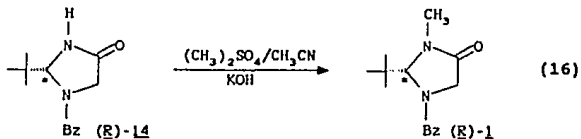
Uno de los métodos más comunes para la N-alquilación de amidas y aminas es con el uso de agentes alquilantes tales como: CH₃I, (CH₃)₂SO₄ y (CH₃)₃PO₄.^{46,47}

Por lo tanto, cada enantiómero de 14 se hizo reaccionar a temperatura ambiente con CH₃I y KOH en acetona durante 3 hr. Después de este tiempo se comprobó por cromatografía en capa fina que la reacción no había procedido.

Como la reacción no procedió con CH₃I, se decidió utilizar un agente alquilante más fuerte como lo es el sulfato de dimetilo.¹⁸ El compuesto (R)-14 se trató con (CH₃)₂SO₄,

RESULTADOS Y DISCUSION.

KOH y acetonitrilo (Ecuación 16). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. el avance de la reacción se realizó por CCF, observándose la desaparición de la materia prima y la aparición de un nuevo producto. Como se observó que no se había consumido toda la materia prima se decidió dejarla por más tiempo y finalmente se calentó a 55-60°C durante 2 hr. Después de este tiempo se comprobó que la reacción había transcurrido totalmente. El producto obtenido después de haber concentrado la mezcla de reacción se recrystalizó de hexano/cloruro de metileno (8:2) obteniéndose el producto con un 77 % de rendimiento, p.f. = 142-144°C y una $[\alpha]_D = -123^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂), correspondiendo a un exceso enantiomérico del 97.6 %.^{24b} El espectro de RMN-¹H en CDCl₃, mostró las siguientes señales: en 1.1 ppm (s, 9H, (CH₃)₃C-); en 3.08 (s, 3H, -NCH₃); 4.0 (dd, 2H, -CH₂-); 5.65 (s, 1H, -CH-); 7.6 (m, 5H, -Ph), lo cual demuestra la obtención del enantiómero ópticamente puro (R)-1.



RESULTADOS Y DISCUSION.

La N-metilación del enantiómero (S)-14, se realizó con mismo método, obteniéndose (S)-1 con un rendimiento del 74%, p.f. = 149-151°C, una $[\alpha]_D = +122^\circ$ y un exceso enantiomérico del 96%.^{24b} El espectro de RMN-¹H mostró las siguientes señales: en 1.1 ppm (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3.1 (s, 1H -NCH₃); 4.0 (dd, 2H, -CH₂-) 5.65 (s, 1H, -CH-); 7.6 (m, 5H, -Ph), demostrándose de esta manera la obtención del enantiómero ópticamente puro (S)-1.

8. CONCLUSIONES

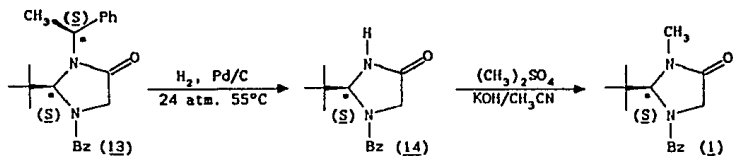
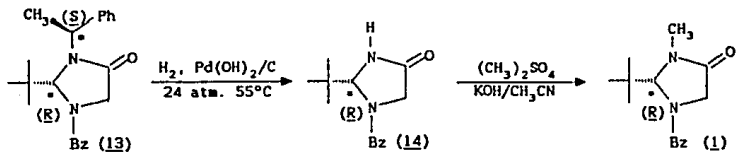
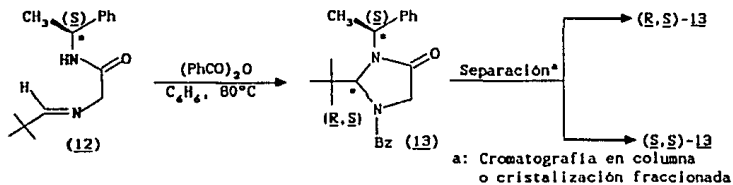
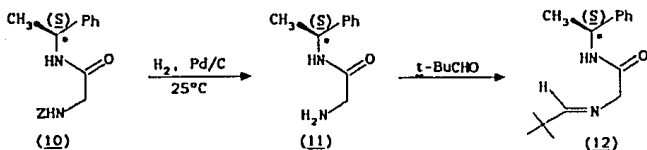
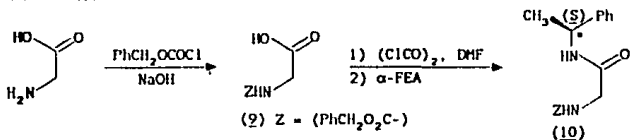
A partir de los resultados experimentales obtenidos, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. Se logró la síntesis del 1-Benzoil-2-t-butil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidín-4-ona y se logró la separación de los diastereómeros (R,S)-13 y (S,S)-13 mediante la cromatografía en columna ó cristalización fraccionada. Estos sustratos quirales serán de mucha utilidad en el desarrollo de síntesis asimétricas de α -amino ácidos enantioméricamente puros.
2. Los enantiómeros (R)-1-Benzoil-2-t-butil-3(H)-1,3-imidazolidín-4-ona y (S)-1-Benzoil-2-t-butil-3(H)-1,3-imidazolidín-4-ona se obtuvieron en bajos rendimientos, debido a la formación de intermediarios (apertura del ciclo), bajo las condiciones de reacción utilizadas. Por lo tanto, se continúan buscando condiciones de hidrogenólisis en las cuales el rendimiento sea mayor.
3. Tanto el rendimiento químico como el óptico de los enantiómeros (R)-1-Benzoil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona y (S)-1-Benzoil-2-t-butil-3-metil-1,3-imidazolidín-4-ona son competitivos con los ya descritos en la literatura.^{24b}

CONCLUSIONES.

4. Se demostró la hidrogenólisis selectiva del grupo N-benciloxycarbonilo ($N-CO_2-CH_2-Ph$) en presencia del grupo N-bencilo ($N-CH(CH_3)Ph$).

RUTA SINTETICA EXPERIMENTAL:



9. BIBLIOGRAFIA

1. E. Juaristi, "Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional", E. Juaristi, Editor; México, 1989.
2. E. Juaristi, E. L. Eliel, X.A. Dominguez y P. A Lehmann, "Tópicos Modernos de Estereoquímica", Limusa, México (1983) p. 4-8
3. A. Lascano, "Origen de la Vida", ANUIES, Cap. 4, México, 1977.
4. D. Seebach, E. Juaristi, D. Miller, C. Schickli y T. Weber, *Helv. Chim. Acta.*, 70, 237-261 (1987).
5. J. S. Davies, "Amino Acids and Peptides", Chapman and Hall:New York, 1985, p. 409-430.
6. R. E. Rice, *J. Chem. Educ.*, 44, 565-567 (1967).
7. L. N. Ferguson, *J. Chem. Educ.*, 58, 456-461 (1981)
8. A. Strecker, *Ann.*, 75, 139 (1850).
9. A. Cahours, *Compt. rend.*, 46, 1044 (1858).
10. E. Erlenmeyer, *Ann.*, 271, 137 (1892).
11. J.H. Billmann y E.E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 761-762 (1943).
12. W.S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, 16, 106-112 (1983).
13. D. Seebach, M. Boes, R. Naef, y N.B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5390-5398 (1983).
14. P.J. Sinclair, D. Zhai, J. Reinbespies y R.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1103-1104 (1986).

BIBLIOGRAFIA.

