BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Universidad de Alicante

Síntesis de alfa-aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina

Gabriela Guillena Townley

Tesis de Doctorado

Facultad: Ciencias

Directora: Dr. Carmen Nájera Domingo

Abril de 2000

UNIVERSIDAD DE ALICANTE
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Síntesis de α-aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina

Memoria que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas presenta la licenciada:

Gabriela Guillena Townley

Alicante, abril de 2000.

La Directora

CARMEN NÁJERA DOMINGO

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica
Departamento de Química Orgánica

MIGUEL YUS ASTIZ, Director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICO:

Que la presente memoria titulada "Síntesis de α-aminoácidos a partir del ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina", presentada por Dª Gabriela Guillena Townley para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este departamento bajo la dirección de la catedrática Dr. Carmen Nájera Domingo.

Alicante, abril de 2000.

Miguel Yus Astiz

Campus de Sant Vicent del Raspeig
Ap. 99. E-03080 Alacant
Tel. +34-6-5903549 / +34-6-5903986
Fax +34-6-5903549
e-mail: dqorg@ua.es
www.ua.es/dept.quimorg

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

A Diego y Aitana.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

PRÓLOGO

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene investigando desde 1989 en el campo de α-aminoácidos y sus derivados.* Dichas investigaciones se centran en dos objetivos, la preparación de α-aminoácidos con posible acción farmacológica y el desarrollo de nuevos reactivos quirales para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos.

En la presente memoria se aborda en un primer capítulo la preparación de distintos derivados 2,4-disustituídos del ácido glutámico, empleando una nueva aproximación que no implica la reducción del grupo carboxílico, estudio que ha sido financiado por la Empresa Lilly S.A. En el segundo capítulo se propone la introducción de un nuevo sistema imínico quiral para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos α-sustituídos, usando diversas condiciones de reacción. Todo ello ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (PB94-1515 y PB97-0123).

Por ello, esta memoria ha sido dividida en dos capítulos bien diferenciados de acuerdo con el orden de exposición que se resume a continuación:

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

II. CAPÍTULO I. Síntesis diastereoselectiva de derivados del ácido piroglutámico 2,4-disustituídos:

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
OBJETIVOS
DISCUSIÓN DE RESULTADOS
EXPERIMENTAL

* Tesis Doctorales de Irene Micó (1995), Angel Mazón (1996) y Nuria Galindo (1999).

III. CAPÍTULO II. Síntesis enantioselectiva de α-aminoácidos mediante el uso de derivados imínicos de glicina y (4*R*,5*S*)-4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona:

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
OBJETIVOS
DISCUSIÓN DE RESULTADOS
EXPERIMENTAL

IV. CONCLUSIONES.[†]

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

[†] A lo largo de la presente memoria las referencias bibliográficas han sido recogidas como notas a pie de página. Dichas referencias han sido repetidas en los distintos capítulos cuando ha sido necesario, por comodidad para la lectura de esta memoria. Dentro de un mismo capítulo, para evitar en lo posible la repetición y facilitar la búsqueda de referencias ya citadas, se ha recogido una nueva nota al pie en donde se indica la página donde aparece por primera vez dicha referencia.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

RESUMEN/SUMMARY

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

En la presente memoria se describe en dos capítulos diferenciados, los estudios realizados sobre la preparación de diversos derivados de ácido L-glutámico, así como la preparación de unos nuevos reactivos quirales imínicos derivados de glicina y 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona y su empleo en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos.

En el primer capítulo, se aborda la síntesis de ácidos glutámicos 2,3-disustituídos como moléculas objetivo por su posible acción biológica como neurotransmisores. Para ello se ha utilizado como nueva estrategia la adición Michael de distintos carbonucleófilos a 3,4-dideshidropiroglutamatos previamente alquilados en la posición 2. Dichos sistemas insaturados se han preparado por dos rutas: a) por eliminación térmica a partir de los correspondientes 4-sulfoxidopiroglutamatos 2-alquilados, obtenidos mediante dialquilación sucesiva del anillo de piroglutamato de etilo en las posiciones 2 y 4, y b) a partir de la benzofenona imina derivada del éster o del nitrilo de la glicina. La adición de organocupratos de litio o magnesio, así como dimetil malonato de sodio a los 3,4-dideshidropiroglutamatos 2-alquilados tiene lugar de manera diastereoselectiva, obteniéndose los correspondientes piroglutamatos *cis*-2,3-disustituídos, cuya hidrólisis conduce a los correspondientes ácidos glutámicos *sin*-2,3-disustituídos.

En el segundo capítulo, se desarrollan nuevos reactivos quirales para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos. Para ello se han preparado nuevos reactivos acíclicos imínicos utilizando como auxiliar quiral 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona, derivada de efedrina. Se ha llevado a cabo la alquilación de dichos reactivos imínicos con halogenuros de alquilo y olefinas electrofílicas en presencia de cloruro de litio, bajo diversas condiciones de reacción como son mediante el uso de bases fuertes aniónicas tales como LHMDS o Bu^tOK a -78ºC, mediante catálisis por transferencia de fase sólido-líquido con LiOH, TBAB a -20ºC, o bien mediante el empleo de bases no aniónicas tales como DBU, BEMP o TMG a -20ºC, dando lugar a los correspondientes derivados alquilados con buenos excesos diastereoméricos. La hidrólisis de dichos derivados ha sido llevada a cabo mediante distintos métodos como son el tratamiento con LiOOH y posterior hidrólisis ácida, el tratamiento con LiOH y purificación por Dowex, y por último, el tratamiento con agua a reflujo para dar los correspondientes α-aminoácidos. Por otra parte, la hidrólisis de los derivados *N*-Boc protegidos con NaOH o bien con DBU en metanol conduce a los α-aminoácidos o α-aminoésteres respectivamente. Este nuevo reactivo ha permitido la síntesis de (*S*) y (*R*)-α-aminoácidos acíclicos y heterocíclicos.

Studies on the preparation of various L-glutamic acid derivatives and also of new acyclic chiral iminic reagents derived from glycine and 1,5-dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one, and their use in the asymmetric synthesis of α-amino acids are described in two different chapters.

In the first chapter, the synthesis of 2,3-dialkylated glutamic acid derivatives as targets molecules with possible neurotransmitter activity is described. For this purpose,

a Michael addition of several nucleophiles to 3,4-didehydropyroglutamate derivatives, previously alkylated at the carbon 2, is used as strategy. The latter derivatives are prepared following two different pathways: a) by thermal elimination from the corresponding 2-alkylated 4-substituted sulfoxide pyroglutamate derivatives obtained by dialkylation of ethyl pyroglutamate or b) from benzophenone imine derivatives of glycine ester or nitrile. Michael addition of lithium or magnesium organocuprates and sodium dimethylmalonate to 2-alkylated 3,4-didehydropyroglutamate derivatives takes place in a diastereoselective manner, affording *cis*-2,3-disubstituted pyroglutamates. The hydrolysis of these compounds gave the corresponding *sin*-2,3-dialkylated glutamic acid derivatives.

In the second chapter, the development of new chiral acyclic iminic reagents with ephedrine derived 1,5-dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one as a chiral auxiliary is descibed. The alkylation of this glycine derivatives with activated alkyl halides and electrophilic olefins in the presence of lithium chloride affords the corresponding alkylated imidazolidinone derivatives with high diastereoselectivity using different reaction conditions, such as strong anionic bases, for example LHMDS or Bu^tOK at –78ºC, solid-liquid phase transfer catalysis conditions with LiOH and TBAB at –20ºC or in the presence of non anionic bases such as DBU, BEMP or TMG at –20ºC. In the case of dielectrophiles, *C* and *N*-alkylation takes place to give the corresponding heterocyclic derivatives. Hydrolysis of the alkylated products has been carried out under several conditions, such as LiOOH followed by acidic hydrolysis or LiOH and Dowex purification or in a single step using water, to give the corresponding α-amino acids. In addition, hydrolysis of *N*-protected α-alkylated imidazolidinone derivatives with NaOH or DBU in methanol provides *N*-Boc protected α-amino acids or α-amino esters, respectively. The chiral imidazolidinone has been recovered in all cases in good yields. This methodology has been shown to be useful for the asymmetric synthesis of acyclic and heterocyclic (*S*) or (*R*)-α-amino acids

PUBLICACIONES

BIBLIOTECA MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

La mayor parte de los resultados descritos en la presente memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones:

a) *Synthesis of 2-Substituted 4-Methylene Glutamic Acids and their Cyclopropyl Analogues*. G. Guillena, I. Micó, C. Nájera, J. Ezquerra, C. Pedregal, *An. Quim. Int. Ed.* **1996**, 362-369.

b) *Stereoselective Synthesis of 2,3-Disubstituted Glutamic Acid Derivatives by Conjugate Addition to 3,4-Didehydropyroglutamates*. G. Guillena, B. Mancheño, C. Nájera, J. Ezquerra, C. Pedregal, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9447-9456.

c) *(4*R,5S*)-1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one as a Chiral Auxiliary for the Diastereoselective Alkylation of a New Iminic Glycine Derivative: Practical Asymmetric Synthesis of α-Amino Acids*. G. Guillena, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1125-1129.

d) *PTC and Organic Bases-LiCl Assisted Alkylation of Imidazolidinone-Glycine Iminic Derivatives for the Asymmetric Synthesis of α-Amino Acids*. G. Guillena, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3935-3938.

e) *Glycine and Alanine Imines as Templates for Asymmetric Synthesis of α-Amino Acids (a Microreview)*. T. Abellán, R. Chichilla, N. Galindo, G. Guillena, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.*, enviado.

f) *1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-ones Derived Iminic Glycinimides: Useful New Reagents for Practical Asymmetric Synthesis of α-Amino Acids*. G. Guillena, C. Nájera, *J. Org. Chem.*, enviado.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

ABREVIATURAS

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

AAE	aminoácidos excitatorios
ACCs	ácidos aminociclopropanocarboxílicos
AcOEt	acetato de etilo
ACPD	ácido (1*S*,3*R*)-1-aminocicloheptano-1,3-dicarboxílico
AMAAs	α-metil-α-aminoácidos
AMPA	ácido α-amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)propiónico
ASA	ácido β-carboxiaspártico
ATOA	ácido 2-amino-3-(5-*terc*-butil-3-carboximetoxi-4-isoxazolil)propiónico
ATPO	ácido 2-amino-3-(5-*terc*-butil-3-fosfonometoxi-4-isoxazolil)propiónico
BEMP	2-*terc*-butilimino-2-dietilimino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazofosfina
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	*terc*-butoxicarbonil
BTPP	*terc*-butiliminotri(pirrolidino)fosforano
Bu^nLi	*n*-butil-litio
Bu^tOK	*terc*-butóxido de potasio
Cbz	benciloxicarbonil
CCF	cromatografía de capa fina
CCG-1	2-(carboxiciclopropil)glicina
CGL	cromatografía gas-líquido
COD	1,5-cicloctadieno
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer/ incremento libre de distorsión por transferencia de polarización
DGG-1/4	(2*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*)-2,3-di(hidroxicarbonil)ciclopropilglicina
DIP	direct insersion probe/ sonda de introducción directa
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	*N*,*N*-dimetiformamida
DMPU	*N*,*N'*-dimetil-*N*,*N'*-propilenurea
DOPA	3-(3,4-dihidroxifenil)alanina
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
EI	electronic impact/ impacto electrónico
Fmoc	fluorenilmetoxicarbonil
FmocON	carbonato de 9-fluorenilmetilo y *N*-succiminidilo

Su	
HMPA	hexametilfosforotriamida
HPLC	high performance liquid cromatography/ cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	high resolution mass spectrometry/ espectroscopía de masas de alta resolución
iGluRs	receptores glutámicos ionotrópicos
KDA	diisopropilamiduro de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
LHMDS	hexametildisilazanuro de litio
MCPBA	ácido *meta*-cloroperbenzóico
mGluRs	receptores glutámicos metabotrópicos
MS	mass spectrometry/ espectrometría de masas
NMDA	ácido *N*-metil-D-aspártico
NOBIN	2-hidroxi-2'-amino-1,1'-binaftilo
NOE	nuclear Overhauser effect/ efecto nuclear Overhauser
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy/ espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
PTC	catálisis por transferencia de fase
SNC	Sistema nervioso central
t	tiempo
Tª	temperatura
TADDOL	α,α,α',α'-tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBDPS	*terc*-butildifenilsililo
TBS	*terc*-butildimetilsililo
TBSOTf	triflato de tri-*terc*-butilsililo
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMG	*N*, *N'*-tetrametilguanidina
TMS	tetrametilsilano
TMSCl	cloruro de trimetilsilano

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Un α-aminoácido consiste, desde el punto de vista estructural, en un grupo amino y un grupo carboxílico unidos a un carbono, el cual posee una o dos cadenas carbonadas laterales que le confieren su individualidad y sus características químicas. Dicho carbono es un centro estereogénico cuando estas dos cadenas son diferentes, por lo que presentan isomería óptica. En la naturaleza, la mayoría de α-aminoácidos son levógiros, poseyendo la configuración *S* según las reglas CIP.

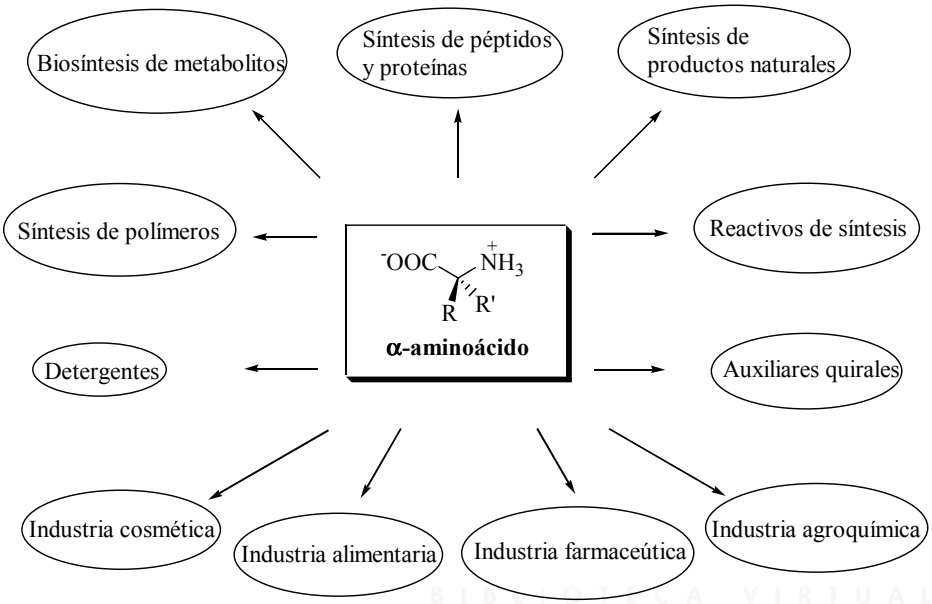
La importancia de estos α-aminoácidos radica en el hecho de que constituyen las moléculas sillares de péptidos, proteínas y de otros productos naturales.[2] Además, los α-aminoácidos actúan bioquímicamente como mediadores en el metabolismo del nitrógeno y dan lugar a las materias primas necesarias para la producción de algunos metabolitos primarios y secundarios de vital importancia.[3] También hay que señalar que han sido los reactivos y sustratos quirales más ampliamente utilizados.[4] Todo esto, junto con su relativamente fácil accesibilidad, ha hecho que su aplicación en todas las áreas de la ciencia (química, medicina, biología, etc), así como en diversas áreas de la industria crezca continuamente. Dado este amplio espectro de aplicación, los α-aminoácidos poseen un gran interés no únicamente científico sino también económico. Así, ya hace 25 años la producción mundial de los veinte α-aminoácidos proteogénicos por diversos métodos como los enzimáticos, los extractivos, los fermentativos y los sintéticos alcanzaban un valor de un millón de dolares.[2a]

---

2 *Comprenhensive Natural Products Chemistry*; Barton, D.; Nakanisky, K.; Meth-Cohn, O., Eds.; Pergamon: Exeter. 1999.

3 a) Izuni, Y.; Chibata, I.; Itoh, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 176. b) Herbert, R. A. *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*; Chapman & Hall: Londres. 1981.

4 a) Valentine, D.; Scott, J. W. *Synthesis*, **1978**, 329. b) Drauz, K.; Kleemann, A.; Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584. c) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165. d) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. e) Jones, J. *Amino Acids and Peptide Synthesis;* Oxford University Press: Oxford. 1992. f) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; J. Wiley & Sons: New York. 1995. g) Stephenson, G. R. *Advanced Asymmetric Synthesis*; Chapman & Hall: Londres. 1996. h) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793. i) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825.



Históricamente, los α-aminoácidos se han dividido en dos grandes grupos:

I) Aminoácidos proteogénicos.

II) Aminoácidos no proteogénicos.

Todas las proteínas, ya se trate de las que aparecen en las bacterias más antiguas, o las que se encuentran en las formas de vida superiores, están construídas a partir del mismo conjunto básico de 20 aminoácidos unidos covalentemente, originando secuencias características.[5] Entre las funciones de dichas proteínas cabe destacar su actuación como catalizadores de procesos químicos que tienen lugar en los organismos vivos.[6] A su vez, los α-aminoácidos proteogénicos se pueden clasificar en función de la naturaleza de la cadena lateral como:[7]

---

5 A modo de ejemplo, una secuencia polipeptídica de 100 unidades de estos veinte aminoácidos quirales puede dar lugar a 20^{100} proteínas distintas.

6 a) Jones, J. H. En *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*; Barton D.; Ollis, W. D., Eds. Pergamon press: Exeter. 1979. Vol. 2, p. 815. b) Stryer, L. *Biochemistry*; W. H. Freeman & Cia: New York. 1988.

7 Ikan, R. En *Natural Products: A Laboratory Guide*; Academic Press: Londres.1991, p. 253.

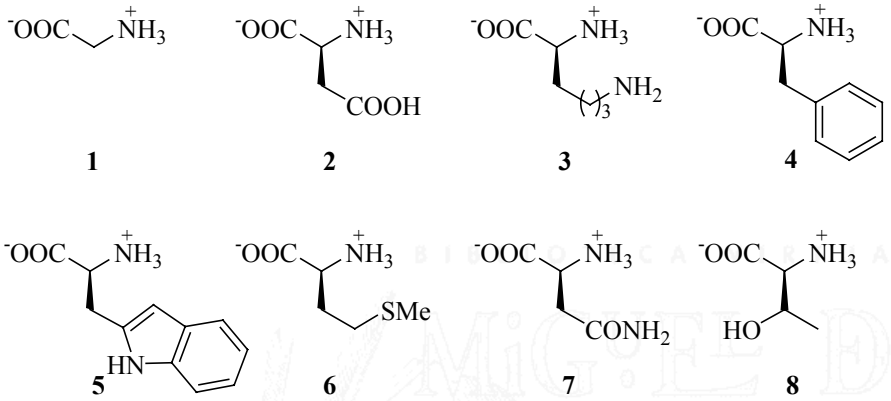
a) α-aminoácidos alifáticos:

neutros, como gli
ácidos, como ácid
básicos, como lisi

b) α-aminoácidos aromáticos:

carboaromáticos,
heteroaromáticos,

c) α-aminoácidos con azufre, como metionina (**6**)



El primer aminoácido que se descubrió fue asparagina (**7**) en 1806 y el último de entre los 20 α-aminoácidos proteogénicos en ser identificado, fue treonina (**8**) en 1938. Además de estos veinte α-aminoácidos que son comunes en todas las proteínas, se han encontrado otros α-aminoácidos que aparecen en tan sólo cierto tipo de proteínas y que derivan de los veinte α-aminoácidos anteriores. Entre ellos, figuran 4-hidroxiprolina y 5-hidroxilisina que tan sólo se encuentran en el colágeno.[8] Por otra parte, el número de estos α-aminoácidos naturales no proteogénicos aumenta constantemente siendo del orden de un millar.[9] Muchas de estas sustancias presentan destacadas propiedades biológicas como antimetabolitos e inhibidores de enzimas, y confieren propiedades conformacionales especiales y de resistencia a

[8] Lehninger, A. L. En *Principles of Biochemistry*; Worth Publishers: New York. 1982. p. 95.

[9] Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.

las proteasas cuando se incorporan a proteínas.[10] Todo esto ha despertado un gran interés en la síntesis tanto racémica como asimétrica de estos α-aminoácidos y otros α-aminoácidos análogos no naturales.[11]

Los α-aminoácidos no proteogénicos pueden clasificarse atendiendo a la sustitución en el carbono en α, en dos grandes grupos:

a) aminoácidos α-monosustituídos:

glicinas sustituída
aminoácidos hete
N-metil-α-aminoá

b) aminoácidos α,α-disustituídos:

α-aminoácidos α-
α-aminoácidos α-
α-aminoácidos α-

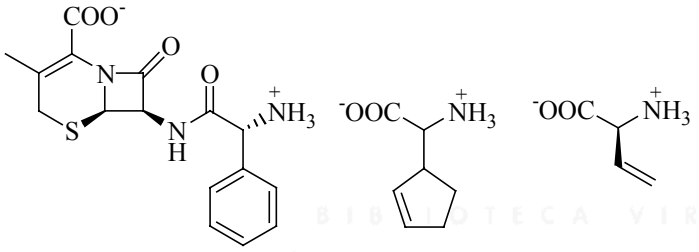
Por destacar algunos ejemplos dentro del subgrupo de las glicinas sustituídas, podemos citar fenilglicina (glicina arílica) que se encuentra formando parte de la cadena lateral de antibióticos sintéticos del tipo β-lactámico como la cefalexina (**9**) y cuya función parece ser la de aumentar la absorción de dichos antibióticos cuando la administración

---

[10] a) *Amino Acis, Peptides and Proteins*; Jones, J. H. Ed. Chemical Society: Cambridge. 1968-1993. Vol. 1-28. b) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 816. c) Hunt, S. En *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Barrett, G. C., Ed.; Chapman & Hall: Londres. 1985. Cap. 4, p. 55. d) Hunt, S. En *Methods in Plant Biochemistry*; Rogers, L. J., Ed.; Academis Press: New York. 1991. p. 1.

[11] Para distintas revisiones, véase: a) Breslow, R.; Chmielewski, J.; Foley, D.; Johnson, B.; Kumabe, N.; Varney, M.; Mehra, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5515. b) *α-Amino Acids Synthesis.* O'Donnell, M. J., Ed. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253. c) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford. 1989. d) Cintas, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6079. e) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238. f) Verkhovskaya, M. A.; Yamskov, I. A. *Russ. Chem. Rev.* **1991**, *60*, 1163. g) Ofhune, Y. *Acc. Chem Res.*. **1992**, *25*, 360. h) Schoemaker, H. E.; Boestern, W. H. J.; Kaptein, B.; Hermes, H. F.; Sonke, T.; Broxterman, Q. B.; Van der Tweel, W. J. J. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1171. i) Williams, R. M. *Aldrichim. Acta* **1992**, *25*, 11. j) Véase referencia 8 en página 22. k) Williams, R. M. En *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; Jai Press: Greenwich. 1995, Vol. 1, p. 45. l) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323. m) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2709. n) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. ñ) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.

de éstos tiene lugar por vía oral.[12] 2-(2-Ciclopenten-1-il)glicina (**10**, ejemplo de glicina alílica) muestra propiedades antibióticas, inhibiendo el uso de isoleucina en *Escherichia Coli*.[13] Sin embargo, el uso más frecuente de glicinas alílicas es como intermediarios en la síntesis de otros aminoácidos.[14] Vinilglicina (**11**) es el miembro más sencillo de las glicinas vinílicas y como casi todos los miembros de este subgrupo presenta una notable actividad como sustratos suicidas para las enzimas dependientes de piridoxilfosfato, como es el caso de la alanina racemasa, glutamato-aspartato transaminasa y la β-cistationasa.[15]



9 **10** **11**

Entre los α-aminoácidos heterocíclicos destacan sobre todos ellos el ácido pipecólico (**12**) por su gran actividad neuroléptica, antihipertensiva, antiinflamatoria, antitumoral, anti-SIDA y anticonvulsiva,[16] y (*S*)-4-metilenprolina (**13**) que es un potente inhibidor enzimático, particularmente de la prolina deshidrogenasa,[17] y que se encuentra como constituyente de ciertos péptidos y drogas como la tomaycina.[18]

---

12 Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889.

13 Dennis, R. L.; Plant, W. J.; Skinner, C. G.; Sutherland, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2362.

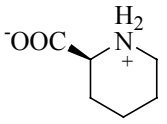
14 Kazmaier, U. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285.

15 Walsh, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 871.

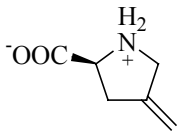
16 *Piperidine: Struture, Preparation, Reactivity and Synthetic Aplication of Piperidine and its Derivatives*, Rubiralta, M.; Giralt, E.; Díez, A. En *Studies in Organic Chemistry*; Elsevier: New York. 1991. Vol. 43, Cap. 1.

17 a) Tristram, H.; Neale, S. *J. Gem. Microbiol.* **1968**, *50*, 121. b) Manfré, F.; Kern, J.-M.; Biellmann, J.-F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2060. c) Tritsch, D.; Mawlawi, H.; Biellmann, J.-F. *Biochem. Biophys. Acta* **1993**, *102*, 78.

18 Tozuka, Z.; Takaya, T. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1991**, 24th, 552C (*Chem. Abstr.* **1992**, 162399w).



12



13

Los *N*-metil-α-aminoácidos están ampliamente distribuídos en la naturaleza y tienen como principal función la de evitar que en los péptidos que los contienen se produzca un plegamiento del tipo hoja-β, debido a que el metilo sobre el átomo de nitrógeno bloquea la formación de enlaces de hidrógeno.[19]

Entre los α-aminoácidos α-alquilados, el ácido 2-aminoisobutírico (**14**) fue el primero en ser descrito en 1872.[20] Así mismo, el primer representante de este subgrupo obtenido de forma ópticamente activa fue (*R*)-2-etilalanina (**15**) en 1908.[21] Sin embargo, dentro de este subgrupo caben destacar como componentes más importantes los α-metil-α-aminoácidos (AMAAs) debido a sus propiedades farmacológicas,[22] ya que se encuentran integrados en un gran número de potentes antibióticos de origen natural, [23] actuando estos como inhibidores de enzimas.[24] Cuando se encuentran dentro de las proteínas alteran la conformación de las mismas, aumentando así la resistencia de dicha proteína a la degradación.[25] Como ejemplo

---

19 Doig, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2153.

20 Urech, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *164*, 255.

21 Ehrlich, F.; Wendel, A. *Biochem. Z.* **1908**, *8*, 438.

22 Véase referencia 10n en página 22.

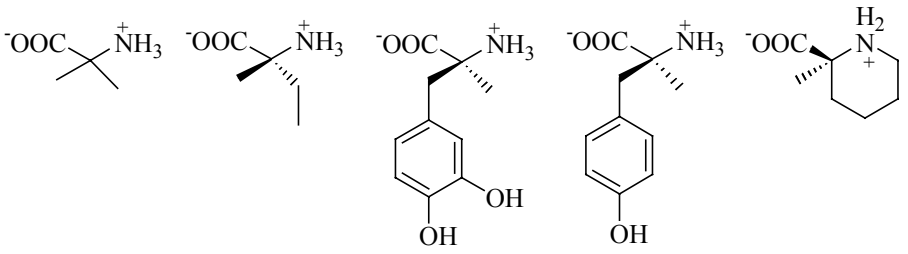
23 a) Yamashita, T.; Iijima, M.; Nakamura, H.; Isshi, K.; Naganawa, H.; Hattori, S.; Hamada, H.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 557. b) Horn, W. S.; Smith, J. L.; Bills, G. F.; Raghoobar, S. L.; Helms, G. L.; Kurtz, M. B.; Marrinan, J. A. M.; Frommer, B. R.; Thornton, R. A.; Mandala, S. M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1962. c) Yano, S.; Nakanishi, Y.; Ikuina, Y.; Ando, K.; Yoshida, M.; Saitoh, Y.; Matsuda, Y.; Bando, C. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 992. d) Becker, D.; Kiess, M.; Brückner, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 767.

24 a) Kiick, D. M.; Cook, P. F. *Biochemistry* **1983**, *22*, 375. b) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, nº 39, 46.

25 a) Khosla. A.; Stachowiak, K.; Sunby, R. R.; Bumpus, F. G.; Pirion, F.; Lintner, K.; Fermandjian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 757. b) Horwell, D. C.; Ratcliff, G. S.; Roberts, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 169. c) Boesten, W. H. J.; Dassen, B. H. N.; Kleijans, J. C. S.; van Agen, B.; van der Wal, S.; de Vries, N. K.; Shoemaker, H. E.; Meijer, E. M. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 154.

representativo de AMAAs esta (*S*)-α-metil-DOPA (**16**, aldomet) que se administra para combatir la hipertensión,[23b] y (*S*)-metiltirosina (**17**) que cuando sustituye a tirosina número 4 en la proteína angiotensina II hace aumentar su resistencia a la degradación.[24a]

Entre los α-aminoácidos α-heterocíclicos el más importante es 2-metil-pipecólico (**18**) que presenta propiedades similares a su análogo monoalquilado.[26]



14 **15** **16** **17** **18**

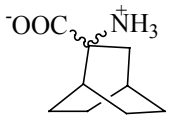
En el subgrupo de los α-aminoácidos α-carbacíclicos podemos diferenciar los que tienen estructura de biciclo, como el derivado **19** que hace variar selectivamente los niveles de aminoácidos neutros en el córtex cerebral,[27] de los que tienen estructura de monociclo, y dentro de esta última clase los derivados ciclopropánicos que son los más estudiados debido a sus propiedades fisiológicas y conformacionales. Los ácidos aminociclopropanocarboxílicos (ACCs) se encuentran en la naturaleza en forma de α-aminoácidos libres o como dipéptidos y han sido utilizados en distintos estudios enzimológicos y mecanísticos.[28] Alguno de ellos son el ácido coronámico (**20**), el ácido norcoronámico (**21**) y carnosadina (**22**) que juegan un papel muy importante en el control de los procesos enzimáticos vinculados al crecimiento de plantas y a la maduración de sus frutos.

---

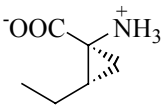
[26] Véase referencia 15 en página 24.

[27] Tager, H. S.; Christensen, H. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 968.

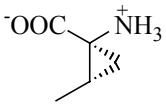
[28] a) Hill, R. K.; Praskash, S. R.; Wiesendanger, R.; Angst, W.; Martinoni, B.; Arigoni, D.; Liu, H.-W.; Walash, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765. b) Pirrung, M. C.; McGeehan, G. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2103. c) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231. d) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575. e) Burgess, K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627.



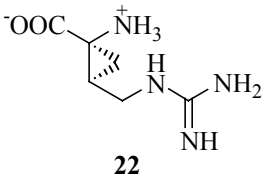
19



20



21



22

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

II. CAPÍTULO I

Síntesis diastereoselectiva de derivados del ácido piroglutámico 2,4-disustituídos

MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.1. Antecedentes Bibliográficos

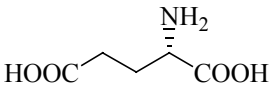
BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

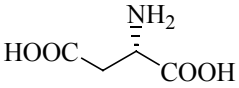
II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.1.1. Proceso de neurotras

El ácido glutámico (**1**) y el ácido aspártico (**2**) son los principales neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, siendo los responsables de gran parte de las transmisiones sinápticas entre neuronas.[29]



1



2

Como consecuencia de un estímulo, estos aminoácidos se liberan desde la neurona presináptica al espacio sináptico. Una vez allí, el aminoácido se une a los receptores específicos de aminoácidos excitatorios, situados en la neurona postsináptica.[30] Esta unión desencadena la entrada de iones calcio al interior de la neurona, produciéndose la despolarización de la misma, lo que hace que el impulso nervioso se propague hasta la siguiente conexión sináptica. Este proceso se conoce como neurotransmisión. Una excesiva estimulación de estos receptores desencadena una entrada excesiva de iones calcio al interior de la neurona, lo que se conoce como excitoxicidad. Estos fenómenos provocan la pérdida progresiva de cierto tipo de neuronas, siendo ésta la causa de muchas enfermedades neurodegenerativas. Estas enfermedades podrían ser tratadas actuando sobre la acción desordenada de estos aminoácidos excitatorios (AAE). Además, se ha demostrado que los receptores activados por el ácido *L*-

---

[29] a) Curtis, D.; Phillis, J. W.; Watkins, J. C. *Nature* **1959**, *183*, 611. b) Collingridge, G. L.; Lester, R. A. *Pharmacol. Rev.* **1989**, *41*, 143. c) McDonald, J. W.; Johston, M. V. *Brain Res. Rev.* **1990**, *15*, 41. d) Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press: Nueva York. 1995. Cap. 5, p. 45. e) King, F. D. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*; The Royal Society of Chemistry: Cambrigde. 1998. Cap.1, p.1

[30] *Excitatory Amino Acids Receptors*; Krogsgaard-Larsen, J. J., Ed.; Ellis Horwood: New York. 1992.

glutámico están estrechamente relacionados con el proceso de aprendizaje y memoria.

Todo lo anteriormente expuesto ha motivado la búsqueda de compuestos que puedan unirse específicamente y con una elevada afinidad a los receptores glutámicos. Esta interacción podría dar lugar a dos tipos diferentes de actuación:

- Estimulación del receptor dando lugar a una respuesta molecular (agonistas).
- Bloqueo de dicho receptor (antagonistas).

Actualmente se estudia el papel de los agonistas en el origen de enfermedades neurodegenerativas como Alzeheimer, Parkinson, corea de Huntington y escleriosis lateral amiotrófica,[31] y sus posibles aplicaciones terapeúticas como anticonvulsivos, antiansiolíticos, relajantes musculares y como neuroprotectores.[32]

II.1.2. Receptores del sisten

En los últimos años, además de la síntesis y evaluación biológica de distintos agonistas y antagonistas de los receptores de los aminoácidos excitatorios e inhibidores, se ha realizado un gran esfuerzo por conocer los receptores sobre los que actúan estos compuestos.[33]

Los receptores del ácido glutámico se dividen en dos grupos distintos basados en estructuras moleculares, mecanismos de trasducción y características farmacológicas similares:

---

[31] a) Maragaos, W. F.; Greenamyre, J. T.; Penny, J. B.; Young, A. B. *Trends Neurosci.* **1987**, *10*, 65. b) Rothman, S. W.; Olney, J. W. *Trends Neurosci.* **1987**, *10*, 299. c) Lodge, D. *Excitatory Amino Acids in Health and Disease*; John Wiley & Sons: New York. 1988. d) Meldrum, B.; Garthwaite, J. *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 379. e) Geddes, J. W.; Monaghan, D. T.; Cotman, C. W.; Lott, I. T.; Kim, R. C.; Chang Chi, H. *Science* **1995**, *230*, 1179.

[32] a) Croucher, M. J.; Collins, J. F.; Meldrum, B. S. *Science* **1982**, *216*, 899. b) Simon, R. P.; Swann, J. H.; Griffth, T.; Meldrum, B. S. *Science* **1984**, *226*, 850. c) Meldrum, B. S. *Clin. Sci.* **1985**, *68*, 113. d) Rothman, S. M.; Olney, J. W. *Ann. Neurol.* **1986**, *19*, 105. e) Chapman, A. G.; Engelsen, B.; Meldrum, B. S. *J. Neurochem.* **1987**, *49*, 121.

[33] a) Johnson, R. L.; Koerner, J. F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2057. b) Allari, R. D.; Hanrahan, J. R.; Hanmbley, T. W.; Johston, G. A. R.; Mewetti, K. N.; Mitrovic, A. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2905. c) Todeschi, N.; Gharbi-Benarons, J.; Acher, F. Azerad, R.; Girault, J.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1337.

- Receptores glutámicos ionotrópicos (iGluRs),[34] que intervienen en la transmisión nerviosa rápida, es decir, regulan directamente la señal eléctrica entre dos neuronas. Estos receptores son canales iónicos formados por macromoléculas o complejos macromoleculares que constituyen los poros en las membranas neuronales, permitiendo la salida o la entrada de iones calcio. Existen tres grupos en función del agente agonista que activa a estos receptores:[35]

  - Receptores del NMDA (ácido *N*-metil-*D*-aspártico, **3**)
  - Receptores del AMPA [ácido α-amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)propiónico, **4**].
  - Receptores del kainato (ácido kaínico, **5**).

- Receptores glutámicos metabotrópicos (mGluRs),[7d,e,36] que modulan indirectamente la transmisión sináptica. La unión del ligando al receptor provoca la estimulación de proteínas G, las que, a través de segundos mensajeros intracelulares provocan la apertura de los canales iónicos. Algunos agonistas de estos receptores son, por ejemplo, ACPD [ácido (1*S*,3*R*)-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico, **6**][37] y L-CCG-1 [2-(carboxiciclopropil)glicina, **7**].[38]

---

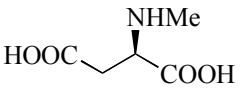
34 Cunninghan, M. D.; Ferkany, J. Enna, S. J. *Life Sci.* **1994**, *54*, 135.

35 a) Watkins, J. C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Honoré, T. *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 25. b) Gassic, G. P.; Hollman, M. *Annu. Rev. Physiol.* **1992**, *54*, 507. c) Sommer, B.; Seeburg, P. H. *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 291. d) Nakanishi, S. *Science* **1992**, *258*, 597. e) Barnes, J. M.; Henley, J. M. *Prog. Neurobiol.* **1992**, *39*, 113. f) Seeburg, P. *Trends Neurosci.* **1993**, *16*, 359.

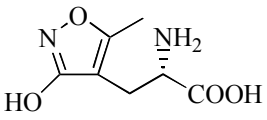
36 a) Conn, P. J.; Desai, M. A. *Drug Development Res.* **1991**, *24*, 207. b) Schoepp, D. D.; Conn, P. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 13. c) Bockaert, J.; Pin, J.-P.; Fagni, L. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **1993**, *7*, 473. d) Knopfel, T.; Khun, H.; Allgeiner, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1417. e) Pin, J.-P.; Duvoisin, R. *Neuropharmacology* **1995**, *34*, 1. f) Littman, L.; Tokar, C.; Venkatraman, S.; Roon, R. J.; Koerner, J. F.; Robinson, M. B.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1639.

37 a) Schoepp, D. D.; Johnson, B. J.; True, R. A.; Monn, J. A. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *207*, 351. b) Cartmell, J.; Curtis, A. R.; Kemp, J. A.; Kendall, D. A.; Alexander, S. P. H. *Neurosci. Lett.* **1993**, *53*, 107.

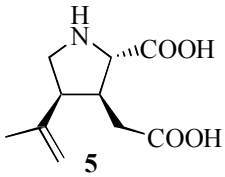
38 a) Shinozaki, H.; Ishida, M.; Shimamoto, K.; Ohfune, Y. *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *89*, 1213. b) Ishida, M.; Akagi, M.; Shimamoto, K.; Ofhune, Y.; Shinuzaki, H. *Brain Res.* **1990**, *537*, 311. c) Hayashi, Y.; Tanabe, Y.; Aramoni, I.; Masu, M.; Shimamoto, K.; Ohfune, Y.; Nakasishi, S. *Br. J. Pharmacol.* **1992**, *107*, 539.



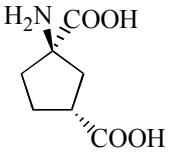
3



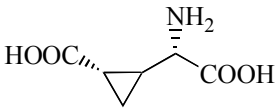
4



5



6



7

II.1.3. Agonistas y antagoni

Diversos derivados del ácido glutámico se han mostrado como agonistas de los receptores glutámicos ionotrópicos y metabotrópicos.[39] Así por ejemplo, el ácido (*S*)-4-metilenglutámico (**8**) es un potente agonista del NMDA, mientras que el ácido (*S*)-4-espirociclopropilglutámico (**9**) y el ácido (*S*)-4,4-dimetilglutámico (**10**) manifiestan una actividad mixta como agonistas de los receptores NMDA y AMPA en la médula en ratas recién nacidas.[40] Por otra parte, el ácido **8** también es agonista de ciertos receptores glutámicos metabotrópicos, presentando una afinidad por estos receptores similar al ácido (*S*)-glutámico (**1**) y al ácido (2*S*,4*R*)-4-metilglutámico (**11**).[41] Por último, (2*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*)-2,3-di(hidroxicarbonil)ciclopropilglicina (DGG-1/4, **12**) presenta una actividad mixta como agonista del receptor NMDA y del receptor metabotrópico.[42]

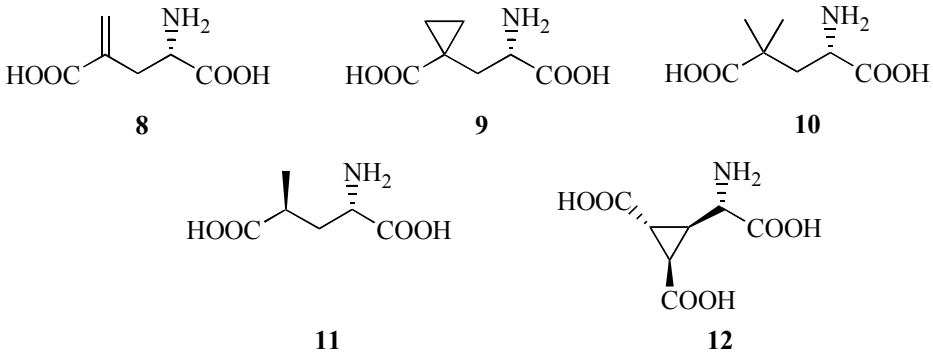
---

[39] Jullian, N.; Brabet, I.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1546.

[40] Ouerfelli, O.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Nakanishi, K.; Ohfune, Y. *Synlett* **1993**, 409.

[41] a) Todeschi, N.; Gharbi-Benarous, J.; Acher, I.; Larue, V.; Pin, J.-P.; Bockaert, J.; Azerad, R.; Girault, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 335. b) Bräuner-Osborne, H.; Nielsen, B.; Stensbøe, T. B.; Johansen, T. N.; Skjærbæk, N.; Krogsgaard-Larsen, P. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *335*, R1.

[42] Ohfune, Y.; Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H. *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 15.



8 **9** **10**

11 **12**

En cuanto a los antagonistas, Idenprofil (**13**) originalmente diseñado como agente antihipertensivo, y moléculas análogas a éste, son selectivos a ciertos receptores NMDA y poseen efectos neuroprotectores contra la isquemia cerebral en modelos animales, sin provocar excitotoxicidad.[43] Los antagonistas más potentes de los receptores kaínicos y AMPA pertenecen a la serie de quinoxalinodionas (**14**), las cuales presentan, a su vez, poca afinidad con los receptores NMDA.[44] También algunos derivados del AMPA, sustituídos en las posiciones 3 y 5 del anillo de isoxazol, como son los ácidos 2-amino-3-(5-*terc*-butil-3-carboximetoxi-4-isoxazolil)propiónico (ATOA, **15a**) y el análogo fosfónico (ATPO, **15b**) muestran un marcado carácter antagonista y propiedades neuroprotectoras.[45] Por último (2*R*,1'*S*,2'*R*,3'*S*)-2-(2'-carboxi-3'-fenilciclopropil)glicina (**16**) es un antagonista selectivo de un receptor metabotrópico.[46]

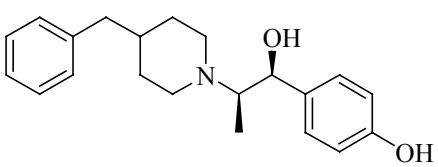
---

[43] a) Williams, K. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 851. b) Jamiz, A. P.; Cai, S. X.; Zhou, Z.-L.; Yuen, P.W.; Schelkun, R. M.; Whittemore, E. R.; Weber, E.; Woodward, R. M.; Keana, J. F. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3412.

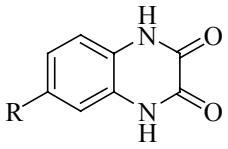
[44] a) Hi, J. M.; Brigge, C. F.; Williamson, R. M.; Borosky, S. A.; Vartanian, M. C.; Ortwine, D. F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1955. b) Müller, W.; Kipfer, P.; Lowe, D. A.; Urwyler, S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2026. c) Nikam, S. S.; Cordon, J. J.; Ortwine, D. F.; Heimbach, T. H.; Blackburn, A. C.; Vartanian, M. G.; Nelson, C. B.; Schwartz, R. D.; Boxer, P. A.; Rafferty, M. F. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2266.

[45] Madsen, U.; Bang-Andersen, B.; Brehm, L.; Christensen, I. T.; Ebert, B.; Kristoffersen, I. T. S.; Lang, Y.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1682.

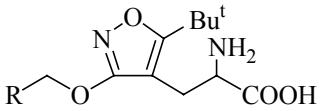
[46] Pellicciari, R.; Marinozzi, M.; Costantino, G.; Natalini, B.; Moroni, F.; Pelligrini-Giampietro, D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2716.



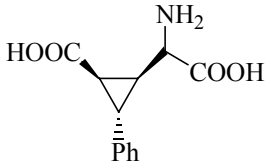
13



14



15a: R = CO_2H (ATOA)
15b: R = PO_3H_2 (ATPA)

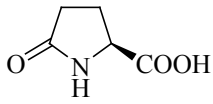


16

II.1.4. Síntesis de derivados

Como se ha mostrado anteriormente, gran parte de los agonistas de los receptores de glutámico poseen estructura de ácido glutámico, por lo que la síntesis de distintos derivados de dicho ácido ha adquirido un gran interés.

El ácido (*S*)-2-oxotetrahidropirrol-5-carboxílico, comúnmente llamado piroglutámico (**17**) es una forma de protección interna del ácido glutámico, que puede ser obtenido fácilmente a partir de éste por deshidratación.[47] Por este motivo constituye un precursor idóneo para la síntesis de diversos derivados del ácido glutámico[48]



17

Atendiendo a su estructura, el ácido piroglutámico puede sufrir modificaciones sobre el grupo carboxílico o sobre el anillo como

[47] a) Yun, B. S.; Ryoo, I. J.; Lee, I. K.; Yoo, I. D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1515. b) Williamson, R. T.; Mazquez, B. L.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2881.

[48] Para una revisión reciente sobre el uso del ácido piroglutámico en síntesis orgánica, véase: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.

alquilaciones o reducciones del grupo carbonilo de la lactama.[49] Además de estas reacciones, los derivados del ácido piroglutámico pueden sufrir otras transformaciones como son la apertura de anillo por adición de distintos sistemas como pueden ser diferentes carbonucleófilos,[50] así como por adición de otros sistemas nucleofílicos como es el caso de los correspondientes sistemas heteronucleófilos.[51]

II.1.4.1. ***Transformaciones so***

Tanto el ácido glutámico (**2**) como el ácido piroglutámico (**17**) pueden ser esterificados por tratamiento con cloruro de tionilo en

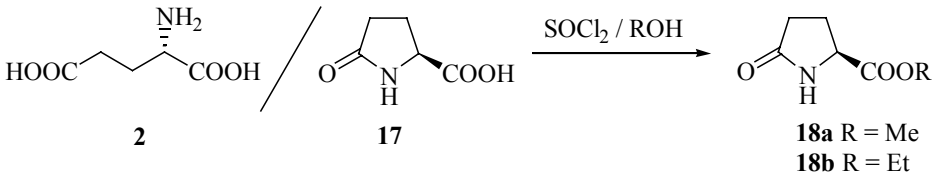
---

[49] a) Woo, K. C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6949. b) Ezquerra, J.; Escribano, A.; Rubio, A.; Remuiñan, M. J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2613. c) Li, H.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6677. d) Herdeis, C.; Aschenbrenner, A.; Kirfel, A.; Schwabenläucler, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2421. e) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471. f) Zhang, R.; Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 547.

[50] a) Impellizzeri, G.; Mangiafico, S.; Otiente, G.; Piatelli, M.; Scinto, S.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Santacroce, C.; Sicca, D.; *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1549. b) Ohta, T.; Kimura, T.; Sato, N.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4303. c) Ezquerra, J.; de Mendoza, J.; Pedregal, C.; Ramírez, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5589. d) Ezquerra, J.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Sanz, G.; Rodríguez, J. H.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4989. e) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Valenciano, J.; García Ruano, J. L.; Alvaréz-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6317. f) Baldivin, J. E.; Adlington, R. M.; Godfrey, C. R. A.; Gollins, D. W.; Vaughan, J. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1434. g) Van Betsbrugge, J.; Van Den Nest, W.; Verheyden, P.; Tourwé, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1753. h) Coutts, I. G. C.; Saint, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3243. i) Ikota, N.; Nakagawa, H.; Ohno, S.; Noguchi, K.; Okuyama, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8985.

[51] a) Baldwin, J. T.; North, M.; Flynn, A.; Moloney, M. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1465. b) Yanagida, M.; Hashimoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3799. c) Schoenfelder, A.; Mann, A. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2585. d) Attwood, M. R.; Carr, M. G.; Jordan, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 283. e) Hon, Y. S.; Chang, Y. C.; Gong, M. L. *Heterocycles* **1990**, *31*, 191. f) Evans, D. A.; Lundy, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1495. g) Altman, J.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 91. h) Molina, M. T.; del Valle, C.; Escribano, A. M.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3801. i) Dixit, A. N.; Tandel, S. K.; Rajappa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6133. j) Panday, S. K.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8205. k) Cossy, J.; Cases, M.; Gómez Pardo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8173.

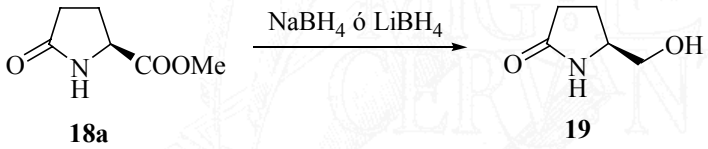
metanol o etanol para dar los correspondientes ésteres del ácido piroglutámico (**18**, Esquema 1).[52] También se pueden transformar en otros derivados como cloruros de acido y amidas, si bien los ésteres son los más utilizados en síntesis.



2 **17** **18a** R = Me **18b** R = Et

Esquema 1

Pero quizás, la transformación más usada ha sido la reducción del ester piroglutámico **18a** al correspondiente alcohol **19** (Esquema 2).[53] Este proceso se puede llevar a cabo sin racemización aparente usando borohidruro de litio o de sodio. Este grupo hidroxilo puede a su vez ser transformado en diferentes funciones, como tosilatos, halogenuros y aminas.



18a **19**

Esquema 2

II.1.4.2. ***Transformaciones en***

II.1.4.2.1. *Funcionalización sob*

La protección del átomo de nitrógeno en el anillo del sistema piroglutámico puede llevarse a cabo por reacción de distintos agentes, entre los que cabe destacar carbamatos,[54] cloruros de ácido,[55] haluros de

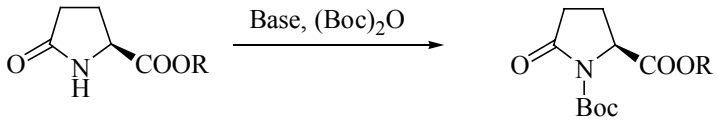
---

[52] a) Bruin, J. W.; de Konnig, H.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4599. b) Faber, L.; Wiegrebe, W. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2201. c) Schmidt, U.; Schölm, R. *Synthesis* **1978**, 752. d) Siajo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449. e) Silverman, R. B.; Levy, M. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815. f) Lin, N. H.; He, Y.; Kopecka, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2563.

[53] Véanse referencias 24a-e en página 38.

[54] Li, H.; Sakamoto, T.; Kikigawa, Y. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 4045.

bencilo[56] o alilo[57] para dar lugar a los correspondientes derivados *N*-alcoxicarbonil, *N*-acil, *N*-bencil o *N*-alil del piroglutámico. De todas estas protecciones, quizás la más usada es acilación con grupos como *terc*-butoxicarbonil (Boc, Esquema 3), benziloxicarbonil (Cbz) o metoxicarbonil para dar lugar a los correspondientes carbamatos, ya que su formación y eliminación suelen ser suaves y transcurren sin racemización. Además, este grupo protector favorece la diferenciación entre los dos grupos carbonílicos de los derivados piroglutámicos, tanto en sus reacciones con nucleófilos como con electrófilos.



18 **20**

Esquema 3

II.1.4.2.2. *Funcionalización sob*

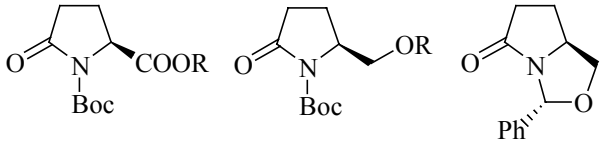
Los derivados del éster piroglutámico **20** y piroglutaminol **21**, protegidos en forma de *N*-carbamatos, así como los derivados cíclicos del piroglutaminol **22**, constituyen los sustratos de partida, normalmente utilizados en la generación del enolato lactámico por tratamiento con bases fuertes. Su posterior reacción con agentes electrofílicos conduce a la funcionalización sobre el carbono 4 del anillo.

---

[55] a) Rigo, B.; Lespanol, C.; Pauly, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 46. b) Rigo, B.; Larvelle, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 279.

[56] a) Rigo, B.; Tullier, E.; Barbry, D.; Couturier, D.; Warin, V.; Lamiot, J.; Baert, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1383.b) Rigo, B.; Barbry, D.; Couturier, D. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 741. c) Rigo, B.; Gautret, P.; Legraud, A.; Ghammarti, S.; Couturier, D. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2609.

[57] Snapp, S.; Gibson, F. S.; Choe, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5397.



20 **21** **22**

Así por ejemplo, la reacción del sistema **20** con *terc*-butoxibis(dimetilamino)-metano (reactivo de Bredereck) da lugar a la enamina **23**[58] que constituye un producto muy versátil en la síntesis posterior de diversos derivados funcionalizados en el carbono 4.[59] La funcionalización diastereoselectiva sobre el carbono 4 se llevó a cabo a través de la formación del correspondiente enolato con bases fuertes, teniendo tan solo éxito en el caso de utilizar bromuro de bencilo.[60] Posteriormente esta metodología se ha extendido a otros electrófilos como son halogenuros de alquilo para obtener los correspondientes compuestos **24**, **25**,[61] sal de Eschenmoser que conduce al sistema metilénico **26**,[62] aldehídos y cetonas que dan los productos de

---

58 Danishefsky, S.; Berna, E.; Clizbe, L.-A.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385.

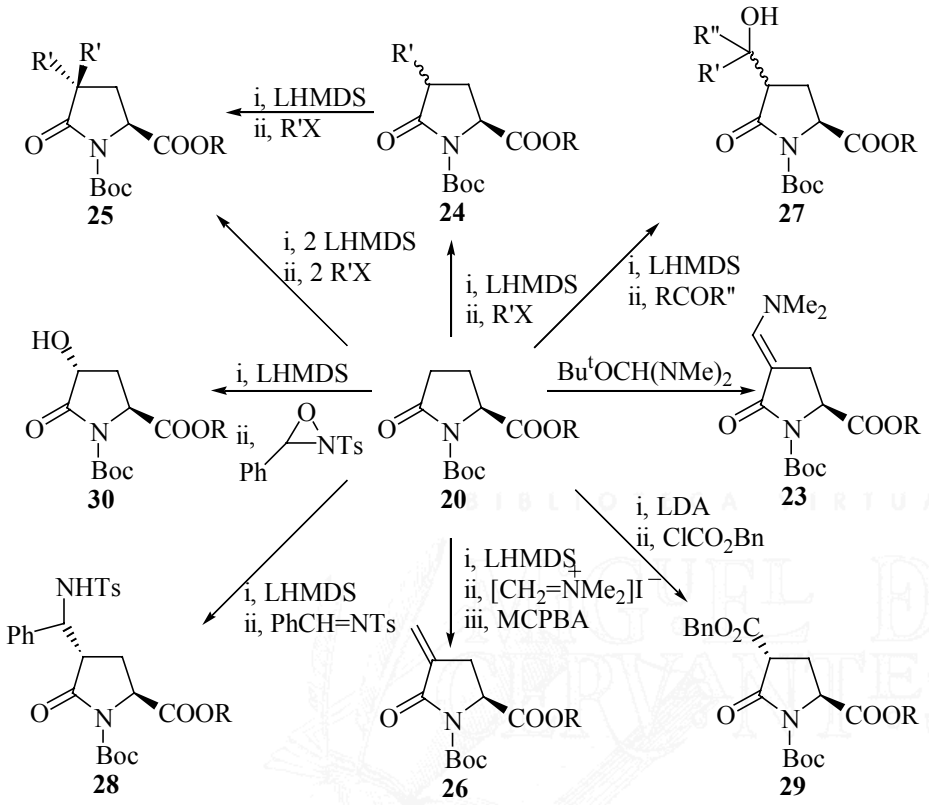
59 a) Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 314. b) Dismore, A.; Doyle, P. M.; Young, D. W. *Tetrahedron* **1995**, *36*, 7503. c) August, R. A.; Khan, J. A.; Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 507. d) Durand, X.; Hundhoune, P.; Khan, J. A.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1131. e) Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3519.

60 Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M.; Hokeleki, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459.

61 a) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Yruretagoyena, B.; Escribano, A.; Sánchez-Fernando, F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8665. b) Langlois, N.; Rojas, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2477. c) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Vaquero, J. J.; Matía, M. P.; Martín, J.; Díaz, A.; García-Navío, J. L.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4327. d) Charrier, J. D.; Duffy, J. E. S.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2199. e) Dikshit, D. K.; Maheshwari, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4411.

62 a) Pandey, S. K.; Griffart-Brunet, D.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6673. b) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Micó, I.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 921.

condensación tipo aldólica **27**,[63] iminas,[64] cloroformiato de bencilo[65] y oxaziridinas[66] dando lugar a los correspondientes compuestos **28-30** (Esquema 4).



Esquema 4

El empleo de los derivados del piroglutaminol **21** y su correspondiente acetal **22**, en la funcionalización del carbono 4,

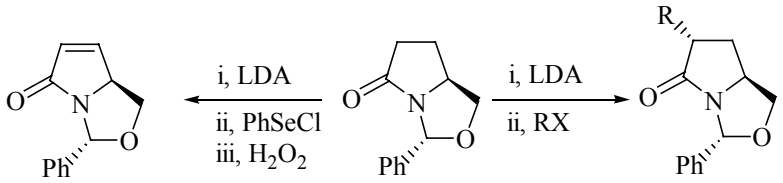
[63] a) Tamura, W.; Matsushita, Y.; Iwama, T.; Harada, T.; Kishimoto, S.; Itoh, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1199. b) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925. c) Dikskit, D. K.; Bajpai, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3231.

[64] a) Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2679. b) Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10545.

[65] Attwood, M. R.; Carr, M. G.; Jordan, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 283.

[66] a) Ohta, T.; Hosoi, A.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329. b) Avent, A. G.; Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Marchand, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1509.

constituye una ruta más larga que aquella que parte de piroglutámicos *N*-protegidos del tipo **20**. Sin embargo, los dos sistemas **21** y **22** han sido desprotonados con bases fuertes, como LDA, atrapándose el correspondiente enolato generado con distintos electrófilos,[67] obteniéndose los correspondientes productos alquilados **31** con una buena diastereoselección *trans*. Siguiendo esta metodología pudieron ser preparados los correspondientes dideshidro derivados del tipo **32**, mediante selenación, oxidación, y posterior eliminación[68] (Esquema 5).



32 **22** **31**

Esquema 5

II.1.4.2.3. *Funcionalización sob*

La funcionalización en el carbono 3 del heterociclo requiere partir de los correspondientes 3,4-dideshidro derivados, como puede ser el derivado de piroglutaminol **33** y su correspondiente acetal **32**. La conjugación del doble enlace con el grupo carbonílico activa la posición 3 frente al ataque de distintos nucleófilos. Es necesario el uso de derivados del piroglutaminol para evitar la isomerización del doble enlace a la posición 2,3-, con la consecuente racemización del centro estereogénico.[69]

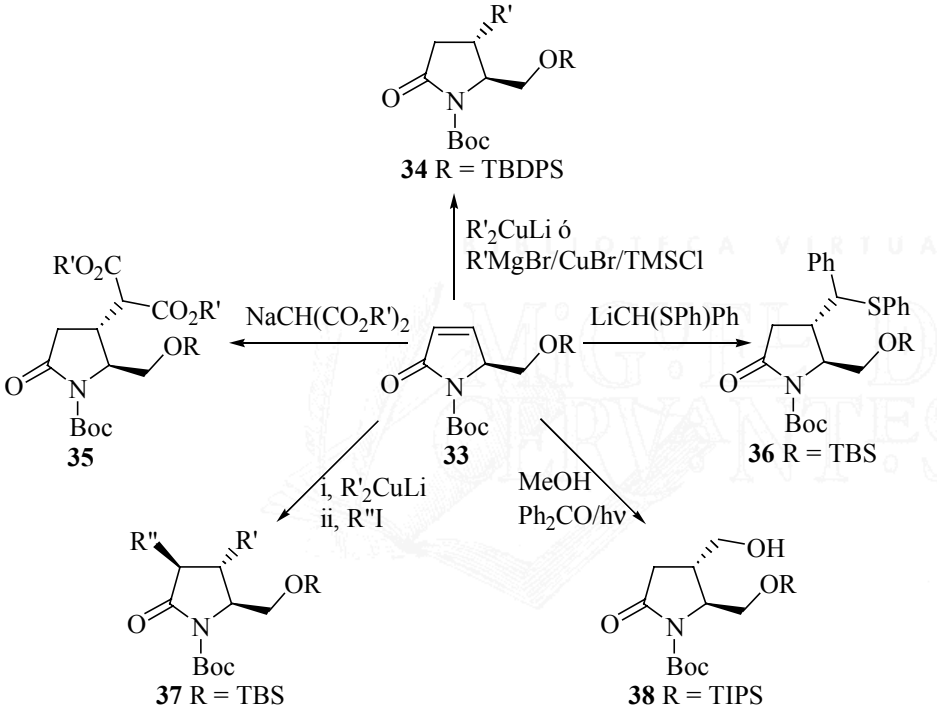
---

[67] a) Thottathill, J. F.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.; Kissick, T. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140. b) Hon, Y. S.; Chang, Y. C.; Gong, M. L. *Heterocycles* **1990**, *31*, 191. c) Amstrong, R. W.; DeMattei, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5749. d) Woo, K. C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6949. e) Bramford, M. J.; Beard, M.; Cherry, D. T.; Moloney, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 337. f) Beard, M.; Bailey, J. H.; Cherry, D. T.; Moloney, M. G.; Shim, S. B.; Statham, K. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3179.

[68] a) Ohfune, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511. b) Baldwin, J. E.; Moloney, M. G.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1379. c) Hamada, Y.; Hara, O.; Kawai, A.; Kohno, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8635.

[69] Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Collado, I.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10107.

La adición tipo Michael de distintos carbonucleófilos, como organocupratos de litio[70] o de magnesio[71], dialquil malonato de sodio[72] además de otros sistemas como pueden ser tioéteres litiados,[73] sobre compuestos del tipo **33**, da lugar a los derivados alquilados en el átomo de carbono 3 **34**, **35** y **36** respectivamente, con excelente diastereoselectividad. De igual manera se han llevado a cabo reacciones similares con los derivados del tipo **32**, obteniéndose los productos de adición tipo Michael correspondientes con excelente diastereoselectividad (Esquema 6).



Esquema 6

---

[70] Véase referencia 39d en página 42.

[71] a) Hanessian, S.; Rotavelomanama, U. *Synlett* **1991**, 222. b) Herdeis, C.; Hubmann, H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213. c) Herdeis, C.; Hubmann, H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 351. d) Cossy, J.; Cases, M.; Gómez Pardo, D. *Synlett* **1998**, 507.

[72] a) Véase referencia 39b en página 42. b) Langlois, N.; Andriamialisa, R. Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3057.

[73] a) Yanagida, M.; Hashimoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3799. b) Hashimoto, M.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1931.

El enolato resultante de la adición tipo Michael puede hacerse reaccionar con distintos halogenuros de alquilo para dar lugar de forma estereoselectiva distintos derivados disustituídos en las posiciones 3 y 4 del anillo (**37**)[74] Recientemente, se ha llevado a cabo la adición de metanol fotoinducida con benzofenona obteniéndose el derivado **38** con total regio- y diatereoselectividad.[75]

Esta metodología se ha extendido a la adición de hetereonucleófilos como *N*-bencilhidroxilamina y bencilamina, dando lugar a los correspondientes derivados de 4-aminopirrolidin-2-ona.[76]

II.1.4.2.4. *Funcionalización sob*

La funcionalización sobre el carbono 2 se ha llevado a cabo principalmente a partir del derivado bicíclico **22**, que a su vez se transforma en los derivados deshidrogenados del tipo **32** y **39**. El uso de estos sistemas deshidrogenados es necesario para evitar la desprotonación sobre el átomo de carbono 4. Así, la desprotonación del compuesto **32** seguida de adición tipo Michael de dicho anión sobre acrilato de metilo da lugar al producto deseado como mezcla de los dos posibles diastereoisómeros.[77] Sin embargo, el derivado **39**, obtenido a partir del compuesto **22** por metilación, seguida de selenación y ozonólisis final,[78] da lugar al derivado silioxipirrol **40**,[79] por reacción con triflato de tri-*terc*-butilsililo en presencia de 2,6-lutidina. Dicho silil enol éter **40** da lugar a una reacción tipo aldólica con *iso*-butiraldehído

---

74 a) Véase referencia 40b en página 43. b) Véase referencia 43a en página 43. c) Nakamura, H.; Oba, Y.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2779.

75 Drew, M. G. B.; Harrison, R. J.; Mann, J.; Tench, A. J.; Young, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1163.

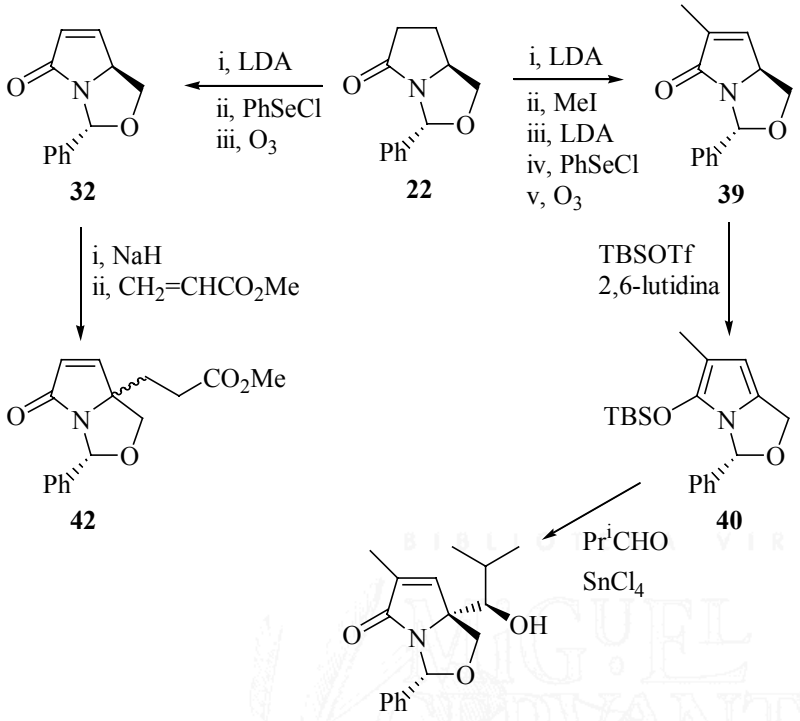
76 a) Langlois, N. Calvez, O.; Radom, M. O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8037. b) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471.

77 a) Nagasaka, T.; Imai, T. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1927. b) Nagasaka, T.; Imai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1081. c) Nagasaka, T.; Imai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *47*, 36.

78 a) Véase referencia 39a en página 42. b) Hamada, Y; Kawai, A.; Kohno, Y.; Hara, O.; Shioiri, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1524.

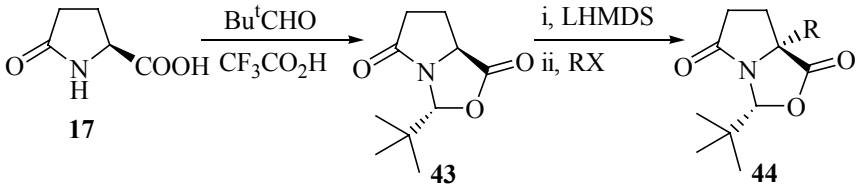
79 Uno, H.; Baldwin, J. E.; Russel, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 390.

en presencia de tetracloruro de estaño,[50,80] obteniéndose el alcohol **41** con un buen exceso diastereomérico (Esquema 7).



Esquema 7

A partir del ácido piroglutámico (**17**) por reacción con pivaldehído se ha obtenido el compuesto bicíclico **43**, que a su vez ha sido alquilado con distintos halogenuros de alquilo con retención de la configuración[81] (Esquema 8).



Esquema 8

[80] Uno, H.; Baldwin, J. E.; Churcher, I.; Russel, A. T. *Synlett* **1997**, 390.
[81] Dikshit, D. K.; Maheshwari, A.; Panday, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6569.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.2. Objetivos

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente expuestos y siguiendo con el programa de investigación que se lleva a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante en colaboración con la Empresa Lilly S. A. encaminado a la preparación de derivados del ácido glutámico como posibles agonistas de receptores de glutamato,[‡] se creyó de interés la preparación de ácidos glutámicos sustituídos en las posiciones 2 y 3 a través de la adición Michael a derivados del ácido 3,4-dideshidropiroglutámico. La obtención de los 3,4-dideshidro derivados se planteó siguiendo dos estrategias: a) de manera directa a partir de piroglutamato de etilo o, b) a partir de *N*-(difenilmetilen)glinato de etilo haciendo uso de la metodología ya descrita para la obtención de dichos derivados (Figura 1). Las dos rutas sintéticas eliminan en lo posible el uso de derivados del piroglutaminol, con lo que se evitan los procesos previos de reducción y protección del grupo hidroxilo antes de la funcionalización de los derivados del ácido glutámico, así como los procesos finales de desprotección y oxidación para recuperar la función carboxílica.

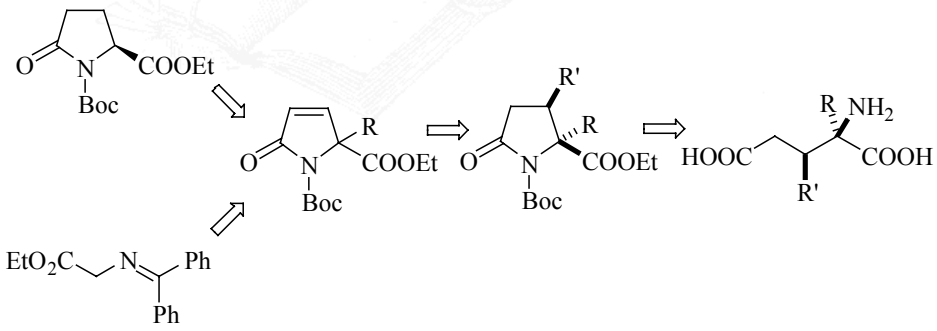


Figura 1

[‡] Tesis doctoral de Irene Micó (1995).

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.3. Discusión de Resultados

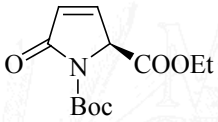
BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

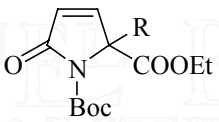
II.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

II.3.1. Preparación de los derivados del piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados

La obtención de derivados del ácido piroglutámico funcionalizados en el carbono 3 puede ser llevada a cabo a través de una adición de carbonucleófilos al correspondiente 3,4-dideshidro derivado **45**. Sin embargo, dicho derivado posee una gran tendencia a isomerizar al correspondiente 2,3-dideshidro derivado y solamente ha sido atrapado *in situ* por reacción tipo Diels-Alder con ciclopentadieno, no sin epimerización parcial.[82] Por esta razón, la estrategia sintética para la obtención de piroglutamatos 2,3-dialquilados consistió en la preparación de los correspondientes derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-sustituídos **46** y posterior adición tipo Michael, evitando de esta manera la posible isomerización del doble enlace.



45



46

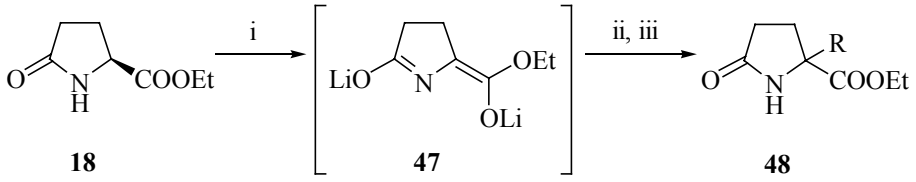
II.3.1.1. ***Obtención de los derivado***

II.3.1.1.1. *Alquilación del piroglutan*

La acidez relativa de los distintos hidrógenos activados en los derivados del ácido piroglutámico **20** permite la generación regioselectiva de un único anión enolato, tras su tratamiento con bases fuertes, que por posterior reacción con distintos electrófilos produce la alquilación en la posición 4, como se vio en el Esquema 4 de los *Antecendentes del Capítulo I.* Estos resultados han sido explicados por la presencia de un grupo electrón atrayente en el nitrógeno, como es el grupo *terc*-butoxicarbonilo. Por esta razón, en la obtención de los derivados funcionalizados en el carbono 2 y para evitar la alquilación en el átomo de carbono 4 se empleó como producto de partida piroglutamato de etilo (**18**). El tratamiento de dicho derivado con dos equivalentes de

[82] Véase referencia 41 en la página 43.

una base condujo al dianión **47**, que fue alquilado regioselectivamente en el átomo de carbono 2 del anillo con distintos halogenuros de alquilo. De esta forma se obtuvieron los correspondientes derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados **48** (Esquema 9, Tablas 1 y 2).



18 **47** **48**

Esquema 9. *Reactivos y condiciones:* i, Base (2'2 equiv.), THF, T^a; ii, RX, aditivos (2'4 equiv.), T; iii, NH_4Cl sat.

La optimización de las condiciones de la reacción de alquilación sobre el carbono 2 del piroglutamato de etilo (**18**) se realizó usando bromuro de bencilo como electrófilo y estudiando la influencia de distintas bases, el orden de adición de los reactivos, el uso de diferentes aditivos, y las temperaturas de formación del dianión **47** y de reacción con el electrófilo para dar lugar al producto de alquilación **48d** (Tabla 1).

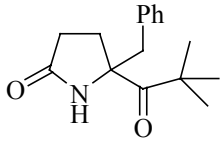
Como puede observarse de los resultados obtenidos en la Tabla 1, la base más idónea para el proceso de alquilación es hexametildisilazanuro de litio (LHMDS) (Tabla 1, entradas 1-11), ya que el uso de diisopropilamiduro de litio (LDA) requirió que la temperatura se elevase hasta temperatura ambiente para que la reacción tuviese lugar (Tabla 1, entrada 15). En el caso de usar *terc*-butil-litio se produjo, en parte, la adición del organolítico sobre el éster para dar la correspondiente cetona, siendo necesario en este caso que la temperatura alcanzase la ambiente para que la alquilación final tuviese lugar. La cetona **49** fue el único producto aislado con un 22% de rendimiento (Tabla 1, entrada 12).

Tabla 1. Optimización del proceso de generación y alquilación del enolato **47** con bromuro de bencilo. Obtención del compuesto **48d**.

Entrada	Base	T^a (ºC)[a]	Aditivo	T^a (ºC)[b]	Rto. (%)[c]
1	LHMDS	-78[d]	DMPU	de -78 a 0	8
2	LHMD	de -78 a -30	DMPU	de -30 a 0	44

	S				
3	LHMDS	de -78 a -20	DMPU	de -20 a 0	35
4	LHMDS	de -78 a -5	DMPU	de -5 a 0	2
5	LHMDS	de -78 a -30	DMPU	de -50 a 0	24
6	LHMDS	de -78 a -25	DMPU	de -60 a 0	77
7	LHMDS[e]	de -78 a -25	-	de -60 a 0	75
8	LHMDS	-78[d]	TMEDA	de -78 a 25	8
9	LHMDS	de -78 a -20	TMEDA	de -20 a 0	3
10	LHMDS	de -78 a -20	LiBr	de -20 a 0	8
11	LHMDS	de -78 a -5	LiBr	de -5 a 0	13
12	^{t}BuLi	-78[d]	-	de -78 a 25	-[f]
13	^{t}BuLi	-78[d]	$ZnBr_2$	de -78 a 25	0[g]
14	LDA	-78[d]	-	de -78 a 25	0[g]
15	LDA	-78[d]	DMPU	de -78 a 25	22

[a] Temperatura de adición de la base y generación del enolato **47**. [b] Temperatura de adición del electrófilo. [c] Rendimiento calculado por CGL basado en el compuesto de partida **18**. [d] 30 minutos a dicha temperatura. [e] Adición inversa de la base sobre el compuesto **18**. [f] Se aisló el compuesto **49** con un 22% de rendimiento. [g] Se recuperó el producto de partida inalterado.



49

Por lo que se refiere a la temperatura, los mejores resultados se obtuvieron cuando el enolato **47** se generó a temperaturas cercanas a -20ºC (compárese las entradas 1-5 en Tabla 1). El método usado en la generación del enolato también es determinante en el rendimiento de la reacción. Así, cuando se adicionó el sustrato de partida **18** sobre una disolución de la base los rendimientos fueron menores que en el

caso de la adición inversa de la base al éster **18** (Tabla 1, entradas 5 y 6). En este último caso en ningún momento existe un gran exceso de base en el proceso de generación del dianión **47**.

En cuanto a los aditivos ensayados[83] hay que señalar que tanto bromuro de litio como tetrametiletilendiamina (TMEDA) no son efectivos en la promoción de la alquilación, al menos en el rango de temperatura ensayada (Tabla 1, entradas 8-11). Sin embargo, *N,N'*-dimetil-*N,N'*-propilenurea (DMPU) si se mostró ligeramente eficaz, aunque no lo suficiente como para ser tenida en cuenta su utilización (compárese entradas 6 y 7 en Tabla 1).

Debido a todo lo anteriormente expuesto, las condiciones de reacción que se consideraron óptimas fueron aquellas que aparecen en la entrada 7 de la Tabla 1, es decir: adición lenta de dos equivalentes de LHMDS a una disolución de piroglutamato de etilo (**18**) en THF a -78ºC, elevación de la temperatura hasta -25ºC para asegurarse de la formación del dianión **47**, posterior enfriamiento de la mezcla de reacción (-60ºC) y adición del agente electrofílico, dejando que la temperatura del baño subiese lentamente a 0ºC e hidrolizando la mezcla de reacción a dicha temperatura con una disolución saturada de cloruro de amonio. Bajo estas condiciones se ensayaron distintos agentes alquilantes (véase Tabla 2), obteniéndose los derivados esperados de piroglutamato de etilo **48** sustituídos en la posición 2. Hay que señalar que en el caso de utilizar ioduros alquílicos poco reactivos los rendimientos fueron inferiores al caso de utilizar los correspondientes derivados metílicos o bencilícos, siendo necesario el uso de DMPU para que la alquilación tuviese lugar cuando se uso 1-yodo-2-feniletano como electrófilo (entrada 5). En el caso de utilizar agentes dielectrofílicos no se obtuvo nada del producto ni de monoalquilación ni de dialquilación (entrada 6).

Por último, cuando se intentó la obtención de los derivados de piroglutamato de etilo alquilados en el carbono 2 de forma diastereoselectiva, por alquilación, en las condiciones anteriores de los ésteres de piroglutámico derivados de (-)-mentol y (-)-fenilmentol o de la amida derivada de (-)-*pseudo*-efedrina no se obtuvieron los productos alquilados esperados. Unicamente en el caso de usar (-)-mentol como auxiliar quiral se obtuvo el producto de alquilación con bromuro de bencilo con un 10% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros 50:50.

Tabla 2. Alquilación de piroglutamato de etilo en la posición 2. Preparación de los productos **48**.

[83] Seebach, D.; Beck, A. K.; Studer, A. En *Modern Synthetic Methods 1995*; Ernst, B.; Leumann, C., Eds. Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel. 1995, p. 1.

Entrada	RX	Producto Nº	R	Rto. (%)[a]	P.f. (ºC)[b] o R_f[c]
1	CH_3I	**48a**	CH_3	77	0'35
2	CH_2=$CHCH_2Br$	**48b**	CH_2=$CHCH_2$	49	0'39
3	$(CH_3)_2CHCH_2I$	**48c**	$(CH_3)_2CHCH_2$	51	65-66
4	$PhCH_2Br$	**48d**	$PhCH_2$	70	92-93
5	$PhCH_2CH_2I$	**48e**	$PhCH_2CH_2$	39[d]	90-92
6	$I(CH_2)_4I$	-	-	-	-[e]

[a] Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y basado en el compuesto de partida **18**. [b] Recristalizado de mezclas de acetato de etilo y hexano. [c] Hexano/acetato de etilo 1/3. [d] Se añadió DMPU (2'4 equiv). [e] Se recuperó el producto de partida inalterado.

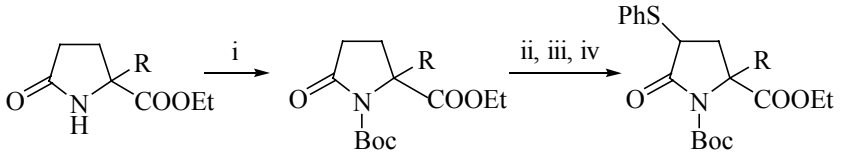
II.3.1.1.2. Preparación de los de

La metodología descrita anteriormente para la obtención de dideshidro derivados del piroglutaminol como **32** ó **33** implica la obtención de un tioéter o selenoéter por alquilación de la posición 4, la posterior oxidación de éste al sulfóxido o selenóxido y la eliminación final de dicho grupo para dar lugar al doble enlace.[84] Teniendo en cuenta estos precedentes, se pensó en el uso de un procedimiento similar para la obtención de los compuestos 3,4-dideshidro 2-alquilados **46**, a partir los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados **48**.

La alquilación sobre el carbono 4 requiere la presencia de un grupo electrón atrayente en el nitrógeno. Por ello, en primer lugar se llevó a cabo la protección del nitrógeno con el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc), siguiendo la metodología descrita,[85] es decir, reacción de los compuestos **48** con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina (DMPA), obteniéndose los correspondientes derivados *N*-Boc protegidos **50**, con rendimentos prácticamente cuantitativos (Esquema 10).

[84] A) Véase referencia 39d en página 42. b) Véase referencia 40 en página 43.
[85] Véase referencia 26 en página 39.

Los derivados protegidos en forma de carbamato **50**, se sometieron al procedimiento previamente descrito para la obtención del anteriormente citado 3,4-dideshidro derivado **45**. Así, tras la formación del enolato por reacción con dos equivalentes de base y reacción con disulfuro de difenilo fueron obtenidos los correspondientes tioéteres **51**, como mezcla de ambos diastereoisómeros. (Esquema 10 y Tabla 3).



48 **50** **51**

Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* i, $(Boc)_2O$, DMAP, CH_3CN, 25ºC; ii, LHMDS (2 equiv.), THF, -78ºC; iii, $(PhS)_2$, THF, de -78º a 25ºC; iv, NH_4Cl sat.

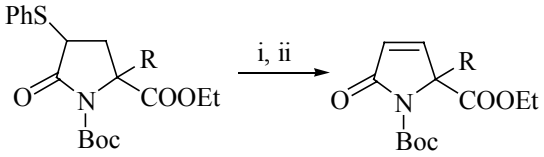
De los resultados que se muestran en la Tabla 3, cabe descatar que los rendimientos de obtención de los tioéteres **51** a partir de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados **48**, son moderados para los derivados sustituídos en el carbono 2 del anillo de piroglutamato con metilo, alilo e isobutilo (entradas 1-3), mientras que en los casos de los derivados sustituídos en el carbono 2 del anillo de piroglutamato con bencilo o fenetilo los rendimientos son muy superiores (entrada 4 y 5).

Tabla 3. Obtención de los tioéteres **51** por alquilación de los derivados **50**.

Entrada	R	Producto		
		Nº	Rto. (%)[a]	R_f[b]
1	CH_3	**51a**	39	0’66
2	$CH_2CH{=}CH_2$	**51b**	46	0’49
3	$(CH_3)_2CHCH_2$	**51c**	41	0’53
4	$PhCH_2$	**51d**	82	0’45
5	$PhCH_2CH_2$	**51e**	76	0’54

[a] Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y basado en el compuesto de partida **48**. [b] Hexano /acetato de etilo 2/1.

La oxidación de los tioéteres **51** con *meta*-cloroperbenzóico a 0ºC durante 1 hora seguido de otra hora a temperatura ambiente dio lugar a los correspondientes sulfóxidos. Su posterior eliminación térmica mediante reflujo en tolueno durante una noche condujo a los derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados **46**. (Esquema 11 y Tabla 4)



51 **46**

Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* i, MCPBA, $CHCl_3$, 0ºC.; ii, Tolueno, 110ºC.

Como puede observarse de los resultados mostrados en la Tabla 4, los rendimientos obtenidos en todos los casos son moderados (entradas 1, 3 y 5), salvo en el caso de la obtención del derivado **46d**, obtenido con un rendimiento muy superior al resto de los casos (entrada 4). El bajo rendimiento obtenido para el derivado de alílico (entrada 2, Tabla 4) fue debido a que durante el proceso de eliminación térmica del sulfóxido, se produjo una pérdida parcial del grupo protector (Boc), obteniéndose tras purificación en columna un 10% del producto desprotegido y un 15% del producto protegido **46b**.

Tabla 4. Preparación de los 3,4-dideshidro derivados 2-alquilados **46**.

Entrada	R	Producto		
		Nº	Rto. (%)[a]	R_f[b]
1	CH_3	**46a**	23	0’50
2	$CH_2CH{=}CH_2$	**46b**	15[c]	0’50
3	$(CH_3)_2CHCH_2$	**46c**	32	0’38
4	$PhCH_2$	**46d**	61	0’35
5	$PhCH_2CH_2$	**46e**	42	0’48

[a] Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y basado en el compuesto **50**. [b] Hexano/acetato de etilo 2/1. [c] Se obtuvo un 10% del producto desprotegido.

Para mejorar los rendimientos de esta ruta sintética se propuso la introducción directa del grupo sulfóxido en el átomo de carbono 4,[86] para lo cual se utilizó como producto de partida el derivado **50e**, como base hidruro de potasio y como electrófilo fenilsulfinato de metilo, obteniéndose el correspondiente producto de alquilación en el carbono 4 con tan sólo un 24% de rendimiento tras purificación por cromatografía en columna. Puesto que está modificación no supuso una mejora en el rendimiento global de obtención del producto **46e**, se intentó la obtención de los derivados del 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados mediante otra estrategia sintética que implica la introducción de la insaturación en la molécula previa a la construcción del heterociclo.

BIBLIOTECA VIRTUAL

II.3.1.1.3. *Preparación de los de*

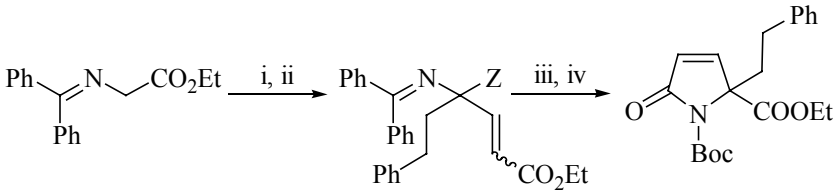
Puesto que los rendimientos globales en la obtención de los derivados **46** partir de los derivados 2-alquilados del piroglutamato de etilo **48** fueron moderados, como se vio en el apartado anterior, se intentó la obtención de dichos compuestos **46** siguiendo una ruta alternativa que no termina con la formación del doble enlace carbono-carbono, sino que termina con la propia construcción del heterociclo. Para ello se utilizó como sustrato de partida *N*-(difenilmetilen)glicinato de etilo (**52a**).[87] La alquilación del anión generado por tratamiento del compuesto **52a** con *terc*-butóxido de potasio se llevo a cabo a temperatura ambiente y usando 1-yodo-2-feniletano como electrófilo, seguida de adición tipo Michael del anión a propiolato de etilo, en condiciones de transferencia de fase,[88] obteniéndose la mezcla (aproximadamente 1:1) de las correspondientes cetoiminas ***E*-53a** y ***Z*-**

[86] Resek J. E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7051.

[87] a) Rubio, A.; Ezquerra, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5823. b) López, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8365.

[88] Halpern, M C. *Phase Transfer Catalysis: Mechanism and Synthesis*; American Chemical Society: Washington. 1997

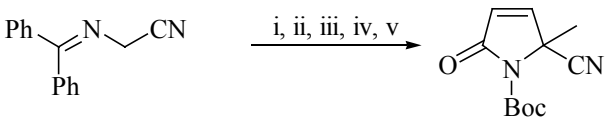
53a. La posterior hidrólisis con HCl 1N durante 24 horas a temperatura ambiente condujo a la ciclación del sistema. La posterior protección del átomo de nitrógeno con dicarbonato de di-*terc*-butilo dio lugar al compuesto **46e** con un 15% de rendimiento global, rendimiento similar al obtenido en la ruta que parte de piroglutamato de etilo (**18**) pero usando un menor número de pasos de reacción y por lo tanto de tiempo necesario en la preparación de dichos compuestos insaturados (Esquema 12).



52a ***E, Z*-53a** **46e**

Esquema 12. *Reactivos y condiciones:* i, Bu^tOK, $PhCH_2CH_2I$, THF, 25ºC; ii, EtONa, Bu_4NBr, ≡-CO_2Et, CH_3CN, 0ºC;.iii, HCl 1N; iv, $(Boc)_2O$, DMAP, CH_3CN, 25ºC.

Siguiendo un procedimiento similar al expuesto anteriormente, pero partiendo en este caso de 2-(difenilmetilenamino)acetonitrilo (**52b**), se obtuvo el derivado **54** por alquilación con yoduro de metilo usando *terc*-butóxido de potasio como base y subsecuente sustitución nucleófilica del enolato obtenido por tratamiento con LDA sobre (*Z*)-bromoacrilato de etilo.[89] A continuación, tras hidrólisis con HCl 1N a temperatura ambiente y protección del átomo de nitrógeno con dicarbonato de di-*terc*-butilo se obtuvo el derivado **54** con un 43% de rendimiento global. (Esquema 13).



52b **54**

[89] Bey, P.; Ververt, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3249.

Esquema 13. *Reactivos y condiciones:* i, Bu^tOK, CH_3I, THF, 25ºC; ii, LDA, THF, -78ºC; iii, (*Z*)-$BrCH=CHCO_2Et$, THF, -78ºC;.iv, HCl 1N; v, $(Boc)_2O$, DMAP, CH_3CN, 25ºC.

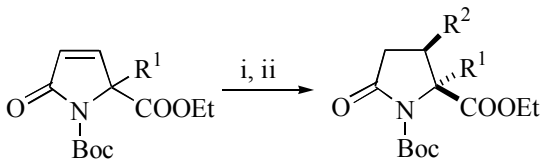
II.3.1.2. *Adición de carbonucl*

La adición conjugada de nucleófilos a olefinas con baja densidad electrónica, conocida como adición tipo Michael, constituye una de las herramientas sintéticas más potentes para la obtención de compuestos funcionalizados en posición β respecto a un grupo carbonilo.[90] Como nucleófilos, los más comúnmente usados son los alquilcupratos de litio o de magnesio, generados a partir de los correspondientes reactivos de alquil-litio o de los correspondientes magnesianos por adición de una sal de cobre.[91] En este tipo de adiciones se ha descrito el efecto beneficioso que reporta la presencia en el medio de reacción de distintos ácidos de Lewis como puede ser el caso de cloruro de trimetilsilano.[92]

Así se comprobó que en la adición tipo Michael de carbonucleófilos, como alquilcupratos de litio o magnesio y dialquilmalonato de sodio, sobre los derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados del tipo **46**, fue necesaria la presencia de cloruro de trimetilsilano, ya que en su ausencia los rendimientos fueron muy bajos o la reacción no tenía lugar. Dicha adición Michael se llevo a cabo a –78ºC dejando que la temperatura subiese lentamente, obteniéndose en todos los casos de manera diastereoselectiva tan solo uno de los dos posibles diastereoisómeros derivados de piroglutamato de etilo 2,3-dialquilados **55** (Esquema 14 y Tabla 5), de acuerdo a los análisis de los espectros de ^1H- y ^{13}C-RMN obtenidos de los crudos de reacción.

---

90 House, H. O.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3893.
91 Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.
92 Lipshutz, B. H. en *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M. Ed.; John Wiley & Sons: Chichester. 1994, Cap 4, p. 284.



46 **55**

Esquema 14. *Reactivos y condiciones:* i,$(R^2)_2CuM$ ó $NaCH(CO_2Me)_2$, TMSCl, THF, -78ºC; ii, NH_4Cl sat.

Como puede observarse de los resultados que se muestran en la Tabla 5, los productos de adición **55** fueron aislados con buenos rendimientos cuando se usaron alquilcupratos de litio como nucleófilos (entradas 1-4), no así para el caso del difenilcuprato de litio, donde la reacción no tuvo lugar (entrada 5). En cambio, cuando se uso difenilcuprato de magnesio como nucleófilo, la reacción si tuvo lugar, obteniéndose el producto de adición aunque con rendimientos moderados, aun en el caso de dejar que la temperatura alcanzase 0ºC. En ambos casos se recuperó un 30 % del producto de partida **46d**, tras purificación por cromatografía en columna (entradas 6 y 7, Tabla 5).

Tabla 5. Adición de carbonucleófilos a 3,4-dideshidropiroglutamatos de etilo 2-alquilados **46**. Obtención de los derivados **55**

				Producto			
Ent.	Nº	Nucleófilo[a]	T[a] (ºC)[b]	Nº	R^1	R^2	Rto. (%)[c]
1	**46d**	Me_2CuLi	-30	**55da**	$PhCH_2$	Me	73
2	**46e**	Me_2CuLi	-30	**55ea**	$Ph(CH_2)_2$	Me	75
3	**46d**	$^nBu_2CuLi$	-30	**55db**	$PhCH_2$	^{n}Bu	76
4	**46e**	$^nBu_2CuLi$	-30	**55eb**	$Ph(CH_2)_2$	^{n}Bu	78
5	**46**	Ph_2CuLi	-30	**55**	$PhCH_2$	Ph	0

	d			**dc**			
6	**46**	$Ph_2CuMgBr$	-30	**55**	$PhCH_2$	Ph	28[d]
	d			**dc**			
7	**46**	$Ph_2CuMgBr$	0	**55**	$PhCH_2$	Ph	21[d]
	d			**dc**			
8	**46**	$(CH_2=CHCH_2)_2CuMgBr$	0	**55**	$PhCH_2$	$CH_2=CHCH_2$	41
	d			**dd**			
9	**46**	$^nPr_2CuMgBr$	-30	**55**	$Ph(CH_2)_2$	^nPr	58[e]
	e			**ee**			
10	**46**	$NaCH(CO_2Me)_2$[f, g]	25	**55**	$PhCH_2$	$CH(CO_2Me)_2$	26[h]
	d			**df**			
11	**46**	$NaCH(CO_2Me)_2$[f]	25	**55**	$Ph(CH_2)_2$	$CH(CO_2Me)_2$	74
	e			**ef**			

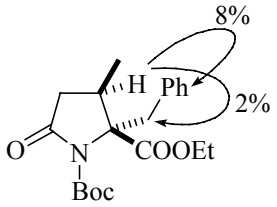
[a] Se añadieron 5 equivalentes. [b] De -78ºC a dicha temperatura. [c] Rendimiento aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y basado en el compuesto de partida **46**. [d] Se recuperó un 30% del producto de partida **46d** [e] Se recuperó un 35% del producto de partida **46e**. [f] Generado con NaH en THF. [g] No se añadió Me_3SiCl y se usaron 10 equivalentes de nucleófilo [h] Se recuperó un 20% del producto de partida **46d**.

Tanto para la obtención del derivado alílico **55dd**, como para el derivado propílico **55ee** se usaron como nucleófilos los cupratos de alil y propilmagnesio respectivamente, ya que estos reactivos de Grignarg son comercialmente accesibles, dando lugar a los correspondientes productos de adición con rendimientos moderados (entradas 8 y 9, Tabla 5).

Cuando se usó dimetilmalonato de sodio como nucleófilo, que se generó por reacción de malonato de dimetilo con hidruro de sodio en tetrahidrofurano seco, la reacción tuvo lugar aunque con bajos rendimientos incluso usando 10 equivalentes de nucleófilo (entrada 10, Tabla 5). Sin embargo, en presencia de cloruro de trimetilsilano, la reacción tuvo lugar para dar el producto de adición **55ef** con buenos rendimientos (entrada 11, Tabla 5). En ambos casos fue necesario elevar la temperatura hasta 25ºC para que tuviese lugar la reacción.

La adición de nucleófilos a los productos **46** para la obtención de los productos **55** transcurre de forma estereoselectiva, situándose los sustituyentes R^1 y R^2 en posición relativa *trans*. La determinación de dicha posición relativa se realizó en base a experimentos n.O.e. realizados sobre el compuesto **55da**. Así, cuando se irradió el protón H-

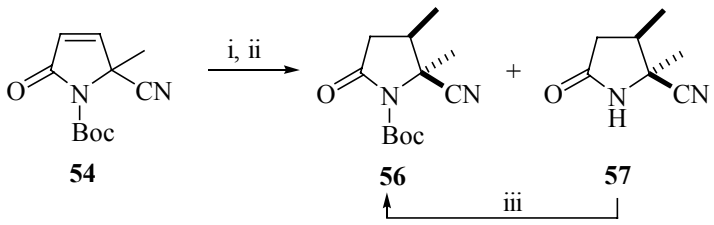
3 de dicho compuesto, se observó un efecto n.O.e. positivo de un 2% y un 8% de intensidad con los grupos metilo y fenilo del sustituyente bencilo situado en el átomo de carbono 2 del anillo de piroglutamato (Figura 2). Resultados estereoquímicos similiares habían sido obtenidos cuando los derivados de piroglutaminol **32** y **33** fueron sometidos a adición tipo Michael.[93]



55da

Figura 2

En el caso de utilizar como aceptor Michael el derivado de nitrilo **54**, se obtuvo la misma diastereoselectividad. Cuando se realizó sobre dicho compuesto la adición de dimetilcuprato de litio a -10ºC, se obtuvo la mezcla de compuestos **56** y **57**, ambos de estereoquímica relativa *cis*. El compuesto **57** se sometió a protección por el procedimiento utilizado anteriormente, dando lugar al compuesto **56**. El rendimiento global de obtención del producto de adición **56** fue del 60% tras purificación por cromatografía en columna (Esquema 15).



54 **56** **57**

[93] a) Véase referencia 39d en página 42. b) Véanse referencias 43 y 44 en página 43. c) Véase referencia 46 en página 45.

Esquema 15. *Reactivos y condiciones:* i, $(CH_3)_2CuLi$, TMSCl, THF, -10ºC; ii, NH_4Cl sat.; iii, $(Boc)_2O$, DMAP, CH_3CN, 25ºC.

La configuración relativa de los grupos metilo en el compuesto **57** fue establecida en base a sus espectros NOESY, en los cuales existía una correlación entre el hidrógeno en la posición 3 del anillo y el grupo metilo situado en el átomo de carbono 2 del heterociclo.

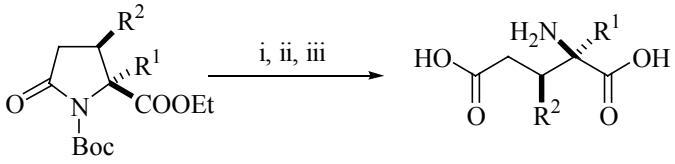
También se intentó la ciclopropanación de los derivados de piroglutamato de etilo **46** usando como sistemas ciclopropanantes yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro de sodio, o diazometano catalizado por diacetato de paladio o bromuro de (dimetilsulfuraniliden)acetato de etilo en presencia de DBU. En ninguno de los casos ensayados se lograron los productos esperados de ciclopropanación, recuperándose en la mayoría de los casos la olefina de partida **46**.

II.3.2. Obtención de los der

Puesto que los α-aminoácidos obtenidos por hidrólisis de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados **48** y 2,3-dialquilados **55** podrían presentar actividad como agonistas de los diversos receptores glutamato, se escogieron dos productos representativos de ambos tipos de compuestos para dar lugar a los correspondientes derivados de ácido glutámico 2-alquilado **58** y 2,3-dialquilado **59**. Como compuestos de partida se tomaron **48e** y **55eb**, y se sometieron a hidrólisis, siguiendo la metodología previamente propuesta en la literatura.[94] Su tratamiento con NaOH 2N en tubo de presión a 140ºC produjo la apertura del anillo y la hidrólisis de los ésteres, la posterior agitación del residuo en una disolución de acetato de etilo saturada con cloruro de hidrógeno dio lugar a los correspondientes clorhidratos de aminoácido, el posterior tratamiento con óxido de propileno en metanol condujo al aislamiento de los correspondientes α-aminoácidos **58** y **59**

[94] Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4667.

con rendimientos globales del 34 y 41%, respectivamente (Esquema 16).



48e R^1= $Ph(CH_2)_2$, R^2= H
55eb R^1= $Ph(CH_2)_2$, R^2= $CH_3(CH_2)_3$

58 R^1= $Ph(CH_2)_2$, R^2= H
59 R^1= $Ph(CH_2)_2$, R^2= $CH_3(CH_2)_3$

Esquema 16. *Reactivos y condiciones:* i, NaOH 2N, 140ºC; ii, HCl (g), AcOEt, 25ºC; iii, óxido de propileno, MeOH, 25ºC.

II.3.3. Actividad biológica d

Los ensayos biológicos realizados sobre los derivados del ácido glutámico alquilado en la posición 2 (**58**) y dialquilado en las posiciones 2,3 (**59**) para conocer la actividad biológica de los mismos se detallan a continuación.

a) *Actividad por el receptor o binding.* Constituye la medida de la concentración (μM o ηM) necesaria del producto ensayado para desplazar un 50% del radioligando usado en el ensayo.
b) *Funcional*. Es la medida de los metabolitos radioactivos que proviene de fosfoinositol IP3 movilización de ión Ca^{+2} intramolecular en el caso de los receptores metabotrópicos de tipo I y ensayos de electrofisiología.
c) *Ensayos in vivo*. Consistentes en el desarrollo en modelos animales de la enfermedades que se pretenden estudiar.

Los resultados de actividad obtenidos al aplicar estos ensayos a los derivados **58** y **59** fueron muy bajos para ambos compuestos. Dichos valores no se han recogido en la presente memoria puesto que por razones de confidencialidad no pueden hacerse públicos por el momento.

Como conclusión, se ha demostrado que los derivados alquilados en la posición 2 de 3,4-dideshidropiroglutamato, conteniendo tanto un grupo carboxilato como nitrilo en el carbono 5 constituyen sustratos apropiados para la síntesis estereoselectiva de piroglutamatos *cis*-2,3-dialquilados, por adición Michael a la posición 3 de los correspondientes organocupratos o malonato de sodio. Esta aproximación es sinteticamente más eficaz que aquella que necesita la reducción del grupo en el carbono 5 y su posterior protección, para después de estos pasos realizar la reacción tipo Michael y que termina con la desprotección y oxidación del grupo en la posición 5 del anillo, regenerando de esta manera el derivado de ácido. La hidrólisis de dichos compuestos da lugar a los ácidos glutámicos *sin*-2,3-dialquilados. Esta nueva ruta sintética como hemos mostrado evita los procesos de reducción, protección, desprotección y oxidación necesarios para la obtención de dichos derivados a partir de derivados de piroglutaminol.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.4. Parte Experimental

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

II.4. PARTE EXPERIMENTAL

II.4.1. General

Todas las reacciones en las que intervienen organometálicos y aquellas que requieren condiciones anhidras, se realizaron en atmósfera de argón, habiendo sido el material de vidrio secado y evacuado antes de su empleo.

Las mezclas frigoríficas a -78ºC y a -30ºC se prepararon utilizando nitrógeno líquido y acetona o mezcla de etanol-agua al 50% respectivamente.

II.4.1.1 Disolventes y reactivos

Los disolventes anhidros se secaron previo a su empleo.[95] El tetrahidrofurano (THF) y el éter se trataron previamente con sodio en hilos, y a continuación, se sometieron a reflujo con hidruro de litio y aluminio o/y sodio, respectivamente. Finalmente, fueron destilados en atmósfera de argón. Los demás disolventes, a igual que el resto de los reactivos, fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa.

II.4.1.2. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichter Thermovar.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet 400D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre ventanas de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas, se prepararon las correspondientes pastillas de KBr, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr, o bien sobre las ventanas de cloruro de sodio previa fusión de la muestra por calentamiento con aire caliente. Los valores de transmitancia obtenidos se expresan en cm^{-1}.

[95] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Sydney, 1989.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker AC-300 de 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta (δ) en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en hertzios (Hz). Los espectros de resonancia nuclear de carbono (^{13}C-RMN) se realizaron en el espectrómetro ya citado, Bruker AC-300 de 75 MHz. Las asignaciones se realizaron en base a experimentos DEPT La determinación de configuraciones fueron deducidas en base a experimentos NOE y NOESY realizados en un espectrómetro Bruker DRX-500 de 500 MHz.

Los microanálisis fueron realizados por el servicio de microanálisis de la Universidad de Alicante con un analizador elemental Carlo Erba EA1108 (CHNS-O).

Los espectros de masas (EI, 70 eV) se efectuaron en un espectrómetro Hewlett-Packard EM/CG-5988A, introduciendo la muestra directamente (DIP) o bien en un espectrómetro Shimadzu GC/HS QP-5000 por inyección a través del cromatrógrafo de gases (con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0,2 mm de diámetro interno y 0,33 μm de espesor de película de metilsilicona de cadena cruzada), realizándose los estudios en la modalidad de impacto electrónico (IE). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en la Universidad de Zaragoza con los espectrómetros VG-Micromass ZAB-2F y Kratos MS 80 RFA.

II.4.1.3. Cromatografía

Para cromatografía en capa fina (CCF) se usaron cromatoplacas prefabricadas Schleicher & Schuell F1400/LS, usando como fase estacionaria una capa de 0’2 mm de espesor de soportada sobre poliéster y mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. La visualización se realizó con luz UV, λ=254 nm o iodo como revelador.

La cromatografía en columna se efectuó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60 con un tamaño de partícula de 0’040-0’063 nm.

Los cromatogramas de gases se realizaron en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390a. Las

condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno, 12 psi de presión en el inyector, 270ºC de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0'1 μλ de volumen de muestra y velocidad de registro de 5mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue de 60ºC de temperatura inicial, 3 min. de tiempo inicial, la velocidad de calentamiento de 15ºC/min. y 270ºC de temperatura final. La columna utilizada fue del tipo WCOT de vidrio de sílice, de 12m de longitud, 0'2 mm y 0'33 de diámetro interno y externo respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2 μm.

II.4.2. Síntesis de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados (48). Procedimiento general. A una disolución a –78ºC de hexametildisilazano (6'6 ml, 31'5 mmol) en THF anhidro (32 ml) se añadió una disolución de n-BuLi 1'6M (19'7 ml, 31'5 mmol) en hexano. La mezcla se agitó 10 min. a –78ºC. Sobre una disolución de piroglutamato de etilo (**18**, 2'33 g, 15 mmol) en THF anhidro (100 ml) a –78ºC se añadió *vía cannula* la disolución previamente preparada a –78ºC de LHMDS en THF anhidro. Se dejó que la temperatura subiese a –30ºC, adicionándose en el caso que fuese necesario DMPU (2'4 equiv, 36 mmol). Después de 5 min. a dicha temperatura , se enfrió la reacción a –60ºC y se añadió el electrófilo (1'2 equiv, 18 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Se dejó que la temperatura subiese hasta 0ºC, se adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). Los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar lugar a los compuestos **48** con los rendimientos que se indican en la Tabla 2. Los datos físicos y espectrocópicos se detallan a continuación:

2-Metil-5-oxo-2-pirrolidinonacarboxilato de etilo (48a): R_f 0'35 (hexano/ acetato de etilo: 1/3); t_r 9'98 min; ν(film) 3241 (NH), 1734, 1705 (C=O), 1178 (CN); δ_H 1'29 (t, *J*=7'0, 3H, C*H*$_3$CH$_2$), 1'52 (s, 3H, CH_3), 2'01, 2'48 (2m, 4H, CH_2CH_2), 4'20 (q, *J*=7'0, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'36 (s ancho, 1H, NH); δ_C 13'8 (*C*H$_3$CH$_2$), 25'3 (*C*H$_3$C), 29'9 (*C*H$_2$CN),

32'0 (CH_2CO), 61'4 (CH_2O), 65'2 (CN), 173'8 (CO_2), 177'3 (CON); *m/z* 100 (M^+-73, <1%), 98 (100), 70 (11), 55 (44), 43 (10), 41 (12).

2-Alil-5-oxo-2-pirrolidinonacarboxilato de etilo (48b): R_f 0'39 (hexano/ acetato de etilo: 1/3); t_r 11'30 min; ν(film) 3218 (NH), 3081 (HC=CH), 1705, 1642 (C=O), 1217 (CO), 1160 (CN); δ_H 1'29 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3), 2'09, 2'42, 2'67 (3m, 6H, $CH_2CH_2CCH_2$), 4'21 (q, *J*=7'1, 2H, CH_2CH_3), 5'17 (m, 2H, CH_2=CH), 5'72 (m, 1H, CH_2=CH), 7'57 (s ancho, 1H, NH); δ_C 13'8 (CH_3), 29'6 (2xCH_2), 42'9 (CH_2=$CHCH_2$), 61'3 (CH_2O), 65'1 (CN), 119'9, 130'9 (CH_2=CH), 172'9 (CO_2), 177'2 (CON); *m/z* 156 (M^+-41, 54%), 124 (100), 100 (13), 82 (24), 55 (35), 54 (18), 44 (16), 42 (10), 41 (41), 40 (23).

2-Isobutil-5-oxo-2-pirrolidinonacarboxilato de etilo (48c): R_f 0'47 (hexano/ acetato de etilo: 1/2); t_r 11'47 min; p.f. 63-66ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3194 (NH), 1732, 1709 (C=O), 1235 (CO), 1154 (CN); δ_H 0'90, 0'94 (2d, *J*=6'7, 6H, 2xCH_3), 1'29 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 1'70 (m, 2H, $CHCH_2C$), 1'87 [m, 1H, $(CH_3)_2CH$)], 2'29 (m, 4H, CH_2CH_2), 4'17 (q, *J*=7'1, 2H, CH_2CH_3), 7'57 (s ancho, 1H, NH); δ_C 13'75 (CH_3CH_2), 22'6, 23'6 [$(CH_3)_2CH$)], 24'5, 31'8 (2xCH_2), 29'4 [$(CH_3)_2CH$)], 47'5 [$(CH_3)_2CHCH_2$)], 61'25 (CN), 65'4 (CH_2O), 173'6 (CO_2), 177'6 (CON); *m/z* 157 (M^+-55, <1%), 140(100), 98 (41), 84 (10), 55 (15), 44 (32), 43 (34), 42 (12), 41 (21), 40 (20). Análisis elemental, calculado para $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61'78; H, 8'98; N, 6'37. Encontrado: C, 61'78; H, 9'05; N, 5'99.

2-Bencil-5-oxo-2-pirrolidinonacarboxilato de etilo (48d): R_f 0'31 (hexano/ acetato de etilo: 1/2); t_r 14'94 min; p.f. 91-93ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3336, 3223 (NH), 3086, 3029 (HC=CH), 1732, 1703 (C=O), 1259 (CO), 1238 (CN); δ_H 1'38 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 2'26 (m, 4H, CH_2CH_2), 2'95, 3'22 (2d, *J*=14'0, 2H, CH_2Ar), 4'17 (q, *J*=7'0, 2H, CH_2CH_3), 6'79 (s ancho, 1H, NH), 7'23 (m, 5H, ArCH); δ_C 13'4 (CH_3), 29'1, 29'6 (2xCH_2), 44'3 (CH_2Ar), 61'1 (CH_2O), 126'7, 127'9, 129'3, 134'2 (ArCH, ArC), 172'6 (CO_2), 176'35 (CON); *m/z* 248 (M^++1, <1%), 247 (M^+, 1%), 175 (15), 174 (79), 157 (25), 156 (100), 128 (59), 100 (28), 92 (10), 91 (55), 82 (28), 73 (13), 72 (18), 65 (32), 55 (39), 54 (19), 41 (12). Análisis elemental, calculado para

$C_{14}H_{17}NO_3$: C, 68'00; H, 6'93; N, 5'26. Encontrado: C, 68'02; H, 6'98; N, 5'26.

2-(2-Feniletil)-5-oxo-2-pirrolidinonacarboxilato de etilo (48e): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 15'19 min; p.f. 89-92ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3214 (NH), 3087, 3027 (HC=CH), 1732, 1704 (C=O), 1214 (CO), 1182 (CN); δ_H 1'30 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3), 2'14, 2'54 (2m, 8H, 2xCH_2CH_2), 4'21 (q, *J*=7'2, 2H, C*H*$_2$$CH_3$), 7'01 (s ancho, 1H, NH), 7'23 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'0 (CH_3), 29'7, 30'5, 30'8 (*C*H_2*C*H_2CHCH_2*C*H_2Ar), 41'0 (*C*H_2CH_2Ar), 61'7 (CN), 65'55 (CH_2O), 126'2, 128'2, 128'5, 140'4 (ArCH, ArC), 173'3 (CO_2), 176'35 (CON); *m/z* 190 (M^+-71, <1%), 189 (10), 187 (70), 91 (100), 44 (10). Análisis elemental, calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$: C, 68'94; H, 7'33; N, 5'36. Encontrado: C, 68'65; H, 7'37; N, 4'79.

II.4.3. Obtención de 5-bencil-5-(2,2-dimetilpropanoil)-2-pirrolidinona (49). Sobre una disolución de piroglutamato de etilo (**18**, 2'33 g, 15 mmol) en THF anhidro (100 ml) a –78ºC se le añadió una disolución de *terc*-butil-litio (1'7M en hexano, 1'3 ml, 2'2 mmol). Se dejó 30 min. a dicha temperatura y se añadió el electrófilo (1'2 equiv, 18 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Se dejó que la temperatura subiese hasta 25ºC, se adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar lugar al compuesto **49** con un 22% de rendimiento: R_f 0'43 (hexano/ acetato de etilo: 1/2); t_r 14'23 min; ν(film) 3330, 3225 (NH), 3087, 3032 (HC=CH), 1713, 1705 (C=O), 1235 (CN); δ_H 1'25 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'62 (m, 4H, CH_2CH_2), 2'87, 3'30 (2d, *J*=13'6, 2H, CH_2Ar), 7'29 (m, 5H, ArCH); δ_C 26'7 [$(CH_3)_3$], 29'2, 31'3 (2xCH_2), 44'6 (CH_2Ar), 55'4 (C), 127'2, 128'5, 130'3, 135'1 (ArCH, ArC), 178'0 (CON), 212'5 (CO); *m/z* 259 (M^+, <1%), 202 (21), 100 (32), 92 (20), 91 (55), 82 (26), 73 (13), 72 (10), 65 (45), 57 (100).

II.4.4. Síntesis de los derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados *N*-Boc protegidos (50). Procedimiento general.[96] A una disolución de los compuestos **48** (1mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0'65 g, 3 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0'049 g, 0'045 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, evaporándose a continuación el disolvente a presión reducida (15 Torr). Al residuo resultante se le añadió agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una disolución de HCl 1N, $NaHCO_3$ saturado, y NaCl saturada, se seco sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes fueron evaporados a presión reducida para dar lugar a los compuestos crudos puros **50**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación:

2-Metil-5-oxo-1,2-pirrolidinonadicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (50a): R_f 0'60 (hexano/acetato de etilo: 1/3); ν(film) 1793, 1743, 1720 (C=O), 1306, 1256 (CO), 1178 (CN); δ_H 1'29 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3CH$_2$), 1'51 [1s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 1'68 (s, 3H, CH$_3$), 1'94, 2'21, 2'59 (3m, 4H, CH$_2$CH$_2$), 4'21 (q, *J*=7'2, 2H, CH_2CH$_3$); δ_C 13'9 (*C*H$_3$CH$_2$), 22'8 (*C*H$_3$C), 27'8 [(CH$_3$)$_3$], 30'4, 30'6 (2xCH$_2$), 61'5 (CH$_2$O), 65'4 (CN), 83'4 [*C*(CH$_3$)$_3$], 149'1 (NCO$_2$), 172'5 (NC*C*O$_2$), 177'3 (CON); *m/z* (DIP) 256 (M^+-15, <1%), 198 (10), 99 (12), 98 (100), 57 (70), 56 (14), 42 (12), 41 (21).

2-Alil-5-oxo-1,2-pirrolidinonadicarboxilato de 1-*terc*-butilo y etilo (50b): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν(film) 3078 (HC=CH), 1790, 1743, 1719 (C=O), 1308, 1255 (CO), 1160 (CN); δ_H 1'28 (t, *J*=7'0, 3H, CH$_3$), 1'51 [1s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'11, 2'54, 3'07 (3m, 6H, CH$_2$CH$_2$CCH$_2$), 4'21 (q, *J*=7'0, 2H, CH_2CH$_3$), 5'19 (m, 2H, CH_2=CH), 5'70 (m, 1H, CH$_2$=C*H*); δ_C 13'8 (CH$_3$), 26'6 (*C*H$_2$CO), 27'6 [(CH$_3$)$_3$], 30'6 (*C*H$_2$C), 39'0 (CH$_2$CH=CH$_2$), 61'4 (CH$_2$O), 67'2 (CN), 83'4 [(CH$_3$)$_3$], 120'5, 131'0 (CH$_2$=CH), 149'0 (NCO$_2$), 172'4 (NC*C*O$_2$), 174'0 (CON); *m/z* (DIP) 224 (M^+-73, 7%), 156 (41), 124 (100), 41 (14).

2-Isopropil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (50c): R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν(film) 1791, 1743, 1721 (C=O); δ_H 0'93, 1'01 (2d, *J*=6'4, 6H, 2xCH$_3$), 1'22 (t, *J*=7'0, 3H, CH$_3$), 1'50 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 1'82 (m, 3H, C*H*CH_2C), 2'34 (m, 4H, CH$_2$CH$_2$), 4'13 (q, *J*=7'0, 2H, CH_2CH$_3$), δ_C 13'6, 13'7 (2xCH$_3$), 20'5 [(CH$_3$)$_2$*C*H)], 23'35, 23'4 [(*C*H$_3$)$_2$CH)], 24'8 (*C*H$_2$C), 26'7, 27'5 [(CH$_3$)$_3$], 24'5 (*C*H$_2$CO), 41'95 [(CH$_3$)$_2$CH*C*H$_2$)], 59'9, 61'1 (*C*H$_2$CO), 67'6 (CN),

[96] Véase referencia 26 en página 39.

83'0 [*C*(CH_3)$_3$], 149'0 (NCO_2), 172'8 ($NCCO_2$), 174'0 (CON); *m/z* (DIP) 240 (M^+-73, <3%), 140 (100), 98 (20), 57 (23), 41 (13).

2-Bencil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (50d): R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν(film) 3054 (HC=CH), 1791, 1743, 1714 (C=O); δ_H 1'28 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 1'47, 1'58 [2s, 9H, (CH_3)$_3$], 2'12 (m, 4H, CH_2CH_2), 3'22, 3'66 (2d, *J*=14'0, 2H, CH_2Ar), 4'29 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'23 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'2 (CH_3), 26'9, 27'9 [(CH_3)$_3$], 30'4, 39'6 (2xCH_2), 44'3 (CH_2Ar), 61'7 (*C*H$_2$CH$_3$), 68'3 (CN), 83'7 [*C*(CH_3)$_3$], 127'3, 127'4, 128'7, 130'3, 134'9 (ArCH, ArC), 149'4 (NCO_2), 172'6 ($NCCO_2$), 173'9 (CON); *m/z* (DIP) 274 (M^+-73, <3%), 174 (35), 159 (100), 128 (10), 91 (19), 57 (40), 41 (11).

2-(2-Feniletil)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (50e): R_f 0'71 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3082, 3057, 3025 (HC=CH), 1789, 1764, 1719 (C=O); δ_H 1'27 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 1'47, 1'51 [2s, 9H, (CH_3)$_3$], 2'19, 2'59 (2m, 8H, 2xCH_2CH_2), 4'21 (q, *J*=7'0, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'26 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'0 (CH_3); 27'2, 29'6, 30'7 (*C*H$_2$*C*H$_2$CHCH$_2$*C*H$_2$Ar), 27'8 [(CH_3)$_3$], 36'7 (*C*H$_2$CH$_2$Ar), 61'6 (CN), 67'7 (CH_2O), 83'6 [*C*(CH_3)$_3$], 126'1, 128'2, 128'5, 140'7 (ArCH, ArC), 149'3 (NCO_2), 172'75 ($NCCO_2$), 174'3 (CON); *m/z* (DIP) 288 (M^+-73, <1%), 188 (67), 157 (41), 111 (23), 91 (100), 57 (50), 41 (17).

II.4.5. Síntesis de los 4-feniltioéteres derivados de piroglutamato de etilo 2-alquilados (51). Procedimiento general.[97] A una disolución a –78ºC de hexametildisilazano (0'44 ml, 2'1 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió una disolución de n-BuLi 1'6M (1'31 ml, 2'1 mmol) en hexano. La mezcla se agitó 10 min. a –78ºC y se añadió una disolución del compuesto **50** (1 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de una hora a –78ºC se le añadió una disolución de disulfuro de difenilo (0'459 g, 2'1 mmol) en THF anhidro (1 ml), y la mezcla se agitó otra hora a –78ºC. Se dejó que la temperatura subiese a 25ºC. Se adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). Los crudos de reacción fueron purificados

[97] Véase referencia 41 en página 43.

por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar lugar a los compuestos **51** con los rendimientos que se indican en la Tabla 3. Los datos físicos y espectrocópicos se detallan a continuación:

4-Fenilsulfanil-2-metil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (51a, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'66 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3059, 1619 (HC=CH), 1789, 1744, 1724 (C=O); δ_H 1'19, 1'25 (2t, *J*=7'0, 3H, CH_2CH_3), 1'49, 1'50 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'60 (s, 0'6x3H, CH_3C), 1'64 (s, 0'4x3H, CH_3C), 1'91, 2'60 (2dd, *J*=14'0, 9'2 y 14'0, 10'0, 1H, *H*CHC), 2'17, 2'35 (2dd, *J*=13'1, 10'0 y 13'1, 9'2, 1H, HC*H*C), 3'95 (dd, *J*=10'7, 9'2, 0'4x1H, CHSAr), 3'97 (dd, *J*=10'2, 10'0, 0'6x1H, CHSAr), 4'19 (m, 2H, CH_2O), 7'30, 7'53 (2m, 5H, ArCH); δ_C 13'8, 14'0 (CH_3), 22'0, 23'8 (CH_3C), 27'75, 28'0 [$(CH_3)_3$], 37'7, 37'8 (CH_2), 47'2, 47'9 (CHS), 61'7, 61'8 (CH_2O), 63'45 (CN), 83'95, 84'0 [*C*$(CH_3)_3$], 128'0, 128'1, 129'0, 129'05, 132'95, 133'1 (ArCH), 132'45, 132'5 (ArC), 148'85, 149'0 (NCO_2), 170'6, 171'6 (NC*C*O_2), 171'8, 172'2 (CON); *m/z* (DIP) 379 (M^+, 19%), 280 (10), 279 (63), 235 (11), 207 (13), 206 (79), 143 (12), 137 (11), 109 (12), 97 (14), 96 (45), 57 (100), 42 (24), 41 (29).

2-Alil-4-fenilsulfanil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (51b, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3077, 3061, 1641 (HC=CH), 1792, 1747, 1724 (C=O); δ_H 1'04 (t, *J*=7'0, 0'3x3H, CH_3), 1'11 (t, *J*=7'0, 0'6x3H, CH_3), 1'35, 1'36 [2s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'95, 2'39 (2dd, 2H, *J*=14'0, 9'5 y 13'5, 9'5, CH_2C), 2'56, 2'82 (2dd, 2H, *J*=13'5, 9'5 y 14'3, 7'8 CH_2CH=CH_2), 3'75 (dd, *J*=9'5, 5'3, 0'3x1H, CHSAr), 3'78 (dd, *J*=9'5, 6'8, 0'7x1H, CHSAr), 3'92 (m, 0'7x2H, CH_2CH_3), 4'06 (m, 0'3x2H, CH_2CH_3), 4'88, 5'07 (2m, 2H, CH_2=CH), 5'60 (m, 1H, CH_2=C*H*), 7'16, 7'37 (2m, 5H, ArCH); δ_C 13'5, 13'7 (CH_3), 27'4 [$(CH_3)_3$], 32'8, 34'5 (CH*C*H_2), 38'8, 41'1 (*C*H_2CH=CH_2), 46'7, 47'2 (*C*H_2C), 47'1, 47'8 (CHS), 61'3, 61'5 (CH_2O), 64'6, 65'3 (CN), 83'5, 83'6 [*C*$(CH_3)_3$], 120'2, 121'0 (*C*H_2=CH), 127'7, 128'0 (CH_2=*C*H), 128'6, 128'7, 130'0, 130'8, 132'8, 133'7 (ArCH), 131'3, 132'0 (ArC), 148'6, 148'7 (NCO_2), 171'0, 171'3 (NC*C*O_2), 171'3, 171'8 (CON); *m/z* (DIP) 406 (M^++1, 1%), 405 (M^+, 6%), 305 (24), 232 (35), 122 (19), 109 (13), 95 (15), 57 (100), 41 (37).

4-Fenilsulfanil-2-isobutil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (51c, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'53 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3059, 1583 (HC=CH), 1791, 1746, 1725 (C=O); δ_H 0'74 [dd, *J*=11'0, 6'7, 0'5x6H, $(CH_3)_2$], 0'90 [dd, *J*=9'1, 6'7, 0'5x6H, $(CH_3)_2$], 1'16 (d, *J*=7'3, 0'5x2H,

C*H*$_2$C), 1'29 (m con d a 1'25 ppm, *J*=7'3, 4H, C*H*$_3$CH$_2$ y 0'5xC*H*$_2$C), 1'48, 1'50 [2s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'14 (m, 2H, CH_2C), 2'45 [m 1H, C*H*$(CH_3)_2$], 3'92 (dd, *J*=11'6, 10'1, 0'5x1H, CHSAr), 3'94, (dd, *J*=10'1, 8'6, 0'5x1H, CHSAr), 4'12 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'21 (m, 5H, ArCH); δ_C 13'8, 14'0 (CH_3), 23'0, 23'4, 23'6, 23'8 [2x$(CH_3)_2$], 25'0, 25'3 (CH), 27'8 [$(CH_3)_3$], 33'3, 35'4 (CH*C*H$_2$), 41'4 (*C*H$_2$C), 47'1, 47'8 (CHS), 61'5, 61'7 (CH_2O), 65'5, 66'1 (CN), 83'9 [*C*$(CH_3)_3$], 128'0, 128'5, 129'0, 129'05, 131'1, 134'4 (ArCH), 131'4, 132'6 (ArC), 149'0, 149'2 (NCO_2), 171'5, 171'9 (NC*C*O$_2$), 172'4, 172'7 (CON); *m/z* (DIP) 422 (M^++1, <1%), 421 (M^+, 1%), 248 (22), 57 (100), 55 (15), 43 (26), 41 (49).

2-Bencil-4-fenilsulfanil-5-oxo -1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (51d, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'45 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3062, 3029, 1605 (HC=CH), 1789, 1743, 1721 (C=O); δ_H 1'25 (t, *J*=7'3, 3H, CH_3), 1'58 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'10, 2'44 (2m, 4H, CH_2CH_2), 3'13, 3'22 (2d, *J*=14'6, 0'8x2H, CH_2Ar), 3'61, 3'68 (2d, *J*=14'6, 0'2x2H, CH_2Ar), 3'88 (dd, *J*=11'0, 10'0, 0'2x1H, CHSAr), 4'12 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 4'25 (dd, *J*=9'3, 7'3, 0'8x1H, CHSAr), 7'21 (m, 10H, ArCH); δ_C 13'9, 14'0 (CH_3), 27'9, 28'0 [$(CH_3)_3$], 32'6, 34'9 (CH*C*H$_2$), 38'2, 39'5 (*C*H$_2$Ar), 46'8, 46'9 (CH), 61'8, 62'4 (CH_2O), 73'35 (CN), 83'6, 84'2 [*C*$(CH_3)_3$], 127'4, 127'6, 127'7, 128'1, 128'7, 128'8, 128'9, 128'95, 129'3, 130'0, 130'15, 132'5 (ArCH), 134'8, 136'45, 148'05, 149'15 (ArC), 148'8, 149'7 (NCO_2), 168'4, 169'05 (NC*C*O$_2$), 170'9, 171'65 (CON); *m/z* (DIP) 455 (M^+, 5%), 282 (13), 264 (29), 236 (16), 218 (10), 172 (14), 154 (18), 129 (12), 109 (13), 91 (37), 65 (10), 57 (100), 55 (13), 41 (34).

2-(2-Feniletil)-4-fenilsulfanil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (51e, mezcla de diastereoisómeros): R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 107-109ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3060, 3024 (HC=CH), 1790, 1745, 1724 (C=O); δ_H 1'25 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 1'50, 1'51 [2s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'03, 2'50 (2m, 6H, $CH_2CH_2CCH_2$), 3'91 (dd, *J*=9'8, 8'8, 0'4x1H, CHSAr), 3'96 (dd, *J*=10'8, 9'9, 0'6x1H, CHSAr), 4'18 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'30 (m, 10H, ArCH); δ_C 14'0, 14'05 (CH_3), 27'7 [$(CH_3)_3$], 28'8, 29'8, 33'4, 35'4 (CH*C*H$_2$, *C*H$_2$Ar), 36'0, 36'9 (*C*H$_2$CH$_2$Ar), 46'9, 47'6 (CH), 61'6, 61'8 (CH_2O), 65'2, 65'9 (CN), 84'95, 85'0 [*C*$(CH_3)_3$], 126'0, 126'15, 128'0, 128'35, 128'4, 128'65, 129'0, 129'1, 131'2, 132'5 (ArCH), 133'0, 134'4 140'3, 140'5 (ArC), 149'05 (NCO_2), 171'45, 171'7 (NC*C*O$_2$), 171'9, 172'3 (CON); *m/z* (DIP) 370 (M^++1, 8%), 369 (M^+,18), 296 (42), 156 (50), 155 (18), 109 (11), 91 (100), 57 (36), 55 (10), 41 (18).

II.4.6. Obtención de los derivados de 3,4-dideshidropiroglutamato de etilo 2-alquilados (46) a partir de los compuestos 51. Procedimiento general.[98] A una disolución del compuesto **51** (1mmol) en cloroformo (2 ml) a 0ºC se le añadió ácido *meta*-cloroperbenzóico (libre de ácido benzóico, 0'206 g, 1'2 mmol). La reacción se agitó 1 h 0ºC y 1 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El residuo resultante se disuelve en tolueno (1 ml) y se refluyó la mezcla durante una noche. El tolueno se evapora a presión reducida (15 Torr) y los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar lugar a los compuestos **46** con los rendimientos que se indican en la Tabla 4. Los datos físicos y espectrocópicos se detallan a continuación:

2-Metil-2,5-dihidro-1*H*-5-oxo-1,2-pirroldicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (46a):[99] R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3084, 1607 (HC=CH), 1784, 1747, 1716 (C=O); δ_H 1'24 (t, *J*=7'0, 3H, CH_3), 1'53 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'76 (t, 3H, CH_3), 4'16 (m, 2H, CH_2CH_3), 6'17, 6'99 (2d, *J*=6'0, 2H, CH=CH); δ_C 13'9 (CH_3CH_2), 20'7 (CH_3C), 27'9 [$(CH_3)_3$], 62'3 (CH_2CH_3), 70'2 (CN), 83'6 [$C(CH_3)_3$], 126'8 (CHC), 148'5 (CHCO), 149'9 (NCO_2), 168'6 (CON), 168'8 ($NCCO_2$); *m/z* (DIP) 269 (M^+, <1%), 169 (27), 168 (15), 141 (18), 123 (15), 97 (28), 96 (100), 67 (15), 57 (57), 41 (22).

2-Alil-2,5-dihidro-1*H*-5-oxo-1,2-pirroldicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (46b): R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3082, 1642 (HC=CH), 1783, 1740, 1717 (C=O); δ_H 1'23 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3), 1'53 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'96, 3'17 (2dd, *J*=14'5, 6'6 y 14'3, 8'2, 2H, $CH_2CH=CH_2$), 4'19 (m, 2H, CH_2CH_3), 5'08 (m, 2H, CH_2=CH), 5'45 (m, 1H, CH_2=CH), 6'21, 6'91 (2d, *J*=5'8 Hz, 2H, CH=CH); δ_C 14'0 (CH_3), 28'0 [$(CH_3)_3$], 36'6 (CH_2C), 62'4 (CH_2CH_3), 72'6 (CN), 83'6 [$(CH_3)_3$], 128'05 (CHC), 148'1 (CHCO), 148'1 (NCO_2), 168'3 (CON), 168'8 ($NCCO_2$); *m/z* (DIP) 280 (M^+-15, <1%), 195 (21), 154 (36), 123 (14), 122 (100), 57 (83), 41 (24). HRMS M^+ Calculado para $C_{10}H_{13}NO_3$: 195'0895. Encontrado: 195'0890.

[98] Véase referencia 41 en página 43.
[99] Véase referencia 59 en página 61.

2-Isobutil-2,5-dihidro-1*H*-5-oxo-1,2-pirroldicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (46c):[71] R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3082, 1603 (HC=CH), 1783, 1743, 1717 (C=O); δ_H 0'86 [d, *J*=6'4, 6H, $(CH_3)_2$], 1'23 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3), 1'39 [m, 1H, $CH(CH_3)_2$], 1'52 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'16, 2'39 (2dd, *J*=14'8, 6'0, 2H, C*H*$_2$CH), 4'15 (m, 2H, C*H*$_2$$CH_3$), 6'21, 6'94 (2d, *J*=5'8, 2H, CH=CH); δ_C 13'8 (CH_3), 23'2 (CH), 23'7, 24'6 [$(CH_3)_2$], 27'8 [$(CH_3)_3$], 40'1 (*C*H_2CH), 62'2 (*C*$H_2$$CH_3$), 73'2 (CN), 83'3 [$(CH_3)_3$], 127'4 (*C*HC), 148'4 (NCO_2), 149'2 (*C*HCO), 168'6 (CON), 169'3 (NC*C*O_2); *m/z* (DIP) 311 (M^+, <1%), 211 (10), 140 (15), 139 (10), 138 (72), 122 (16), 96 (73), 57 (100), 41 (11).

2-Bencil-2,5-dihidro-1*H*-5-oxo-1,2-pirroldicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (46d): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3086, 3065, 3003, 1607 (HC=CH), 1789, 1732 (C=O); δ_H 1'25 (t, *J*=7'3, 3H, CH_3), 1'60 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 3'51, 3'77 (2d, *J*=14'2, 2H, CH_2Ar), 4'21 (m, 2H, C*H*$_2$$CH_3$), 5'92, 7'00 (2d, *J*=6'1, 2H, CH=CH), 7'08 (m, 5H, ArCH); δ_C 13'7 (CH_3), 27'7 [$(CH_3)_3$], 38'0 (CH_2Ar), 62'2 (*C*$H_2$$CH_3$), 73'1 (CN), 83'3 [$(CH_3)_3$], 127'0, 127'5, 127'8, 148'6 (ArCH, ArC), 148'0 (NCO_2), 168'1 (NC*C*O_2), 168'3 (CON); *m/z* (DIP) 345 (M^+, <1%), 289 (10), 171 (37), 91 (100), 57 (38), 41 (12).

2-(2-Feniletil)-2,5-dihidro-1*H*-5-oxo-1,2-pirroldicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (46e):[100] R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3086, 3065, 3027 (HC=CH), 1784, 1743, 1716 (C=O); δ_H 1'24 (t, *J*=7'2, 3H, CH_3), 1'53 [1s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'38 (m, 2H, CH_2Ar), 2'53, 2'77 (2m, 2H, C*H*$_2$$CH_2Ar$), 4'17 (m, 2H, C*H*$_2$$CH_3$), 6'23, 6'93 (2d, *J*=6'0, 2H, CH=CH), 7'20 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'0 (CH_3), 28'0 [$(CH_3)_3$], 29'9 (CH_2Ar), 33'8 (*C*$H_2$$CH_2Ar$), 62'35 ($CH_2O$), 73'2 (CN), 83'6 [*C*$(CH_3)_3$], 126'2, 127'95, 128'2, 128'5 (ArCH, *C*HCO), 140'4 (ArC), 148'4 (*CH*CCN), 148'5 (NCO_2), 168'45 (NC*C*O_2), 169'0 (CON); *m/z* (DIP) 286 (M^+-73, <2%), 156 (11), 155 (100), 91 (55), 57 (71), 41 (18).

II.4.7. Obtención del derivado 46e a partir de *N*-(difenilmetilen)glicinato de etilo (52a).[72] A una disolución de *N*-(difenilmetilen)glicinato de etilo (**52a**) (10'0 g, 37'4 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (5'08 g, 45'4 mmol) en THF anhidro (50 ml) a

[100] Véase referencia 59 en página 61.

25ºC se agitó 20 min. y se añadió una disolución de 1-yodo-2-feniletano (11'17 g, 48'2 mmol) en THF anhidro (50 ml). La mezcla se agitó 45 min. a 25ºC. Se adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). Una disolución del crudo obtenido (3'48 g, 9'38 mmol) y propiolato de etilo (2'02 g, 20'6 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se añadió lentamente a un disolución de etóxido de sodio (1'92 g, 28'2 mmol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (0'32g, 0'993 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó una noche a 0ºC. El sólido se filtró y el filtrado fue evaporado a presión reducida (15 Torr). Para dar lugar al mezcla de cetoiminas ***E*-53**[101] y ***Z*-53**.[73] El residuo resultante se disolvió en Et_2O, la solución etérea se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción se disolvió en Et_2O (75 ml) y se añadió HCl 1N (75 ml, 75'0 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 2 d. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et_2O. La combinación de fases etéreas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El residuo fue digerido con hexano para eliminar la benzofenona y el crudo resultante se sometió a las condiciones del apartado 1.4.4 para obtener tras purificación en columna de cromatografía el compuesto **46e** cuyos datos espectróspicos se detallan en el apartado 1.4.6 con un 15% de rendimiento global.

II.4.8. Síntesis de 2-ciano-2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-1-pirrolcarboxilato de etilo (54). Una disolución de *N*-(difenilmetilen)aminoacetonitrilo (**52b**) (0'44 g, 2 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0'27 g, 2'4 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 25ºC se agitó 20 min. y se añadió una disolución de yoduro de metilo (0'38 ml, 2'6 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó 45 min. a 25ºC. Se adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr) para obtener un aceite espeso. Una disolución de dicho aceite (2'64 g, 1'1 mmol) se añadió a una disolución a -78ºC de LDA (1'2 mmol, previamente

[101] Véase referencia 59 en página 61.

preparada). La mezcla se agitó 30 min. a -78ºC y se le añadió una disolución de *cis*-bromoacrilato de etilo (1mmol) en THF (2 ml). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió agua, se extrajo con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción se disolvió en Et_2O (75 ml) y se añadió HCl 1N (75 ml, 75'0 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 12 h a 25ºC. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et_2O. La combinación de fases etéreas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El residuo fue digerido con hexano para eliminar la benzofenona y purificado en columna de cromatografía. El producto desprotegido resultante se sometió a las condiciones del apartado 1.4.4 para obtener 0'18 g del compuesto **54** con un 43% de rendimiento global: R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3177 (CN), 3075, 3019, 1611 (HC=CH), 1777, 1698 (C=O); δ_H 1'62 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'92 (s, 3H, CH_3C), 6'29, 7'14 (2d, *J*=5'6, 2H, CH=CH); δ_C 24'0 (*C*H_3C), 27'95 [$(CH_3)_3$], 58'5 (*C*CH), 85'4 [*C*$(CH_3)_3$], 115'5 (CN), 127'4 (*C*HCO), 147'4 (*C*HC), 166'6 (NC*C*O_2); *m/z* (DIP) 207 (M^+-15, 1%), 149 (17), 57 (100), 56 (15), 43 (20), 41 (31).

II.4.9. Adición Michael de carbonucleófilos a los compuestos 46. Síntesis de los derivados de piroglutamato de etilo 2,3-alquilados (55). Procedimiento general.

A) Adición de organocupratos: Sobre una suspensión del CuI (0'31 g, 1'6 mmol.) en éter anhidro (5 ml) a -30ºC se adicionó el correspondiente organolítico u organomagnesiano (3'2 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min. a dicha temperatura. Se bajó la temperatura hasta -78ºC y se adicionó una disolución en THF anhidro (3 ml) del compuesto **46** (0'32 mmol) junto con Me_3SiCl (0'08 ml, 0'64 mmol), gota a gota. La reacción se mantuvo a -78ºC durante 1 h, después de la cual se dejó subir la temperatura hasta -30ºC. Se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl a dicha temperatura. Se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó varias veces con disolución saturada de NH_4Cl, hasta la desaparición del color azul de la fase acuosa.

B) Adición de dimetilmalonato de sodio: A una suspensión del NaH (0'052 g, 1'3 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0ºC se le añadió malonato de metilo (0'2 ml, 1'3 mmol). La mezcla se agitó 30 min, después de los cuales se adicionó una disolución del compuesto **46** (0'26 mmol) y Me_3SiCl (0'07 ml, 0'52 mmol) en THF anhidro (2 ml). La mezcla se agitó 12 h. a 25ºC. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl, y se extrajo con AcOEt.

La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción se purificó por columna en cromatografía, obteniéndose los derivados **55** con los rendimientos de la Tabla 5.

2-Bencil-3-metil-5-oxo-1,2-pirrolidinocarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55da): R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 76-79ºC (CH_2Cl_2/hexano); ν(film) 3086, 3063, 3020, 1605 (HC=CH), 1786, 1736, 1720 (C=O); δ_H 1'03 (d, *J*=6'7, 3H, CH_3C), 1'31 (t, *J*=7'1, 3H, CH_2CH_3), 1'59 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'14 (dd, *J*=9'6, 3'2, 2H, CH_2CH), 2'34 (m, 1H, CHAr), 3'20, 3'70 (2d, *J*=14'8, 2H, CH_2Ar), 4'27 (q, *J*=7'1, 2H, CH_2O), 7'08, 7'25 (2m, 5H, ArCH); δ_C 14'2, 14'6 (2xCH_3), 27'9 [$(CH_3)_3$], 36'6 (CH_2CH), 37'2 (CH), 38'05 (CH_2Ar), 61'5 (CH_2O), 72'2 (CN), 83'75 [$(CH_3)_3$], 127'1, 128'5, 130'6 (ArCH), 135'1 (ArC), 149'9 (NCO_2), 171'1 ($NCCO_2$), 173'8 (CON); *m/z* (DIP) 361 (M^+, <1%), 305 (10), 188 (49), 170 (100), 91 (33), 57 (34), 41 (14); Análisis elemental, calculado para $C_{20}H_{27}NO_5$: C, 66'46; H, 7'53; N, 3'88. Encontrado: C, 66'75; H, 7'49; N, 3'56.

2-Fenetil-3-metil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55ea): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (film) 3086, 3063, 1604 (HC=CH), 1790, 1755, 1719 (C=O); δ_H 1'04 (d, 3H, *J* =6'1, CH_3CH), 1'27 (t, 3H, *J* =7'0, CH_3CH_2O), 1'51 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'12, 2'49 (2m, 7H, $CH_2CHCCH_2CH_2Ar$), 4'20 (q, 2H, *J* =7'0, CH_2O), 7'23 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'3, 14'6 (2xCH_3), 27'9 [$(CH_3)_3$], 29'7 (CH_2CO), 32'1 ($CHCH_3$), 34'2 (CH_2CH), 38'3 (CH_2Ar), 61'4 (CH_2O), 71'5 (CN), 83'6 [$C(CH_3)_3$], 126'1, 128'2, 128'5 (ArCH), 140'8 (ArC), 149'5 (NCO_2), 171'2 ($NCCO_2$), 174'0 (CON); *m/z* (DIP) 319 (M^+-56, <2%), 202 (72), 171 (46), 155 (12), 125(39), 105 (29), 92 (10), 91 (100), 57 (93), 43 (12), 42 (10), 41 (35); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{21}NO_3$: 275'1521. Encontrado: 275'1523.

2-Bencil-3-butil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55db): R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3087, 3063, 1604 (HC=CH), 1790, 1743, 1717 (C=O); δ_H 0'90 (t, 3H, *J*=7'0, $CH_3CH_2CH_2$), 1'00, 1'28 (2m, 9H, $CH_2CH_2CH_2$, CH_3CH_2O), 1'58 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'20 (m, 3H, CH_2CH), 3'19, 3'70 (2d, *J*=14'7, 2H, CH_2Ar), 4'20 (m, 2H, CH_2O), 7'06, 7'10 (2m, 5H, ArCH); δ_C 13'8, 14'2 (2xCH_3), 22'5, 29'3, 30'0, 36'4, 37'2 ($CH_2CH_2CH_2CHCH_2$, CH_2Ar), 27'9 [$(CH_3)_3$], 35'6 (CH), 61'5 (CH_2O), 71'7 (CN), 83'7 [$C(CH_3)_3$], 127'0, 128'5, 130'7 (ArCH), 135'2 (ArC), 150'0 (NCO_2), 171'3 ($NCCO_2$), 173'8 (CON); *m/z* (DIP) 348 (M^+-55, 1%), 303 (11), 230 (63), 212 (100), 138 (15), 91 (42), 57 (60), 41 (21).

3-Butil-2-(2-feniletil)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55eb): R_f 0'61 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 89-92ºC (hexano/acetato de etilo); ν(film) 3062, 3027, 1603 (HC=CH), 1791, 1743, 1720 (C=O); δ_H 0'90 (t, 3H, *J*=6'7, C*H*$_3$CH$_2$CH$_2$), 1'00, 1'28 (2m, 9H, CH$_2$*C*H$_2$*C*H$_2$, C*H*$_3$CH$_2$O), 1'51 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'40 (m, 7H, CH$_2$CHCCH$_2$CH$_2$Ar), 4'21 (m, 2H, CH$_2$O), 7'24 (m, 5H, ArCH); δ_C 13'8 (*C*H$_3$CH$_2$CH$_2$), 14'2 (*C*H$_3$CH$_2$O), 22'5, 29'7, 29'75, 30'1, 34'3 (*C*H$_2$*C*H$_2$*C*H$_2$CH*C*H$_2$, *C*H$_2$CH$_2$Ar) 27'8 [(CH$_3$)$_3$], 36'5 (CH$_2$Ar), 37'3 (CH), 61'4 (CH$_2$O), 71'2 (CN), 83'6 [*C*(CH$_3$)$_3$], 126'1, 128'2, 128'5 (ArCH), 140'9 (ArC), 149'5 (NCO$_2$), 171'4 (NC*C*O$_2$), 174'0 (CON); *m/z* (DIP) 402 (M$^+$-15, <1%), 245 (18), 244 (100), 213 (21), 167 (12), 91 (45), 57 (26), 41 (10); HRMS *M*$^+$ Calculado para $C_{19}H_{27}NO_3$: 317'1991. Encontrado: 317'1995.

2-Bencil-3-fenil-5-oxo-1,2-pirrolidinocarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55dc): R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3068, 3030, 3002, 1604 (HC=CH), 1791, 1748, 1717 (C=O); δ_H 0'99 (t, *J*=7'1, 3H, CH$_2$C*H*$_3$), 1'58 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'11, 2'72 (2dd, *J*=17'7, 9'3 y 17'7, 7'5, 2H, CH$_2$CON), 3'34 (d, *J*=15'0, 1H, HC*H*Ar), 3'52 (t, *J*=9'0; 1H, CHAr), 3'73 (m con d a 3'79, *J*=15'0, 3H, C*H*$_2$CH$_3$, HC*H*Ar), 7'30 (m, 10H, ArCH); δ_C 13'2 (CH$_2$*C*H$_3$), 27'6 [(CH$_3$)$_3$], 36'65 (CH$_2$CO), 38'5 (CHAr), 42'0 (CH$_2$Ar), 61'1 (CH$_2$O), 73'6 (CN), 83'6 (CO), 127'0, 127'6, 128'0, 128'5, 130'3, 134'7 (ArCH), 134'7, 136'7 (ArC), 149'4 (NCO$_2$), 169'9 (NC*C*O$_2$), 173'1 (CON); *m/z* (DIP) 350 (M$^+$-73, 1%), 250 (15), 232 (59), 104 (25), 103 (10), 91 (45), 57 (100), 41 (26); HRMS *M*$^+$ Calculado para $C_{20}H_{21}NO_3$: 323'1521. Encontrado: 323'1518.

3-Alil-2-bencil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55dd): R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 78-81ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3064, 3028, 1605 (HC=CH), 1790, 1759, 1718 (C=O); δ_H 1'32 (t, *J*=7,0, 3H, CH$_3$), 1'59 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 1'70 (m, 1H, CH), 2'21 (m, 4H, C*H*$_2$CH, C*H*$_2$CH=CH), 3'23, 3'72 (2d, *J*=14'7, 2H, CH$_2$Ar), 4'27 (q, *J*=7'0, 2H, CH$_2$O), 5'09 (m, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'66 (m, 1H, C*H*CH$_2$), 7'07, 7'26 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'2 (CH$_3$), 14'25 (*C*H$_3$CH$_2$O), 28'0 [(CH$_3$)$_3$], 34'3 (*C*H$_2$C), 35'5 (CH), 36'2 (CH$_2$CO), 37'6 (CH$_2$Ar), 61'7 (CH$_2$O), 71'5 (CN), 83'9 [*C*(CH$_3$)$_3$], 117'6 (*C*H$_2$=CH), 127'2, 128'6, 130'8 (ArCH), 134'5 (CH$_2$=*C*H), 135'1 (ArC), 150'0 (NCO$_2$), 171'2 (NC*C*O$_2$), 173'5 (CON); *m/z* (DIP) 346 (M$^+$-41, <1%), 287 (10), 246 (59), 214 (33), 196 (71), 172 (11),

122 (21), 91 (55), 57 (100), 43 (13), 41 (37); Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{29}NO_5$: C, 66'20; H, 7'54; N, 3'61. Encontrado: C, 66'12; H, 7'77; N, 3'05.

2-Fenetil-3-propil-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55ee): R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (film) 3063, 3028, 1603 (HC=CH), 1790, 1766, 1748 (C=O); δ_H 0'92 (t, 3H, *J* =7'1Hz, C*H*$_3$CH$_2$CH$_2$), 1'02 (m, 2H, CH$_3$C*H*$_2$CH$_2$), 1'27 (t, 3H, *J* =7'1, C*H*$_3$CH$_2$O), 1'39 (m, 2H, CH$_3$CH$_2$C*H*$_2$), 1'52 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'15, 2'49 (2m, 7H, CH$_2$CHCCH$_2$CH$_2$Ar), 4'20 (m, 2H, CH$_2$O), 7'19, 7'30 (2m, 5H, ArCH); δ_C 13'9, 14'2 (2xCH$_3$), 21'2 (CH$_2$*C*H$_2$CH$_3$), 27'9 [(CH$_3$)$_3$], 29'7 (*C*H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32'1 (*C*H$_2$CH$_2$Ar), 34'3 (*C*H$_2$CH), 36'8 (CH$_2$Ar), 37'1 (CH), 61'4 (CH$_2$O), 71'1 (CN), 83'6 [*C*(CH$_3$)$_3$], 126'1, 128'2, 128'5 (ArCH), 140'8 (ArC), 149'4 (NCO$_2$), 171'4 (NC*C*O$_2$), 174'1 (CON); *m/z* (DIP) 330 (M^+-73, <1%), 230 (37), 199 (16), 153 (16), 91 (67), 57 (100), 55 (10), 41 (44); HRMS M^+ Calculado para $C_{18}H_{25}NO_3$: 303'1834. Encontrado: 303'1830.

2-Bencil-3-di(metiloxicarbonil)metil-5-oxo-1,2-pirrolidinocarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55df): R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν(film) 3087, 3063, 3031, 1604 (HC=CH), 1792, 1752, 1739 (C=O); δ_H 1'34 (t, *J*=7'1, 3H, CH$_2$C*H*$_3$), 1'57 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'12, 2'36 (2d, *J*=17'7, 9'4, 2H, CH$_2$CON), 3'23 (q, *J*=9'4, 1H, C*H*CH$_2$), 3'27, 3'68 (2d, *J*= 13'9, 2H, CH$_2$Ar), 3'49 (d, *J*=9'2, 1H, C*H*(CO$_2$Me)$_2$], 3'70, 3'79 (2s, 6H, 2xCH$_3$O), 4'23 (q, *J*=7'1, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 7'26 (m, 5H, ArCH); δ_C 14'0 (CH$_2$*C*H$_3$), 28'0 [(CH$_3$)$_3$], 34'5 (*C*H$_2$CO), 34'7 (*C*HCH$_2$), 38'0 (CH$_2$Ar), 53'0 (2xCH$_3$O), 53'05 [CH(*C*O$_2$Me)$_2$], 62,1 (CH$_2$O), 70'8 (CN), 84'2 [*C*(CH$_3$)$_3$], 127'3, 128'7, 130'9 (ArCH), 134'7 (ArC), 149'6 (NCO$_2$), 167'6, 170'7, 171'8 [CH(*C*O$_2$Et)$_2$, NC*C*O$_2$], 171.8 (CON); *m/z* (DIP) 426 (M^+-57, <1%), 377 (20), 305 (11), 304 (69), 287 (13), 286 (100), 254 (26), 240 (12), 226 (49), 222 (41), 212 (17), 194 (10), 172 (12), 154 (11), 91 (35), 57 (47), 41 (18).

3-Di(metiloxicarbonil)metil-2-fenetil-5-oxo-1,2-pirrolidinocarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-etilo (55ef): R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 1/1);ν (film) 3086, 3062, 3026, 1604 (HC=CH), 1792, 1755, 1739, 1732 (C=O); δ_H 1'28 (m, 9H, 3x CH$_2$C*H*$_3$), 1'52 [s, 9H, (CH$_3$)$_3$], 2'26, 2'39, 2'61, 2'73 (4m, 7H, CH$_2$CH$_2$CCHCH$_2$), 3'33 [m, 1H, CH(CO$_2$Et)$_2$], 4'21 (m, 6H, 3xC*H*$_2$CH$_3$), 7'22 (m, 5H, ArCH); δ_C 13'9, 14'0, 14'05 (CH$_3$), 27'9 [(CH$_3$)$_3$], 29'7 (CH$_2$Ar), 34'3 (*C*H$_2$CH), 34'6 (C*C*H$_2$), 35'2 (CH$_2$*C*HCH), 53'0 [*C*H(CO$_2$Et)$_2$], 62'0, 62'2 (2x*C*H$_2$CH$_3$), 70'9 (CN), 84'1 [*C*(CH$_3$)$_3$], 126'1,

128'45, 128'5 (ArCH), 140'8 (ArC), 149'2 (NCO_2), 166'2, 167'9, 170'8 [2xCH(CO_2Et)$_2$, NCCO_2], 172'2 (CON); *m/z* (DIP) 519 (M^++1, 6%), 347 (100), 315 (54), 272 (14), 160 (21), 156 (18), 155 (40), 91 (74), 57 (56), 41 (15). HRMS M^+ Calculado para $C_{20}H_{25}NO_7$: 391'1631. Encontrado: 391'1627.

II.4.10. Síntesis de 2-ciano-2,3-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-1-pirrolcarboxilato de etilo (56). El compuesto **56** fue obtenido por el procedimiento anteriormente descrito para la obtención de los compuestos **55**. Después de la extracción se obtuvo una mezcla de los productos **56** y **57**. Dicha mezcla se sometió al proceso de protección descrito en el apartado 1.4.4 para dar 0'064 g del compuesto **56** con un 60% de rendimiento: R_f 0'22 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 101-104ºC (hexano/acetato de etilo); ν (film) 1771, 1728 (C=O); δ_H 1'35 (d, 3H, *J*=6'1Hz, CH_3CH), 1'59 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'82 (s, 3H, CH_3C), 2'27 (m y dd, 2H, *J*=16'5, 11'0, C*H*Me y H_{cis}CH), 2'65 (dd, 1H, *J*=16'5, 6'8, H_{trans}CH); δ_C 15'0 (CH_3CH), 24'4 (CH_3C), 27'9, 28'2 [$(CH_3)_3$], 37'6 (CH), 38'0 (CH_2), 85'1 [$C(CH_3)_3$], 117'4 (CN), 148'4 (NCO_2), 171'5 (NCO); *m/z* (DIP) 239 (M^++1,<1%), 183 (28), 165 (35), 139 (25), 122 (10), 94 (12), 57 (100), 56 (11), 43 (16), 42 (18), 41 (32); Análisis elemental, calculado para $C_{12}H_{18}N_2O_3$: C, 60'49; H, 7'61; N, 11'76. Encontrado: C, 60'92; H, 7'70; N, 10'82.

II.4.11. Obtención de los derivados alquilados en la posición 2- y 2,3- del ácido glutámico. Una disolución del compuesto **48e** ó **55eb** (1 mmol) se sometió a reflujo de NaOH (2N) durante 14 h en tubo de presión. La mezcla de reacción se lavó con éter, acidificó con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida (15 Torr). Al residuo resultante se le adicionó una disolución saturada de HCl (g) en AcOEt y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se adicionó MeOH y óxido de propileno y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este proceso se obtuvieron los correspondientes aminoácidos libres **58** y **59** con un 34 y 41% de rendimiento, cuyos datos espectroscópicos se detallan a continuación:

Ácido 2-amino-2-fenetilpentanodióico (58): p.f. 164-166ºC (H_2O); ν(KBr) 3399-2544 (NH, OH), 3028, 1601 (HC=CH), 1713 (C=O); δ_H (D_2O) 1'51, 1'75, 1'95, 2'23, 2'41 (5m, 8H, 2xCH_2), 7'06 (m, 5H, ArCH); δ_C (D_2O/CD_3OD) 33'5, 35'9, 39'8, 45'2 (CH_2), 69'1 (C), 129'2, 131'6, 131'65, 131'9, 145'9 (ArCH, ArC), 186'2, 186'4

(CO); *m/z* (DIP) 233 (M^+-18, <2%), 188 (39), 128 (10), 92 (10), 91 (100), 65 (10), 41 (11).

Ácido 2-amino-3-butil-2-fenetilpentanodióico (59): p.f. 230-234ºC (MeOH); ν(KBr) 3219-2366 (NH_3^+, CO_2^-), 3065, 3028, 1602 (HC=CH), 1730, 1652 (C=O); δ_H (D_2O) 0’76 (m, 3H, CH_3), 1’09 (5m, 4H, $CH_2CH_2CH_3$), 1’21, 1’47, 1’84, 2’10, 2’51 (5m, 9H, 4xCH_2, CH), 7’26 (m, 5H, ArCH); δ_C (D_2O/CD_3OD) 14’3 (CH_3), 22’3, 30’5, 31’0, 31’6, 36’8, 41’1 (CH_2), 44’1 (CH), 73’4 (C), 127,1, 129’4, 129’7, 143’3 (ArCH, ArC), 179’1, 181’4 (CO); *m/z* (DIP) 245 (M^+-62, 11%), 244 (56), 184 (10), 91 (100), 57 (11), 55 (19), 42 (15), 41 (18). Análisis elemental, calculado para $C_{17}H_{25}NO_4$: C, 66’43, H, 8’20; N, 4’56. Encontrado: C, 66’30; H, 8’41, N, 4’27.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III. CAPÍTULO II

Síntesis enantioselectiva de α-aminoácidos mediante el uso de derivados imínicos de glicina y (-) ó (+)-4-fenil-1,5-dimetilimi-dazolidin-2-ona

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.1. Antecedentes Bibliográficos

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.1. ANTECEDENTES I

Como ya vió en la *Introducción General* de esta memoria, la importancia de los α-aminoácidos radica en su extensa actividad biológica. Sin embargo, la actividad biológica de los α-aminoácidos, no es eficaz cuando se encuentran en forma de racemato en la mayoría de los casos, sino que esta actividad es debida a una única forma enantiomérica.[102] Como consecuencia de esto, en los últimos quince años han aparecido en la literatura, un gran número de aproximaciones a su síntesis, así como diversas revisiones sobre métodos sintéticos para la obtención de α-aminoácidos mono[103] y dialquilados[104] enantioméricamente enriquecidos. A continuación, se verán las estrategias generales en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos y más adelante, la utilidad del empleo de sistemas imínicos en la obtención de α-aminoácidos.

III.1.1. Estrategias generales en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos

El gran número de estrategias sintéticas diferentes existentes para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos[105] hace difícil su clasificación. Excluyendo la resolución clásica de mezclas racémicas de α-aminoácidos, los métodos de síntesis asimétrica de α-aminoácidos

---

[102] Brown, J. M.; Davies, S. G. *Nature*, **1989**, *342*, 631.

[103] a) Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetris Synthesis: Construction of Chiral Molecules using Amino Acids*; John Wiley & Sons: New York. 1987. b) *α-Amino Acid Synthesis*, O´Donnell, M. J., Ed. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253. c) Jurczak, J.; Golebiowsky, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. d) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford. 1989. e) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. f) Williams, R. M. *Aldrichim. Acta* **1992**, *24*, 11. g) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889. h) Duthaler, R. O. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1539. i) Williams, R. M. En *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed. Jai press: Greenwich. 1995, Vol. 1, p. 45.

[104] a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2709. b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.

[105] *Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumman, E., Eds. Thieme Verlag: Stuttgart. 1996

podrían dividirse en: métodos de resolución cinética de mezclas racémicas, métodos de introducción enantioselectiva del hidrógeno en posición α y métodos de formación enantioselectiva de enlaces C-N y de enlaces C-C. A continuación se trata de forma resumida estas estrategias, haciendo mención a los ejemplos más significativos.

III.1.1.1. Resolución cinética d

A diferencia de los métodos clásicos de resolución de mezclas racémicas de α-aminoácidos por recristalización o separación cromatográfica de diastereoisómeros[106] y al contrario de la separación directa por cristalización preferencial, cromatografía usando fases estacionarias preferenciales o transporte enantioselectivo a través de membranas, la resolución cinética implica la transformación química de un racemato a través de un ligando o catalizador quiral, generándose un producto cuya pureza óptica dependerá de las diferentes velocidades de reacción de los dos enantiómeros con el reactivo quiral citado. En el caso ideal, la reacción se detiene al alcanzar el 50% de conversión. Si es posible la racemización concomitante del material de partida, puede lograrse la transformación completa en un único enantiómero, método que se denomina resolución cinética dinámica.[107]

La resolución cinética de mezclas racémicas puede ser llevada a cabo con compuestos enantioméricamente puros o bien con enzimas hidrolíticas.[108] Estas últimas están especialmente bien dotadas para la resolución de mezclas racémicas de derivados de aminoácidos, lo que hace que estos métodos sean ampliamente usados en la industria.[109] Una

---

[106] Bayley, C. R.; Vaidya, N. A. en *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Aplications of Optically Active Compounds*; Collins, A. N., Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds. John Wiley & Sons: Chichester. 1992, p. 69.

[107] a) Kubo, A.; Kubota, H.; Takahashi, M.; Numani, K.-I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5830. b) Caddick, S.; Jenkins, K.; Treweeke, N.; Candeias, S. X.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2203. c) Ben, R. N., Durst, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700.

[108] Véase referencia 2h en página 95.

[109] Stirling, D. I. En *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Aplications of Optically Active Compounds*; Collins, A. N., Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds. John Wiley & Sons: Chichester. 1992, p. 209.

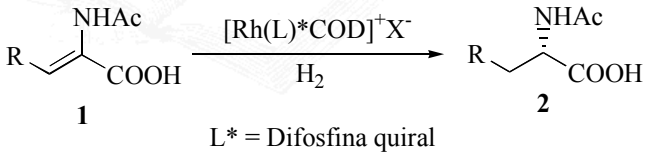
gran desventaja de estos métodos enzimáticos es, sin embargo, su escasa tolerancia a sustratos diferentes.

III.1.1.2. ***Introducción enantio***

La introducción enantioselectiva de un átomo de hidrógeno en la posición α al grupo carbonilo podría realizarse siguiendo dos estrategias bien diferenciadas como son la hidrogenación asimétrica de α,β-dideshidroaminoácidos y la protonación enantioselectiva de enolatos.

III.1.1.2.1. *Hidrogenación asimé*

La hidrogenación asimétrica de α,β-dideshidroaminoácidos (**1**)[110] puede llevarse a cabo usando un catalizador quiral externo o por hidrogenación diastereoselectiva del sistema apropiado. Así, la hidrogenación enantioselectiva de α,β-dideshidroaminoácidos se lleva a cabo empleando catalizadores de Wilkinson modificados, que contienen fosfinas quirales (Esquema 1). Este es uno de los métodos más eficientes para la preparación de aminoácidos ópticamente activos y por ello ha sido empleado a nivel industrial, por ejemplo en la síntesis de la L-DOPA.[111]



1 **2**

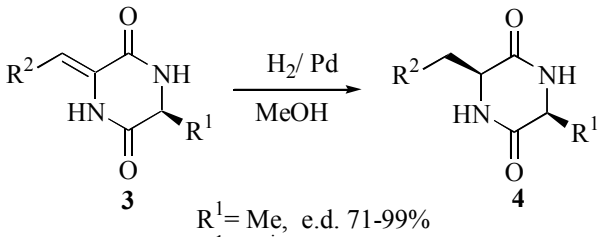
L* = Difosfina quiral
COD = 1,5-Ciclooctadieno
X = ClO_4, BF_4, PF_6, CF_3SO_3

Esquema 1

[110] Para revisiones, véase: a) Schmidt, U.; Liebernecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159. b) Shin, C.-G.; Takahashi, N.; Yonezawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2020.

[111] a) Véanse referencias 2d y 2h en página 95. b) Scott, J. W. En *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Eds. John Wiley & Sons: New York. 1989, Vol 19, p. 209. c) Kagan, H. B.; Sasaki, M. *Optically Active Phosphines: Preparation, Uses and Chiraloptical Properties in the Chemistry of Organophosporous Compounds*; Hartley, F. R., Ed.; John Wiley & Sons: New York. 1990, Vol. 1 , p. 52. d) Markó, L.; Ungvári, F. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 432, 1. e) Li, W.; Zhang, L.; Xiao, D.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6701.

La hidrogenación diastereoselectiva de α,β-dideshidroaminoácidos que poseen un auxiliar quiral o un centro estereogénico en la cadena lateral es una variante de este método. Recientemente, se han preparado, a partir de las dicetopiperazinas **3**, los derivados hidrogenados **4** por hidrogenación en presencia de paladio(0), que tras hidrólisis conducen a los correspondientes α–aminoácidos con buenos excesos enantioméricos (Esquema 2).[112]



R^1= Me, e.d. 71-99%
R^1= Pr^i, e.d. 91-100%

Esquema 2

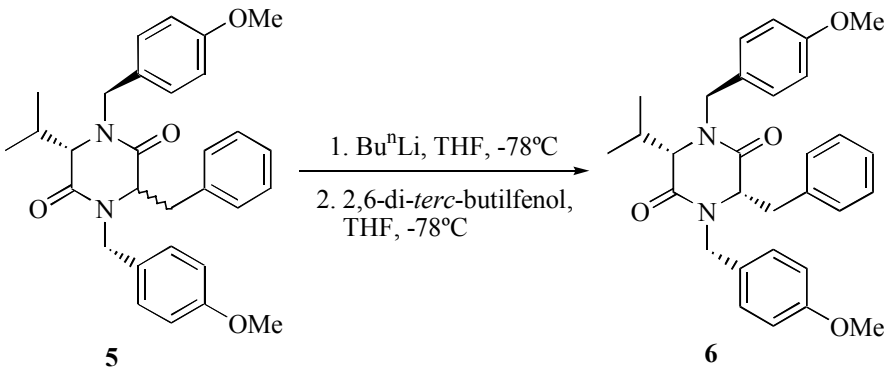
III.1.1.2.2. *Protonación asimétrica*

La desimetrización de enolatos por protonación con ácidos quirales es un método muy efectivo para la obtención de un gran número de compuestos con un alto grado de enantioselectividad.[113] La protonación asimétrica de enolatos también puede llevarse a cabo por protonación de enolatos quirales usando como fuente de protones, ácidos impedidos. Así, este método ha sido utilizado recientemente para la desimetrización de dicetopiperazinas del tipo **5** mediante desprotonación con *n*-butil-litio a –78ºC y posterior protonación usando 2,6-di-*terc*-butilfenol como fuente de protones obteniéndose tras varios pasos de hidrólisis, el α-aminoácido fenilalanina con un 93% de exceso enantiomérico (Esquema 3).[114]

[112] a) Kanmera, T.; Lee, S.; Aoyagi, H.; Izuma, N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4483. b) Nakajima, S.; Nishiyama, K.; Oba, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1875.

[113] Ouerfelli, O.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Nakanishi, K.; Ohfune, Y. *Synlett* **1993**, 409.

[114] Bull, S. D.; Davies, S. G.; Epstein, S. W.; Ouzman, J. V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2795.



5 **6**

e.e. 93%

Esquema 3

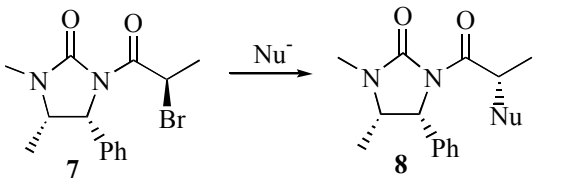
III.1.1.3. *Formación enantiose*

La formación enantioselectiva de enlaces C-N se ha llevado a cabo mediante dos métodos diferentes como son la aminación nucleofílica y la aminación electrofílica de derivados de ácido quirales.

III.1.1.3.1. *Aminación nucleofílic*

La obtención de α-aminoácidos por introducción del grupo amino en la posición α al carbonilo, se realiza generalmente por desplazamiento del tipo S_N2 con agentes aminantes. Recientemente se ha utilizado este método para la obtención de α-aminoácidos a partir del derivado bromado de (4*R*,5*S*)-4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (**7**) usando como nucleófilos azida de sodio, bencilamina o pirrolidina, obteniéndose excesos diastereoméricos de hasta un 98% en el caso de usar pirrolidina como agente nucleófilo (Esquema 4).[115]

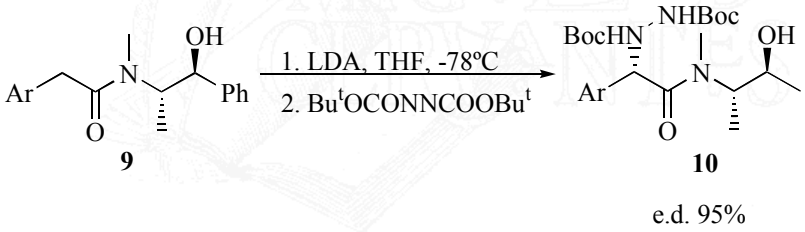
[115] Véase referencia 6b en página 96.



Esquema 4

III.1.1.3.2. *Aminación electrofílic*

Uno de los métodos más directos para la obtención de α-aminoácidos consiste en la aminación de enolatos con reactivos electrófilos, como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. Dicho reactivo ha sido usado recientemente con éxito para la síntesis de arilglicinas usando derivados de *pseudo*-efedrina como auxiliar quiral,[116] obteniéndose los correspondientes derivados aminados **10** con excesos diastereoméricos de hasta un 95%.



Esquema 5

III.1.1.4. ***Formación enantiose***

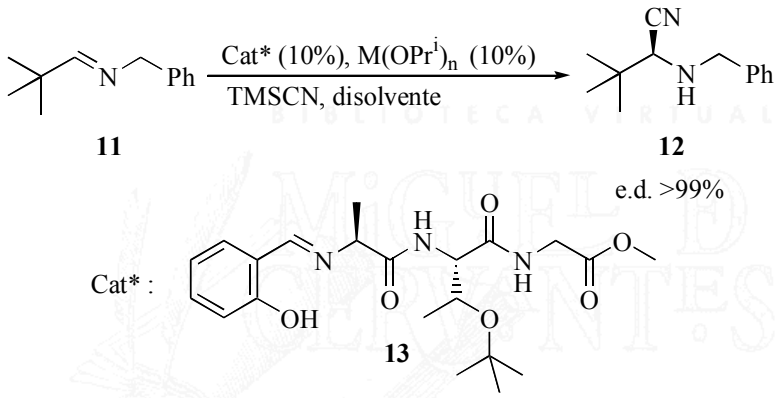
La formación enantioselectiva de enlaces C-C podría realizarse por medio de cuatro métodos diferentes como son la síntesis asimétrica de Strecker, condensación de Ugi, la alquilación nucleofílica y la alquilación electrofílica de derivados quirales.

III.1.1.4.1. *Síntesis asimétrica de*

[116] a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Crespo, A.; Carrillo, L.; Anakabe, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7123.

La obtención de α-aminoácidos puede llevarse a cabo por adición de un sintón carboxilato a una base de Schiff, generada a su vez, a partir de un aldehído y una amina. El sintón carboxilato puede ser cianuro, para el caso de la síntesis de Strecker, o isocianato, para la condensación de Ugi. El control estereoquímico de esta reacción puede alcanzarse incorporando los centros estereogénicos en el aldehído, en la amina, en el nucleófilo, o bien usando un catalizador quiral.[117]

Esta metodología ha sido usada recientemente para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos por adición de cianuro promovida por sales de titanio sobre iminas, usando como catalizador quiral una base de Schiff derivada del tripéptido **13** (Esquema 6).[118]



Esquema 6

III.1.1.4.2. *Alquilación nucleofíli*

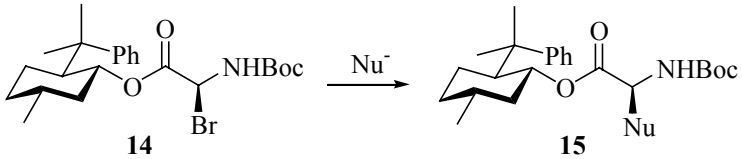
Los derivados quirales de glicina que poseen un grupo halógeno en posición α al carbonilo pueden actuar como equivalentes catiónicos de glicina, dando lugar por reacción con nucléofilos a α-aminoácidos. Un ejemplo representativo de este método se muestra en el Esquema 7. El derivado de (-)-8-fenilmentol (**14**) da lugar a diversos derivados α-alquilados por reacción con nucléofilos con excesos diastereoméricos de hasta el 98%.[119]

---

[117] Véanse referencias 2h y 3c en página 95.

[118] Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284.

[119] a) Ernest, P.; Meyer, J.; Stucki, C.; Scheneebeli, J.; Obrecht, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1265. b) Hamon, D. P. G.; Razzino, P.; Massy-Westropp, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 332. c) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A. *J.*



14 **15**

e.d. 98%

Esquema 7

III.1.1.4.3. *Alquilación electrofíl*

La alquilación electrofílica de enolatos quirales de glicina y otros aminoácidos constituye uno de los métodos más potentes y versátiles para la síntesis de α-aminoácidos monoalquilados y dialquilados. Prueba de ello es la gran cantidad de derivados cíclicos y acíclicos diseñados para la obtención de α-aminoácidos de manera diastereoselectiva, como se verá a continuación. La alquilación de estos sistemas requiere el uso de bases fuertes como *n*-butil-litio, diisopropilamiduro de litio (LDA), hexametildisilazanuro de litio (LHMDS), condiciones anhidras estrictas y por lo general, bajas temperaturas. Entre los derivados acíclicos utilizados para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos destacan la oxazolina **16**,[120] la oxazolidinona **17**,[121] el derivado de ciclohexanol **18**,[122] el derivado de feniletilamina **19**,[123] y el derivado de sultama **20**.[124] El derivado de *pseudo*-efedrina **21**[125] es uno de los ejemplos más recientes, siendo el sistema acíclico más eficiente en la síntesis de α-aminoácidos debido

Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 772. d) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5163. e) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A . *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6419.

[120] Marco, J. L.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3567.

[121] a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151. b) Lago, M. A.; Samann, J.; Elliot, J. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3493.

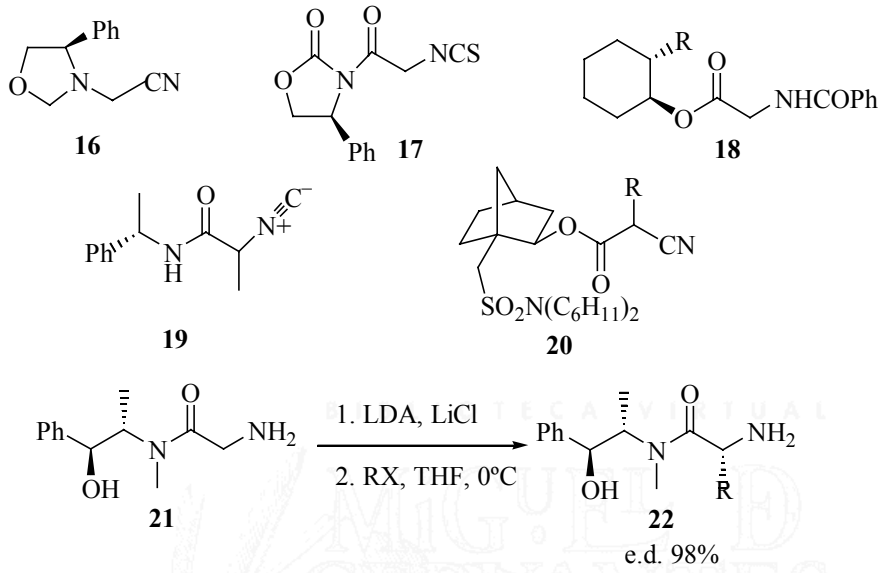
[122] McIntosh, J. M.; Peters, S. *Synthesis* **1989**, 635.

[123] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Gleason, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361.

[124] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Lapena, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 311.

[125] a) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488. b) Myers, A. G.; Gleason, J.; Yoon,; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656. c) Smith III, A. B.; Benowitz, A. B.; Favor, D. A.; Sprengeler, P. A.; Hirschmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3809. d) Myers, A. G.; Gleason, J. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 57.

que su fácil preparación,[126] conduce a un sistema cuya alquilación en condiciones anhidras y posterior hidrólisis en condiciones acuosas da lugar a los aminoácidos, tanto *R* como *S*, con excelentes rendimientos y excesos diastereoméricos (Esquema 8).



Esquema 8

El número de sistemas cíclicos derivados de glicina u otros α-aminoácidos, que se utilizan en síntesis asimétrica de α-aminoácidos es enorme. Su éxito es debido a que en general los excesos diastereoméricos obtenidos son superiores a los conseguidos con los sistemas acíclicos. De entre estos sistemas cíclicos cabe destacar el derivado cíclico de cuatro miembros β-lactama **23**,[127] de cinco miembros oxazolidinona o imidazolidinona **24**,[128] imidazolina **25**,[27] oxazolina **26**,[129] de seis miembros oxazinas **27**,[130] **28**,[131]oxazinona **29**[132] y el derivado bicíclico **30**.[133]

---

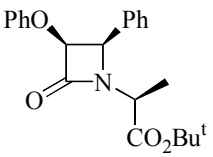
[126] a) Myers, A. G.; Yoon, T.; Gleason, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4555. b) Myers, A. G.; Scheneider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322.

[127] Ojima, I.; Chen, H.-J. C.; Qiu, X. *Tetrahedron* **1988**, *110*, 278.

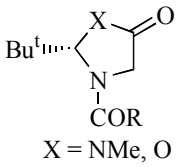
[128] Véase referencia 3a en página 95.

[129] Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-Coquoz, M; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194.

[130] a) Véase referencia 2f en página 95. b) Bender, D. M.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6690. c) Aoyagi, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **1998**, 1099.

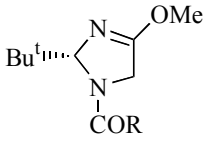


23

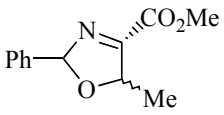


X = NMe, O

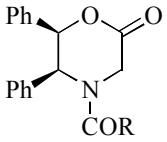
24



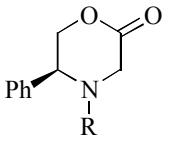
25



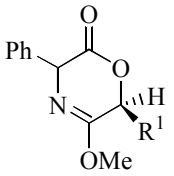
26



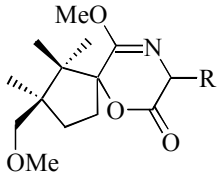
27



28



29



30

De todos ellos, la bislactima **31**[134] que es precisamente uno de los sistemas pióneros, es el más ampliamente utilizado. Esta bislactima se prepara por condensación de L-valina y glicina y posterior tratamiento con tetrafluoroborato de trietil o trimetiloxonio, aunque actualmente es comercialmente asequible. La alquilación del enolato del compuesto **31**, obtenido por tratamiento con bases fuertes como *n*-butil-litio, en condiciones anhidras estrictas y a –78ºC, se ha llevado a cabo utilizando un gran número de electrófilos como halogenuros de alquilo,[135] compuestos carbonílicos,[136] aceptores tipo Michael[137] y epóxidos,[138]

---

[131] Dellaria, J. F.; Santarsiero, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6079.

[132] Schöllkopf, U.; Hartwig, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1955.

[133] Achatz, Z. O.; Grandl, A.; Warner, K. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1967.

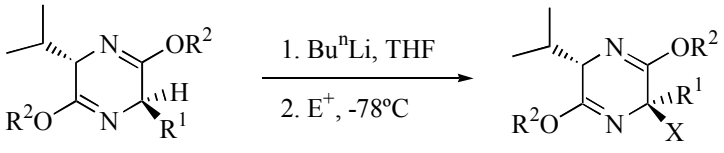
[134] a) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798. b) Ma, C.; He, X.; Liu, X.; Yu, S.; Zhao, S.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2917.

[135] a) Schöllkopf, U. *Pure and Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799. b) Schöllkopf, U.; Lonsky, R.; Lehr, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 4136. c) Holler, T. P.; Spaltenstein, A.; Turner, E.; Klevit, R. E.; Shapiro, B. M.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4421.

[136] a) Schöllkopf, U.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 977. b) Groth, U.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1983**, 673. c) Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Groth, U. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409. d) Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Grauert, M. *Synthesis* **1985**, 55. d) Grauert, M.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 817. e) Schöllkopf, U.; Bardenhagen, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 393. f) Schöllkopf, U.; Tiller, T.; Bardenhagen, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293.

[137] a) Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, U. *Synthesis* **1986**, 737. b) Schöllkopf, U.; Kuhnle, W.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 480. c) Pettig, D.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1988**, 173. a) Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Shulze,

obteniéndose los correspondientes compuestos de alquilación con buenos rendimientos y excelentes excesos diastereoméricos (Esquema 9). Además, han sido obtenidos los correspondientes α-aminoácidos heterocíclicos cuando se lleva a cabo la alquilación usando dihalogenuros de alquilo fuertemente activados.[139] El correspondiente sistema obtenido a partir de L-valina y L-alanina ha sido alquilado en las condiciones anteriormente citadas, lo que ha permitido la obtención de α-metil α-aminoácidos.[140]



31
R^1= H, Me
R^2= Me, Et

32
R^1= H, Me
R^2= Me, Et
e.d. 99%

Esquema 9

En la actualidad este reactivo **31** sigue teniendo numerosas aplicaciones en la síntesis de compuestos ópticamente activos.[141]

E.; Klinge, M.; Eggert, E.; Benecke, B.; Noltedeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1194.

138 Gull, R.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1985**, 1052.

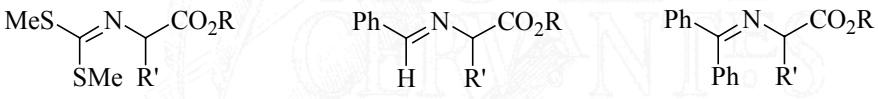
139 Mazón, A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1855.

140 a) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K.-U.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969 b) Groth, U. Schöllkopf, U.; Chiang, Y.-C. *Synthesis* **1982**, 864. c) Groth, U.; Chiang, Y.-C.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1757. d) Groth, U. Schöllkopf, U. *Synthesis* **1983**, 37. e) Schöllkopf, U.; Lonsky, R. *Synthesis* **1983**, 675. f) Schöllkopf, U.; Hinrichs, R.; Lonsky, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 143. g) Schöllkopf, U.; Schroder, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 87. h) Schöllkopf, U.; Westphalen, K.-O.; Schroder, J.; Horn, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781.

141 a) Phelan, J. C.; Skelton, N. J.; Braisted, A. C.; McDowell, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 455. b) Ojea, V.; Conde, S.; Ruíz, M.; Fernández, M. C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4311. c) Kremminger, P.; Undheim, K. . *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1183. d) Kobayashi, S.; Furuta, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10275. e) Bull, S. D.; Chernegu, A. N.; Davies, S. G.; Moss, W. O.; Parkin, R. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10379. f) Hammer, K.; Rømming, C.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10837. g) Ruíz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Synlett* **1999**, 204. h) Löhr, B.; Orlich, S.; Kunz, H. *Synlett* **1999**, 1139. i) Ohba, M.; Nishimura, Y.; Kato, M.; Fujii, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4999. j) Mazón, A.; Pedregal, C.; Prowse, W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7057. k) Ruíz, M.; Ruanova, T. M.; Ojea, V.;

III.1.2.Obtención de α-aminoácidos a partir de sistemas imínicos

Los derivados imínicos de α-aminoácidos son sustratos muy versátiles para la síntesis de α-aminoácidos ya que son fácilmente preparables e hidrolizables, en comparación a los sistemas vistos con anterioridad. En este tipo de sistemas, la presencia del grupo imínico, incrementa la acidez relativa de los hidrógenos en α al grupo carbonilo, debido en parte a la mayor estabilidad del enolato generado, ya que es capaz de conjugarse con el doble enlace imínico. Este hecho permite la desprotonación en condiciones muy suaves de reacción, haciendo que estos sistemas imínicos puedan utilizarse como equivalentes aniónicos en la síntesis de α-aminoácidos. Uno de los primeros derivados imínicos utilizados fue el derivado de azufre **33**.[142] Aunque han sido más extensamente utilizados los derivados de benzaldehído **33**[143] (pK_a ~19'5),[144] y el derivado de benzofenona **35**[145] (pK_a ~18'7).[43]



33 **34** **35**

R'= H, Me

El derivado imínico **34** ha permitido la obtención de α-aminoácidos disustituídos debido a su menor impedimento estérico

---

Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2021. l) Sano, S.; Ishii, T.; Migua, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3013. m) Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3107. n) Bailey, P. D.; Boa, A. N.; Baker, S. R.; Clayson, J.; Murray, E. J.; Rosair, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7557. o) Li, Y.-Q.; Sugase, K.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9097.

[142] a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1975**, *14*, 426. b) Hoppe, D.; Beckmann, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 2066.

[143] a) Stork, G.; Leong., A. Y. W.; Touzin, A. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491. b) Bey, P.; Vevert, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *29*, 1455.

[144] O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Bruder, W. A.; Jacbosen, W. N.; Knuth, K.; LeClef, B.; Polt, R. L.; Bordwell, F. G.; Mrozack, S. R.; Cripe, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8520.

[145] O'Donnell, M. J.; Boniece, J. M.; Earp, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *30*, 8037.

comparado con el derivado **35**. Sin embargo, este derivado **35** es mucho más estable, lo que ha permitido la síntesis de α-aminoácidos en condiciones de transferencia de fase,[43] o usando bases orgánicas fuertes como puede ser 2-*terc*-butilimino-2-dietilimino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazofosfina (BEMP),[146] o mediante alilación catalizada por paladio en condiciones neutras.[147]

Dentro de todas las posibilidades, las condiciones de catálisis por transferencia de fase líquido-líquido o sólido-líquido son particularmente atractivas para la síntesis de α-aminoácidos. Estas condiciones implican el uso de bases débiles como hidróxido de sodio o potasio,[148] o incluso carbonato de potasio,[149] en disolventes no polares tales como tolueno o diclorometano, en presencia de un agente de transferencia como, por ejemplo pueden ser sales de tetraalquilamonio. Los procesos de transferencia de fase[150] conllevan una serie de ventajas como son las condiciones suaves de reacción, el uso de reactivos baratos y seguros, el procedimiento sencillo y la posibilidad de reciclaje tanto de disolventes como del agente de transferencia, lo que hace que sea uno de los métodos más idóneos para la aplicación a procesos a gran escala.

Paralelamente al uso de sistemas imínicos para la obtención de α-aminoácidos de forma racémica, se han desarrollado diversos métodos que permiten la preparación de α-aminoácidos enriquecidos enantioméricamente a partir de sistemas imínicos.

Las estrategias que pueden seguirse para la síntesis de α-aminoácidos a partir de sistemas imínicos pueden dividirse en tres, dependiendo de si la inducción asimétrica es debida a un agente

---

[146] a) O'Donnell, M. J.; Zhou, C.; Scott, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6070. b) O'Donnell, M. J.; Lugar, C. W.; Pottorf, R. S.; Zhou, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *38*, 7163.

[147] a) Genêt, J.-P.; Juge, S.; Achi, S.; Mallart, S.; Ruiz-Montes, J.; Levif, G. *Tetrahedron* **1988** *44*, 5263. b) Mazón, A.; Nájera, C.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *42*, 7297.

[148] O'Donnell, M. J.; Wojciechowski, K.; Ghosez, L.; Navarro, M.; Sainte, F.; Antoine, J.-P. *Synthesis* **1984**, 3131.

[149] Halpern, M. E. *Phase Transfer Catalysis*; (ACS symposium series 659) American Chemical Society: Washington DC. 1997.

[150] Uno, H.; Baldwin, J. E.; Churcher, I.; Russel, A. T. *Synlett* **1997**, 390.

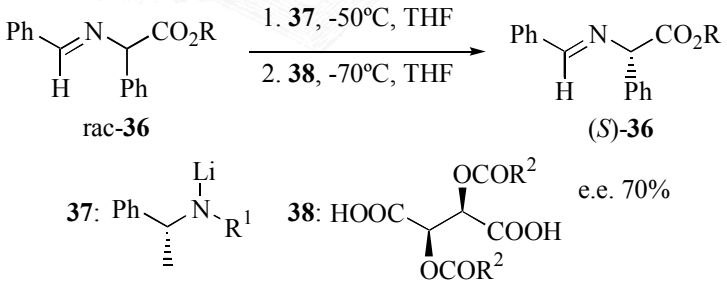
externo, o si los centros estereogénicos están contenidos dentro del propio sistema imínico o bien al caso que combina los dos anteriores.

III.1.2.1. ***Síntesis asimétrica de***

El agente quiral externo puede ser la base necesaria para la generación del enolato, también puede ser el electrófilo usado, o el agente de transferencia de fase o el catalizador de paladio(0).

III.1.2.1.1. *Uso de bases quirales*

Existen dos posibles estrategias para la síntesis asimétrica de α-aminoácidos, mediante el uso de bases quirales. Como se vio en apartados anteriores, un método para la obtención enantioselectiva de α-aminoácidos consiste en la desimetrización de α-aminoácidos por protonación con ácidos quirales. Dicho método puede ser mejorado si además, la base usada para la formación del enolato es también quiral. Así, partiendo del derivado imínico racémico **36** y usando el amiduro quiral **37** para la generación del enolato correspondiente se obtienen los correspondientes α-aminoácidos con excesos de hasta un 70%, cuando se usa como fuente de protones el ácido diaciltartárico **38**[151] (Esquema 10).

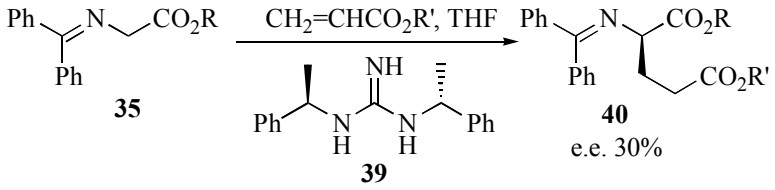


Esquema 10

Otra estrategia consiste en el uso de bases no aniónicas tales como tetrametilguanidina (TMG) que catalizan reacciones de adición tipo Michael en sistemas de tipo imínico.[152] Recientemente, se han usado

[151] Duhamel, L.; Plaquevent, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2521.
[152] Forsyth, A. C.; Paton, R. M.; Watt, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 993.

guanidinas quirales de tipo **39** para la adición Michael de sistemas imínicos derivados de α-aminoácidos a ésteres acrílicos, obteniéndose los correspondientes productos de adición con no muy buenos excesos enantioméricos[153] (Esquema 11).

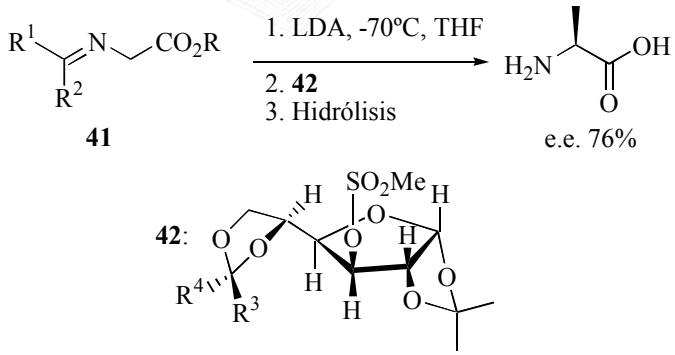


Esquema 11

III.1.2.1.2. *Uso de electrófilos qu*

En este tipo de reacciones, el enolato derivado del sistema imínico debe reaccionar con un electrófilo quiral que, para que los excesos enantioméricos obtenidos sean elevados debe estar estéricamente impedido, de manera que en el estado de transición, el acercamiento se produzca preferentemente por una de las caras del enolato.

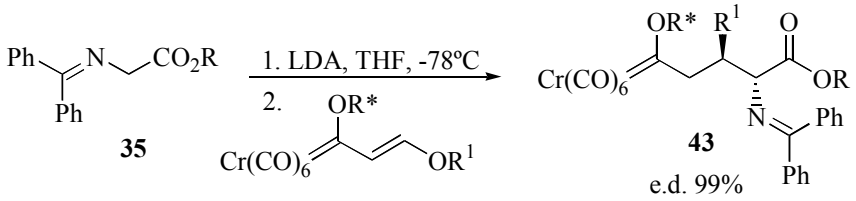
Así, la alquilación de los derivados imínicos del tipo **41** con sulfatos mixtos de D-glucosa y metilo (**42**) da lugar tras hidrólisis a alanina con excesos enantioméricos de hasta un 76%[154] (Esquema 12).



Esquema 12

[153] Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713.
[154] Duhamel, P.; Eddine, J. J.; Valnot, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2863.

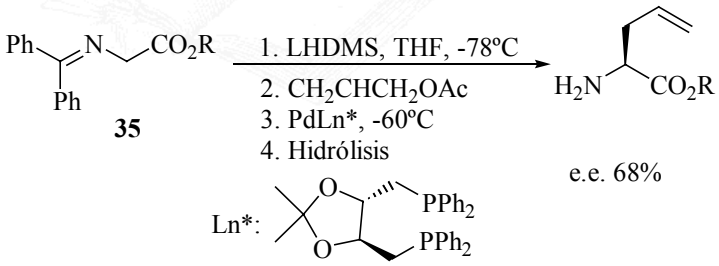
Recientemente, han sido obtenidos derivados del ácido glutámico con buenos excesos diastereoméricos por adición Michael del enolato del derivado imínico **35** a distintos complejos de carbeno de cromo quirales[155] (Esquema 13).



Esquema 13

III.1.2.1.3. *Uso de catalizadores*

El uso de química de paladio en presencia de fosfinas quirales permite la obtención enantioselectiva de α-aminoácidos mediante dos estrategias diferentes. Así, cuando se lleva a cabo la alilación electrofílica catalizada por paladio(0) del derivado imínico **35** en condiciones básicas, usando derivados de fosfinas quirales, se obtiene tras hidrólisis el éster derivado de alilglicina con hasta un 68% de exceso enantiomérico (Esquema 14).[156]



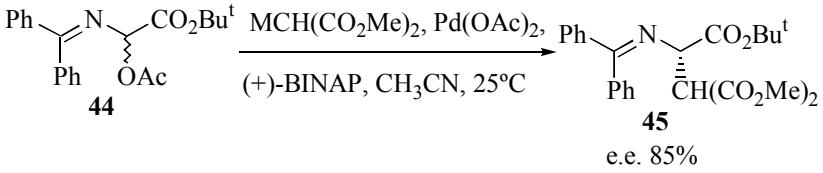
Esquema 14

En la segunda estategia, la alquilación nucleofílica del derivado imínico **44** por acción del anión malonato, en condiciones suaves de

[155] Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Flórez, J.; Barluenga, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554.

[156] a) Genêt, J. P.; Ferroud, D.; Jugé, S.; Montes, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4573. b) Genêt, J. P.; Jugé, S.; Montes, J. R.; Gaudin, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 718. c) Véase referencia 46a en página 107.

reacción, da lugar al correspondiente derivado del ácido β-carboxiaspártico protegido (ASA) **45**, con un exceso enantiomérico del 85%[157] (Esquema 15).



Esquema 15

III.1.2.1.4. *Uso de catalizadores*

La síntesis asimétrica de α-aminoácidos mediante catálisis por transferencia de fase, a partir de un derivado de glicina o alanina y un agente de transferencia quiral, constituye un método particularmente atractivo, ya que a las ventajas del propio método hay que unir el que el sistema quiral se encuentra en cantidades catáliticas. [158]

Los primeros intentos de síntesis de α-aminoácidos monoalquilados a partir del sistema imínico **35** usando como agentes de transferencia de fase halogenuros de tetraalquilamonio derivados de cinconina **48a** o cinconidina **49a** y como base hidróxido de sodio acuoso, o bien hidróxido de potasio y carbonato de potasio sólidos, o mezclas de ambos, dieron lugar a los correspondientes productos de alquilación **47** con excesos enantioméricos no superiores al 81%.[159] El uso de sales derivadas de cinconina y cinconidina con sustituyentes más voluminosos, como el grupo 9-antracenilmetilo como **48b-c** y **49b-c**, ha permitido la síntesis de α-aminoácidos monoalquilados **47** a partir de la imina **35** (R^3=Bu^t) usando hidróxido de potasio acuoso[160] o bien

---

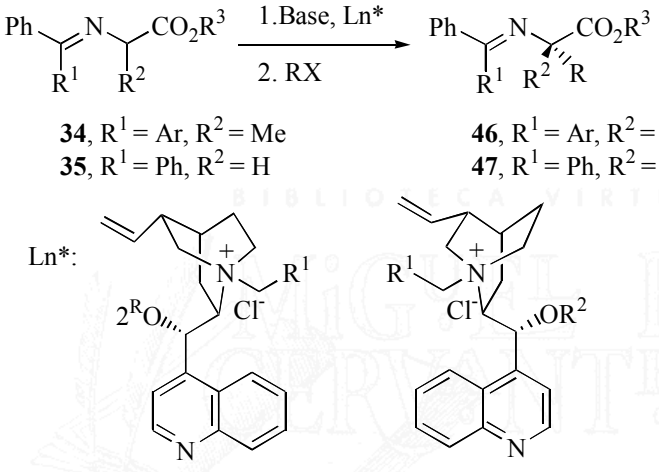
[157] O'Donnell, M. J.; Chen, N.; Zhou, C.; Murray, A.; Kubiak, C. P.; Yang, F.; Stanley, G. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3962.

[158] Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1583.

[159] a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. b) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffmann, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507. b) O'Donnell, M. J.; Eiskova, I. A.; Shullenberger, D. F.; Wu, S. En *Phase-Tranfer Catalysis*; (ACS Symposium Series 659, Ed.: M. E. Halpern), ACS 1997: Washington DC. 1997, cap. 10.

[160] a) Lygo, B.; Wainwritgh, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595. b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389. c) Lygo, B.

hidróxido de cesio monohidrato[161] con excesos del 82-91% y 92-99'5%, respectivamente. Cuando se parte del derivado **34** y se usa como catalizador **49b** se obtienen los correspondientes productos dialquilados **46** con excesos enantioméricos de hasta el 87%, usando como base mezclas de hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Cuando se usa como producto de partida el derivado **35** (R^3=Et), como agente de transferencia el derivado **49c** y como base hidróxido de sodio acuoso, los excesos enantioméricos obtenidos son sensiblemente menores.[162] (Esquema 16).



34, R^1 = Ar, R^2 = Me
35, R^1 = Ph, R^2 = H

46, R^1 = Ar, R^2 = Me
47, R^1 = Ph, R^2 = H

48 **49**

a; R^1 = Ph, R^2 = H
b; R^1 = 9-antracenilmetilo, R^2 = H
c; R^1 = 9-antracenilmetilo, R^2 = alilo

Esquema 16

Los catalizadores **48c** y **49c** se han usado en la alquilación del derivado imínico **50**[163] en fase sólida con bases orgánicas como 2-*terc*-

---

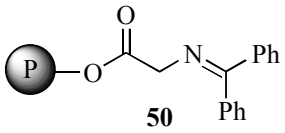
Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 1389. d) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671.

[161] a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.

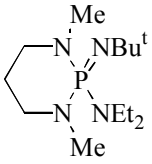
[162] Dehmlow, E.V.; Wagner, S.; Müller, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6335.

[163] a) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775. b) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347.

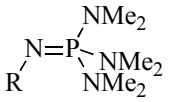
butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforino (BEMP) o *terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosfora-no (BTPP), obteniéndose los α-aminoácidos correspondientes con excesos enantioméricos del 51-89%.



50

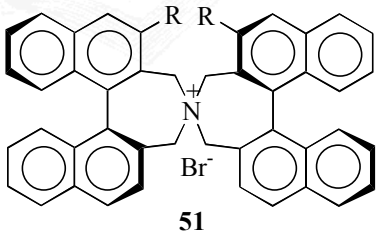


BEMP



BTPP

Además de las sales derivadas de alcaloides de la *Cinchona*, se ha usado en este tipo de reacción el derivado de binaftilo **51**, obteniéndose excesos enantioméricos de hasta 96% cuando se realiza la alquilacion del derivado imínico **35** usando hidróxido de potasio acuoso como base.[164]



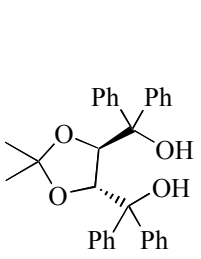
51

Por otra parte, la sal sódica derivada de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-α,α,α',α'-tetrafenil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) **52** se ha usado como catalizador en la adición Michael del derivado imínico **53** a metacrilato de metilo, obteniéndose el correspondiente producto de adición con pobres excesos enantioméricos (28%).[165a] Sin embargo,

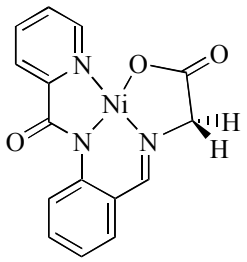
[164] Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.

[165] a) Belokon', Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Orlovo, S. A.; Smirnov, V. V.; Chesnokov, A. A. *Mendeleev Commun.* **1997**, 137. b)

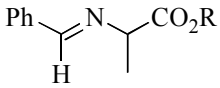
cuando dicha sal se usa en la alquilación de derivados imínicos de alanina del tipo **54**, se obtienen los correspondientes α-aminoácidos con excesos enantioméricos de hasta un 82%.[64b] La alquilación de los derivados del tipo **54** también se lleva a cabo con catalizadores como 2-hidroxi-2'-amino-1,1'-binaftilo (NOBIN) **55**[64c] y complejos de metal-salen **56**[64d] con excesos enantioméricos de 68 y 92%, respectivamente.



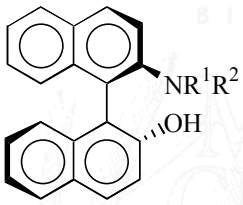
52



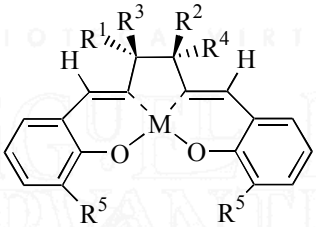
53



54



55



56

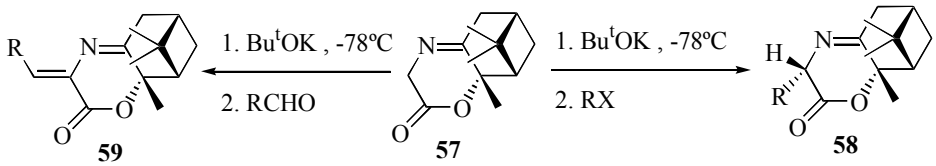
III.1.2.2. Síntesis asimétrica de

Los sistemas imínicos quirales, usados para la síntesis de α-aminoácidos, pueden dividirse en sistemas cíclicos y sistemas acíclicos. Dentro de estos últimos, se puede distinguir entre aquellos sistemas que poseen el auxiliar quiral en la imina o en la función carboxilato, ya sea en forma de amida o bien en forma de éster.

III.1.2.2.1. Sistemas imínicos cíc

Belokon', Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A., Lanionov, O. V.; Parmár V. S.; Kumar, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 851. c) Belokon', Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Vyckocil, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1723. d) Belokon', Y. N.; North, M.; Kublitski, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Krasik, P. E.; Maleev, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6105.

La alquilación de los sistemas imínicos cíclicos de estructura de oxazina **57** se ha llevado a cabo usando como base *terc*-butóxido de potasio. Cuando se usan como electrófilos halogenuros de alquilo, se obtienen los correspondientes derivados monoalquilados **58** con excesos diastereoméricos de hasta el 95%. En el caso de usar aldehídos como electrófilos tiene lugar la condensación obteniéndose los correspondientes α,β-dideshidroderivados **59**[166] (Esquema 17).



Esquema 17

La preparación de los sistemas imínicos derivados de alanina con estructura de oxazinona **60**[167] y pirazinona **61**[168], permite su alquilación, tanto en condiciones de catálisis por transferencia de fase, como usando bases no aniónicas, obteniéndose los correspondientes heterociclos dialquilados **62** y **63** con excesos diastereoméricos del 84-96% y 94-98%, respectivamente. Así mismo, la alilación en condiciones neutras mediante catálisis por paladio, da lugar a los correspondientes productos de alilación con excesos diastereoméricos del 96 y 98%, respectivamente (Esquema 18).[169] Los heterociclos **62** y **63** se pudieron transformar posteriormente en los correspondientes α-aminoácidos dialquilados, sin que tuviese lugar epimerización. Sin embargo, los

---

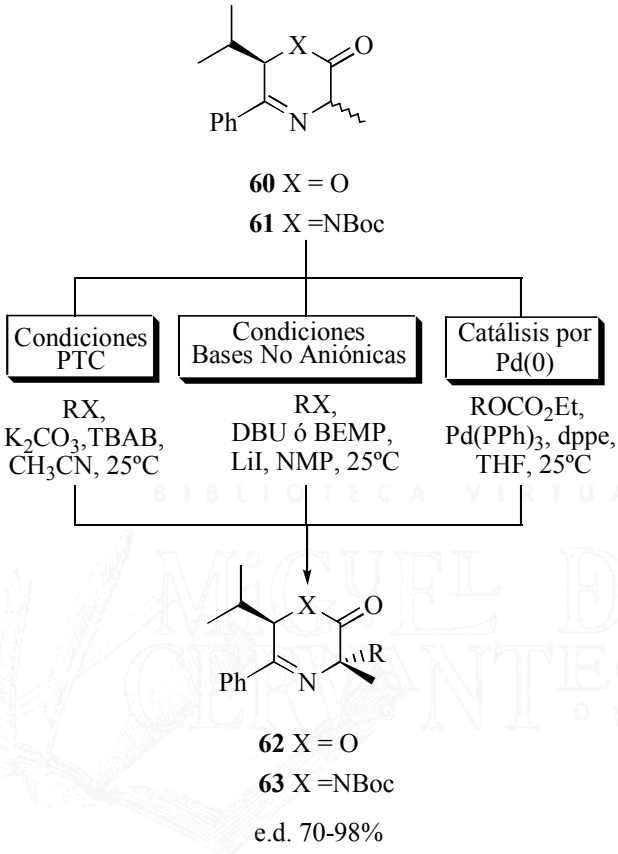
[166] a) El Achqar, A.; Boumzebra, M.; Roumestant, M. L.; Viallefont, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5319. b) Alami, A.; Calmes, M.; Daunis, J.; Escale, F.; Jacquier, R.; Roumesant, M. L.; Viallefont, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 175. c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 567.

[167] a) Chinchilla, R.; Falvello, L.-R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995. b) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769. c) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis*, **1999**, 704.

[168] a) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2211. b) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* enviado.

[169] a)Véanse referencias 66a y 66c en página 116. b) Véase referencia 67 en página 116.

derivados de glicina sufren doble proceso de alquilción al ser tratados en las diferentes condiciones indicadas.

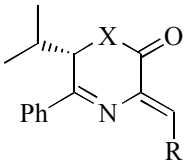


Esquema 18

Así mismo, los sistemas análogos derivados de glicina dan lugar a los correspondientes α,β-dideshidro derivados con estructura de oxazinona **64**[170] y pirazinona **65**[171] como isómeros *Z* por condensación con aldehídos en condiciones de catálisis por transferencia de fase

[170] a) Chinchilla, R.; Falvello, L.-R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2223. b) Chinchilla, R.; Falvello, L.-R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 821. c) Chinchilla, R.; Falvello, L.-R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.*, enviado.

[171] Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, enviado.



64 X = O

65 X =NBoc

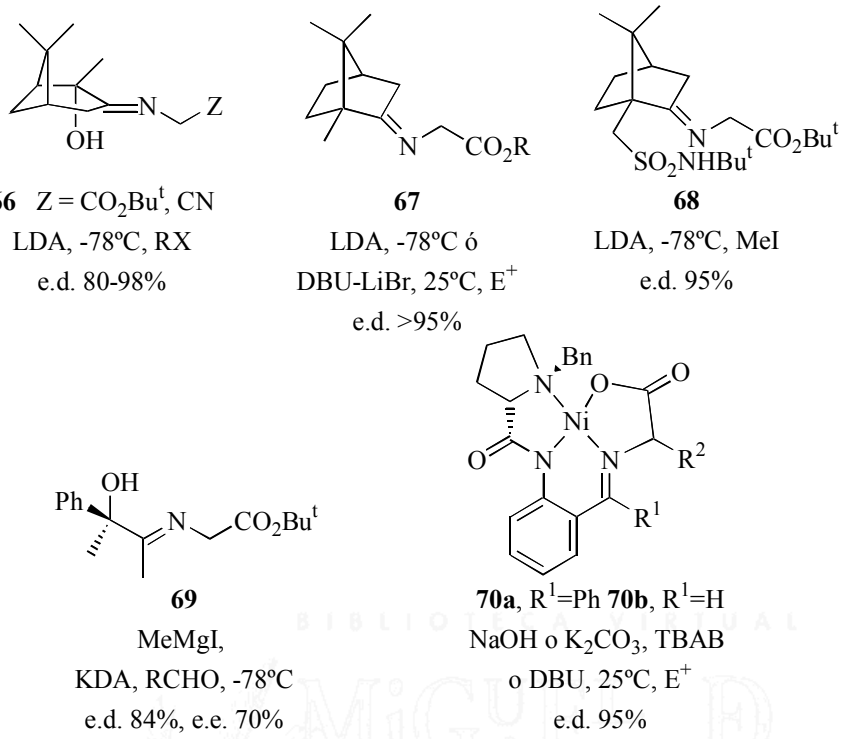
III.1.2.2.2. *Sistemas imínicos ací*

Los derivados acíclicos han sido extensamente utilizados en la síntesis de α-aminoácidos, ya que en general, presentan la gran ventaja de que tras hidrólisis, el auxiliar quiral puede ser recuperado. Dicho auxiliar puede unirse formando parte del sistema imínico o bien estar presente en la función carboxílica en forma tanto de éster como de amida.

III.1.2.2.1.1. Sistemas imínicos acíclicos quirales con el auxiliar quiral en la función imina

En este tipo de derivados la recuperación del auxiliar quiral se realiza mediante hidrólisis ácida, obteniéndose los correspondientes α-aminoésteres, por un lado y el auxiliar quiral por otro.

En la Figura 1 se recogen los sistemas derivados de cetonas más destacados, así como las condiciones utilizadas para su alquilación y los excesos diastereoméricos obtenidos.



66 Z = CO_2Bu^t, CN
LDA, -78ºC, RX
e.d. 80-98%

67
LDA, -78ºC ó
DBU-LiBr, 25ºC, E^+
e.d. >95%

68
LDA, -78ºC, MeI
e.d. 95%

69
MeMgI,
KDA, RCHO, -78ºC
e.d. 84%, e.e. 70%

70a, R^1=Ph **70b**, R^1=H
NaOH o K_2CO_3, TBAB
o DBU, 25ºC, E^+
e.d. 95%

Figura 1

La mono y dialquilación del derivado de (1*S*,2*S*,5*S*)-2-hidroxipinan-3-ona **66**,[172] en condiciones anhidras utilizando bases fuertes, tales como LDA, da lugar a los correspondientes productos alquilados con excesos diastereoméricos del 80%, como máximo. Cuando dicha alquilación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis como bromuro de magnesio, los excesos diastereoméricos mejoran hasta el 99%. Además, los derivados alquilados (R ≠H) pueden

[172] a) Yamada, S. I.; Oguri, T.; Shiori, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 136. b) Oguri, T.; Kawai, N.; Shiori,T.; Yamada, S. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 803. c) Bajgrowicz, J. A.; Cossec, B.; Pigière, C.; Jacquier, R.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *35*, 3721. d) Solladié-Cavallo, A.; Simon, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6011. e) Solladié-Cavallo, A.; Schwarz, J.; Burger, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *8*, 1621. d) Solladié-Cavallo, A.; Simon-Wermeister, M. C.; Schwarz, J. *Organometallics* **1993**, *12*, 3743. g) Jacob, M.; Roumestant, M. L.; Viallefont, P.; Martinez, J. *Synlett* **1997**, 691. h) Tabched, M.; Guibordenche, C.; Pappalardo, L.; Roumestant, M. L.; Viallefont, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1493. i) Dorizon, P.; Su, G.; Ludbig, G.; Nikitina, L.; Pangam, R.; Ollivier, J.; Salaún, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4721.

sufrir protonación diastereoselectiva, consiguiéndose excesos diastereoméricos de hasta el 98%. Por otra parte, la alilación catalizada por paladio del derivado **66** (Z =CN), en condiciones básicas, conduce a los ácidos 1-aminociclopropanocarboxílicos con excesos diastereoméricos de hasta el 83%.

Cuando el derivado de alcanfor **67** se somete a alquilación en las condiciones anteriores (LDA), se obtenienen los correspondientes productos de monoalquilación con excesos diastereoméricos de hasta el 95%.[173] Mejores resultados se obtienen cuando el grupo éster es derivado de otro auxiliar quiral como es el (-)-mentol, elevándose, entonces los excesos diasteroméricos hasta un 99%.[174] La adición Michael de este derivado (**67**) a ésteres α,β-insaturados en presencia de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y LiBr da lugar los correspondientes derivados de ácido glutámico con excesos diastereoméricos de hasta un 99%.[175]

De igual manera, el derivado de (+)-*N*-alquil-10-canforsulfonamida **68** se alquila en condiciones anhidras, obteniéndose los correspondientes productos de monoalquilación con pobres excesos diastereoméricos, salvo para el caso de utilizar como agente electrofílico, yoduro de metilo (e.d. 95%).[176]

A partir del derivado de (3*R*)-3-hidroxi-3-fenil-2-butanona **69**[177] por reacción del enolato correspondiente con aldehídos se preparan β-hidroxi-α-aminoácidos después de hidrólisis con excesos diastereoméricos del 84% y enantioméricos del 70%. En la generación del sistema nucleofílico, se ha de utilizar yoduro de metilmagnesio para desprotonar el grupo hidroxilo, ya que la sal así obtenida puede

---

[173] a) McIntosh, J. M.; Mishra, P. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 726. b) McIntosh, J. M.; Leavitt, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3839. c) McIntosh, J. M.; Leavitt, R. K.; Mishra, P.; Cassidy, K. C.; Prake, J. E.; Chadhra, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1947. d) Lane, K. W.; Müch-Lichtenfeld, C.; Haufe, G. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10413.

[174] Zhong, J. Y.; Guilan, L.; Changyou, Z.; Huri, P.; Lanjun, W.; Aiqiao, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1087.

[175] a) Kanemasa, S.; Uchida, O.; Wada, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4411. b) Kanemasa, S.; Tatsukawa, A.; Wada, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2875. c) Tatsukawa, A.; Katanawe, K.; Kanemasa, S.; Rudzínsky, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1994**, 2525.

[176] Yeh, T.-L.; Liao, C.-C.; Uang, B.-J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11141.

[177] Nakatsuka, T.; Miwa, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 279.

favorecer la formación de ciertos confórmeros. La desprotonación final, para formar el enolato correspondiente se lleva a cabo con bases aniónicas típicas, en condiciones estrictamente anhidras.

Los complejos de niquel quirales derivados de (*S*)-*N*-(*N'*-bencilprolil)aminobenzofenona **70a** y (*S*)-*N*-(*N'*-bencilprolil)aminobenzaldehído **70b** y glicina o alanina,[178] se alquilan en condiciones de catálisis por transferencia de fase, usando como bases hidróxidos de sodio o potasio, o carbonato de potasio. Bajo estas condiciones, se obtienen los correspondientes α-aminoácidos monoalquilados[179a-c] y dialquilados[78d] con excesos diastereoméricos de hasta un 95%, en ambos casos. También se ha llevado a cabo la adición Michael de estos reactivos **70** a acrilatos en presencia de DBU, obteniéndose los correspondientes productos de adición con excelente diastereoselectividad (e.d. 98%).[180]

En cuanto a los derivados de aldehídos quirales (Figura 2), a partir del derivado de cualquiera de los dos posibles enantiómeros de 2-formil-3-hidroxi[2.2]paraciclofano **71**,[181] se preparan β-hidroxi-α-aminoácidos. La desprotonación del intermedio **71**, usando metóxido de sodio como base y condensación posterior con distintos aldehídos conduce después de hidrólisis, a los derivados de α-aminoácidos esperados con buena enantioselectividad (e.d. >90%, e.e. 96%).

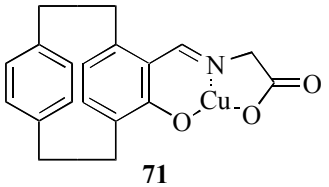
---

[178] a) Belokon', Y. N. *Pure Appl .Chem.* **1992**, *64*, 1917. b) Belokon', Y. N. *Janssen Chim. Acta* **1992**, *2*, 4. c) Belokon', Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'la, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249.

[179] a) Fishwick, C. W. G.; Sanderson J. M.; Findlay, J. B. C *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4611. b) Soloshonok, V. A.; Belokon', Y. N.; Kuz'mina, V. I.; Maleev, V. I.; Svistunova, N. Y.; Solodenko, V. A.; Kukhar', V. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 1525. c) Kukhar', V. P.; Belokon', Y. N.; Soloshonok, V. A.; Svistunova, N. Y.; Rozhenko, A. B.; Kuz'mina, V. I. *Synthesis* **1993**, 117. d) Tararov, V. I.; Savel'la, T. F.; Kuznetsov, N. Y.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Belokon', Y. N.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 7983.

[180] a) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Meervelt, L. V.; Mischenko, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12031. b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J.; Meervelt, L. V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045.

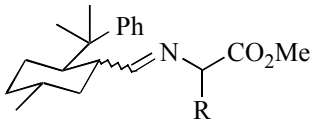
[181] Rozenberg, V.; Kharitonov, V.; Antonov, D.; Sergeeva, E.; Aleskin, A.; Ikonnikov, N.; Orlova, S.; Belokon', Y. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 91.



71

MeONa, 50ºC, RCHO

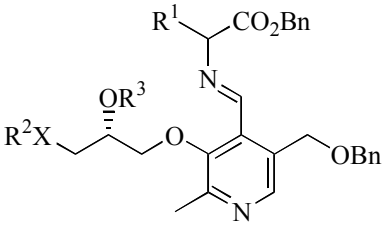
e.d.> 90%, e.e. 96%



72

LDA, -78º, RX

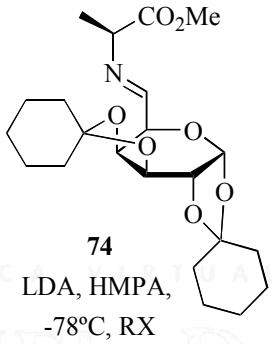
e.d. 94%



73

NaH, -78ºC, RX e.d. 86%

NaOH, 0ºC, RX e.d.26%

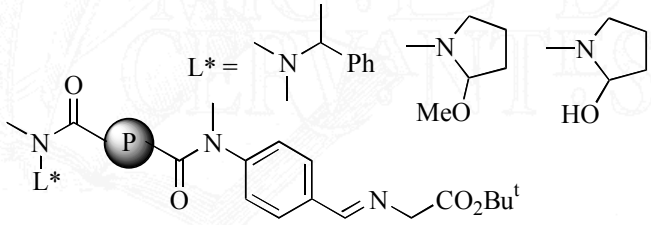


74

LDA, HMPA,

-78ºC, RX

e.d. 85%



75

LDA, -78ºC, RX

e.d. 89%

Figura 2

A partir de la imina derivada del aldehído proveniente de fenilmentol **72**, se obtienen los productos alquilados con excesos diastereoméricos de hasta un 94%. Para la generación del correspondiente enolato se utilizan bases fuertes, tales como LDA, en condiciones estrictamente anhidras.[182]

[182] Meyer, L.; Poirier, J.-M.; Duhamel, P.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8094.

Por otra parte, cuando las iminas derivadas de un aldehído quiral complejo de estructura de piridoxal y alanina **73**,[183] se alquila en condiciones de catálisis por transferencia de fase, se obtiene los correspondientes α-aminoácidos dialquilados con pobre diastereoselectividad (26%). Sin embargo, cuando se usan bases fuertes en condiciones anhidras, para llevar a cabo la desprotonación y posterior alquilación se obtienen los productos esperados con buenas diastereoselectividades, de hasta un 86%.

Otro ejemplo más, es el derivado de D-galactosa 6-aldehído y alanina **74**,[184] que permite la obtención de los correspondientes derivados α-disustituídos con excesos diastereoméricos de hasta un 85%, tras desprotonación con LDA y reacción con electrófilos en presencia de hexametilfosforotriamida (HMPA).

En la alquilación usando LDA como base en fase sólida, de derivados imínicos del tipo **75**,[185] donde el polímero contiene a su vez un auxiliar quiral anclado, como puede ser *N*-metil-α-feniletilamina, metoxiprolina o prolinol, se obtienen, tras hidrólisis, los correspondientes α-aminoácidos con excesos enantioméricos de hasta un 89%.

III.1.2.2.1.2. Sistemas imínicos acíclicos quirales con el auxiliar quiral en el grupo carboxilato

Los sistemas que poseen el auxiliar quiral unido al sistema imínico, ya sea derivado de cetona, aldehído o carbotioimidato, mediante un enlace de tipo carboxílico pueden ser de tipo éster o de tipo amida.

Entre los derivados de tipo éster, hay que señalar los derivados de alcoholes quirales como el fenilmentol **76**,[186] y binaftol **77**[187] o el

---

[183] a) Miyashita, K.; Miyabe, H.; Tai, K.; Kurozumi, C.; Imanishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1073. b) Miyashita, K.; Miyabe, H.; Tai, K.; Kurozumi, C.; Iwaki, H.; Imanishi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12109.

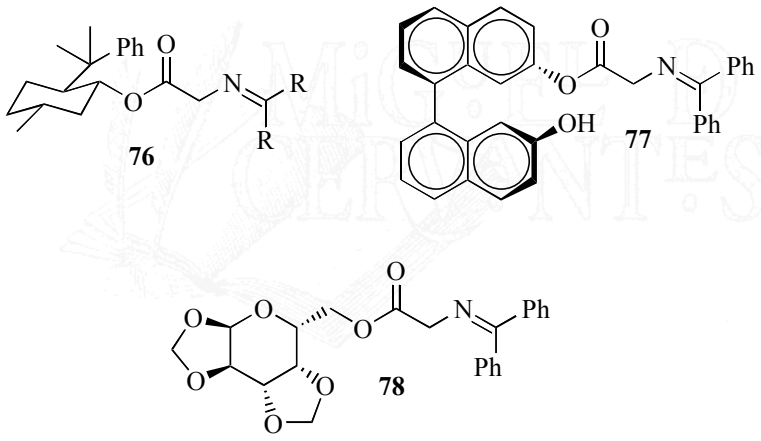
[184] a) Hoppe, I.; Schöllkopf, U.; Tolle, R. *Synthesis* **1983**, 789. b) Schölkopf, U.; Tolle, R.; Egert, E.; Nieger, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 399.

[185] Calmes, M.; Daunis, J.; Ismaili, H.; Jacquier, R.; Kondou, J.; Knusi, G.; Zonanate, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6021.

[186] a) Fasth, K.-J.; Antoni, G.; Långström, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 3081. b) Alvárez-Ibarra, C.; Csákÿ, A. G.; Maroto, R.; Quiroga, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7934. c) Alvárez-Ibarra, C.; Csákÿ, A. G.; Martín, M. E.; Quiroga, M. L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7319.

derivado de carbohidrato **78**.[188] La alquilación del derivado **76**, se ha llevado a cabo en condiciones de catálisis por transferencia de fase[85a] si se trata de la imina derivada de la benzofenona (R =Ph) o en condiciones de bases fuertes en condiciones anhidras[85b,c] cuando el átomo de nitrógeno, está protegido en forma de carbotioimidato (R=SMe), obteniéndose los correspondientes productos de alquilación con excesos diastereoméricos del 60 y del 90%, respectivamente. En cuanto al derivado **77**, su alquilación se ha llevado a cabo utilizando LDA como base alcanzándose excesos diastereoméricos de hasta un 86% para los correspondientes productos de alquilación.

A partir del derivado **78** se han obtenido β-hidroxi-α-aminoácidos con baja enantio y diastereoselectividad (e.d. >16%, e.e. 41%) por condensación con aldehídos, en condiciones de catálisis por transferencia de fase.



En el caso de sistemas en donde el auxiliar quiral se encuentra unido al sistema imínico mediante un enlace tipo amida, caben destacar los sistemas derivados de heterociclos quirales como pirrolidina **79**,[189]

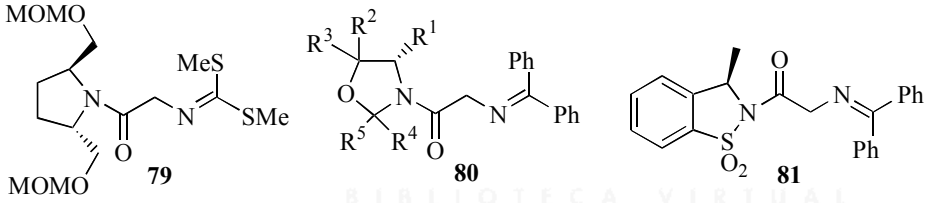
---

[187] Tanaka, K.; Ahn, M.; Watanabe, Y.; Fuji, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *6*, 1771.

[188] Solladié, G.; Saint Clair, J.-F.; Phillipe, M.; Semeria, D.; Maignan, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2359.

[189] a) Ikegami, S.; Hayama, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3403. b) Ikegami, S.; Uchiyama, H.; Hayama, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5333.

oxazolidina **80**,[190] y la sultama **81**.[191] Así, a partir del derivado **79** ó del derivado **81,** por alquilación con halogenuros de alquilo como electrófilos y usando bases como LDA o NaHMDS, se han obtenido los correspondientes derivados alquilados con excesos diastereoméricos de hasta el 95% y 99%, respectivamente. La reacción aldólica del compuesto **80**, con aldehídos en presencia de sales de titanio y usando LDA como base, condujo a los esperados β-hidroxi-α-aminoácidos con excelente enantio y diastereoselectividad (e.d. >95%, e.e. 95%), después de hidrólisis final.

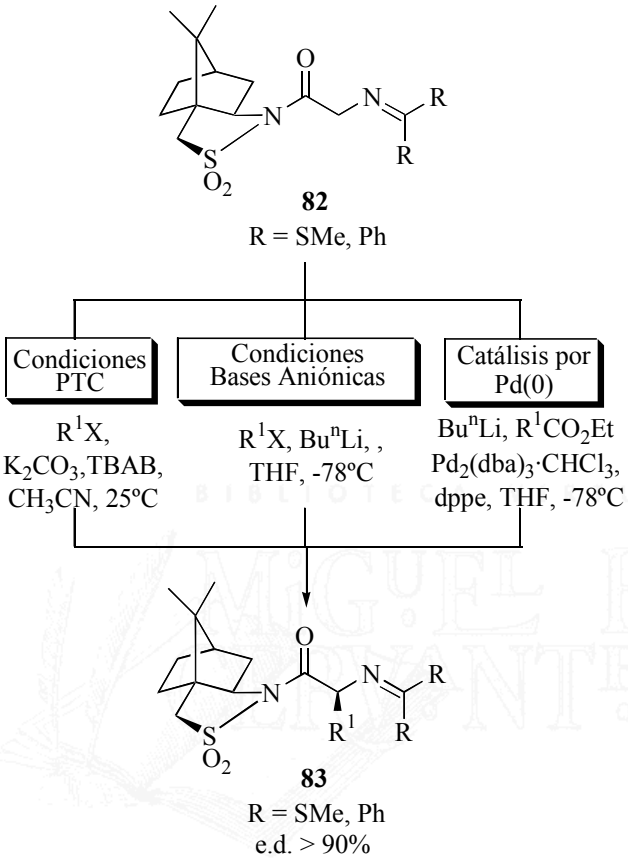


De enorme utilidad ha resultado el sistema derivado de la sultama de alcanfor **82**,[192] ya que puede ser alquilado con halogenuros activados y no activados[91a] y así como con distintos acrilatos,[193] tanto en condiciones estrictamente anhidras como en condiciones de catálisis por transferencia de fase con una alta diastereoselectividad (e.d >99%) y excelentes rendimientos, en la mayoría de los casos. Así mismo, puede llevarse a cabo la reacción de alilación catalizada por paladio(0) en condiciones básicas, obteniéndose los correspondientes derivados con excesos diastereoméricos mayores al 90%[194] (Esquema 19).

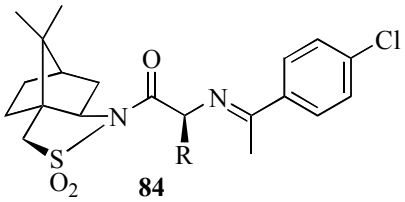
La obtención de α-aminoácidos dialquilados también puede ser llevada a cabo con sistemas del tipo **84** alcanzándose buenas

[190] Kanemasa, S.; Mori, T.; Tatsukama, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8293.
[191] Oppolzer, W.; Rodríguez, I.; Starkemann, C.; Walther, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5019.
[192] a) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009. b) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363. c) Josien, H.; Martin, A.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6547.
[193] López, A.; Pleixats, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1967.
[194] Voigt, K.; Stolle, A.; Salaún, J.; de Meijiere, A. *Synlett* **1995**, 226.

diastereoselectividades (e.d. 98%) tanto en condiciones estrictamente anhidras como en condiciones de catálisis por transferencia de fase.[195]



Esquema 19



Todos estos sistemas con enlaces tipo amida son por lo general, fácilmente hidrolizables en condiciones básicas,[196] permitiendo la obtención de diversos derivados de α-aminoácidos, como pueden ser

[195] Ayoub, M.; Chassaing, G.; Loffet, A.; Lavielle, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4069.

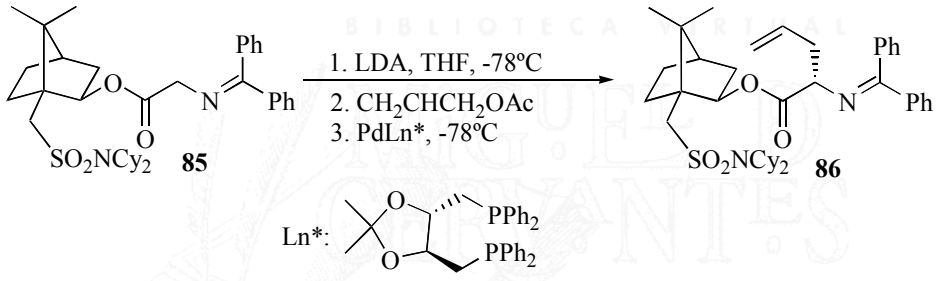
[196] Oppolzer, W.; Lienard, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2572.

ellos mismos, α-aminoésteres o α-amino-alcoholes, recuperándose en todos los casos, el auxiliar quiral.

III.1.2.3. *Síntesis de α-aminoá*

Esta estrategia combina los dos apartados vistos con anterioridad, por tanto el sistema imínico es quiral y existe además, un agente quiral externo.

Así, se ha llevado a cabo la alilación sobre sistemas imínicos, que poseen un auxiliar quiral unido al carboxilato en forma de éster de tipo **85**, catalizada por paladio(0) usando derivados de fosfinas quirales, obteniéndose en el mejor de los casos, excesos diastereoméricos del 90%[197] (Esquema 20).



Esquema 20

[197] Genêt, J. P.; Kopola, N.; Jugé, S.; Ruiz-Montes, J.; