



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Obtención de β -amino ácidos α -alquilados enantioméricamente puros y su aplicación en la síntesis de β -lactamas y β -dipéptidos”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA
P R E S E N T A
CLAUDIA GABRIELA AVILA ORTIZ

Handwritten signature



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, D. F. 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Helio Flores Ramírez
Vocal: Prof. José Gustavo Avila Zarraga
Secretario: Prof. Eusebio Juaristi y Cosío
1er. Suplente: Profra. María del Consuelo Sandoval García
2do. Suplente: Profra. Martha Menes Arzate

Sitio donde se desarrolló el tema:

Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.

Asesor del tema:

Eusebio Juaristi y Cosío

Eusebio Juaristi Cosío

Sustentante:

Claudia Gabriela Avila Ortiz

Claudia Zúñiga Ortiz

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío y con apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Dedico esta tesis a toda mi familia ☺

**Y a la memoria de Martha Velasco de Ortiz
a quien extraño mucho**

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Eusebio Juaristi por su acertada dirección durante el desarrollo de este trabajo, por su confianza y su amistad.
- A Gloria Reyes Rangel y Judit Aviña Verduzco por su asesoría y apoyo en este proyecto.
- Al Dr. Adelfo Reyes y al I.Q. Víctor Gutiérrez por sus comentarios y orientaciones sobre este manuscrito y al trabajo en general.
- Al Q. I. Víctor González, Heraclio López, Omar Muñoz y Geiser Cuellar por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN, IR y masas.
- A Marcos Hernández por su orientación, sus comentarios por su paciencia y confianza.
- Al Técnico Alejandro Contreras por su apoyo en la preparación de placas de cromatografía y reciclaje de sílica y al Técnico Antonio Gómez por su apoyo en la destilación de los disolventes empleados en este trabajo y en el manejo de los aparatos de hidrogenación.
- A los Q's 95 Claudia Hernández, Alán Aspuru, Germán Salazar, Georgina Pimentel, Jorge Delgado, Raúl Perusquia, Alicia Cortés y Rosa Ma. Villegas por su amistad y apoyo durante toda la carrera.
- A mis compañeros de laboratorio: Irma, Víctor Chávez, Ma. Luisa, Ramón, Maribel, Elena, Virginia, Héctor, Amayali y José Luis.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de Etilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil Litio
Bz	Benzoilo
BzCl	Cloruro de Benzoilo
LDA	Diisopropil Amiduro de Litio
E ⁺	Electrófilo
H ⁺ , H ₃ O ⁺	Medio ácido
Py	Piridina
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
Dowex	Resina de intercambio iónico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
MeOH	Metanol
MeOD	Metanol deuterado
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
D ₂ O	Agua deuterada

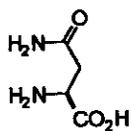
ÍNDICE

Índice de compuestos	iii
1. Introducción	1
1.1 Los amino ácidos	1
1.2 La quiralidad y la síntesis asimétrica	2
1.3 Los β -amino ácidos como precursores de β -lactamas y β -péptidos	5
2. Antecedentes	10
3. Objetivos	19
4. Resultados y discusión	21
4.1 Síntesis de la 1-benzoil-(2 <i>S</i>)-isopropil-3-metil-1,3- perhidropirimidín-4-ona, (<i>S</i>)-6	21
4.2 Diastereoselectividad en la Alquilación de la 1-Benzoil-(2 <i>S</i>)-isopropil-3-metil-1,3-perhidropirimidín -4-ona, (2 <i>S</i>)-6. Obtención de los compuestos (2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-7 y (2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-7.	24
4.3 Separación de los diastereómeros (2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-7 y (2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-7	25
4.4 Hidrólisis de la 1-Benzoil-(2 <i>S</i>)-iso-propil-3-metil-(5 <i>R</i>)- metil-perhidropirimidín-4-ona, (2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-7. Obtención de (<i>R</i>)-9	29
4.5 Síntesis de la (-)- <i>N</i> -bencil-(3 <i>R</i>)-metil-2-azetidiona, (<i>R</i>)-11.	30
4.6 Síntesis del β -dipéptido cíclico del ácido (-)-(1 <i>R</i>)-metil - β -aminopropiónico, (3 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-12.	36

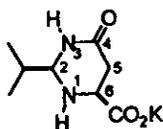
ÍNDICE

5. Conclusiones	39
6. Parte experimental	41
Aspectos generales	41
Métodos de síntesis	43
7. Bibliografía	57
8. Espectros	60
9. Anexos	76

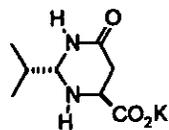
ÍNDICE DE COMPUESTOS



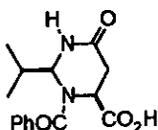
(2S)-1



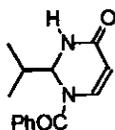
(2R, 6S)-2



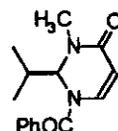
(2S, 6S)-2



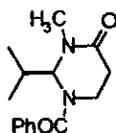
(2S, 6S)-3



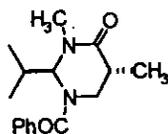
(2S)-4



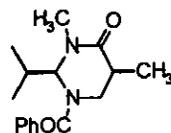
(2S)-5



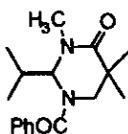
(2S)-6



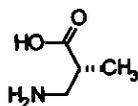
(2S, 5R)-7



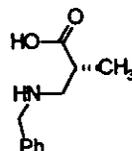
(2S, 5S)-7



(2S)-8



(R)-9

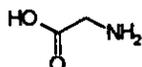


(R)-10

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Los amino ácidos

Los amino ácidos, desde el punto de vista más simple, son sustancias que contienen en su estructura las funciones carboxílica y amino. Estos compuestos se encuentran en todos los organismos en forma libre o como parte de péptidos y proteínas.¹



Además de su importancia biológica y fisiológica, los aminoácidos son componentes indispensables de la nutrición humana y animal, y debido a sus propiedades presentan una gran variedad de aplicaciones dentro de la industria alimenticia como saborizantes, endulcorantes o potenciadores de sabor. En la industria farmacéutica, muchos amino ácidos se emplean como agentes terapéuticos o cosméticos. Otros usos son como agroquímicos, herbicidas y pesticidas. En el campo de la investigación, se emplean en la elucidación de mecanismos mediante los cuales proceden las reacciones enzimáticas.

Por lo anterior, los amino ácidos, han tenido un impacto económico bastante significativo y han conducido al desarrollo de una gran variedad de métodos para su extracción a partir de fuentes naturales o para su preparación por medio de síntesis química.² Existen ya amino ácidos preparados por el hombre, los cuales se emplean en la industria farmacéutica o para controlar el crecimiento y enfermedades de plantas.

1.2 La quiralidad y la síntesis asimétrica

Una característica importante de los mecanismos biológicos es que proceden con una alta selectividad. Los receptores son quirales, es decir, tienen una orientación determinada en el espacio que se acopla únicamente con el sustrato indicado. Lo anterior da como resultado que si tenemos una pareja de compuestos enantioméricos, sólo uno de ellos podrá ser reconocido por el receptor biológico, como se muestra en la Figura 1.

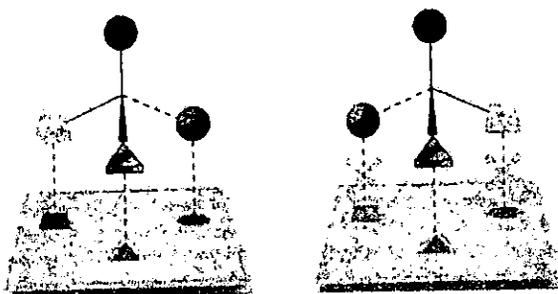


Figura 1

Existen numerosos ejemplos de parejas de enantiómeros en los cuales sólo uno presenta la actividad deseada, mientras que el otro es inactivo, o peor aún, puede ser de gran toxicidad.³ (Ver Figura 2).

De ahí que la síntesis asimétrica juegue un papel muy importante en la obtención de nuevos fármacos cuyo centro activo sea quiral.

La definición de “síntesis asimétrica” fue propuesta por Morrison y Mosher⁴ quienes indican:

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

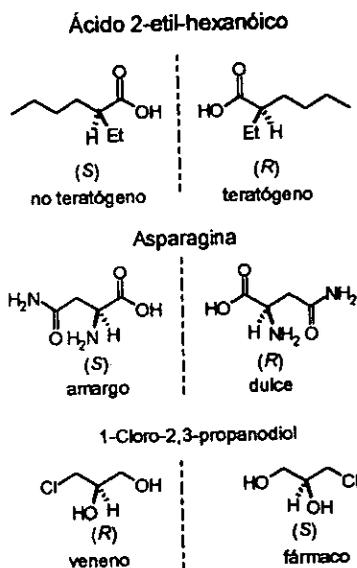


Figura 2

Para predecir si una reacción química puede proceder con cierta estereoselectividad es analizando los estados de transición involucrados, de tal forma que si éstos son isoenergéticos (Figura 3), tendrán la misma probabilidad de formación las dos formas enantioméricas,⁵ dando como resultado racematos.

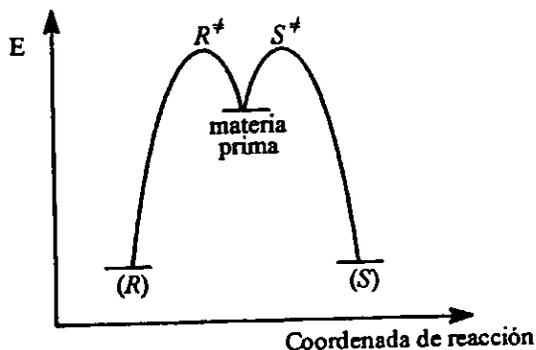


Figura 3

Los estados de transición diastereoméricos poseen diferente energía, lo que conduce preferentemente a la formación del enantiómero cuyo estado de transición es menos energético como se muestra en la Figura 4.

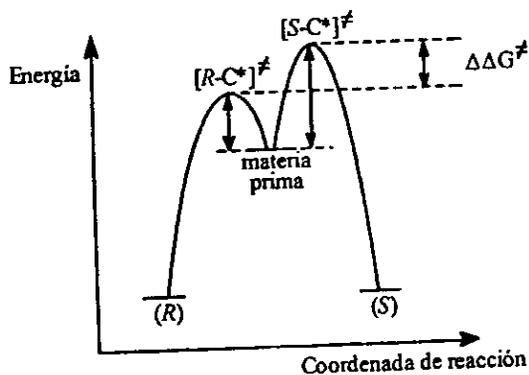


Figura 4

Existen varios métodos para alcanzar dichos estados de transición diastereoméricos,⁶ entre los cuales tenemos:

- Cuando el sustrato empleado es quiral y el reactivo es proquiral
- Empleando un sustrato proquiral y un reactivo quiral
- Si, tanto el sustrato como el reactivo son quirales
- Cuando el disolvente es quiral o cuando el catalizador es quiral.

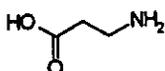
Hasta ahora se han desarrollado varios procedimientos para la obtención de productos con alta pureza enantiomérica, Juaristi³ los divide, desde el punto de vista sintético, en siete categorías:

- 1.- Resolución de racematos.
- 2.- Síntesis utilizando el “*acervo de quiralidad*” (*chiral pool*).
- 3.- Síntesis utilizando el “*acervo de quiralidad sintética*”.
- 4.- Síntesis asimétrica vía auxiliar quiral.
- 5.- Síntesis asimétrica vía reactivos quirales.
- 6.- Síntesis asimétrica con catalizadores quirales.
- 7.- Biotransformaciones.

1.3 Los β -amino ácidos como precursores de β -lactamas y β -dipéptidos

Los β -aminoácidos no son tan comunes como sus α -análogos, sin embargo resultan de gran importancia, debido a que tienen aplicación en la elaboración de detergentes, como complemento alimenticio y, dentro de la industria farmacéutica, constituyen los principales precursores de

medicamentos cuyo centro activo es una β -lactama (penicilinas y cefalosporinas).⁷ Por otra parte, cuando estos amino ácidos se combinan entre sí, pueden dar origen a β -péptidos, que también presentan actividad biológica potencial.



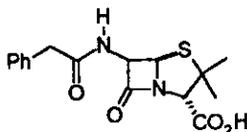
β -alanina

Las β -lactamas son en realidad amidas cíclicas que contienen en su estructura básica a la 2-azetidiona.



2-azetidiona

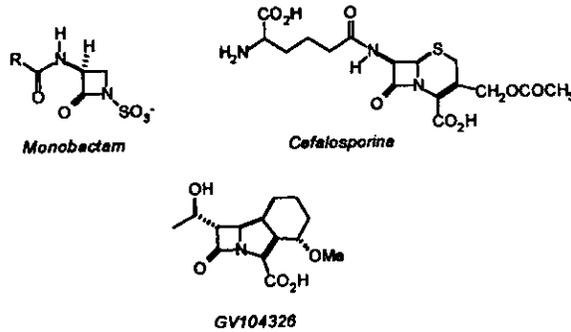
El primer miembro de esta clase de compuestos fue sintetizado por Staudinger en 1907,⁸ sin embargo no fue sino hasta 1945 cuando se reconoció su importancia como antibiótico, a raíz de que se descubrió que la estructura de la *penicilina* contiene un anillo β -lactámico.⁹



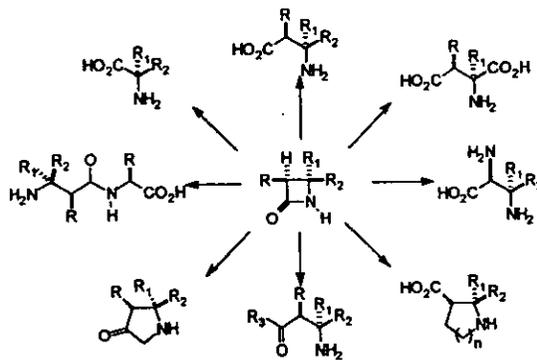
Penicilina

A partir de ese descubrimiento, se incrementó notablemente el interés por desarrollar métodos eficientes para la preparación de β -lactamas y se demostró que además de estar presentes en la penicilina, también forman parte de diversos compuestos biológicamente activos.

Las β -lactamas por su estructura se clasifican en monocíclicas, bicíclicas y tricíclicas.¹⁰ Algunos ejemplos de β -lactamas empleadas como antibióticos se muestran a continuación:



Además de su actividad biológica, las β -lactamas son compuestos de interés debido a su reactividad química,¹¹ ya que pueden usarse como sintones de moléculas orgánicas más complejas o de difícil obtención, por ejemplo: β -amino ácidos, α,β -diamino ácidos, dipéptidos y pirrolidinas, entre otros.¹² (Ver Esquema 1)



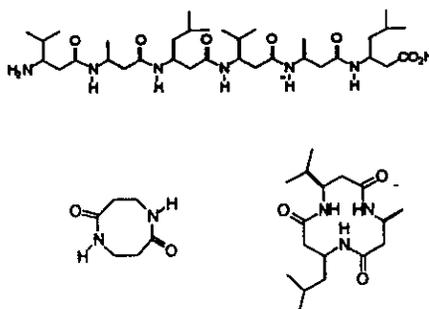
Como se había señalado anteriormente, los péptidos y las proteínas son moléculas de gran importancia para los seres vivos. Cuando son proteinogénicos o ribosomales constan de α -amino ácidos unidos a través de un enlace amida (enlace peptídico). Los β -amino ácidos pueden encontrarse en forma libre presentando actividad biológica,¹³ o bien, como parte de péptidos, como por ejemplo en la axinastina.¹⁴

Debido al grupo metileno adicional, los β -amino ácidos forman una clase de compuestos de estructura más flexible y es por esta razón que los β -péptidos aún de cadena muy corta (6-7 residuos) muestran una gran tendencia a formar estructuras secundarias mucho más estables que sus análogos los α -péptidos (15 ó más residuos), la cual ha sido identificada tanto en solución como en estado sólido por técnicas de difracción circular, resonancia magnética nuclear y rayos X de la estructura cristalina.¹⁵

Los β -péptidos de cadena corta pueden presentar tres tipos de estructura secundaria:

- Estructura plegada (lámina plegada) que puede ser paralela o antiparalela.
- α -hélice, con configuración M ó P.
- Estructura tubular que se da solamente en β -péptidos cíclicos.

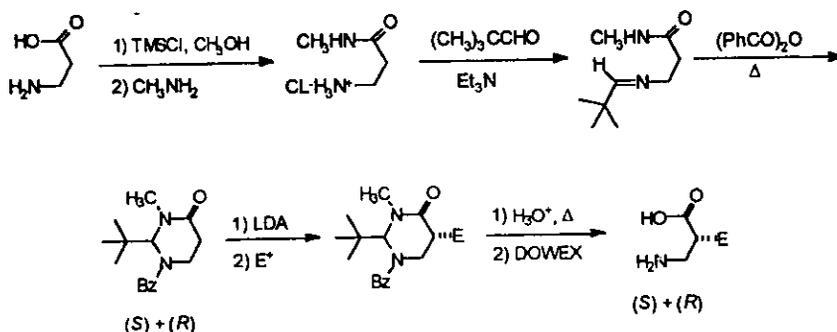
Una segunda diferencia entre los péptidos naturales y los β -péptidos es la estabilidad que presentan a la degradación enzimática (proteasas y peptidasas). Esta estabilidad se debe a que las interacciones entre los β -péptidos y las enzimas α -peptídicas son insuficientes para la degradación del β -péptido. Algunos ejemplos de β -péptidos se muestran a continuación:



Con base a lo anterior, se aprecia la importancia de la síntesis de β -amino ácidos enantioméricamente puros, los cuales son precursores de toda una gama de compuestos útiles para el hombre, principalmente en el campo de la medicina.

2. ANTECEDENTES

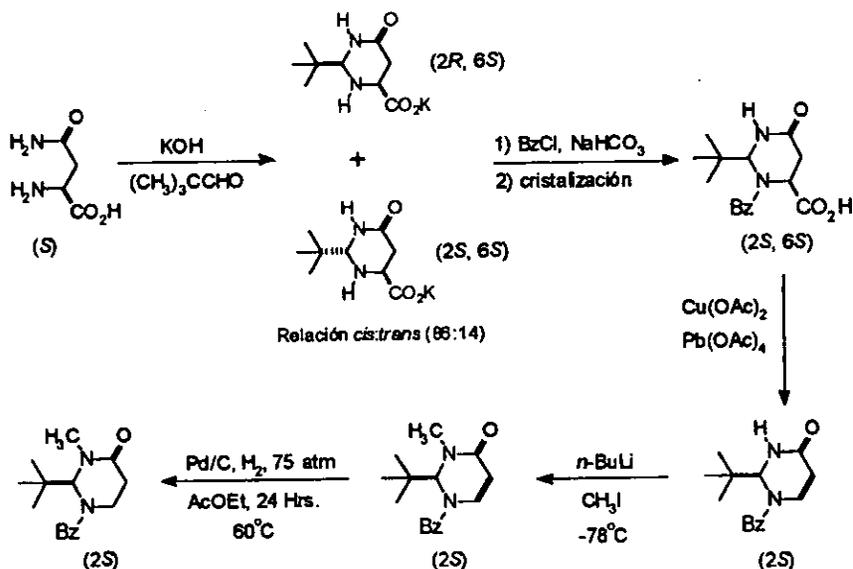
Teniendo como base el trabajo de Seebach,¹⁶ en 1991 Juaristi y colaboradores¹⁷ desarrollaron una síntesis de β -amino ácidos α -sustituídos racémicos mediante la preparación de un heterociclo de seis miembros derivado de la β -alanina como se muestra en el Esquema 2, que fue convertido en el enolato correspondiente, mismo que se trató con diferentes electrófilos con una diastereoselectividad *trans* mayor al 96% para obtener el heterociclo alquilado, cuya hidrólisis ácida permitió la obtención de los β -amino ácidos sustituidos racémicos.



Esquema 2

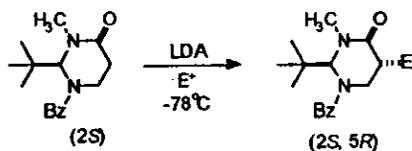
Otro método más reciente descrito por Juaristi y colaboradores,^{17, 18} permite la preparación de β -amino ácidos α -sustituídos enantioméricamente puros utilizando la (*S*)-(+)-asparagina como materia prima. Dicho amino ácido se transforma inicialmente en un heterociclo de seis miembros enantioméricamente puro. (Ver Esquema 3).

ANTECEDENTES



Esquema 3

Posteriormente, la alquilación en la posición cinco con diferentes electrófilos, se realizó mediante la adición de LDA y posterior reacción con el electrófilo correspondiente, permitiendo obtener el heterociclo alquilado diastereoméricamente puro.

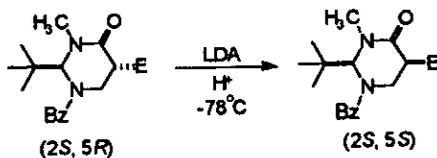


Esquema 4

La estructura de rayos X del sustrato heterocíclico mostró la preferencia del grupo *ter*-butilo por la posición axial, siendo éste el responsable de la alta diastereoselectividad en la alquilación del

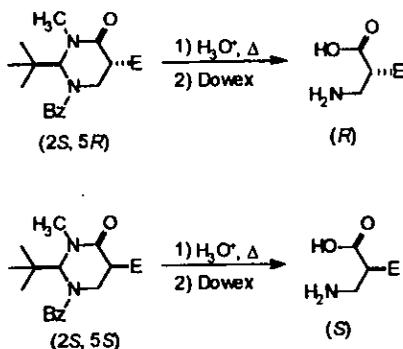
heterociclo de seis miembros. En efecto, la alquilación procede de forma *trans* al grupo *ter*-butilo evitando el impedimento estérico.

Este heterociclo alquilado puede tratarse nuevamente con LDA obteniéndose el de configuración opuesta. (Esq. 5)



Esquema 5

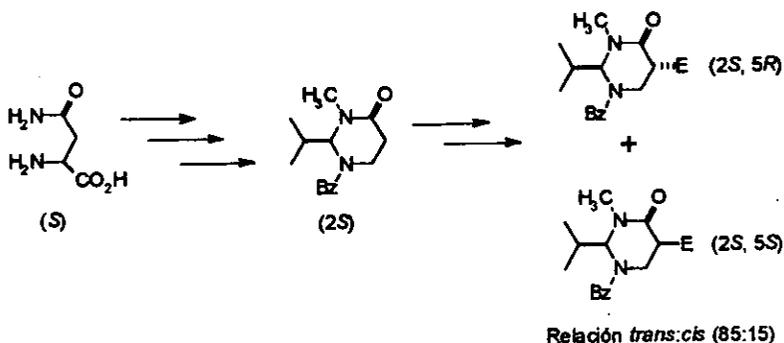
La hidrólisis del heterociclo dio como resultado el β -amino ácido α -sustituido ópticamente puro como lo muestra el Esquema 6.



Esquema 6

Debido al costo tan elevado del pivaldehído se intentó sintetizar el ciclo con sustituyentes diferentes en C(2), siendo el más prometedor aquél con isopropilo.¹⁹(Esquema 7). La desventaja de esta ruta es que la diastereoselectividad de la alquilación no es tan alta (85:15) y tampoco

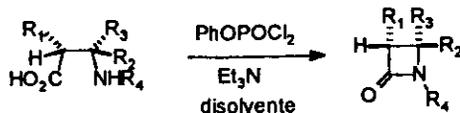
se reporta un medio para la separación de los diastereómeros de manera que los amino ácidos puedan obtenerse de manera ópticamente pura.



Esquema 7

Para formar un enlace intramolecular de amida entre el ácido carboxílico y el grupo amino de un β -amino ácido, existe una gran variedad de agentes activantes, sin embargo, los más comunes son los reactivos de fósforo. A continuación se muestran algunos de estos agentes activantes empleados recientemente en la síntesis de β -lactamas.

Palomo y colaboradores²⁰ realizaron la síntesis de β -lactamas a partir de β -amino ácidos utilizando como agente activante PhOPOCl_2 (fenil-diclorofosfato) y trietilamina en acetonitrilo a temperatura ambiente, de acuerdo con la siguiente ecuación. Como se muestra en el Esquema 8.

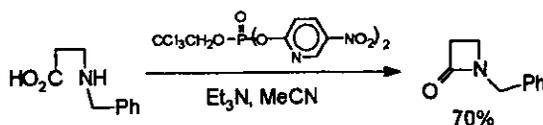


- R₁ = Me, Et, iPr, PhO
- R₂ = PhCHCMe, H, 4-MeC₆H₄
- R₃ = H, PhCHCMe, 4-MeC₆H₄
- R₄ = PMP, PhCH₂, 4-MeOC₆H₄

Esquema 8

Aunque los mejores rendimientos se obtuvieron con acetonitrilo, cabe mencionar que también utilizaron cloruro de metileno, tetrahidrofurano y dimetilformamida; en este método sólo utilizaron β-amino ácidos *N*-sustituídos.

Por otro lado, Kim y colaboradores²¹ reportaron un sistema en el cual utilizaron como agente activante NPTP [bis-(5'-nitro-2'-piridil)-2,2,2-tricloroetil-fosfato] y trietilamina en acetonitrilo como se muestra en el Esquema 9.

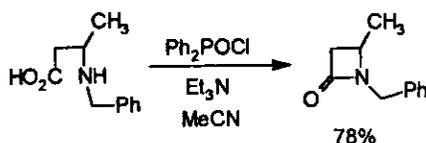


Esquema 9

Al igual que en el caso de Palomo, ellos encontraron que el acetonitrilo conduce a mejores rendimientos (70%), aunque también el cloruro de metileno y el tetrahidrofurano mostraron ser efectivos. Es

importante mencionar que la concentración del β -amino ácido en la mezcla de reacción debe ser 0.01M.

Kim y colaboradores²² también desarrollaron un método conveniente para preparar β -lactamas a partir de β -amino ácidos, pero ahora utilizando como agente activante Ph_2POCl (cloro-difenilfosforilo) y trietilamina en acetonitrilo, como se muestra a continuación. (Ver Esquema 10).



Esquema 10

Aunque se probaron varios disolventes, se obtuvieron mejores rendimientos (78%) cuando se utilizó acetonitrilo a reflujo durante 10 hrs. y la mezcla de reacción en una concentración 0.01M.

La estabilidad enzimática, así como la variedad de estructuras secundarias que presentan los β -péptidos han impulsado en los últimos años a Seebach, White, Gellman, Aversa y otros investigadores a sintetizar y estudiar tanto la preferencia conformacional como la aplicación en química medicinal de los β -dipéptidos.

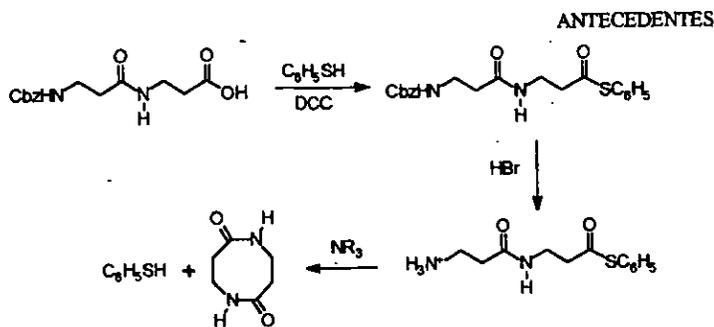
Seebach,²³ en la década de los 90's comenzó a estudiar la síntesis y comportamiento en solución y estado sólido de los β -péptidos y a la

fecha es el grupo más activo en la exploración de dichos compuestos. Seebach parte de β -amino ácidos enantioméricamente puros, obtenidos vía una homologación de Arndt-Eistert de α -amino ácidos y descomposición de la diazocetona correspondiente con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ como catalizador (rearrreglo de Wolff).²⁴ Los β -amino ácidos obtenidos son sometidos a un procedimiento de acoplamiento en solución.

Los rendimientos reportados en las reacciones de acoplamiento son excelentes; además de no observarse racemización o epimerización de los β -amino ácidos. Recientemente, Seebach desarrolló la síntesis en fase sólida de β -péptidos, vía un arreglo de Wolff de α -amino ácidos *N*-Fmoc protegidos enantioméricamente puros.²⁵

Además de realizar un amplio estudio sobre péptidos de cadena lineal, Seebach también sintetizó ciclo β -tri y β -tetrapéptidos utilizando el método de acoplamiento en solución con muy buenos rendimientos.²⁴

Uno de los primeros trabajos sobre β -péptidos cíclicos reportados fue la síntesis del ciclo di- β -alanina publicada por Rothe²⁶ en 1962, a partir de la β -alanina *N*-Cbz protegida como se muestra en el siguiente esquema.



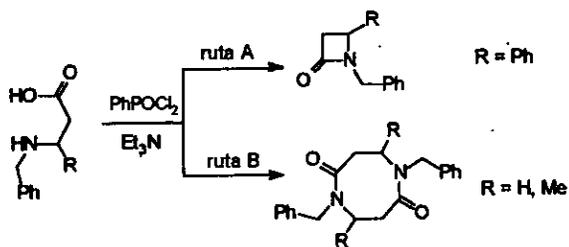
Esquema 11

Años más tarde, Dunitz y White²⁷ publican la estructura cristalina de rayos X mostrando que el ciclo β -dipéptido presenta una conformación de bote torcido.

Por otra parte, Aversa²⁸ publicó el ciclo β -dipéptido derivado del ácido aminopropiónico obtenido por deshidratación del ácido N-(3,5-dimetil-2-hidroxibencil)-3-amino propiónico con oxicloriguro de fósforo y cloriguro de zinc.

Nuevamente, la estructura de rayos X muestra dos conformeros, donde el mayoritario corresponde a la estructura de bote torcido y el minoritario al conformero de silla.

Recientemente el grupo de Escalante²⁹ probó la síntesis de β -lactamas empleando como agente activante el $PhPOCl_2$, encontrando que esta ruta sirve para la formación de β -lactamas (ruta A) o β -dipéptidos cíclicos (ruta B), dependiendo del tamaño del sustituyente en C(3). Como se muestra en el Esquema 12.

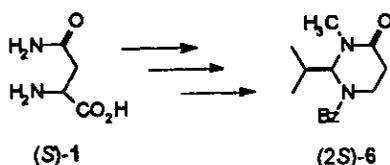


Esquema 12

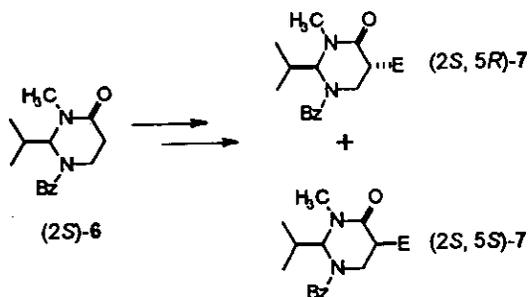
También se encontró que el rendimiento se incrementa cuando se utiliza un disolvente no polar, como el benceno.

3. OBJETIVOS

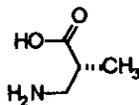
1. Obtención de la 1-Benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-perhidropirimidín-4-ona, (2*S*)-6 y llevar a cabo su alquilación empleando yoduro de metilo como electrófilo siguiendo la ruta previamente reportada en la literatura. Posteriormente, comprobar la diastereoselectividad de esta reacción por comparación con los datos reportados en la literatura.¹⁹



2. Efectuar la separación de los diastereómeros (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7, producto de la alquilación y determinar sus propiedades físicas como compuestos puros.