15. C. Genani, L. Colombo y G. Bertalini, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6394-6395 (1986).
16. G.M. Coppola y H.F. Schuster, "Asymmetric Synthesis", Wiley and Sons Inc., New York, 1987, p 1.
17. L. Pasteur, *Ann. Chim. et Phy.*, 24, 442 (1848)
18. R. J. Fessenden y J. S. Fessenden. "Química Orgánica", Iberoamericana, Méx. 1983 pp. 156; 291-292.
19. V.E. Price y J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.*, 175, 969 (1948).
20. J. P. Greenstein y M. Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", Wiley and Sons-Interscience: New York, (1961), Vol. 1, cap. 9.
21. G. Bredig y K. Fains, *Ber.*, 41, 752-763 (1908).
22. J. D. Morrison y H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", American Chemical Society: Washington, 1976, p. 4-6
23. C.J. Sih y S.H. Wu, "Topics in Stereochemistry", E.L. Eliel y S.H. Wilen Editor, Wiley and Sons Interscience, New York, 1989, Vol. 19, pag. 63.
24. a) R. Fitzi, y D. Seebach, *Tetrahedron.*, 44, 5277-5292 (1988). b) R. Fitzi y D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25, 345-346 (1986). c) R. Naef y D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.*, 64, 2704-2707 (1985).
25. Acido (R)-(-)-mandélico \$ 10.80 (5g). (S)-(-)- α -fenil-etilamina \$ 6.75 (5g). Estos precios son en dólares y

BIBLIOGRAFIA.

- son los indicados en el catálogo; Aldrich Chemical Co., 1990-1991, pp. 815, 858.
26. P. J. Nathan y E. Diaz, "Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear", Limusa, Méx. 1980
27. E. Haslam, *Tetrahedron.*, 16, 2409-2433 (1980)
28. S.H. Pine, J.B. Hendrickson, D.J. Cram y G.S. Hammond, "Química Orgánica", McGraw-Hill, 4ª Ed., España, 1982.
29. R.M. Herbst y D. Shemin, "Organic Synthesis" Coll. Vol II, John Wiley and Sons, New York, 1955, pag. 11.
30. R. Fitzl, "Tesis Doctoral", Politécnico (ETH) de Zúrich, 1988.
31. A. W. Ingersoll y S. H. Babcock, "Organic Synthesis", Coll. Vol. II, John Wiley and Sons, New York, 1955, pag. 328.
32. Sadtler Research Laboratories, "Estandard Spectra Collection", USA, 1980.
33. L. Velluz, G. Amiard y R. Heymes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, pag. 1012-1015.
34. M. Bergmann y L. Zervas, *Ber.*, 65, 1192 (1932).
35. W. Bremser, L. Ernst, B. Franke, R. Gerhards y A. Hardt, "Carbon-13 NMR Spectral Data", Verlag Chemie, New York, 2a. Ed., 1979.
36. F. Buckley y H. Rapoport, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 6157-6163 (1981).

BIBLIOGRAFIA.

37. R. L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation" Marcel Dekker Inc, New York, 1965, pag. 139-142.
38. J. March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 784.
39. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 734-738 (1976).
40. D. Quintana Zavala, Tesis de Maestria, CINVESTAV, Mex. 1989.
41. W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.*, 41, 2923-2925 (1978).
42. E. L. Eliel, S. Otsuka, "Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry", Symposium Series, 1985 Washinton, D.C: A.C.S., p. 169-176.
43. M. Freifelder, "Catalytic Hidrogenation in Organic Synthesis. Procedures and Comentary", John Wiley & Sons, New York 1978, p. 116.
44. M. Uskokovic, J. Iacobell y W. Wenner, *J. Org. Chem.*, 27, 3606-3608 (1962).
45. K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban y N. Shibasaki, *Heterocycles*, 27, 1167-1168 (1988).
46. M. Fieser y L. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons 1974, a) vol. II, p. 383; b) vol. V, p. 716-717.
47. T. Izawa y T. Mukaiyama. *Chem. Letters*, 161-164 (1975).