



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

Estudio de la hidrogenólisis de los diastereómeros
(2R, 5R, 1'S) - y (2S, 5S, 1'S) - 1- benzoil - 2
-terbutil-3- (α- feniletil)-5-metil-1,3 -imidazolidín-
4- ona.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

CLAUDIA KÖRBER SOTO

MEXICO, D. F.

1993



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Índice de contenido

1.	Introducción	1
2.	Fundamentación del Tema	4
3.	Planteamiento del Problema	10
4.	Objetivos	12
5.	Hipótesis	13
6.	Parte Experimental	14
6.1.	Información General	14
6.2.	Métodos de Síntesis	15
7.	Resultados	29
8.	Discusión de Resultados	30
8.1.	Preparación de los heterociclos (<i>R,S</i>)- y (<i>S,S</i>)-6	30
8.2.	Separación de los heterociclos diastereoméricos (<i>R,S</i>)- y (<i>S,S</i>)-6	30
8.3.	Preparación de los heterociclos alquilados (<i>2R,5R,1'S</i>)- y (<i>2S,5S,1'S</i>)-7	32
8.4.	Hidrogenólisis de los heterociclos	33
8.4.1.	Hidrogenólisis con Pd/C 10 %	33
8.4.2.	Hidrogenólisis con Pd(OH) ₂ /C 20 %	33
8.4.3.	Hidrogenólisis con níquel de Raney	34
8.4.4.	Hidrogenólisis con PtO ₂	36
8.4.5.	Reacción de Birch	37
8.5.	Reacción de <i>N</i> -Metilación del heterociclo (<i>2R,5R</i>)-8	37
8.6.	Hidrólisis del heterociclo (<i>2R,5R</i>)-8	38

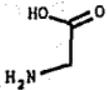
9. Conclusiones

39

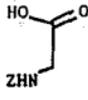
10. Bibliografía

40

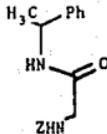
INDICE DE COMPUESTOS



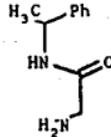
1



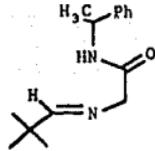
2



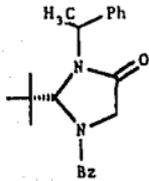
3



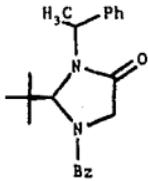
4



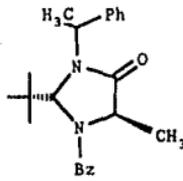
5



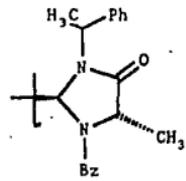
(*R,S*)-6



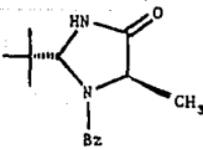
(*S,S*)-6



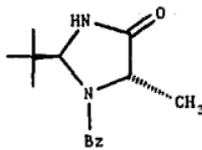
(*2R, 5R, 1'S*)-7



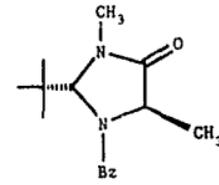
(*2S, 5S, 1'S*)-7



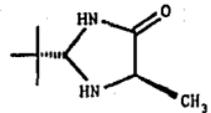
(*2R, 5R*)-8



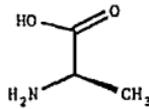
(*2S, 5S*)-8



9



10



R-11

1. INTRODUCCION

La síntesis asimétrica es una metodología que permite generar centros quirales con la configuración deseada, por lo tanto, permite el acceso a fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, etc. con su configuración activa.

Existen ejemplos de la estereoespecificidad fármaco/receptor donde un estereoisómero es activo pero su enantiómero es inactivo;¹ por ejemplo, la (+)-acetil- β -metil-colina tiene 230 veces más actividad muscular que su enantiómero, muchos D-amino ácidos son dulces mientras que los L-isómeros no lo son. La (+)-norhomoepinefrina es 160 veces más activa que la (-)-norhomoepinefrina, el ácido (+)-ascórbico posee propiedades curativas contra el escorbuto mientras que su isómero (-) es inactivo, la (-)-epinefrina es de 12 a 15 veces más activa como vasoconstrictor que su isómero(+).²

Morrison y Mosher³ 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".

Izumi⁴ ha clasificado una síntesis asimétrica como enantioselectiva cuando, de acuerdo a la definición de Morrison y Mosher,³ un enantiómero se produce en exceso. Asimismo, una reacción diastereoselectiva es aquella en la que un diastereómero se produce preferentemente a otro.

Existen varias condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad:⁵

- 1) Debe ser muy selectiva (>85%)
- 2) El nuevo centro de quiralidad se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
- 3) El agente quiral auxiliar se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.
- 4) El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.
- 5) La reacción se debe realizar con buen rendimiento químico.
- 6) Es también importante el balance entre agente auxiliar quiral y producto con el nuevo centro de quiralidad. Por esta razón, el mejor agente auxiliar quiral es un eficiente catalizador.⁶

Los amino ácidos generalmente presentan uno o más centros de quiralidad y la mayoría de ellos son biológicamente activos en una sola 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 deseado. Por ello los amino ácidos deseados deben ser sintetizados como compuestos ópticamente puros.

Los amino ácidos son vitales en la nutrición humana y animal y sus múltiples propiedades les permiten ser utilizados como saborizantes o incrementadores de sabor y edulcorantes. Además, algunos amino ácidos tanto naturales como sintéticos son también

componentes de muchos agentes terapéuticos, agroquímicos y cosméticos, en investigación básica constituyen valiosas herramientas para la elucidación de los mecanismos mediante los cuales transcurren las reacciones enzimáticas. Como resultado de la amplia aplicación de los amino ácidos, su impacto económico ha sido bastante significativo y ha conducido al desarrollo de una gran cantidad de procedimientos para su preparación por medio de síntesis química.

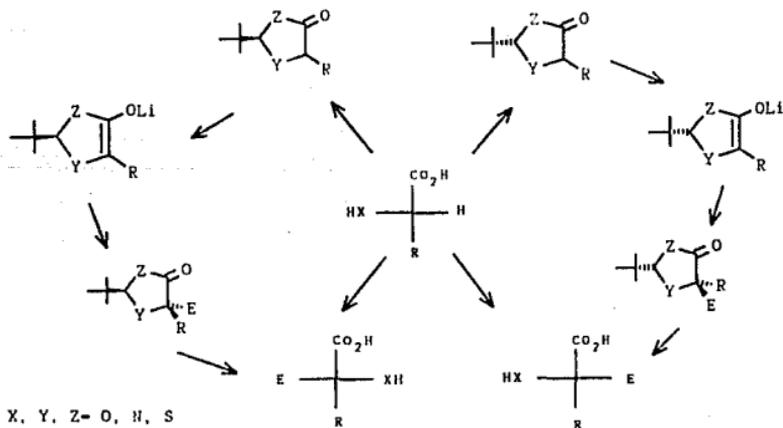
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los α -amino ácidos son importantes en la industria farmacéutica, en la industria de alimentos, en biología molecular, etc.

Existen métodos para sintetizar α -amino ácidos en sus formas activas.⁷ Las metodologías que utilizan derivados de la glicina ofrecen gran versatilidad.⁸

El grupo de Seebach⁷ ha desarrollado una síntesis enantioselectiva de α -amino ácidos, empleando los enolatos quirales de 1,3-dioxolanonas, 1,3-oxazolidinonas y 1,3-imidazolidinonas, las cuales se alquilán con gran estereoselectividad para dar los productos de ataque electrofílico desde el lado opuesto al grupo terbutilo (Fig. 1).

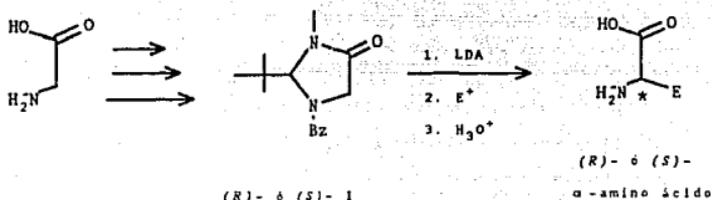
Figura 1.