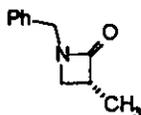


3. Obtener el β -amino ácido α -metilado enantioméricamente puro (*R*)-9 por medio de la hidrólisis de la perhidropirimidinona alquilada.



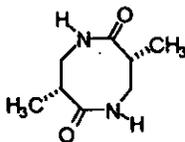
(R)-9

4. Sintetizar la β -lactama enantioméricamente pura del ácido (-)-(1R)-metil- β -aminopropiónico, empleando como activante del grupo amino al PhPOCl_2 .²⁹



(R)-11

5. Sintetizar el β -dipéptido cíclico ópticamente puro o en su defecto, el de cadena abierta siguiendo la técnica reportada por Escalante y colaboradores.²⁹

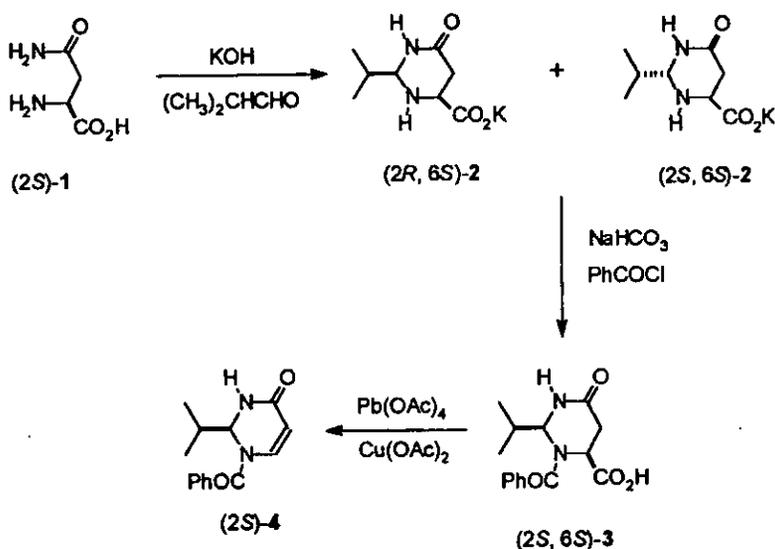


(3R, 7R)-12

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de la 1-benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-1,3-perhidropirimidín-4-ona, (*S*)-6

En el Esquema 13 se muestran las primeras etapas para la obtención del compuesto (*S*)-6, que consisten en la preparación del ácido (2*S*, 6*S*)-3. Este proceso se efectuó siguiendo la técnica previamente reportada en la literatura,¹⁹ en el cual se emplea el isobutiraldehído como agente proquiral.



Esquema 13

Una de las ventajas de emplear al *iso*-butiraldehído en la obtención de los compuestos (2*R*, 6*S*)-2 y (2*S*, 6*S*)-2 en lugar del pivalaldehído¹⁸ es que el primero puede emplearse en exceso para dar un mejor rendimiento en la primera etapa (condensación y ciclación) de la síntesis. Esto es debido a su bajo costo en comparación con el pivalaldehído. Es

importante señalar que la sal de potasio del intermediario es una mezcla diastereomérica con una relación *cis* : *trans* (86:14), La cual se determinó por RMN-¹H.

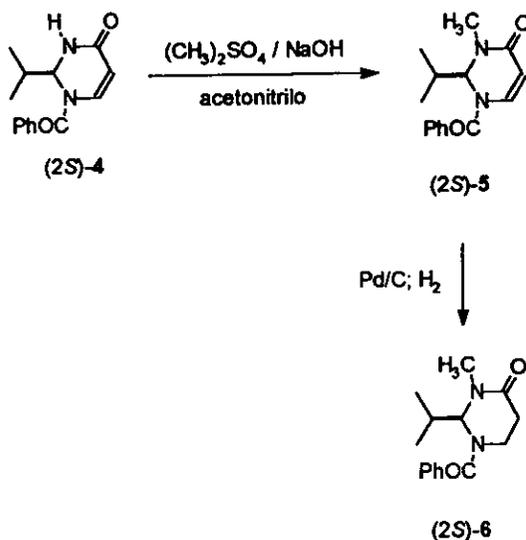
En la segunda etapa, se protege uno de los nitrógenos del heterociclo y se obtiene el ácido (2*S*, 6*S*)-3. Este compuesto se obtiene puro por cristalización fraccionada a partir de una mezcla de cloruro de metileno y hexano, donde su diastereómero queda en las aguas madres. Este proceso es lento debido a que (2*S*, 6*S*)-3 adopta una consistencia viscosa previo a la precipitación. El rendimiento desde la asparagina para estas etapas fue de 55%.

Una vez que se obtiene el ácido, se procede a una descarboxilación oxidativa vía radicales libres con acetato de cobre II como catalizador.

La formación de la enona (2*S*)-4 se realizó empleando como disolventes THF y benceno en una relación (1:1) en presencia de tetraacetato de plomo en exceso y acetato de cobre II como catalizador. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas y al cabo de este tiempo se obtuvo la enona con un rendimiento del 50 %.

La *N*-metilación de la enona (2*S*)-4 es la siguiente etapa de la síntesis como se muestra en el Esquema 14. Se hizo reaccionar a la enona con un equivalente de sulfato de dimetilo y un equivalente de hidróxido de sodio en acetonitrilo (1 eq.) de acuerdo a la metodología previamente reportada.³⁰

La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 45°C. Estas condiciones proporcionaron un rendimiento del 83% para (2*S*)-5.



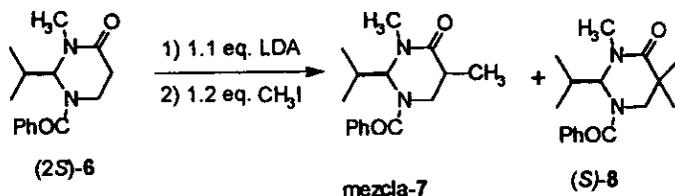
Esquema 14

La hidrogenación de (2*S*)-5 permite obtener la perhidropirimidinona (2*S*)-6 que es pieza clave para la síntesis de los β-amino ácidos enantioméricamente puros (Véase Esquema 14). Esta reacción se realizó en un hidrogenador de alta presión (75 atm) en presencia de Pd/C al 10% como catalizador, 60°C y acetato de etilo como disolvente. El rendimiento después de 12 horas fue del 85%.

4.2 Diastereoselectividad en la Alquilación de la 1-Benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-1,3-perhidropirimidín-4-ona, (2*S*)-6. Obtención de los compuestos (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7.

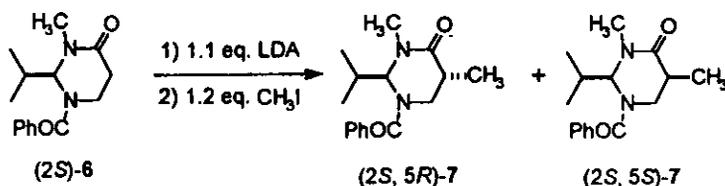
El heterociclo (2*S*)-6 fue metilado como se muestra en el Esquema 15, con la previa formación de su enolato empleando 1.2 equivalentes de LDA. El tiempo de formación de este enolato fue de una hora y media a una temperatura de -78°C y se hizo evidente por la coloración ligeramente amarilla que adquirió la mezcla de reacción al término de la adición de la pirimidinona (2*S*)-6.

El enolato fue posteriormente tratado con 1.15 equivalentes CH₃I a una temperatura de -78°C, posteriormente se llevó la reacción a temperatura ambiente. Se obtuvieron dos productos que se separaron por cromatografía en columna rápida, el menos polar corresponde al heterociclo dimetilado (2*S*)-8 y el más polar a la mezcla de diastereómeros (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7 con rendimientos del 44% y 25% respectivamente.



Esquema 15

La reacción se repitió, pero esta vez se empleó un equivalente de LDA y un exceso del 1.15 equivalentes de CH_3I (Esquema 16). Estas condiciones de reacción dieron como resultado la formación de la pirimidinona metilada con un rendimiento del 80% y aproximadamente un 10 % del compuesto dimetilado.



Esquema 16

La distereoselectividad se determinó por RMN ^1H , mostrando una relación *trans* : *cis* (85 : 15). Para identificar las señales de cada diastereómero se realizó la epimerización de este producto. Lo anterior llevó a la obtención del diastereómero *cis* enriquecido, con lo cual se lograron asignar las señales de ambos diastereómeros que sirvieron de parámetro para la separación de ambos compuestos.

4.3 Separación de los diastereómeros (2S, 5R)-7 y (2S, 5S)-7.

La separación de los diastereómeros se realizó en una columna de cromatografía con gel de sílice, donde se aplicaron 1.7 g de la mezcla de compuestos previamente purificada. La mezcla de elución empleada fue

cloruro de metileno : acetato de etilo en una relación 9:1. Una vez terminada de columna se logró obtener 1.33 g (62% de rendimiento) del diastereómero *trans* y 0.21 g (10% de rendimiento) del *cis*.

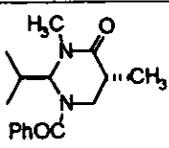
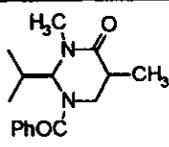
Se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para los compuestos *trans* (2*S*, 5*R*)-7 y *cis* (2*S*, 5*S*)-7, donde en los espectros de ^1H se observa claramente que ambos compuestos se encuentran ópticamente puros. Ya que las señales múltiples con desplazamiento en 3.35 y 3.75 ppm características para los protones del C(6) aparecen en el espectro de RMN de ^1H del ciclo *trans* (2*S*, 5*R*)-7, pero no las señales en 3.2 y 4.0 ppm características para los protones del C(6) del ciclo *cis* (2*S*, 5*S*)-7. De igual forma, en el espectro del diastereómero (2*S*, 5*S*)-7 no se observan los multipletes en 3.35 y 3.75 ppm pero si las de 3.2 y 4.0 ppm.

Posteriormente se determinaron los puntos de fusión y rotación específica para cada uno. Los resultados son contundentes, ya que difieren de los reportados previamente en la literatura.¹⁹ Estos datos se encuentran en la Tabla 1.

Haciendo los cálculos partiendo del conocimiento de la rotación específica para cada diastereómero, encontramos que para una mezcla de los diastereómeros en una relación *trans*: *cis* (85:15) se predice una rotación de $[\alpha]_D^{25} = +10$ ($c = 1$, CHCl_3) que corresponde a la reportada en la literatura.

Para completar la caracterización como compuestos puros de los diastereómeros, se obtuvieron los análisis elementales de cada uno, dando resultados satisfactorios.

Tabla 1. Propiedades de los diastereómeros *trans* (2*S*, 5*R*)-7, *cis* (2*S*, 5*R*)-7 y una mezcla de ellos es una proporción 85:15 respectivamente.

Compuesto	p. f.	Rotación específica
 (2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-7	157-158 °C	$[\alpha]_D^{25} = +7$ (c = 1, CHCl ₃)
 (2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-7	134-135 °C	$[\alpha]_D^{25} = +32.5$ (c = 1, CHCl ₃)
Mezcla <i>trans</i> : <i>cis</i> (85:15)	152-153 °C	$[\alpha]_D^{25} = +10$ (c = 1, CHCl ₃)
Mezcla <i>trans</i> : <i>cis</i> (85:15)*	152-153 °C*	$[\alpha]_D^{25} = +10$ (c = 1, CHCl ₃)*

* Datos obtenidos de la literatura.

Finalmente, se logró obtener la estructura de Rayos-X del compuesto *trans* (2*S*, 5*R*)-7, la cual se muestra en la Figura 5. Como puede apreciarse, el grupo iso-propilo presenta una conformación *pseudo*-axial, la cual permite una alquilación diastereoselectiva del heterociclo, dando como resultado al producto *trans* (2*S*, 5*R*)-7 como mayoritario.

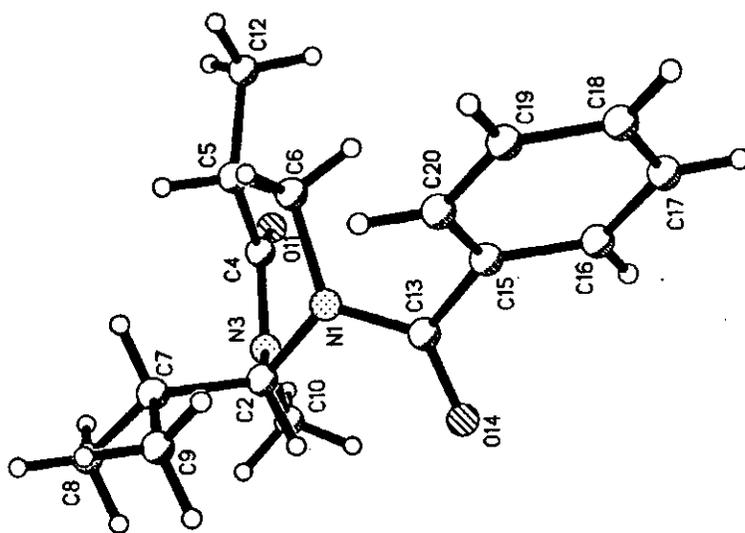


Figura 5: Estructura de rayos-X de 1-Benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-(5*R*)-metil-perhidropirimidin-4-ona, (2*S*, 5*R*)-7.

eluyendo con una solución de hidróxido de amonio 0.1 N. Las fracciones colectadas fueron aquellas de pH neutro.

Al final del proceso de liberación, el amino ácido (*R*)-9 se obtuvo con un 70% de rendimiento que coincide con el reportado en la literatura.¹⁹

Es importante mencionar que al desprender el amino ácido de la columna de intercambio iónico deben colectarse solamente las fracciones de pH neutro, ya que como es de esperarse, el amino ácido se encuentra como sal de amonio cuando se encuentra en solución de hidróxido de amonio. Esto se pudo observar por RMN. En el espectro de ¹H se observan dos señales para el metilo en 1.03 ppm α - al carboxilo cada una de las cuales corresponde a la especie protonada y desprotonada del equilibrio de ionización. En ¹³C se observaron diferencias interesantes. Existe un corrimiento de las señales dependiendo del pH del medio.

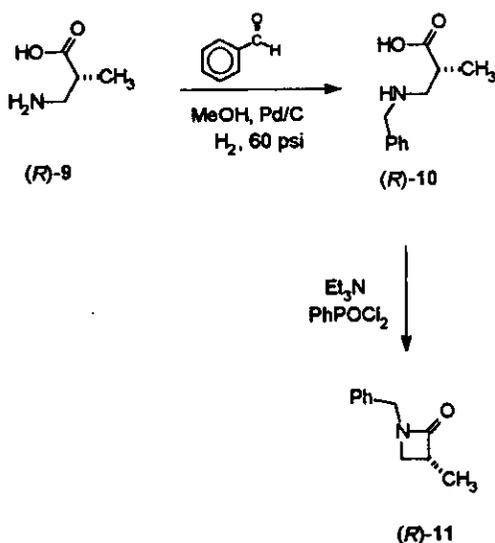
Para las siguientes etapas de la síntesis era importante que el amino ácido empleado estuviera en su forma libre, ya que las reacciones que se discutirán a continuación involucraron a los grupos amino y/o carboxilo.

4.5 Síntesis de la (-)-*N*-bencil-(3*R*)-metil-2-azetidiona, (*R*)-11

Se realizó la síntesis de la β -lactama de la α -metil β -alanina empleando como agente activante al PhPOCl₂ (diclorofenilfosforilo).

El Esquema 18 muestra el procedimiento para la obtención de (*R*)-11 a partir del amino ácido (*R*)-9.

La primera etapa consiste en la *N*-bencilación del amino ácido. Esta reacción se llevó a cabo con un equivalente de benzaldehído en metanol a 60 psi de presión de hidrógeno y un tiempo de 24 horas. El rendimiento obtenido para (*R*)-10 fue del 75%, el cual debió ser calculado a partir del espectro de resonancia debido a que el compuesto, por ser inestable, no pudo purificarse por cromatografía en columna y debió usarse así en la siguiente reacción.



Esquema 18

En la etapa siguiente se realizó la ciclación del amino ácido con PhPOCl_2 como agente activante del grupo amino. En este caso la reacción dio un rendimiento del 47%.

Para la caracterización de este compuesto fue necesario emplear la técnica de infrarrojo, ya que por RMN no se observan diferencias entre al amino ácido bencilado (*R*)-10 y su β -lactama. Peor aún, podría existir la duda de que se tratara de un β -ciclo dipéptido. Por espectrometría de masas, es posible diferenciar al β -dipéptido de la β -lactama, sin embargo, si el primero se fragmentara daría como resultado el ión molecular de la β -lactama. Los espectros de masas fueron obtenidos a 20 eV., pero esto no garantiza que un dipéptido no se fragmente.

Finalmente, la técnica que permitió asignar que sin lugar a dudas nuestro producto era una β -lactama fue el infrarrojo, donde se esperan grandes diferencias en la frecuencia de aparición de la señal del grupo carbonilo del β -dipéptido y de la β -lactama. Debido a la tensión anular y poca conjugación con el nitrógeno en la β -lactama, la señal para el carbonilo se espera a números de onda mayores que para el β -dipéptido cíclico.

Una comparación de las diferentes propiedades de los β -dipéptidos cíclicos y las β -lactamas se muestra en la Tabla 2.²⁹

Tabla 2. Principales diferencias entre β -dipéptidos cíclicos y β -lactamas.

Compuesto	Estado Físico	IR (C=O)
β -dipéptido	Sólidos	Aprox. 1630-1650 cm^{-1}
β -lactama	Aceites	Aprox. 1740-1760 cm^{-1}

En el caso de la β -lactama (*R*)-11, la señal de vibración del grupo carbonilo apareció en 1747 cm^{-1} , con lo que se comprobó que se trataba de un ciclo de 4 miembros.

Es importante señalar la importancia de la concentración del amino ácido bencilado, ya que en este caso fue 0.01 M. Cuando se manejan mezclas de reacción diluídas se favorece la reacción intramolecular, mientras que a concentraciones elevadas se promueven las reacciones intermoleculares.

De acuerdo con los resultados reportados por Escalante y colaboradores,²⁹ era de esperarse la obtención del β -dipéptido cíclico de (*R*)-9. Pero el producto en este caso fue una β -lactama. Una explicación a este resultado deriva del hecho de que existen grandes diferencias en la conformación espacial de (*R*)-9 y la β -alanina, y es debido a estas diferencias que en un momento se favoreciera la formación de una β -lactama en este caso.

Los cálculos de optimización de geometría realizados a nivel semiempírico AM1 empleando el programa PC-Spartan muestran que la β -alanina (Figura 6) presenta una conformación más abierta que (*R*)-9 (Figura 7), cuyo esqueleto se encuentra curvado. La forma de la β -alanina α -metilada propicia un encuentro entre los grupos amino y carboxilo de la misma molécula. Por lo que no es de extrañarse que el producto obtenido fuese la β -lactama.

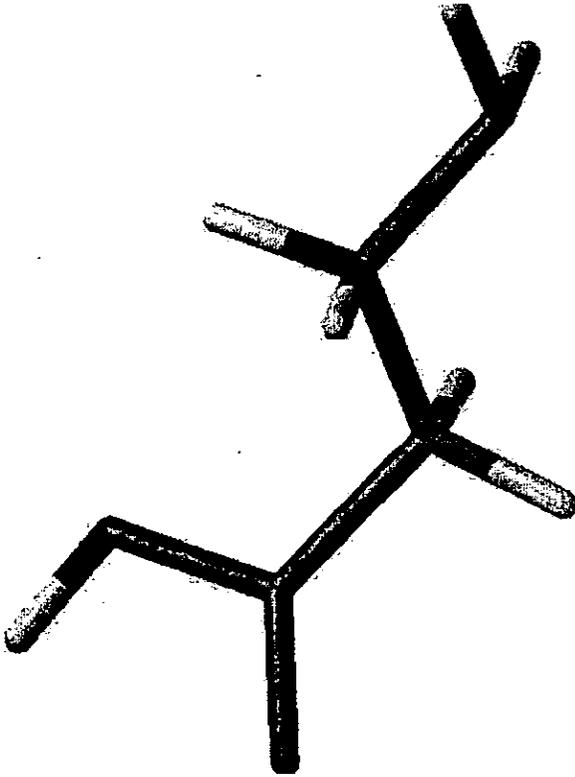


Figura 6: Estructura calculada y optimizada de la β -alanina.

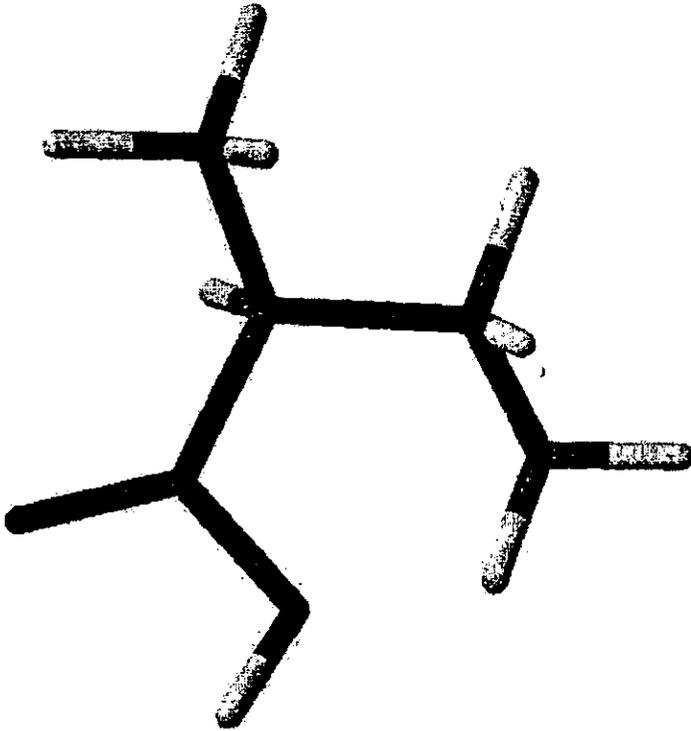


Figura 7: Estructura calculada y optimizada del Ácido(-)-(1*R*)-metil-β-aminopropiónico, (*R*)-9.

4.6 Síntesis del β -dipéptido cíclico del ácido (-)-(1*R*)-metil- β -aminopropiónico, (3*R*, 7*R*)-12.

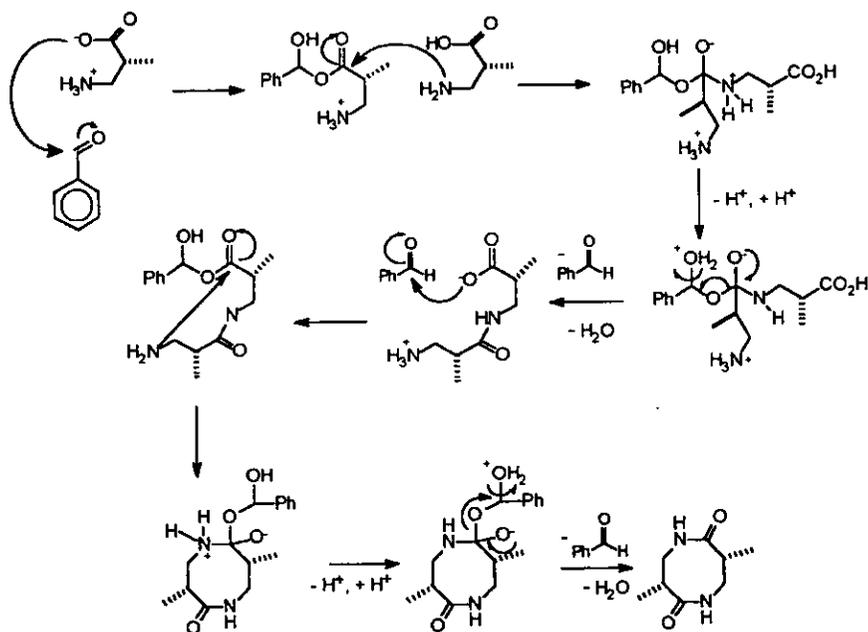
Debido a que la metodología previamente discutida dió como resultado la β -lactama, se repitió la reacción de *N*-bencilación para después llevar a cabo la ciclación a una mayor concentración del amino ácido *N*-bencilado para favorecer la reacción intermolecular para obtener el dipéptido.

Las condiciones empleadas para la reacción fueron las mismas, sin embargo, se aumentó el tiempo de reacción a 48 horas para aumentar el rendimiento. Al cabo de este tiempo, se obtuvieron dos productos, uno de ellos fue el amino ácido *N*-bencilado, el cual fue el compuesto minoritario, con un rendimiento del 16%. El segundo producto (mayoritario), de polaridad un poco mayor, presentaba una absorción de luz ultravioleta muy pequeña. Al obtener los espectros de RMN ^1H y ^{13}C para este compuesto, se observó que presentaban un patrón muy parecido al del amino ácido (*R*)-9, posteriormente se realizó el análisis por espectrometría de masas, el cual reveló un ión de 171 correspondiente al peso molecular más una unidad de un dímero simétrico (debe ser simétrico por RMN) del aminoácido.

El espectro de infrarrojo mostró la señal correspondiente al grupo carbonilo a 1636 cm^{-1} , con lo que se comprobó que el producto mayoritario se trataba de un β -dipéptido cíclico.

Una explicación de los resultados obtenidos sugiere que el catalizador de paladio sobre carbono se inactivara al momento de la reacción.

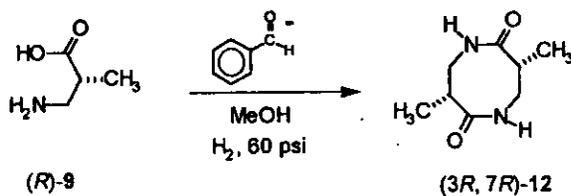
El Esquema 19 muestra el mecanismo propuesto para la formación de (3*R*, 7*R*)-12. Como se puede observar, no se involucra la participación del catalizador, es decir, no se requieren condiciones reductoras, sino presión.



Esquema 19

Este mecanismo se propuso teniendo como antecedente el reportado previamente para la reacción de acetilación del furfural.³¹

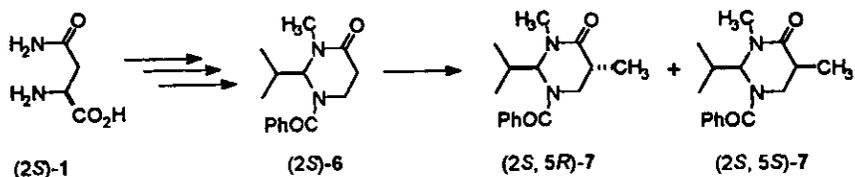
Para comprobar el mecanismo sugerido para la formación de (3*R*, 7*R*)-12 se repitió la reacción empleando las mismas condiciones, pero en ausencia de catalizador como se muestra en el Esquema 20. En esta reacción, se logró la obtención de (3*R*, 7*R*)-12 con un rendimiento del 84%. Con lo cual, se comprobó que el mecanismo resulta razonable y que además no se requiere de condiciones de hidrogenación, sino simplemente presión.



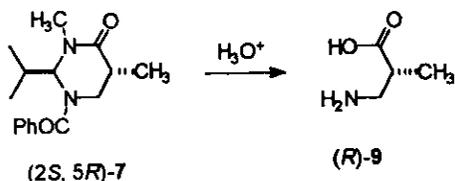
Esquema 20

5. CONCLUSIONES

Se logró la obtención del ciclo (S)-6 que fue posteriormente alquilado de manera selectiva para dar la mezcla de diastereómeros *trans* (2*S*, 5*R*)-7 y *cis* (2*S*, 5*S*)-7 en una relación 85:15 respectivamente.

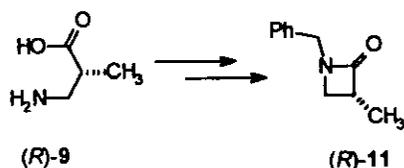


Los diastereómeros *trans* (2*S*, 5*R*)-7 y *cis* (2*S*, 5*S*)-7 fueron separados de manera eficiente, por lo que fue posible la obtención del amino ácido libre (*R*)-9 enantioméricamente puro. El proceso de separación no es fácil e implica un paso más dentro de la ruta de síntesis de estos β-amino ácidos, pero con esto se logró tener una ruta de menor costo para la síntesis de β-amino ácidos α-alkilados enantioméricamente puros.

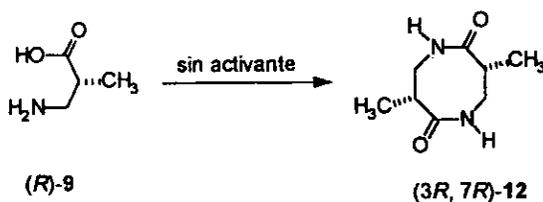


La β-lactama del amino ácido (*R*)-9 fue sintetizada. Aunque los datos reportados en la literatura mostraban preferencia por la formación

del ciclo β -dipéptido, los resultados obtenidos muestran una clara influencia del tamaño del sustituyente del amino ácido así como de su posición α ó β al grupo carbonilo, ya que estos dos factores afectan enormemente la conformación espacial de la molécula del amino ácido empleado como materia prima.



La sorpresiva obtención del ciclo β -dipéptido sin la necesidad de un agente activante (de elevado costo), permitió el desarrollo de una ruta conveniente para la síntesis de este tipo de compuestos.



6. PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos Generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato electrotérmico (MEL-TEMP) en tubos capilares y no están corregidos.

Los espectros de RMN ^1H fueron obtenidos en los equipos JEOL GSX-270 (270 MHz), Bruker-300 (300 MHz) y JEOL-Eclipse+400 (400 MHz). Los espectros de ^{13}C se determinaron en los espectrómetros JEOL GSX-270 a 67.9 MHz, Bruker-300 a 75.4 MHz y JEOL-Eclipse+400 a 100 MHz. Usando como disolventes agua deuterada (D_2O), cloroformo deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (MeOD) y dimetil sulfóxido (DMSO), 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) triplete, (c) cuarteto, (q) quintuplete y (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas (ejemplo: dh = doble de heptupletes).

Los análisis por cristalografía de rayos X se realizaron en un difractómetro CAD4 de Enraf Nonius y los de espectrometría de masas fueron obtenidos en un equipo Hewlett Packard HP-5989 a 20 y 70 eV.

PARTE EXPERIMENTAL

Los análisis elementales fueron determinados por Galbraith Laboratories, Inc.

Las rotaciones se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer Modelo 241 utilizando celdas de 0.1 decímetro. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de la celda (25°C). Las rotaciones específicas se reportan junto con la concentración de la muestra en g/mL, así como el disolvente empleado.

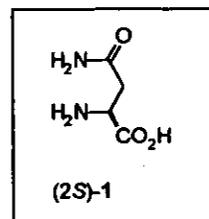
El tetrahidrofurano (THF) utilizado en las reacciones anhidras, se destiló de sobre potasa y posteriormente se reflujo con sodio en trozos y benzofenona seca como indicador. El disolvente adquirió una coloración azul, característica del cetil formado, posteriormente el THF se destiló en condiciones anhidras con flujo de nitrógeno.

El *n*-Butil litio (*n*-BuLi) utilizado en las reacciones de alquilación fue titulado de acuerdo al método desarrollado por Juaristi y colaboradores,³² y la diisopropilamina se agitó por 15 minutos en hidróxido de sodio (NaOH), luego se destiló y se guardó bajo atmósfera de nitrógeno.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cristalización y por cromatografía en columna rápida.

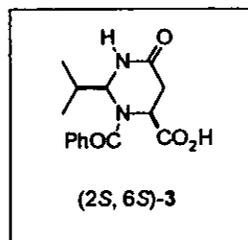
Métodos de síntesis

El desarrollo de la síntesis de los β -amino ácidos α -alquilados enantioméricamente puros requiere como materia prima (*S*)-asparagina, un amino ácido no esencial, quiral, relativamente barato y disponible comercialmente.



1-Benzoil-2(*S*)-isopropil-6(*S*)-carboxi-1,3-perhidropirimidín-4-ona, (2*S*, 6*S*)-3

En un matraz de 1000 mL se disolvieron 15 g (100 mmol) de (*S*)-asparagina monohidratada en 150 mL de metanol grado reactivo y se adicionaron 50 mL de una solución metanólica con 5 g (85% de ensayo; 75.7 mmol) de hidróxido de potasio. Esta solución se agitó a temperatura ambiente hasta la



disolución total de la asparagina (aproximadamente 10 minutos). A continuación se adicionaron lentamente 9.53 mL (105 mmol; 1.05 eq.) de isobutiraldehído y se calentó a reflujo por 8 horas. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a la temperatura ambiente y el matraz con la mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo, se agregaron 8.5 g (1 eq.) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, y se adicionaron gota a gota 14.7 gr (12.13 mL; 105 mmol) de cloruro de benzoilo.

PARTE EXPERIMENTAL

Terminada la adición se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando toda la noche. Se terminó la reacción acidificando con solución metanólica de HCl 6N hasta pH = 3, el precipitado formado se filtró y el metanol fue eliminado en el rotavapor.

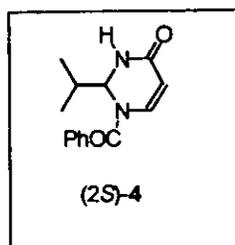
El crudo de reacción se disolvió en 400 mL de CH₂Cl₂, se lavó con agua destilada (dos veces) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se cristalizó de una mezcla de disolventes cloruro de metileno / hexano. Se obtuvo así el ácido (2*S*, 6*S*)-3 en un 55 % de rendimiento; p.f.= 175-177°C; $[\alpha]_D^{25} = -156$ (c = 1, MeOH).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆; 100°C; 270 MHz) δ = 0.82 y 0.91 [2 d, J= 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH], 2.06 [m, 1H, (CH₃)₂CH], 2.70 (2 dd, J₂= 7.9 Hz, J₁= 16.5 Hz, 2H, COCH₂), 4.75 (t, J= 8.5 Hz, 1H, NCHCO₂), 4.87 (d, J= 2 Hz, 1H, NCHN), 7.4 (m, 5H, *aromáticos*), 8.26 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆; 67.97 MHz) δ = 18.7 y 19.0 [(CH₃)₂CH], 31.8 [(CH₃)₂CH], 33.7 (CH₂), 52.9 (CHCO₂H), 70.5 (NCH₂N), 126.6 (*Cp*), 128.4 (*Cm*), 129.8 (*Co*), 135.0 (*Cipso*), 168.2 (COPh), 171.3 (CO₂H) y 171.9 (HNCO).

1-Benzoil-2(*S*)-isopropil-2,3-dihidro-4(1*H*)-1,3-pirimidín-4-ona, (2*S*)-4

En un matraz de dos litros provisto de una barra de agitación, se disolvieron 10.1 g (34.8 mmol) de ácido (2*S*, 6*S*)-3 en 800 mL de benceno, se adicionaron 5 mL de piridina, 100 mL de tetrahidrofurano y 0.25 g (1.2 mmol) de diacetato de cobre monohidratado. Esta mezcla se agitó a



temperatura ambiente por dos horas, y a continuación se colocó en un baño de hielo-sal y se agregaron 27 g (1.5 eq) de tetraacetato de plomo. Se retiró el baño y se calentó a reflujo por doce horas. Se evaporó todo el disolvente en el rotavapor y se hicieron extracciones de agua con acetato de etilo.

La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para ser aplicada en una columna de gel de sílice eluyendo después con una mezcla de disolventes hexano / acetato de etilo (8:2). Finalmente se obtiene el compuesto (2*S*)-4 en un rendimiento del 50%, el cual tuvo un punto de fusión de 154-156°C y un $[\alpha]_D^{25} = +517$ ($c=1$, CHCl_3).

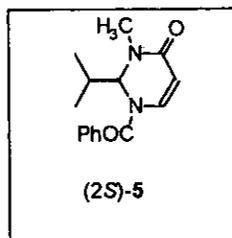
RMN ¹H (DMSO-*d*₆; 80°C; 270 MHz) δ = 0.87 y 0.95 [2 d, J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH], 2.2 [doble de septetos, J = 6.6 Hz, 1H, (CH₃)₂CH], 5.13 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H, CHCO), 5.4 (m, 1H, NCHN), 7.09 (dd, J_1

= 7.9 Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, CHCHCO), 7.5 (m, 5H, *aromáticos*), 7.99 (señal ancha, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 80°C; 67.94 MHz) $\delta = 17.7$ y 18.3 [(CH $_3$) $_2$ CH], 32.7 [(CH $_3$) $_2$ CH], 68.4 (NCHN), 105.2 (CH=CHCO), 127.8 (*Cm*), 128.7 (*Co*), 131.0 (*Cp*), 133.5 (*Cipro*), 137.1 (CH=CHCO), 162.3 (COPh), 168.2 (HNCO).

1-Benzoil-2(*S*)-isopropil-3-metil-2,3-dihidro-4(1H)-1,3-pirimidín-4-ona, (2*S*)-5

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y condensador, se colocaron 4 g (16.3 mmol) del compuesto (2*S*)-4, en 20 mL de acetonitrilo y 0.65g (16.3 mmol, 1 eq.) de hidróxido de sodio y 1.55 mL (16.3 mmol, 1 eq.) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó durante



2.5 hrs. a 45-50°C. Transcurrido ese tiempo el disolvente se evaporó en el rotavapor a presión reducida. Al residuo se le hicieron extracciones de agua con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida. Finalmente, el compuesto se purificó por cromatografía rápida con una mezcla de hexano / acetato de

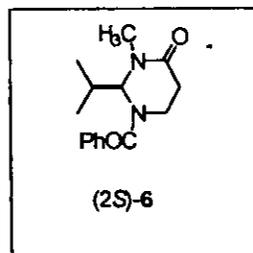
etilo (7:3). Se obtuvo (2*S*)-5 con un rendimiento del 83% con un p.f. = 103-104°C y $[\alpha]_D^{25} = +509.9$ (c = 1.05, CHCl₃).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-*d*₆, 100°C) δ = 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CH), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CH), 2.38 [dh, J = 7.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, (CH₃)₂CH], 3.03 (s, 3H, NCH₃), 5.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CHCO), 5.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NCHN), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H, CHCHCO), 7.55 (m, 5H, aromáticos).

RMN ¹³C (67.8 MHz, DMSO-*d*₆, 100°C) δ = 17.8 (CH₃CH), 18.4 (CH₃CH), 32.0 [(CH₃)₂CH], 34.2 (CH₃N), 73.9 (NCHN), 105.3 (CHCO), 127.2 (Co), 128.1 (Cm), 130.5 (Cp), 132.8 (CHCHCO), 135.7 (Cipso), 160.9 (COPh), 167.5 (CO).

1-Benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-1,3-perhidropirimidin-4-ona, (2*S*)-6

En un matraz para hidrogenación provisto con un tapón esmerilado se disolvió un gramo (3.87 mmol) de la enona (2*S*)-5 en 10 mL de metanol y se adicionaron 100 mg de paladio sobre carbón al 5%. Esta mezcla se colocó en un equipo de hidrogenación a una presión de 800 psi (56 atm), a



una temperatura de 60°C con agitación mecánica. Al cabo de 4.5 horas se enfrió el sistema y la solución se filtró sobre celita y se eliminó el

PARTE EXPERIMENTAL

disolvente. El producto se purificó en una columna de cromatografía rápida con una mezcla de elución hexano / acetato de etilo (7:3). (2*S*)-6 se obtuvo en un rendimiento del 85 %, con un p.f. = 98-100°C; $[\alpha]_D^{25} = +21$ ($c = 1$; CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100°C) $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 2.34 (dh, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.44 (ddd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 5.1$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.52 (ddd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 5.1$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.92 (s, 3H, NCH_3), 3.58 (ddd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, 1H, CH_2N), 3.86 (señal ancha, 1H, CH_2N), 5.15 (señal ancha, 1H, NCHN), 7.47 (m, 5H, *aromáticos*).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 100°C) δ 19.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 30.4 (CH_2CO), 33.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 35.5 (NCH_3), 40.2 (NCH_2CO), 74.6 (NCHN), 127.1 (*Cp*), 128.9 (*Cm*), 130.2 (*Co*), 136.2 (*Cipso*), 167.4 (*COPh*), 170.2 (COCH_2).

1-Benzoil-(2*S*)-isopropil-3-metil-5-metil-perhidropirimidín-4-ona, (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7.

En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética se preparó el LDA disolviendo 2.045 mL (13.8 mmol, 1.1 eq.) de diisopropil

PARTE EXPERIMENTAL

amina en THF anhidro. La mezcla se colocó en un baño de hielo seco. La temperatura se controló a -20°C para la adición lenta de 6 mL (12.55 mmol, 1 eq.) de *n*-BuLi. El matraz se dejó en agitación por 30 minutos a esa temperatura y después se adicionó acetona al baño para bajar la temperatura a -78°C .

Posteriormente se adicionaron vía cánula 3.44 g (12.55 mmol, 1 eq.) de la perhidropirimidinona (2*S*)-6 disueltos en THF seco. La formación del enolato tardó 1 hora aproximadamente y se hizo evidente por un cambio de incoloro a amarillo claro. Manteniendo la temperatura fueron adicionados 0.8233 mL (14.4 mmol, 1.2 eq.) de CH_3I . La agitación se continuó 1 hora a -78°C y tres horas más a temperatura ambiente. Finalmente, se adicionaron al medio 4 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente se eliminó destilando a presión reducida en el rotavapor y se realizaron extracciones con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor.

La purificación del producto se llevó a cabo por columna de cromatografía rápida con una mezcla hexano / acetato de etilo (7:3) para obtener la mezcla de diastereómeros (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7 en un rendimiento del 80 %, con p.f. $152\text{-}153^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = +10$ ($c = 1$, CHCl_3).

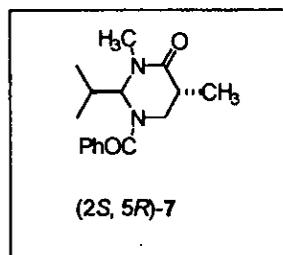
Separación de los diastereómeros (2*S*, 5*R*)-7 y (2*S*, 5*S*)-7

En una columna de cromatografía rápida empacada con gel de sílice se aplicaron 1.7 g de la mezcla de diastereómeros de la perhidropirimidinona metilada. La elución se llevó a cabo con una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo en una relación 9:1. Al finalizar la columna se obtuvieron 1.33 g (62% de rendimiento) del compuesto (2*S*, 5*R*)-7 y 0.21 g (10 % de rendimiento) de (2*S*, 5*S*)-7. Los datos de los compuestos puros se presentan a continuación:

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

p.f. 157-158°C, $[\alpha]_D^{25} = +7$ (c = 1, CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆; 100°C) δ = 0.94 y 0.97 [2d, J = 6.8 Hz, 6H, (CH₃)₂CH], 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CHCO), 2.38 [dh, J₁ = 9.12 Hz, J₂ = 6.7 Hz, 1H, (CH₃)₂CH], 2.73 (m, 1H, CH₃CHCO), 2.94 (s, 3H, CH₃N), 3.37 (señal



ancha, 1H, NCH₂), 3.79 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 7.8 Hz, 1H, NCH₂), 5.2 (señal ancha, 1H, NCHN), 7.42 (m, 5H, aromáticos).

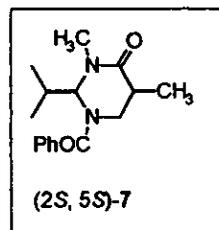
RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆; 100°C) δ = 15.0 (CH₃CHCO), 18.2 y 18.4 [(CH₃)₂CH], 32.4 [(CH₃)₂CH], 33.2 (CH₃CHCO), 34.6 (NCH₃), 46.5 (señal ancha, NCH₂), 74.1 (señal ancha, NCHN), 126.2 (C_p), 127.8 (C_m), 129.1 (C_o), 135.3 (C_{ipso}), 169.2 (NCO), 169.8 (PhCO).

Análisis elemental para $C_{16}H_{22}N_2O_2$: Calculado: %C = 70.03; %H = 8.08.
 Encontrado: %C = 70.13 y %H = 8.26.

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

p.f. 134-135°C, $[\alpha]_D^{25} = +32.5$ (c = 1, $CHCl_3$).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆; 100°C) δ = 0.95 y 1.04 [2d, J = 6.9 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$], 1.07 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3CHCO), 2.38 [m, 1H, $(CH_3)_2CH$], 2.45 (m, 1H, CH_3CHCO), 2.93 (s, 3H, CH_3N), 3.2 (dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H, NCH_2), 3.9 (señal ancha, 1H, NCH_2), 5.2 (señal ancha, 1H, $NCHN$), 7.47 (m, 5H, *aromáticos*).

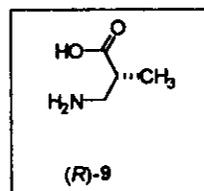


RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆; 100°C) δ = 15.1 (CH_3CHCO), 18.8 y 19.2 [$(CH_3)_2CH$], 33.4 [$(CH_3)_2CH$], 35.2 (NCH_3), 35.8 (CH_3CHCO), 46.0 (NCH_2), 73.8 ($NCHN$), 127.1 (*Cp*), 129.0 (*Cm*), 130.2 (*Co*), 135.9 (*Cipso*), 170.0 (NCO), 170.6 ($PhCO$).

Análisis elemental para $C_{16}H_{22}N_2O_2$: Calculado: %C = 70.03; %H = 8.08.
 Encontrado: %C = 70.2 y %H = 8.18.

Ácido (-)-(1*R*)-metil-β-aminopropiónico, (*R*)-9

En una ampolleta de 60 mL se colocaron 500 mg del compuesto (2*S*, 5*R*)-7 y 15 mL de una solución de ácido clorhídrico 6*N*. La ampolleta se calentó a 90°C por 15 hrs. Al cabo de este tiempo la mezcla de enfrió



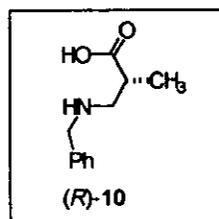
a 0°C para precipitar el ácido benzóico, se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado con cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se concentró en el rotavapor a presión reducida. La purificación del producto se llevó a cabo en una columna de intercambio iónico, usando como soporte resina DOWEX 50WX8 ácida, la cual se activó con una solución de HCl 0.1 *N*. El producto en forma de clorhidrato se disolvió en la mínima cantidad de agua y se aplicó en la columna. Se eluyó con agua destilada hasta que el pH de lavados fuera neutro. Para desprender el amino ácido en su forma libre se eluyó con una solución de hidróxido de amonio 0.1 *N* colectándose solamente las fracciones de pH neutro. Las fracciones se juntaron y concentraron en el rotavapor a presión reducida. Finalmente se obtuvo (*R*)-9 en un rendimiento del 70%, con p.f. 170-171°C y $[\alpha]_D^{25} = -12$ (*c*=1; HCl 1*N*). (lit. $[\alpha]_D^{25} = -14$ (*c* = 1; H₂O).

RMN ¹H (400 MHz; D₂O) δ = 1.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.56 (m, 1H, CH), 3.0 (m, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (100 MHz; D_2O) $\delta = 15.2$ (CH_3), 39.4 (CH), 42.5 (CH_2) y 181.8 (CO).

Ácido (-)-*N*-bencil-(1*R*)-metil- β -aminopropiónico, (*R*)-10

En un frasco de hidrogenación se colocaron 100 mg (0.94 mmol) del β -amino ácido (*R*)-9 con 0.095 mL (0.94 mmol, 1 eq.) de benzaldehído, 0.5 mL de agua bidestilada, 10 mL de metanol grado reactivo y 100 mg (10% en peso) de paladio sobre carbón. La mezcla se colocó en un hidrogenador PARR a temperatura ambiente con agitación mecánica y 60 psi de presión de hidrógeno por 24 Hrs.



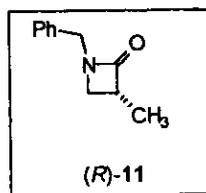
Al cabo de ese tiempo, la mezcla se filtró sobre celita haciendo lavados con metanol. El filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor para obtener un aceite amarillo. Como el aceite es insoluble en acetato de etilo, se hicieron lavados a este para eliminar el benzaldehído residual. El producto se purifica por cromatografía en columna rápida con una mezcla metanol / acetato de etilo (1:1) para dar (*R*)-10 con un rendimiento del 75%

RMN ^1H (300 MHz; MeOD) $\delta = 1.16$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.55 (m, 1H, CH), 3.0 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2), 4.19 (d, $J = 4$ Hz, CH_2Ph), 7.45 (m, 5H, aromáticos).

RMN ^{13}C (75.4 MHz; MeOD) δ = 16.2 (CH_3), 51.5 (CH_2), 52.0 (CH_2Ph), 130.4 (C_p), 130.6 (C_o), 130.9 (C_m), 133.2 (C_{ipso}) y 181.2 (CO).

(-)-N-bencil-(3R)-metil-2-azetidiona, (R)-11

En un matraz de 100 mL se colocan 97 mg (0.50 mmol) de (R)-9, 50.25 mL de benceno, 0.104 mL (0.75 mmol, 1.5 eq.) de trietilamina y 0.142 mL (1 mmol, 2 eq.) de PhPOCl_2 . La mezcla de reacción de calentó a



reflujo por 24 Hrs. Al cabo de este tiempo se eliminó el benceno en el rotavapor. Las sales de fósforo se separaron por decantación con cloruro de metileno. La fase orgánica se concentró y el producto se purificó en placa preparativa. Finalmente se obtuvo (R)-10, el cual es un aceite ligeramente amarillo, con un rendimiento del 47%. $[\alpha]_D^{25} = 14.8$ ($c = 7.7$, CHCl_3).

Espectroscopía de IR ($\nu_{\text{máx}} \text{cm}^{-1}$) 1456 (C-N) y 1741 (C-O).

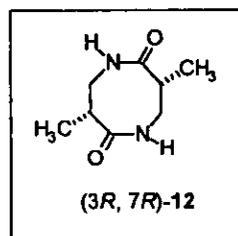
RMN ^1H (270 MHz; CDCl_3) δ = 1.29 (d, $J = 7.18$ Hz, 3H, CH_3), 2.76 (m, 1H, CH), 3.2 (m, 1H, CH_2), 3.27 (m, 1H, CH_2), 4.35 (d, $J = 4.9$ Hz, CH_2Ph), 7.28 (m, 5H, aromáticos).

RMN ^{13}C (67.9 MHz; CDCl_3) δ = 13.8 (CH_3), 44.6 (CH), 45.9 (CH_2), 46.7 (CH_2Ph), 127.7 (Co), 128.1 (Cm), 128.9 (Cp), 135.4 (Cipso) y 171.2 (CO).

Espectrometría de masas: M^+ = 175, correspondiente al peso molecular.

(3*R*,7*R*)-dimetil-diazaperhidrocin-2,6-diona, (3*R*, 7*R*)-12

En un frasco de hidrogenación se colocaron 70 mg (0.68 mmol) del β -amino ácido (*R*)-9 con 0.072 mL (0.68 mmol, 1 eq.) de benzaldehído, 0.35 mL de agua bidestilada y 7 mL de metanol grado reactivo. La mezcla se colocó en un hidrogenador PARR a temperatura ambiente con agitación mecánica y 60 psi de presión de hidrógeno por 48 horas.



Al cabo de ese tiempo, la mezcla se filtró sobre celita haciendo lavados con metanol. El filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor para obtener un aceite amarillo. Como el aceite es insoluble en acetato de etilo, se hicieron lavados a este para eliminar el benzaldehído residual. El producto se purifica por cromatografía en columna rápida con una mezcla metanol / acetato de etilo (1:1), posteriormente se recrystaliza de metanol /

PARTE EXPERIMENTAL

acetato de etilo. (3*R*, 7*R*)-**12** se obtuvo con un rendimiento del 70%, p. f. 162-163°C y $[\alpha]_D^{25} = -21.6$ ($c = 0.71$, MeOH).

Espectroscopía de IR ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$) 1636 (C-O)

RMN ^1H (400 MHz; MeOD) $\delta = 1.19$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.48 (señal ancha, 1H, CH), 2.9 (señal ancha, 2H, CH_2) 3.3 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz; MeOD) $\delta = 14.8$ (CH_3), 38.6 (CH), 42.6 (CH_2) y 179.8 (CO).

Espectrometría de masas: $M+1 = 171$

7. BIBLIOGRAFÍA

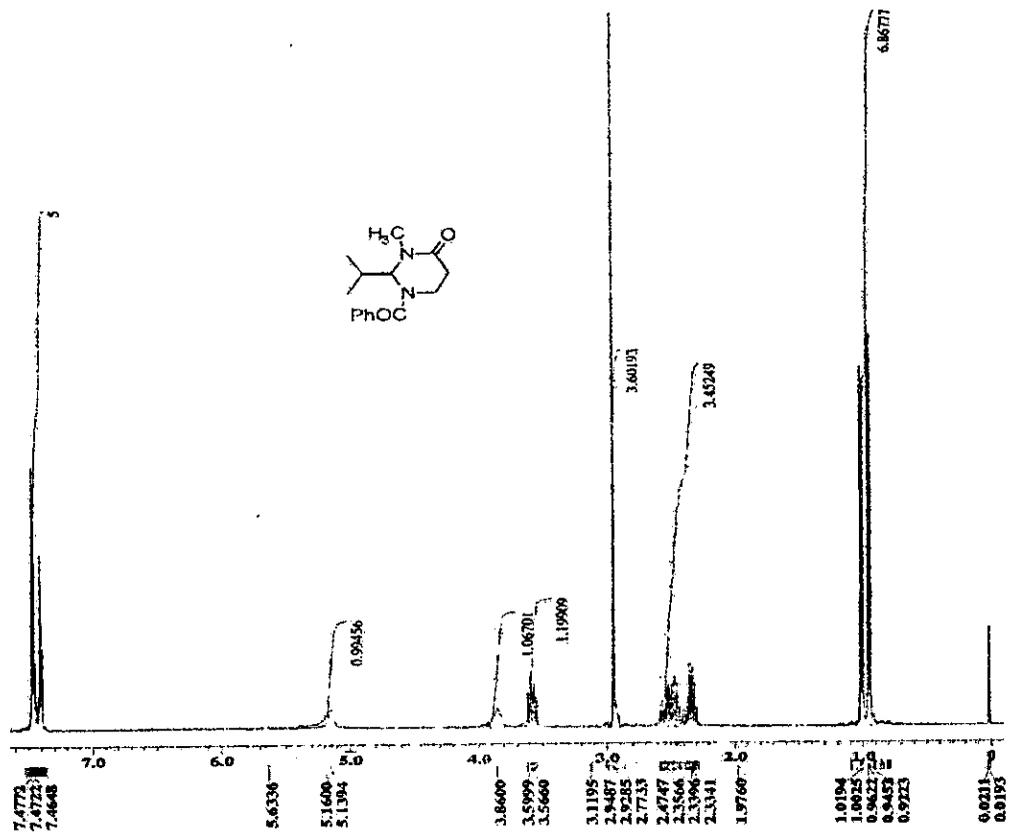
1. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley Interscience. New York. (1991).
2. Kleemann, A.; Leuchtenberg, W.; Hoppe, B.; Tanner, H. *Amino Acids. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. VCH Verlagsgesellschaft. Weinheim, Vol. A-2, pp. 57, (1985).
3. Referencia 1, pp. 114-117.
4. Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*. American Chemical Society. Washington. D. C., (1976).
5. Referencia 1, pp. 123-126.
6. Referencia 1, pp. 165-223.
7. a) Crumpler, H. R.; Dent, C. E.; Harris, H.; Westall, R. G. *Nature*, **167**, 307, (1951). b) Otake, N.; Takeuchi, S.; Endo, T.; Yonehara, H. *Tetrahedron Lett.*, 1411 (1965). c) Hettinger, T. P.; Craig, L.C. *Biochemistry*, 4153, (1968). d) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -amino Acids*. Wiley-VCH. USA, 1997. pp. 45-66.
8. a) Van der Steen, F. H.; Van Koten, G. *Tetrahedron*, **47**, 7503 (1991). b) Mukerjee, A. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron*, **34**, 1731 (1978).
9. Gilchrist, T. L. *Química Heterocíclica*. 2ª Edición. Addison-Wesley Iberoamericana, pp. 351-354.
10. Referencia 7, d) pp. 50-60.
11. Bose, A. K.; Manhas, V. S.; Amin, S. G. *Heterocycles*, **5**, 669 (1976).
12. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; García, J. M.; Galarza, R.; Legido, M.; Urchegui, R.; Román, P.; Luque, A.; Saber-Carrió, J.; Linden, A. *J. Org. Chem.*, **62**, 2070 (1997).
13. Giffith, O. W. *Ann. Rev. Biochem.*, **55**, 855 (1986).

13. Giffith, O. W. *Ann. Rev. Biochem.*, **55**, 855 (1986).
14. Kessler, H.; Mechnich, O.; Hessler, G. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 1330 (1997).
15. a) Seebach, D.; Overhand, M.; Kuhnle, F. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 913 (1996). b) Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Rigo, D. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 2043 (1996). c) Seebach, D.; Meden, A.; Wessels, T. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 173 (1997). d) Dado, G. P.; Gellman, S. H. *J. Am. Soc.* **116**, 1054 (1994). e) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **21**, 2015 (1997).
16. Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D.; Schickli, C.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 237 (1987).
17. Juaristi, E.; Quintana, D.; Lamatsch, B.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **56**, 2553 (1991).
18. a) Juaristi, E.; Quintana, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 723 (1992).
b) Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J. *Aldrichimica Acta*, **27**, 3 (1994).
c) Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2233 (1996).
19. Madrigal, D. Tesis Doctoral. CINVESTAV-IPN. México, 1996.
20. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; Iturburu, M.; Ochoa, A.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.*, **56**, 2244 (1991).
21. Kim, S.; Chang, S. B.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **28**, 2735 (1987).
22. Kim, S.; Lee, P. H.; Lee, T. A. *Chem. Commun.*, **22**, 1242 (1998).
23. Seebach, D.; Hintermann, T. *Chimia*, **51**, 244 (1997).
24. Seebach, D.; Overhand, M.; Kuhnle, F. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 913 (1996).

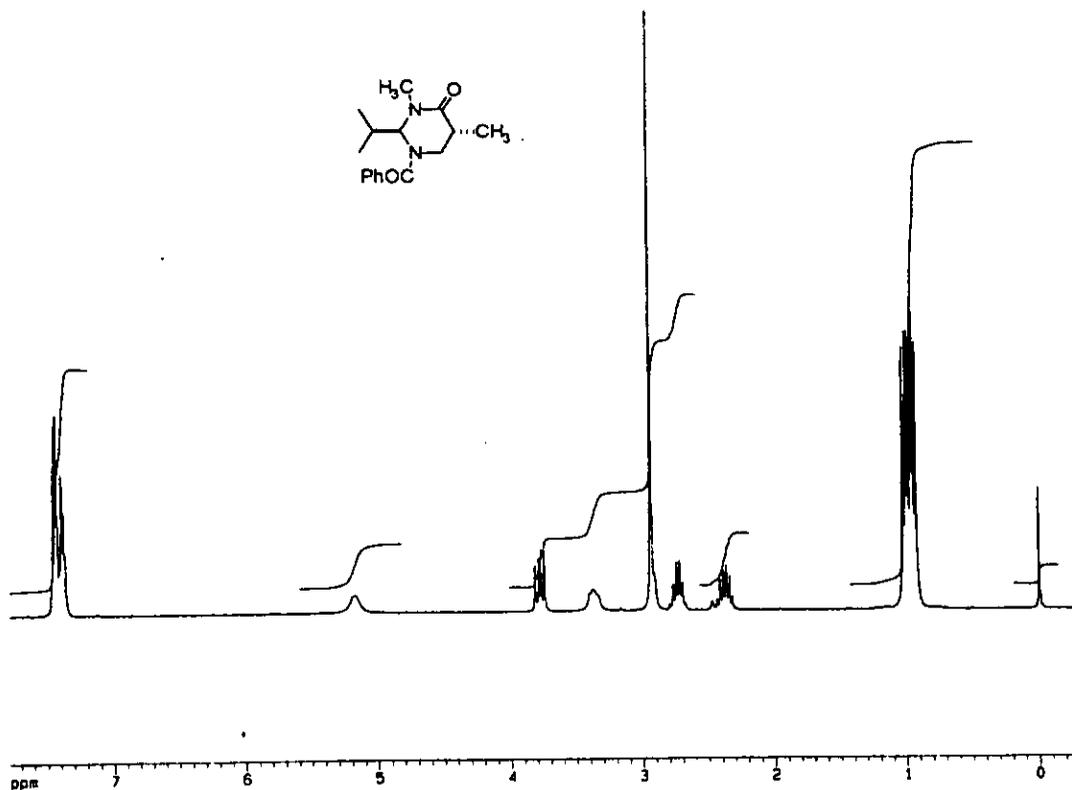
BIBLIOGRAFÍA

25. Guicharid, G.; Abde, S.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 187 (1998).
26. Rothe, M. *Chem. Ber.* **95**, 783 (1962).
27. White, D. N. I.; Dunitz, J. D. *Isr.J. Chem.* **10**, 249 (1972).
28. Aversa, M. C.; Banaccorsi, P.; Giannetto, P. *J. Heterocyclic. Chem.*, **29**, 317 (1992).
29. Escalante, J.; Juaristi, E.; García, M. A.; Aviña-Verduzco, J. A. Artículo en revisión.
30. Gallardo, I. Tesis de licenciatura. CINVESTAV-IPN. México, 1998.
31. Mavoungou-Gomèz, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1753, (1967).
32. Juaristi, E.; Martínez-Richa, A.; García-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J. *S. J. Org. Chem.* **48**, 2603 (1983).

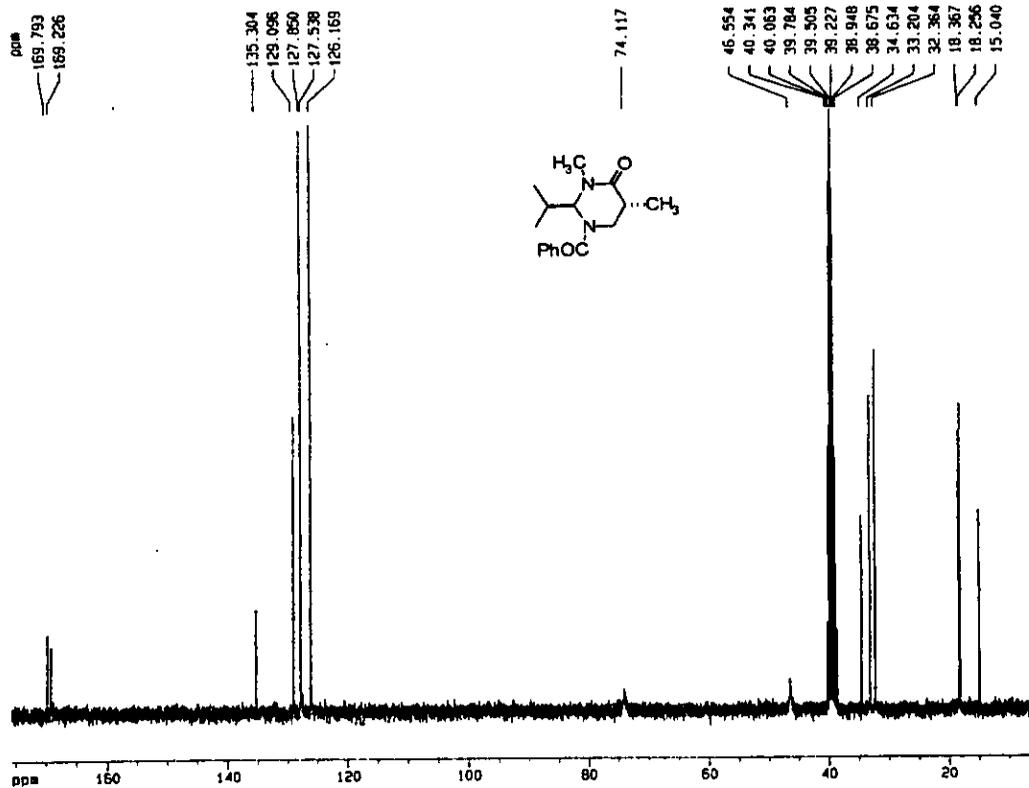
8. ESPECTROS



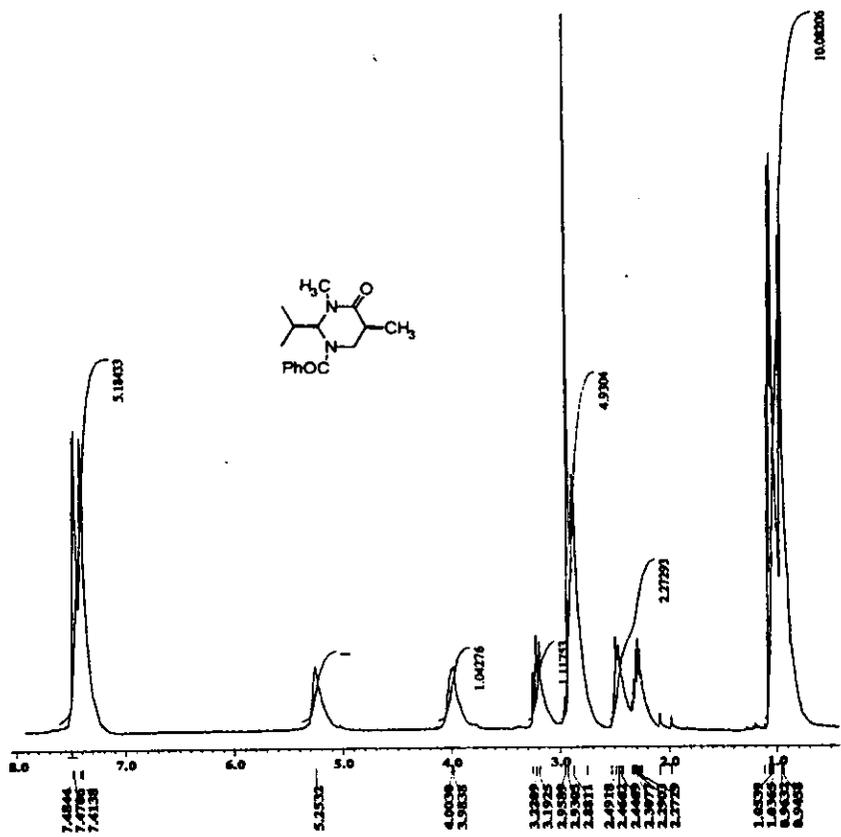
Espectro 1: RMN ^1H de 1-Benzil-(2S) isopropil-3-metil-1,3-perhidropirimidin-4-ona, (2S)-6.



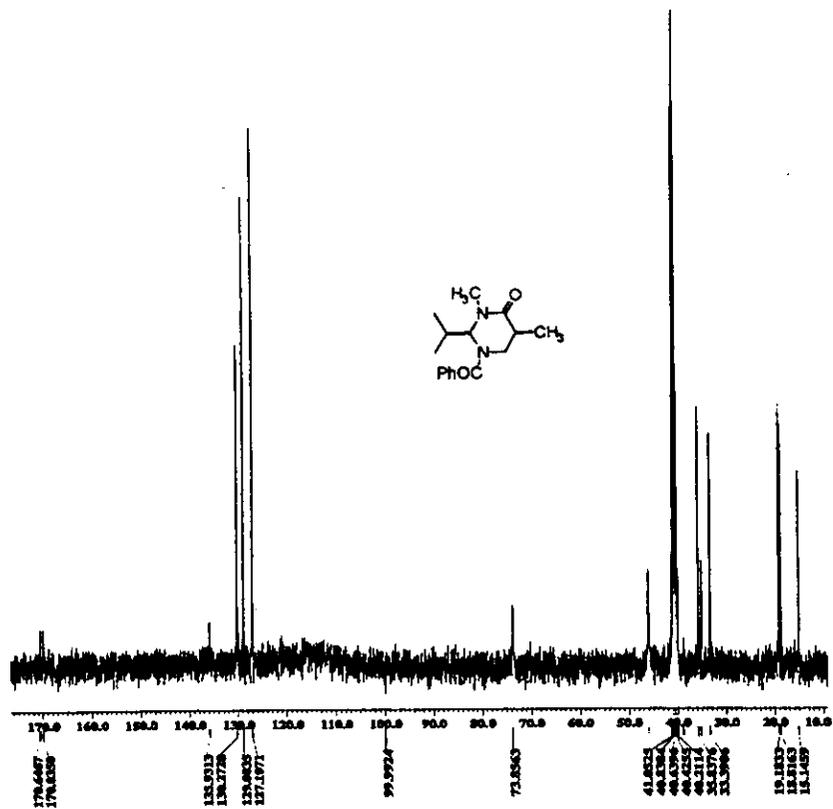
Espectro 3: RMN ¹H de 1-Benzoil-(2S)-isopropil-3-metil-(5R)-metil-perhidropirimidín-4-ona, (2S, 5R)-7.

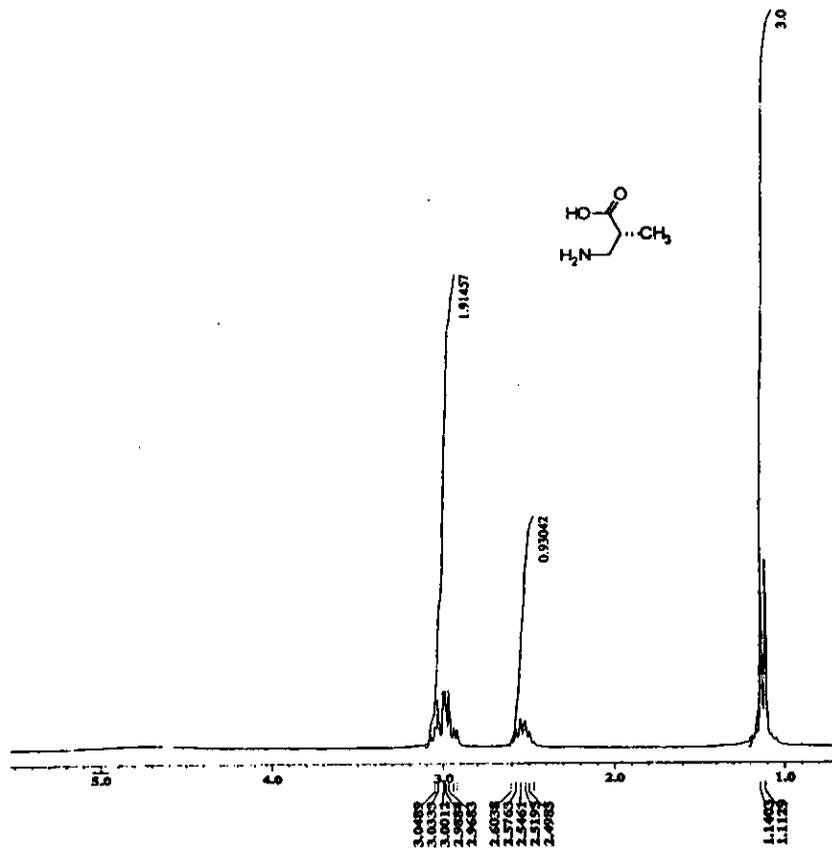


Espectro 4: RMN ^{13}C de 1-Benzoil-(2S)-isopropil-3-metil-(5R)-metil-perhidropirimidin-4-ona, (2S, 5R)-7.



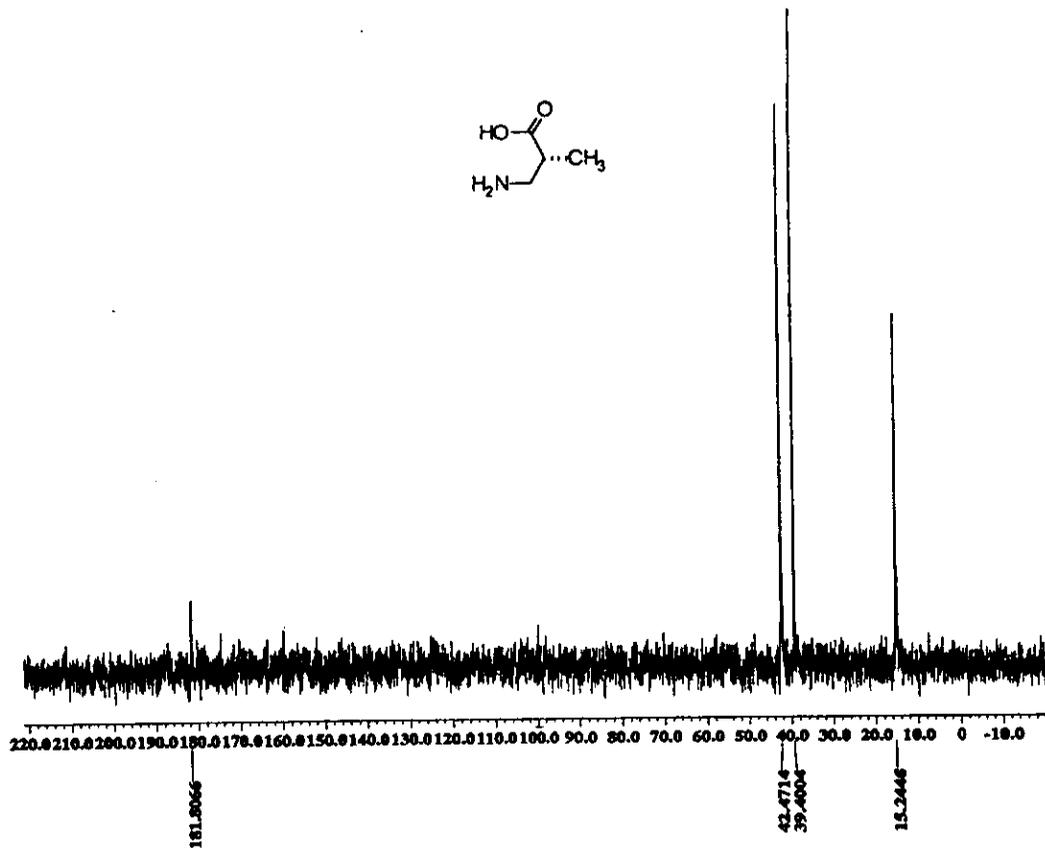
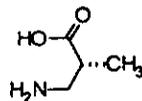
Espectro 5: RMN ¹H de 1-Benzofl-(2*S*)-isopropil-3-metil-(5*S*)-metil-perhidropirimidin-4-ona, (2*S*, 5*S*)-7.



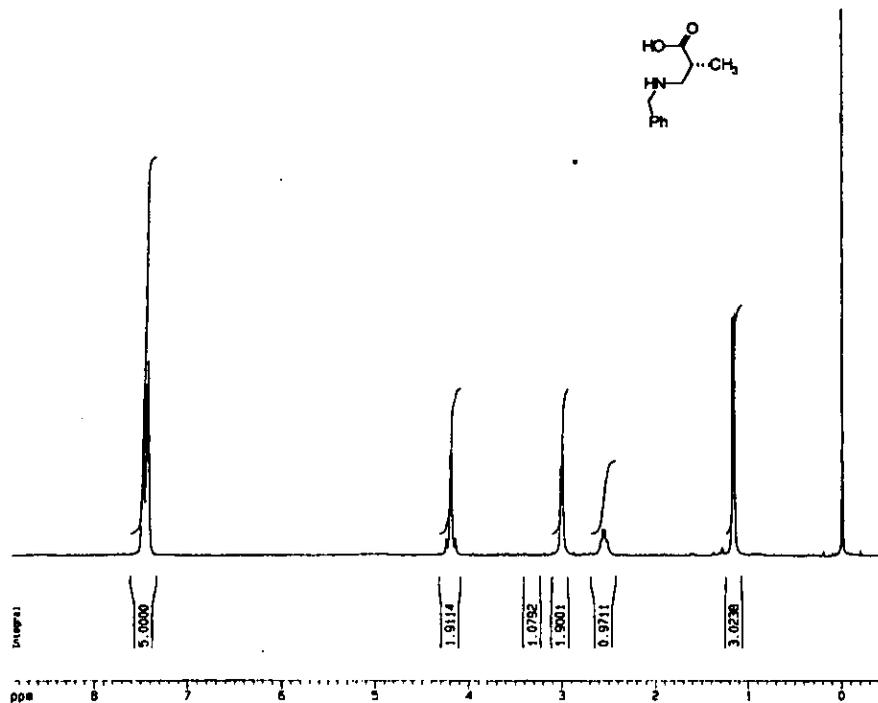


Espectro 7: RMN ¹H del Ácido (-)-(1*R*)-metil-β-aminopropiónico, (*R*)-9.

ESPECTROS

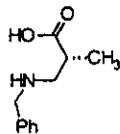
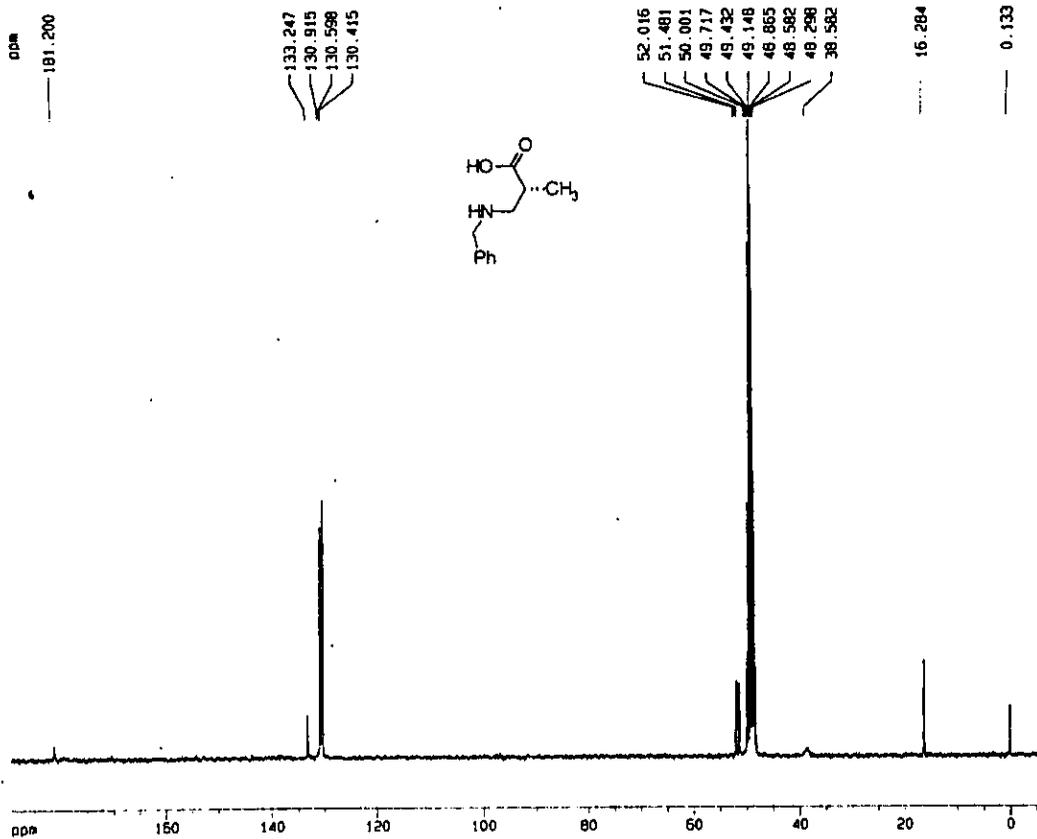


Espectro 8: RMN ^{13}C del Ácido (-)-(1*R*)-metil- β -aminopropiónico, (*R*)-9.

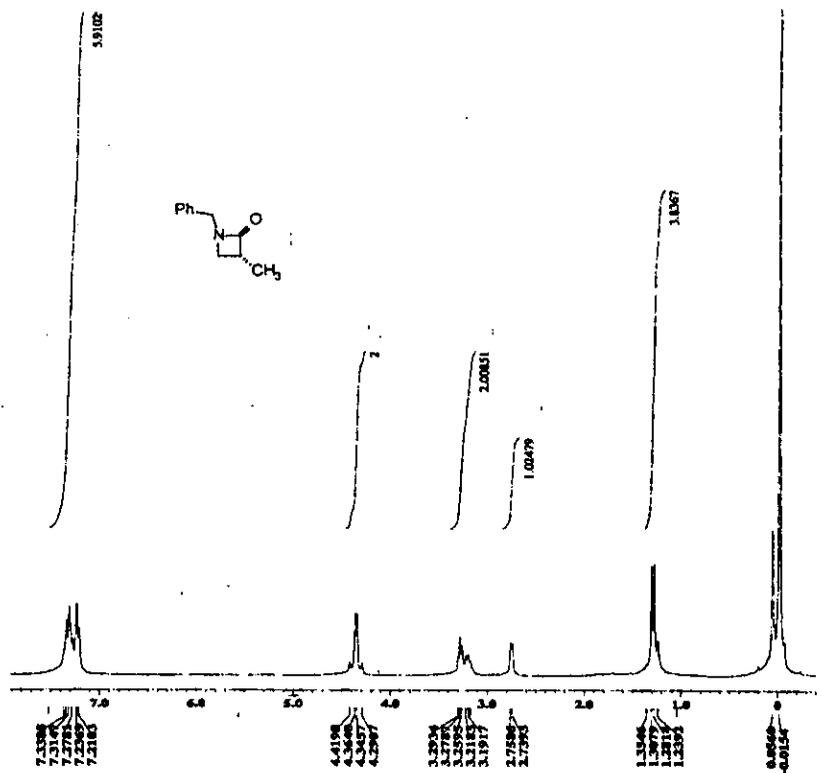


Espectro 9: RMN ¹H del Ácido (-)-N-bencil-(1R)-metil-β-animopropiónico, (R)-10.

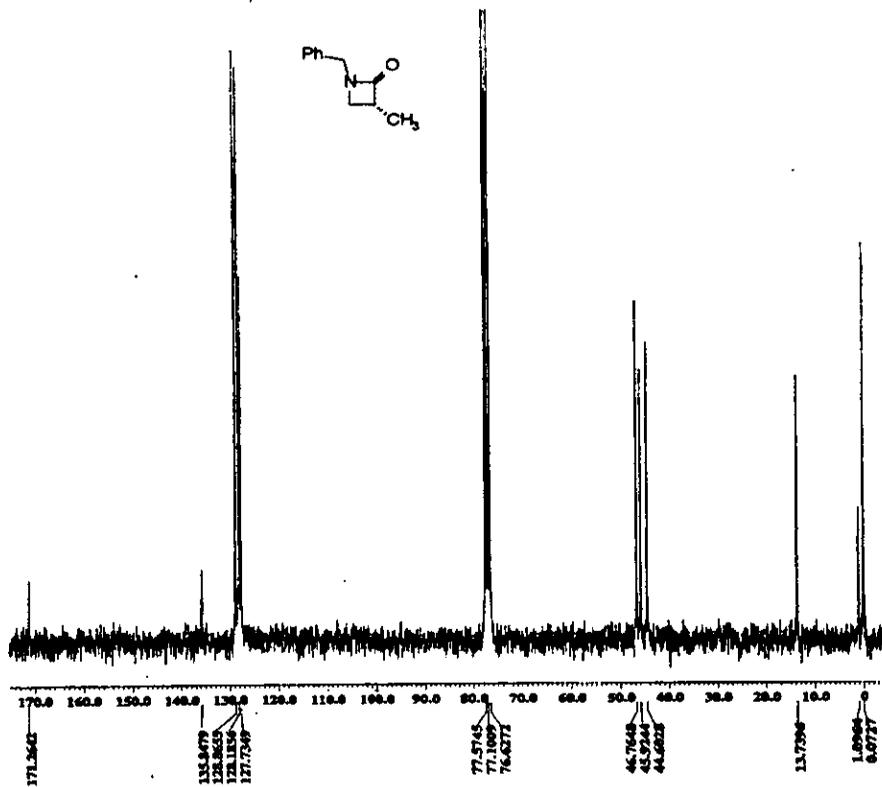
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



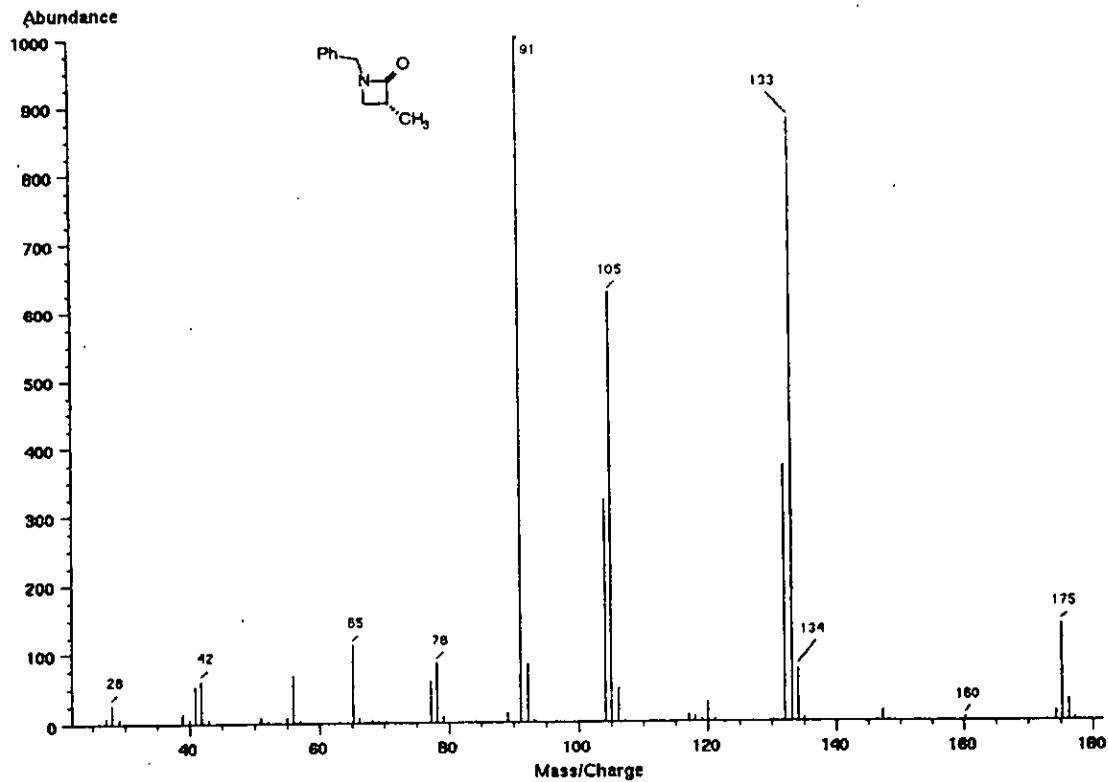
Espectro 10: RMN ¹³C del Ácido (-)-N-bencil-(1R)-metil-β-animopropiónico, (R)-10.



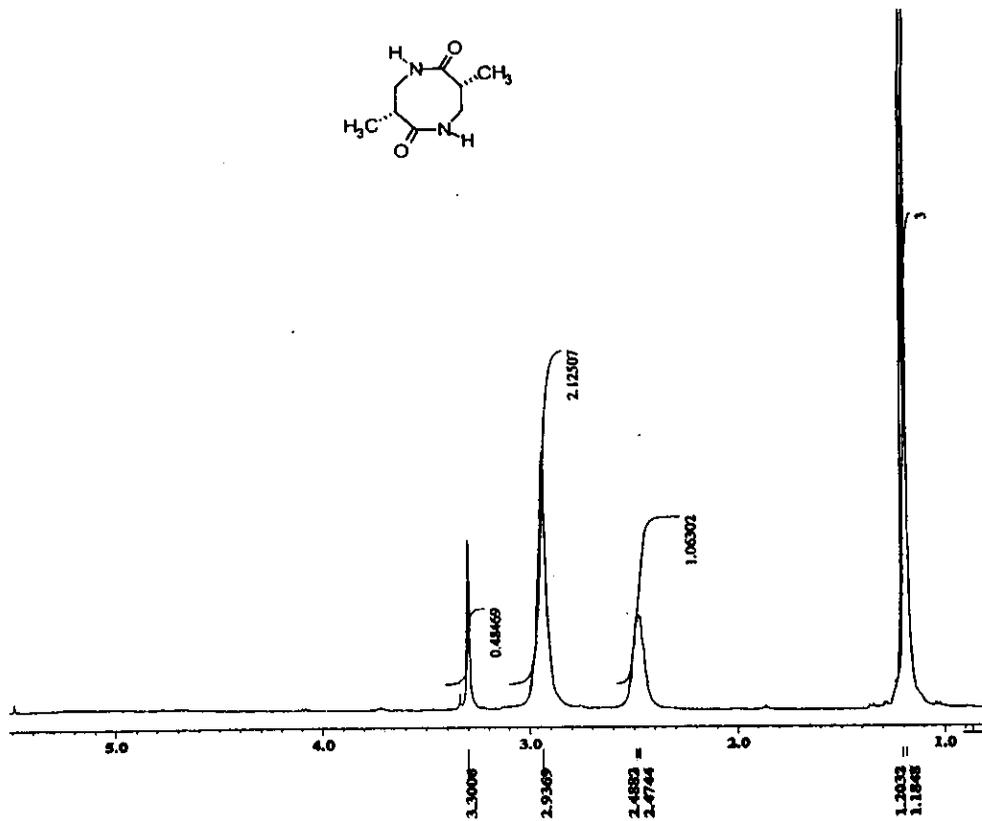
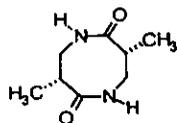
Espectro 11: RMN ¹H de (-)-N-bencil-(3R)-metil-2-azetidiona. (R)-11.



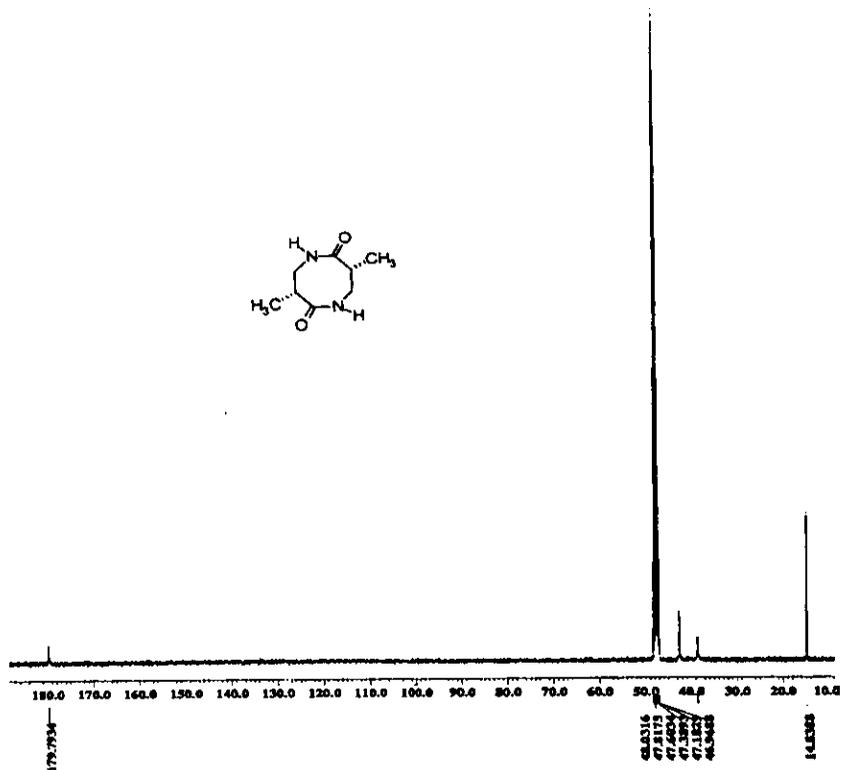
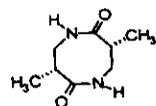
Espectro 12: RMN ¹³C de (-)-N-bencil-(3R)-metil-2-azetidiona. (R)-11.



Espectro 13: EM de (-)-N-bencil-(3R)-metil-2-azetidiona. (R)-11.

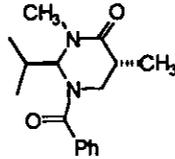


Espectro 14: RMN ¹H de (3R, 7R)-dimetil-diazaperhidrocín-2,6-diona, (3R, 7R)-12.



Espectro 15: RMN ¹³C de (3*R*, 7*R*)-dimetil-diazaperhidrocina-2,6-diona, (3*R*, 7*R*)-12.

9. ANEXOS

Estructura de rayos-X de (2*S*, 5*R*)-7

Datos del cristal:

Fórmula	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂
Peso molecular	274.36
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Sistema	Ortorrómico
Tamaño del cristal	0.504 x 0.448 x 0.224 mm
Dimensiones de la celda	a = 8.839(2) Å b = 10.835(2) Å c = 15.692(3) Å α = 90.00 ° β = 90.00 ° γ = 90.00 °
Volumen	1502.8(5) Å ³
Z	4
Densidad	1.213 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.080 mm ⁻¹
F(000)	592
Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	MoKα (λ = 0.71073 Å)
Scan type	ω/2θ
Temperatura	293(2) K
Rango para la colección de datos	4.34 a 52.00 °
Índice de rangos	-10 ≤ h ≤ 0 0 ≤ k ≤ 13 -19 ≤ l ≤
Reflexiones colectadas	3106
Reflexiones independientes	2771 (R _{int} = 0.0714)
Reflexiones observadas	1818 (F > 4σ(F))

Detalles experimentales

Scan speed

Scan range (ω)

Cristal montado en fibra de vidrio

Variable; 16.1 a 60° / min en ω

0.7°