La síntesis de imidazolidinonas (*R*)- y (*S*)-I como precursores de (*R*) y (*S*)- α -amino ácidos ha promovido el desarrollo de

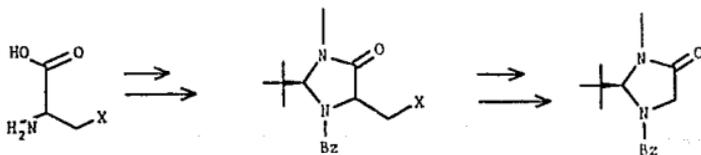
nuevas metodologías de síntesis para obtener el compuesto I, enantioméricamente puro (Fig. 2).

Figura 2



Por segmentación de imidazolidinonas derivadas de serina¹⁰ o metionina¹¹ se obtienen pequeñas cantidades de (S)-I (Fig. 3).

Figura 3



X = OH, serina

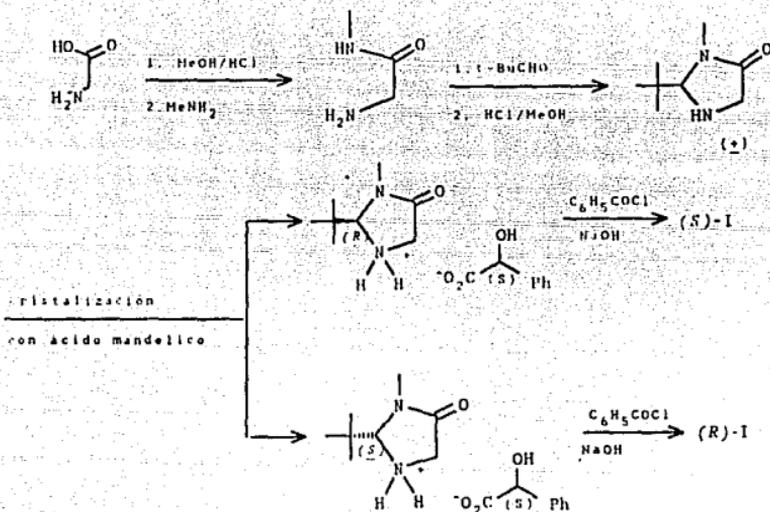
X = CH₂SMe, metionina

(S) - I

Mejores resultados fueron obtenidos por la resolución de la imidazolidinona con ácido mandélico,¹² seguida por la acilación bajo condiciones de Schotten-Bauman (Fig. 4).

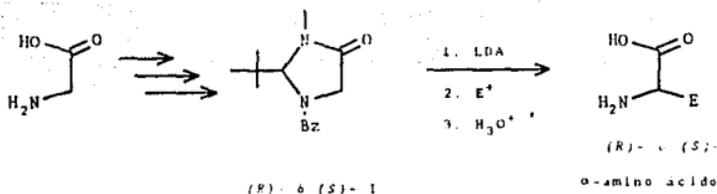
La preparación de amino ácidos monosustituídos fue posible mediante el empleo de cualquiera de los enantiómeros de la imidazolidinona I que se obtuvo de la resolución de la amina pre-

Figura 4



cursora (Fig. 5).

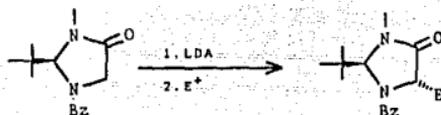
Figura 5



En la alquilación de (S)-I se observó que los isómeros *trans* predominan en $\geq 95:5$, de acuerdo a la integración en RMN ^{13}C .¹⁰ Puede considerarse que las proporciones *trans/cis* tan altas en los productos de alquilación se deben a los requisitos estéricos del grupo *terbutilo*, que impide el acceso a la cara *cis* en la

imidazolidinona **I**; sin embargo, cuando el grupo *tert*-butilo fue sustituido por el grupo isopropilo, de menor tamaño, también reaccionó con buena selectividad *trans*. (Fig. 6)

Figura 6



(S)-1

E^+	Rendimiento (%)	ds (% <i>trans</i>)
CH_3I	90	95
$C_6H_5CH_2Br$	33	>95
<i>n</i> -BuI	89	>95
<i>i</i> -PrI	27	>95
CH_3COCH_3	89	>95

Este resultado sugirió la participación de efectos estereoelectrónicos que bajan la energía durante el estado de transición *trans* en una interacción $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-E}$ (Fig. 7).

La benciloxicarbonilglicina **2** fue transformada en su cloruro de ácido con cloruro de oxalilo/DMF ¹⁴ y luego fue tratada con (*S*)- α -feniletilamina para dar la amida quirai **3** en 65 % rend. La hidrogenólisis de **3** permite remover el grupo protector **Z** y la condensación con pivalaldehído da lugar a la formación de la imina **5** en 85 % rend. La ciclación se logró tratando la imina con anhídrido benzoico para obtener una mezcla diastereomérica 57:43 de (*R,S*)- y (*S,S*)-**6** en 66 % rend.

La separación de (*R,S*)- y (*S,S*)-**6** se logró mediante cristalización (de metanol) del isómero (*R,S*)-**6** (p.f. 185-186° C), seguida por cromatografía de columna de las aguas madres para obtener el isómero (*S,S*)-**6** (p.f. 126-127°C), así como también una pequeña cantidad adicional del isómero (*R,S*). La eficiencia de este proceso fue 62 %.

La conversión de (*R,S*)- y (*S,S*)-**6** a (*R*)- y (*S*)-**11** se consiguió por la hidrogenólisis que fragmenta a la amina bencílica, seguida de la metilación bajo condiciones básicas. El rendimiento de las hidrogenólisis (*R,S*)- y (*S,S*)-**6** fue de 41 y 40 %, respectivamente. ¹⁵ (Fig. 8).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente, se publicó un método alternativo para la resolución de 1-benzoil-2-terbutil-3-metil-1,3-imidazolidin-4-ona via la separación de sus derivados diastereoméricos, incorporando (*S*)- α -feniletilamina.¹³ (Fig.. 8).

Con base a estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo fue sintetizar los heterociclos (*R,S*)- y (*S,S*)-**6**, alquilarlos en la posición cinco y realizar un estudio de su hidrogenólisis para obtener (*2R, 5R*)-**8** y (*2S, 5S*)-**8** en rendimientos mejores a los reportados para los heterociclos sin alquilar en C₅,¹³ (Figuras 9 y 10).

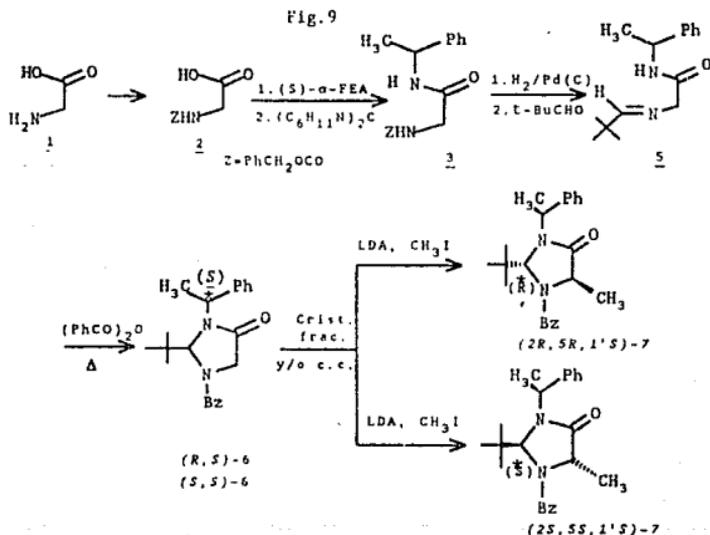
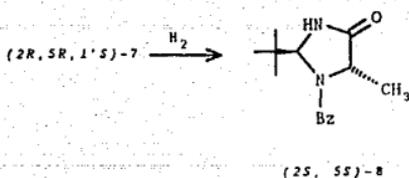
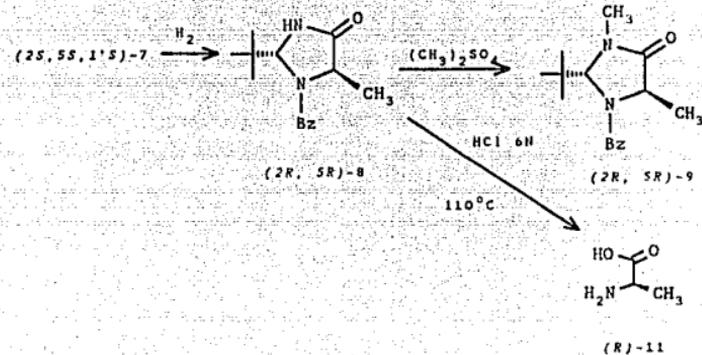


Figura 10



4. OBJETIVOS

1. Sintetizar el par diastereomérico (*R,S*)- y (*S,S*)-1-benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona.
2. Separar los diastereómeros (*R,S*)- y (*S,S*)-1-benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona por cristalización fraccionada y por cromatografía de columna rápida.
3. Alquilar los diastereómeros (*R,S*)- y (*S,S*)-1-benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona.
4. Hidrogenolizar los diastereómeros (2*R*, 5*R*, 1'*S*) y (2*S*, 5*S*, 1'*S*)-1-benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-5-metil-1,3-imidazolidin-4-ona, buscando las condiciones óptimas de reacción.
5. *N*-Metilar los derivados hidrogenolizados, para obtener compuestos de configuración conocida, y así confirmar la estereoquímica de la alquilación.
6. Efectuar la hidrólisis de los heterociclos metilados para obtener alanina enantioméricamente pura.

5. HIPOTESIS

Se espera que con el empleo de las condiciones de hidrogenólisis desarrolladas recientemente por I. Regla y colaboradores,^{16,17} se pueda llevar a cabo la eliminación del grupo etilbenceno presente en el par diastereomérico (2R, 5R, 1'S)-7 y (2S, 5S, 1'S)-7 con mejor rendimiento al obtenido anteriormente por B. Rizo y V. Natal.¹⁵

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Información General

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

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MELTEMP en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

El material usado en la mayoría de las reacciones (excepto cuando no fue necesario) se secó en una estufa a 120 °C por 12 h.

El tetrahidrofurano (THF) usado en las reacciones se purificó por agitación durante 12 horas con hidruro de litio y aluminio bajo atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se destiló. A continuación se le adicionó sodio y benzofenona agitándose a reflujo hasta la aparición de un color azul intenso, después de lo cual se destiló el disolvente necesario para la reacción.

El n -BuLi utilizado en las reacciones de alquilación se tituló con la técnica descrita por Juaristi, et. al.¹⁸

Los espectros de RMN-¹H se determinaron en espectrómetros Varian EM-390 a 90 MHz, EM-360 a 60 MHz o JEOL PMX-60. Los espectros de ¹³C se determinaron en el JEOL FX-90Q a 22.49 MHz. La determinación se llevó a cabo utilizando como disolventes agua deuterada (D₂O), cloroformo deuterado (CDCl₃), acetona deuterada (CD₃COCD₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en ^1H se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (m) múltiple. Los espectros de ^{13}C se asignaron con la ayuda de tablas de referencia.¹⁹

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241 utilizando una celda de 1 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 compartimento de muestra del aparato (28°C). Las rotaciones específicas se reportan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de la muestra en g/100 ml.

Los análisis elementales se determinaron en los laboratorios Galbraith, TN, EUA.

6.2. Método de síntesis

Preparación de *N*-Benciloxicarbonilglicina (2).

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 1N. Se agitó a 15°C hasta la disolución total de la glicina, posteriormente se adicionaron lentamente 8 ml (9.54 g, 56 mmol) de cloroformiato de bencilo a pH entre 9-9.5 por medio de la adición de NaOH 1N. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el exceso de cloroformiato 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, y finalmente se extrajo con cloruro de metileno. 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.²⁰ p.f. = 120-122°C].

RMN-¹H ((CD₃)₂CO) δ 3.95 (d, 2H, J=9.0 Hz, NCH₂-); 5.1 (s, 2H, PhCH₂-); 6.57 (s, 1H, NH); 7.4 (s, 5H, Ph-); 9.0 (s, 1H, OH).

Preparación de 2-N-Benciloxicarbonil-N'-(α-feniletíl)acetamida (3)

En un matraz redondo, provisto con agitador magnético y embudo de adición, se colocaron 5 g (0.024 mol) de benciloxicarbonilglicina (2) y se disolvieron en 150 ml de acetato de etilo; posteriormente se adicionaron 5.42 g (0.026 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se dejó reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se adicionaron lentamente 3.4 ml (3.18 g, 0.026 mol) de (S)-feniletílamina (α-FEA) dejándose reaccionar durante 6 h a la misma temperatura. El sólido formado se eliminó por filtración a vacío y las aguas madres se concentran. El concentrado se purificó por cristalización (de acetato de etilo:hexano 6:4), obteniéndose 6.30 g (84.58 % de rendimiento) de un sólido blanco con p.f. = 91-92°C, [α]_D²⁰ = -85° (c=1, etanol). [Lit.¹⁵ [α]_D²⁰ = -75° (c=1, etanol)].

RMN-¹H (CDCl₃) δ 1.45 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH₃-); 3.9 (d, 2H, J=6.0 Hz, NHCH₂-); 5.15 (dc, 1H, J=7.5 Hz, CH-); 5.15 (s, 2H, PhCH₂-); 5.55 (m, 1H, NHCH₂-); 6.55 (m, 1H, CHNH-); 7.35 (s, 5H,

Ph-); 7.45 (s, 5H, Ph-).

Preparación de 2-amino-N-(α -feniletil)acetamida (4).

En un matraz para hidrogenación se colocaron 3.7 g (0.012 mmol) de la amida 3, 25 ml de metanol y 0.37 g de Pd/C al 10 %. El matraz se colocó en un hidrogenador a temperatura ambiente y a una presión de 30 atm durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró en rotavapor, obteniéndose 2.4 g (≈ 100 % de rendimiento) de un líquido amarillo con $[\alpha]_D = -91^\circ$ (c=1, etanol). [Lit.¹⁵ $[\alpha]_D = -84.45^\circ$ (c=1, etanol absoluto)].

RHN-¹H (CDCl₃) δ 1.45 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH₃-); 2.77 (s, 2H, NH₂); 3.2 (s, 2H, -CH₂-), 5.15 (dc, 1H, J=7.4 Hz, CH-); 7.2 (s, 5H, -Ph), 7.65 (d, 1H, NH).

Preparación de 2-N-(2',2'-Dimetilpropilidén)-N'-(α -feniletil) acetamida (5).

En un matraz redondo de 100 ml provisto con barra de agitación, trampa de Dean-Stark y refrigerante, se colocaron 2.8 g (0.016 mol) de la amino-amida 4, 40 ml de cloruro de metileno, 3.3 ml (1.59 g, 0.144 mol) de trietilamina y 2.9 ml (2.3 g, 0.26 mol) de pivalaldehído. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que ya no observó destilación de agua (aproximadamente 5 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se lavó con agua destilada (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor, obteniéndose 3.48 g (87 % de rendimiento) de un líquido amarillo viscoso con una

$[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$ ($c=1$, etanol). [Lit.¹⁵ $[\alpha]_D^{25} = -73.8^\circ$ ($c=1$, etanol absoluto)].

RMN-¹H (CDCl₃) δ 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.5 (d, 3H, J=9.3 Hz, CH₃); 4.0 (s, 2H, -CH₂-); 5.15 (dc, 1H, CH₃CHPh-), 7.15 (s, 1H, NH); 7.26 (s, 5H, -Ph); 7.56 (s, 1H, N=CH-)

Preparación de (R,S)- y (S,S)-1-Benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona (6).

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 5, 2.02 g (8.93 mmol) de anhídrido benzoico y 10 ml de benceno (libre de tiofeno y recién destilado). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h al cabo de las cuales se concentró a sequedad, resultando un semisólido amarillo que 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 a cabo por cromatografía en columna rápida, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (6:4) obteniéndose un sólido blanco con p.f. = 157-159°C. El espectro de RMN mostró una relación diastereomérica de 57:43.

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 (AB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 3.94 (AB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.13 (AB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.23 (AB, 1H, J=15.8

Hz, $-\text{CH}_2-$); 4.66 (c, 1H, $J=7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHPh-}$); 4.8 (c, 1H, $J=7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHPh-}$); 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)- y (S,S)-1-benzoil-2-terbutil-3-(*o*-feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona (R,S)-6 y (S,S)-6.

Una mezcla de 1.83 g de diastereómeros se separó, inicialmente por cristalización fraccionada (de metanol) del diastereómero (R,S), obteniéndose 0.790 g del diastereómero (R,S)-6 y 1.04 g de mezcla diastereomérica.

La separación de la mezcla (300 mg) también se realizó por cromatografía de columna rápida (utilizando una columna cromatográfica de 6 cm de diámetro y 75 cm de longitud) empacada con gel de sílice (230-400 mallas). La elución se realizó con el sistema hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno (8:1:1), de donde se obtuvieron dos sustancias sólidas, la menos polar es el compuesto (S,S)-6 que presentó las siguientes propiedades: p.f. = 121-122 °C y $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2), [Lit.¹⁵ p.f. = 126-127 °C, $[\alpha]_D^{25} = +60.5^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2)] y el más polar es el compuesto (R,S)-6 que presentó las siguientes propiedades: p.f. = 182-183 °C y $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2), [Lit.¹⁵ p.f. = 185-186 °C y $[\alpha]_D^{25} = +45.5^\circ$ (c=1, CH_2Cl_2)].

RMN-¹H (CDCl₃) 60 Hz

(R,S)-6: δ 1.03 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$), 1.83 (d, 3H, $J=12$ Hz, CH_3-), 4.04 (AB, 1H, $J=24$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.32 (AB, 1H, $J=24$ Hz,

-CH₂-), 4.8 (c, 1H, J=14.0 Hz, CH₂CHPh-), 5.9 (s, 1H, N-CH-N), 7.7 (m, 10H, aromáticos).

(*S,S*)-6: δ 1.10 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1.98 (d, 3H, J=7.3 Hz, CH₃-); 3.77 (AB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.14 (AB, 1H, J=15.8 Hz, -CH₂-); 4.82 (c, 1H, J=7.3 Hz, CH₂CHPh-); 5.85 (s, 1H, N-CH-N); 7.26 7.56 (m, 10H, aromáticos).

Alquilación de los Heterociclos.

Alquilación del diastereómero (*R,S*)-6

En un matraz redondo de 50 ml con salida lateral se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, una solución de diisopropilamina 0.308 ml (2.2 mmol) en THF a -78 °C se adicionaron 1.692 ml (2.2 mmol) de *n*-BuLi 1.3 M. Se continuó la agitación por 30 min. y se adicionó lentamente una solución del heterociclo (*R,S*)-6, [700 mg (2 mmol) en THF (10 ml)]. Después de 45 min. se adicionaron lentamente 0.18 ml (3.0 mmol) de yodometano y después de 1h a -78 °C se mantuvo la reacción toda la noche a una temperatura de 0°C. La reacción se terminó con 3 ml de solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con 3 ml de agua. La fase acuosa fue separada y extraída con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se mezclaron y se lavaron con agua (2 x 10 ml) se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para dar 692 mg (95 % de rendimiento) de un sólido blanco con p.f. = 242-243°C y $[\alpha]_D^{25} = +138^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (60 MHz) CDCl₃

(2R,5R,1'S)-7 : δ 0.95 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -); 1.05 (d, 3H, $J=7.0$ Hz C(5)- CH_3); 1.74 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, CH_3 -); 4.24 (c, 1H, $J=6.4$ Hz, C(5)-H-); 4.63 (c, 1H, $J=6.4$ Hz, CH_3CHPh -); 5.65 (s, 1H, N-CH-N); 7.35 (m, 10H, aromáticos)

RMN- ^{13}C (CDCl_3)

(2R,5R,1'S)-7 : δ 19.5 (-C(5)- CH_3); 20.64 (-PhCH CH_3); 25.95 (-C(CH_3) $_3$); 40.63 (-C(CH_3) $_3$); 58.24 (C-5); 59.70 (PhCH); 81.10 (N-C-N); 126.99 (para, PhCH); 127.15 (orto, PhCO-); 127.64 (meta, PhCH-); 128.45 (orto PhCH-) 128.88 (meta, PhCO-); 131.43 (para, PhCO-); 136.95 (ipso, PhCO-); 141.50 (ipso, PhCH-); 170.81 (-COPh); 173.47 (- CH_3CHCO)

Análisis elemental: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculado: % C = 75.79, % H = 7.69

Experimental % C = 75.70, % H = 7.38

Alquilación del diastereómero (S,S)-6

Una solución del heterociclo (S,S)-6, 700 mg (2.2 mmol) se trató bajo las mismas condiciones de alquilación que para el diastereómero (R,S)-6, se emplearon: una solución de diisopropilamina 0.308 ml (2.2 mmol) en THF, 1.692 ml (2.2 mmol) de $n\text{-BuLi}$ y 0.18 ml (3.0 mmol) de yodometano, para dar 780 mg (91.5 % de rendimiento) de un semisólido ligeramente amarillo.

RMN- ^1H 60 MHz (CDCl_3)

(2S,5S,1'S)-7 : δ 1.13 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -); 1.25 (d, 3H, $J=7.0$ Hz C(5)- CH_3), 2.04 (d, 3H, $J=7.0$ Hz, NCH CH_3), 4.25 (c, 1H, $J=6.4$ Hz, C(5)-H), 4.75 (c, 1H, $J=6.4$ Hz, CH_3CHPh -), 5.87 (s, 1H,

N-CH-N), 7.4 (s, 5H, (CHPh), 7.45 (s, 5H, (COPh).

RMN-¹³C (CDCl₃)

(2S,5S,1'S)-7: δ 17.82 (-PhCHCH₃); 19.12 (C(5)-CH₃); 26.22 (-C(CH₃)₃); 41.12 (-C(CH₃)₃); 56.72 (-CHPh); 58.08 (C5); 79.64 (N-C-N); 126.55 (para, PhCH-); 127.58 (meta, PhCH- y orto, PhCO-); 128.56 (orto, PhCH-) 128.77 (meta, PhCO-); 131.32 (para, PhCO-); 136.84 (ipso, PhCO-); 141.12 (ipso, PhCH-); 170.60 (COPh-); 173.30 (C(5)HCH₃)

Hydrogenólisis del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7 usando Pd/C

En un matraz para hidrogenación de 250 ml se colocaron 180 mg (0.49 mmol) del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7, 25 ml de etanol, 18 mg de Pd/C 10% y 3 gotas de ácido acético. El matraz de hidrogenación se introdujo en un reactor de hidrogenación con agitación, calentándose a 50°C a una presión de 34 atm durante 24 h, el producto de reacción se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida, recuperándose la materia prima.

Hydrogenólisis del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7 usando Pd(OH)₂/C

En un matraz para hidrogenación de 250 ml se colocaron 200 mg (0.55 mmol) del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7, 25 ml de etanol, 100 mg de Pd(OH)₂/C 20% y 3 gotas de ácido acético. El matraz de hidrogenación se introdujo en un reactor de hidrogenación con agitación, calentándose a 50°C a una presión de 34 atm durante 60 h. El producto de reacción se filtró sobre celita y se concentró a

presión reducida, obteniéndose la mezcla de materia prima y de otro producto que por cromatografía de capa fina se observó que corresponde al compuesto esperado, pero éste no se purificó.

364 mg del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7 se trataron siguiendo el método general bajo las siguientes condiciones de temperatura, presión y tiempo: 25 °C, 34 atm y 48 h. Obteniéndose materia prima y un poco de producto que por cromatografía de capa fina se observó que corresponde al esperado, pero no se purificó.

364 mg del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7 se trataron siguiendo el método general de hidrogenación descrito, (50 °C, 34 atm y 48 h), obteniéndose un poco de producto, que por cromatografía de capa fina se observó que pertenecía al compuesto esperado. El producto desprotegido no se purificó.

RMN-¹H (CDCl₃) 60 MHz

(2R,5R)-8: δ 1.1 (s, 12H (CH₃)₃C- y -C(5)CH₃); 4.25 (m, 1H, -COCHCH₃); 5. (s, 1H, C2); .4 (s, 5H, -COPh); 8.3 (s, 1H, -NH)

500 mg del heterociclo fueron tratados siguiendo el método general de hidrogenación (50°C, 27 atm y 72 h), obteniéndose 438.2 mg de un sólido amarillo con p.f= 125-127 °C.

RMN-¹H (CDCl₃) 60 MHz.

(R)-9: δ 0.93 (s, 12H, -C(CH₃)₃ y (C(5)-CH₃); 4.13 (c, 1H, J=9.0 Hz, -C(5)-CH₃); 5.4 (s, 1H, H2); 6.9 (s, 1H, -NH); 8.4 (s, 1H, -NH-CO)

Hidrogenólisis del heterociclo (2S, 5S, 1'S)-7

200 mg del heterociclo (2S, 5S, 1'S)-7 se trataron siguiendo

el método general para hidrogenólisis, obteniéndose un producto que no fue aislado pero en RMH ^1H del crudo de reacción se observo que ya no existían las señales en la región de aromáticos, ni aparece la señal de C2.

Método General de Hidrogenólisis para los heterociclos (2R, 5R, 1'S)- y (2S, 5S, 1'S)-7 usando como catalizador níquel de Raney

En un matraz para hidrogenación de 250 ml se colocaron 364 mg (1.0 mmol) del heterociclo (2R, 5R, 1'S)-7, disueltos en 25 ml de isopropanol y se adicionaron 36 mg de catalizador níquel de Raney. El matraz se colocó en un reactor para hidrogenación bajo las siguientes condiciones de temperatura, presión y tiempo: 50 °C, 34 atm y 24 h. El producto de reacción se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida, obteniéndose 356 mg (99.7 % de rendimiento) de un sólido blanco que se recrystalizó de hexano: CH_2Cl_2 (8:2); p.f. = 218-219 °C, $[\alpha]_D^{25} = -25.5$ (c=1, CHCl_3).

RMN- ^1H (60 MHz) (CDCl_3)

(2R, 5R)-9: δ 1.1 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ - y $-\text{C}(5)-\text{CH}_3$); 4.26 (c, 1H, $\text{J}=9.0$ Hz, $-\text{C}(5)-\text{H}$); 5.7 (s, 1H, H2), 7.5 (s, 5H, $-\text{COPh}$); 8.4 (s, 1H, NH)

RMN- ^{13}C (CDCl_3)

δ 19.33 ($\text{CH}_3\text{C}(5)$); 25.19 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 39.65 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 127.50 (orto, Ph); 128.88 (meta, Ph); 131.4 (para, Ph); 136.88 (ipso, Ph); 171.57 ($-\text{COPh}$); 174.99 ($-\text{CO}$)

Análisis Elemental: $C_{15}H_{20}N_2O_2$

Calculado: % C = 69.20 , % H = 7.74

Encontrado: % C = 69.38, % H = 7.84

Intento de hidrogenólisis con níquel de Raney del isómero (2S,5S,1'S)-7

a) 364 mg (1.0 mmol) del heterociclo (2S, 5S, 1'S)-7 se trataron siguiendo el método anteriormente descrito, calentándose a 50 °C y 27 atm de presión durante 42 h, obteniéndose un semisólido amarillo que no correspondió al heterociclo desprotegido.

b) 364 mg (1.0 mmol) del heterociclo (2S, 5S, 1'S)-7 se trataron siguiendo el método anteriormente descrito, calentándose a 50 °C y 34 atm de presión durante 60 h, obteniéndose un semisólido amarillo que no correspondió al heterociclo esperado.

c) 364 mg (1.0 mmol) del heterociclo (2S, 5S, 1'S)-7 se trataron siguiendo el método anteriormente descrito, calentándose a 50 °C y 82 atm de presión durante 36 h, recuperándose la materia prima.

Intento de Hidrogenólisis utilizando PtO₂

En un matraz para hidrogenación de 250 ml se colocaron 100 mg (0.274 mmol) del heterociclo (2S,5S, 1'S)-7 disueltos en etanol y se adicionaron 10 mg de PtO₂ más tres gotas de ácido acético. El matraz se colocó en un reactor y se calentó a 50 °C con una pre-

sión de 27 atm durante 12 h. El líquido resultante se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido que no correspondió al compuesto esperado.

Siguiendo la metodología anterior se trataron 100 mg (0.274 mmol) del heterociclo (2*S*, 5*S*, 7'*S*)-7 a una presión de 41 atm durante 42 h. Obteniéndose un sólido que no correspondió al compuesto deseado.

Reacción de Birch

En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto con agitador magnético, condensador y una salida, se colectaron 20 ml de amoníaco a -78 °C y se adicionaron cuidadosamente 20.5 mg (0.885 mmoles) de Na°. Transcurridos 10 min., se adicionó una solución de 50 mg (0.137 mmoles) del heterociclo (2*R*, 5*R*, 1'*S*)-9 disuelto en THF, la mezcla se agitó hasta que la coloración desapareció. Se dejó entonces evaporar el amoníaco a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Obteniéndose un sólido amarillo que se purificó por columna. Se separaron dos compuestos, de cada uno 6 mg. Por RMN-¹H se verificó que ninguno correspondió al compuesto esperado.

Siguiendo el mismo método se hicieron reaccionar 50 mg (0.137 mmoles) de heterociclo (2*R*, 5*R*, 1'*S*)-9 con 6.3 mg (0.274 mmoles) de Na°, recuperándose 41 mg de materia prima.

Hidrólisis del heterociclo (2R,5R)-8

En una ampollita se colocaron 100 mg (0.38 mmol) del heterociclo (2R,5R)-8 y se adicionaron 4 ml de HCl 6 N y un agitador magnético. La ampollita se selló, se mantuvo a 110°C durante 7 h, se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido correspondiente al clorhidrato del amino ácido. Una solución del sólido anterior se adsorbió sobre una resina de intercambio iónico ácida Dowex, colocada en una columna de vidrio, se lavó con agua destilada hasta que los lavados fueron neutros y finalmente el amino ácido libre se recuperó con una solución de NH₄OH (1.5 N). Posteriormente se evaporó el NH₄OH, obteniéndose 29 mg (85 % de rendimiento) del amino ácido (R)-11 [α]_D²⁰ = -14.7 ° (c=1, HCl 1N), [Lit ²⁰. [α]_D²⁰ = -14.2 ° (c=6, HCl 1N)]

RMH-¹H 60 MHz D₂O

δ 1.4 (d, 3H, J=10.5 Hz, -CH₃); 3.6 (c, 1H, J=10.5 Hz, -CHNH₂)

Metilación del heterociclo (2R,5R)-8

En un matraz redondo de 50 ml provisto de refrigerante y agitación magnética, se colocaron 100 mg (0.384 mmol) del heterociclo (2R,5R)-8 en 20 ml de acetonitrilo, 0.04 ml (0.423 mmol) de sulfato de dimetilo y 23.7 mg (0.423 mmol) de KOH. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h, posteriormente se concentró a presión reducida obteniéndose 96.5 mg de producto que

se purificó por cromatografía de columna rápida, usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt:CH₂Cl₂ (5:2.5:2.5). Obteníendose 40 mg (38 % de rendimiento) del compuesto 9.

RMN¹-H (CDCl₃) 60 MHz

(2R,5R)-9: δ 1.03 (d, 3H, -COCH₃); 1.07 (s, 9H, (CH₃)₃CH-); 3.0 (s, 3H, CH₂N); 4.2 (c, 1H, J=6.9 Hz, COCHCH₃); 5.57 (s, 1H, C2); 7.4 (s, 5H, -COPh)

7. RESULTADOS

La Tabla 1 recoge los resultados del empleo de diversos catalizadores y condiciones en la hidrogenólisis.

Tabla 1. Resultados de los diferentes ensayos de hidrogenólisis

Heterociclo (7)	Catalizador	Temp. (°C)	P (atm)	t (h)	Resultado
(2R, 5R, 1'S)	Pd/C 10%	50	34	24	No se obtiene el producto esperado
(2R, 5R, 1'S)	Pd(OH) ₂ /C 20%	50	34	60	Se obtiene el producto de acuerdo a lo descrito 15
(2R, 5R, 1'S)	Pd(OH) ₂ /C 20%	50	27	72	No se obtiene el producto esperado
(2R, 5R, 1'S)	níquel de Raney	50	34	24	Se obtiene el producto esperado con 99.7% rend.
(2R, 5R, 1'S)	PtO ₂	50	27	12	No se obtiene el producto esperado
(2R, 5R, 1'S)	PtO ₂	50	41	42	No se obtiene el producto esperado
(2R, 5R, 1'S)	Na ⁰ /NH ₃ [*]	-78	0.77	0.3	No se obtiene el producto esperado
(2R, 5R, 1'S)	Na ⁰ /NH ₃ [*]	-78	0.77	0.3	No se obtiene el producto esperado
(2S, 5S, 1'S)	Pd(OH) ₂ /C 20%	50	34	60	No se obtiene el producto esperado
(2S, 5S, 1'S)	níquel de Raney	50	34	60	Se obtiene un producto no identificado y materia prima

*Se realizó la reacción de Birch

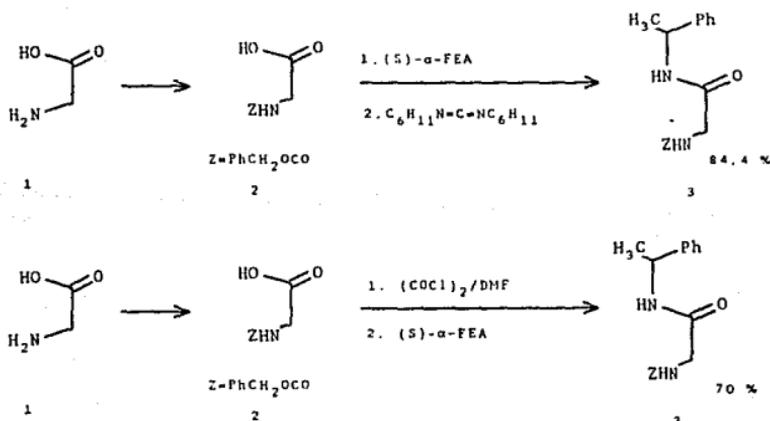
t= tiempo

P= Presión

8. DISCUSION DE RESULTADOS

8.1. Preparación de los heterociclos (R,S) y (S,S)-6

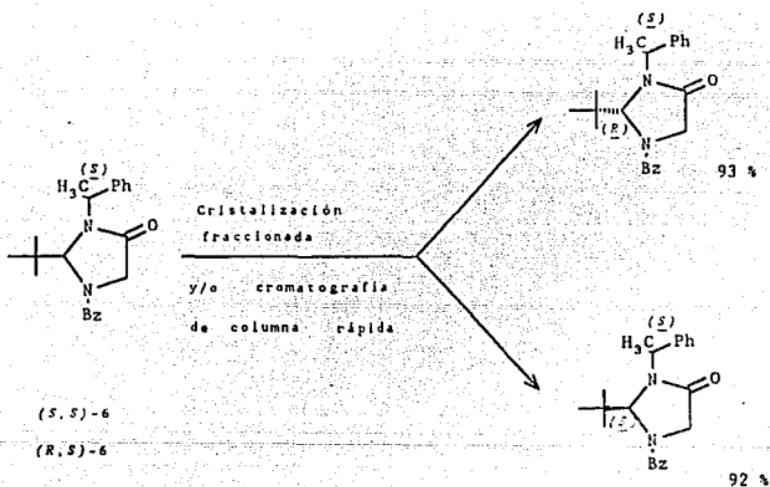
La síntesis de estos heterociclos diastereoméricos se hizo siguiendo la metodología reportada en la literatura¹³. Cabe mencionar que el compuesto 3, en el presente trabajo se sintetizó utilizando dicitclohexilcarbodiimida para obtener un rendimiento del 84.4 %, mientras que en el trabajo original utilizan trietilamina y cloruro de oxalilo¹⁵ reportando un rendimiento del 70 %.



8.2. Separación de los heterociclos diastereoméricos (R,S)-6 (S,S)-6

Los heterociclos lograron separarse inicialmente por cristalización fraccionada del diastereómero (R,S)-6 (de metanol) con un 76 % de eficiencia.

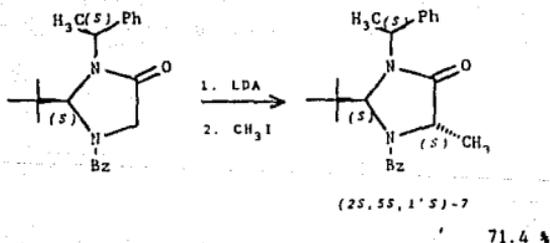
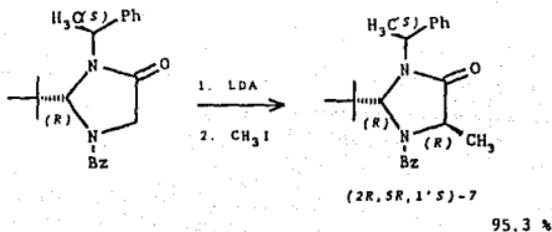
La separación de los ciclos diastereoméricos también se realizó por cromatografía de columna rápida, eluyendo muestras de 300 mg en una columna de 6 cm de diámetro y 78 cm de longitud se lograron las mejores separaciones. La eficiencia del proceso fue del 93 % para el diastereómero (*R,S*) y 92 % para el diastereómero (*S,S*).



8.3. Preparación de los heterociclos alquilados (2*R*,5*R*,1'*S*)- y (2*S*,5*S*,1'*S*)-7

Para realizar el estudio de hidrogenólisis fue más conveniente alquilar los heterociclos (*R,S*)- y (*S,S*)-6 en la posición cinco para incrementar su solubilidad en disolventes orgánicos.

Las metilaciones procedieron con rendimientos del 95.3 % para (*R,S*)-6 y 71.42 % para (*S,S*)-6.



8.4. Hidrogenólisis de los heterociclos

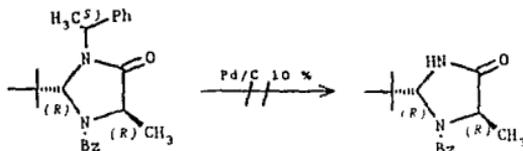
El estudio de hidrogenación se realizó probando 4 catalizadores diferentes:

- Pd/C 10 %
- Pd(OH)₂/C 20%
- Niquel de Raney
- PtO₂

y usando la reacción de Birch²¹ (Na⁰/NH₃)

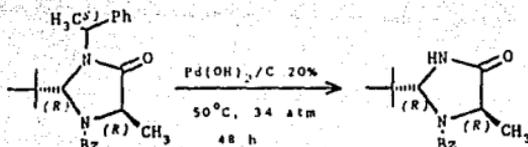
8.4.1. Hidrogenólisis con Pd/C 10 %

Esta reacción se intentó sólo con el heterociclo (2R,5R,1'S)-7. Al término de esta hidrogenólisis se realizó cromatografía en capa fina y se observó que la reacción no se llevó a cabo: se recuperó la materia prima.

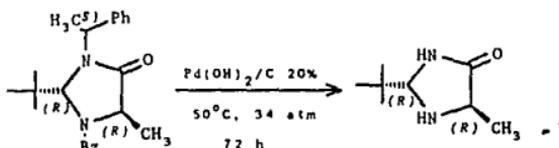


8.4.2. Hidrogenólisis con Pd (OH)₂/C 20%

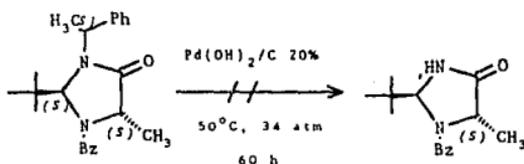
Se intentó la reacción con el heterociclo (2R,5R,1'S)-7, a temperatura ambiente, 34 atm, durante 48 h y se verificó por cromatografía de capa fina y por RMN que la reacción si se llevó a cabo, pero mínimamente. Por lo tanto se aumentó la temperatura a 50 °C, obteniéndose el producto esperado ((2R,5R)-8) con trazas de materia prima



Se realizó otra hidrogenólisis para éste mismo heterociclo, aumentando el tiempo de reacción hasta 72 h. Por RMN¹H se verificó que el heterociclo se desprotegió de las posiciones 1 y 3.



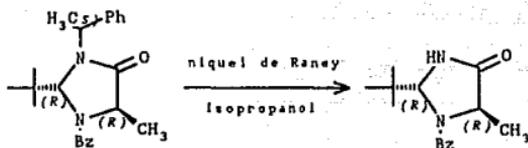
En la hidrogenólisis del heterociclo (2*S*,5*S*,1'*S*)-7, a 50 °C y 34 atm durante 60 h., se observó por RMN¹H que no existían señales en la región de aromáticos, la señal del C-2 había desaparecido. La desaparición de la señal en el C-2 es la evidencia de que el heterociclo sufrió ruptura.



8.4.3. Hidrogenólisis con níquel de Raney

Para éstas reacciones se disolvieron los heterociclos en 2-propanol, pues se ha demostrado que en combinación con el níquel de Raney es de lo mejores donadores de hidrógeno.^{16,17}

La hidrogenólisis del heterociclo (2*R*,5*R*,1'*S*)-7 de acuerdo a la metodología descrita en la parte experimental condujo a un producto cristalino. De los espectros de RMN-¹H se observó que el grupo etilbenceno se eliminó. Esta reacción ocurrió con un rendimiento del 99.7 %.

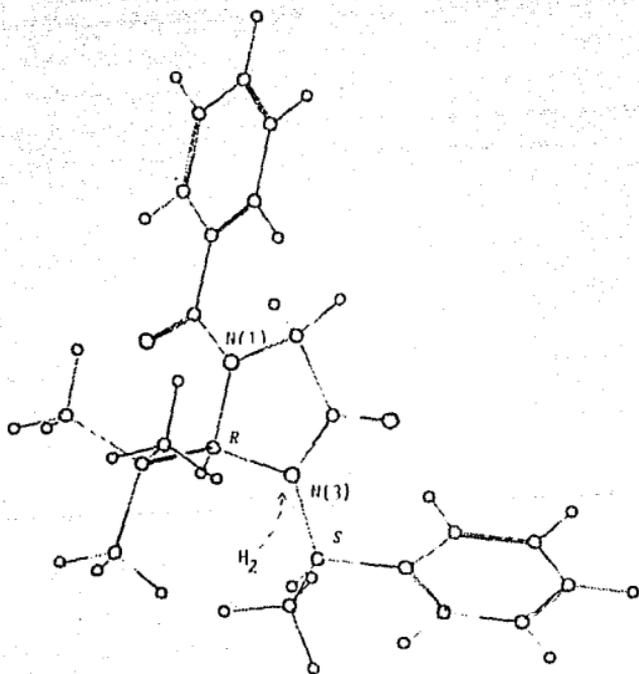


99.7 %

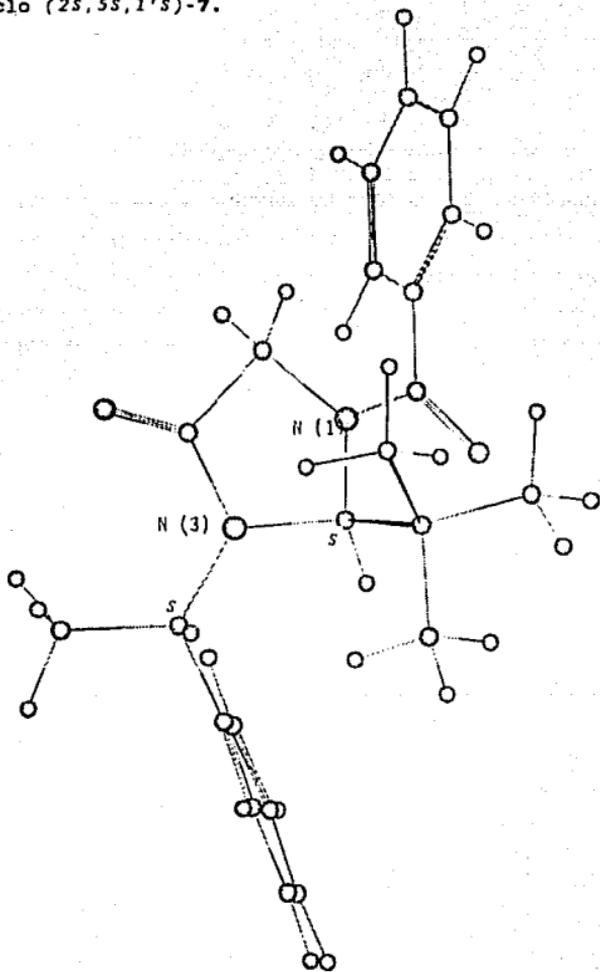
Se intentó con el heterociclo (2*S*,5*S*,1'*S*)-7 de acuerdo a las condiciones descritas en la parte experimental. Por cromatografía de capa fina se observó que no existía avance en la reacción, por lo cual se aumentó la presión a 54 atm. a la misma temperatura durante 12 h. Por cromatografía de capa fina se observó una única mancha que correspondía a la materia prima. Se realizó un último intento para éste mismo heterociclo usando condiciones más drásticas: 50°C, 80 atm, durante 36h. Por RMN-¹H se observó que a δ 7.3 ppm aparece una señal para los aromáticos que integra para 10 H, la señal esperada N-H aparecería a campos bajos pero no se observó; confirmando que no hubo desprendimiento del grupo etilbenceno.

Así pues, la eliminación del grupo etilbenceno pudo realizarse con muy buen rendimiento para el caso del heterociclo (2*R*,5*R*,1'*S*)-7, pero no así para el heterociclo (2*S*,5*S*,1'*S*)-7. Los desplazamientos en RMN-¹³C sugieren que en el primer caso el

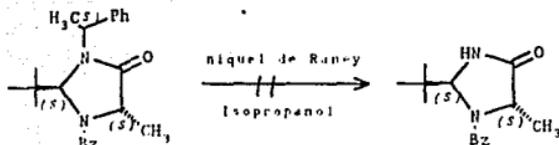
Ataque por la parte posterior
heterociclo (2*R*,5*R*,1'*S*)-7



Ataque impedido por ambas caras
heterociclo (2*S*,5*S*,1'*S*)-7.

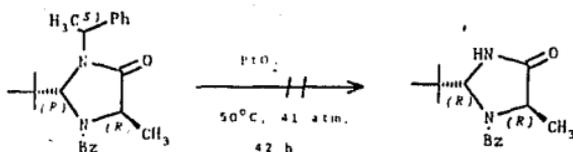


grupo *tert*-butilo está más lejos del grupo etilbenceno lo cual permite que exista transferencia del hidrógeno por parte del catalizador. En el segundo caso el grupo *tert*-butilo y el grupo etilbenceno están aparentemente más cerca y posiblemente por efecto estérico no existe transferencia de hidrógeno.

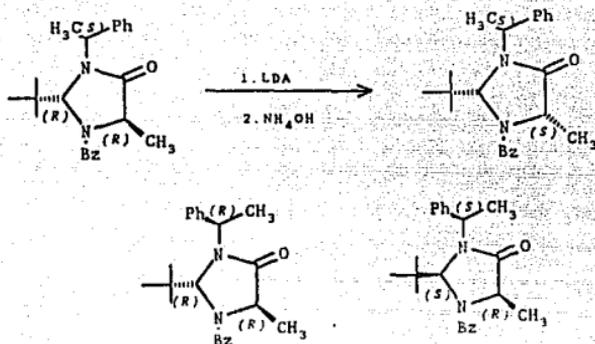


8.4.4. Hidrogenólisis con PtO_2

Esta reacción se intentó dos veces como se describe en la parte experimental, obteniéndose un producto cristalino que no correspondía al producto esperado ni a la materia prima. Se realizó una reacción de epimerización del heterociclo (2*R*,5*R*,1'*S*)-7 para obtener el diastereómero (2*R*,5*S*,1'*S*) y por RMN¹H poder compararlos. Se observó que el producto de la hidrogenólisis no correspondía tampoco al diastereómero sintetizado por epimerización del original.

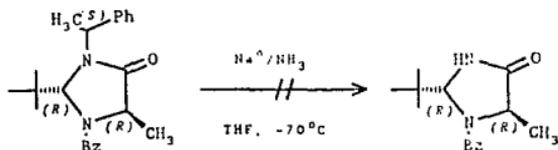


Cabe la posibilidad de que el catalizador haya provocado una epimerización al diastereómero (2*R*,5*R*,1'*S*) o (2*S*,5*R*,1'*S*):



8.4.5. Reacción de Birch

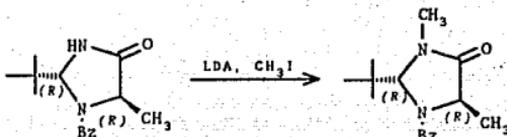
No fue posible mediante esta reacción lograr la ruptura del grupo etilbenceno. Inicialmente se intentó con una proporción (1:5) de heterociclo:sodio; por RMN¹-H se verificó que el heterociclo sufrió ruptura. Entonces se practicaron condiciones más suaves, (1:2) heterociclo:sodio y se observó en cromatografía de capa fina que existía un poco de materia prima y otras manchas que no correspondían al heterociclo esperado.



8.5 Reacción de N-Metilación del heterociclo (2R,5R)-8

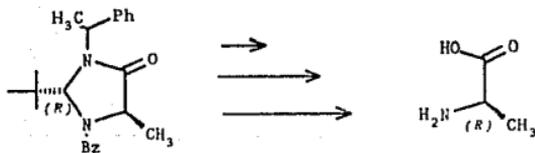
Con esta reacción se confirmó la configuración *trans* del pro-

ducto de metilación en C(5), es decir que el electrófilo entra del lado opuesto al grupo terbutilo.



8.6. Hidrólisis del heterociclo (2*R*,5*R*)-8

Llevando a cabo la hidrólisis ácida del heterociclo (2*R*,5*R*)-8 se pudo obtener el aminoácido (*R*)-alanina enantioméricamente puro, con 85 % de rendimiento, demostrando que la síntesis asimétrica de la imidazolidinonas conduce a la obtención de amino ácidos enantioméricamente puros.



$$[\alpha]_D^{20} = -14.7^\circ \quad (c=1, \text{HCl } 1N)$$

$$\text{Lit. }^{20} [\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ \quad (c=6, \text{HCl } 1N)$$

9. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los heterociclos (*R,S*)- y (*S,S*)-1-benzoil-2-terbutil-3-(α -feniletil)-1,3-imidazolidin-4-ona.
- Los heterociclos diastereoméricos (*R,S*)- y (*S,S*)-6 se separaron por cristalización fraccionada y cromatografía de columna rápida.
- Se metilaron los heterociclos (*R,S*)- y (*S,S*)-6 en C(5) con alta diastereoselectividad *trans* al grupo terbutilo.
- La hidrogenólisis del heterociclo (*2R,5R,1'S*)-7 ocurre con un alto rendimiento con catalizador níquel de Raney. En contraste, para el heterociclo diastereomérico (*2R,5S,1'S*)-7 no se consiguió la hidrogenólisis con ninguno de los catalizadores empleados en el presente trabajo, posiblemente debido a la inhibición estérica provocada por el grupo terbutilo en C(2).
- La hidrólisis ácida de (*2R,5S*)-8 proporcionó el amino ácido (*R*)-alanina enantioméricamente puro, demostrando el potencial de estos heterociclos en la síntesis asimétrica de α -amino ácidos.

1. L. N. Ferguson, *J. Chem. Educ.*, **58**, 456 (1981)
2. E. Juaristi, E. L. Eliel, P. A. Lehman y X. A. Domínguez, "Tópicos Modernos de Estereoquímica", LIMUSA, México, 1983, p.13-14.
3. J. D. Morrison y H.S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", American Chemical Society, Washington, 1976, p. 4-6.
4. Y. Izumi y A. Tai "Stereo-Differentiating Reactions", Academic Press, New York, 1977.
5. E. L. Eliel, *Tetrahedron*, **30**, 1503 (1974).
6. H. B. Kagan y J.C. Fiaud, *Topics Stereochem.*, **10**, 175 (1978).
7. (a) R.M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989. (b) M.J. O'Donnell, Ed. *α -Amino Acid Synthesis. Tetrahedron Symposia-In Print Number 33*; Pergamon Press: Oxford, 1988.
8. (a) D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, "In Modern Synthetic Methods" Berlin, 125 (1986). (b) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.*, **109**, 65 (1983). (c) D.A. Evans, A.E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6757 (1986). (d) R.M. Williams, P.J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 1547 (1988).
9. D. Seebach, E. Juaristi, D.D. Miller, C. Schikli y T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 237 (1987).
10. D. Seebach, D.D. Miller, S. Müller, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 949 (1985).

11. Th. Weber, R. Aeschmann, Th. Maetze, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* 69, 1365 (1986).
12. (a) R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 25, 345 (1986). (b) R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron*, 44, 5277 (1988).
13. E. Juaristi, B. Rizo, V. Natal, J. Escalante, I. Regla, *Tetrahedron Asymm.* 2, 821 (1991).
14. Cf. T.F. Buckley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 6157 (1981).
15. B. Rizo Zuñiga y V. Natal Campos, Tesis de Licenciatura, CINVESTAV-ENEP-Zaragoza UNAM, México, 1991.
16. P. Demaree, O. Estrada, I. Regla, A. Reyes, "Empleo del isopropanol como promotor de hidrogenaciones cataliticas a presión con níquel de Raney", Primera Reunión de Catalisis, Tequisquiapan, Querétaro, Nov. 1989.
17. P. Demaree, I. Regla y A. Reyes. Patente Mexicana en trámite.
18. E. Juaristi, A. Martínez-Rocha, A. García Rivera y J. Cruz-Sánchez. *J. Org. Chem.*, 48, 2603 (1983).
19. (a) D.W. Brown. *J. Chem. Educ.*, 62, 209 (1985). (b) D.F. Ewing. *Org. Magn. Reson.*, 12, 499 (1979).
20. Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals, Aldrich Chemical Company, Inc., USA. p. 34, 251 (1993).
21. A.J. Birch, *J. Am. Chem. Soc.*, 809 (1945).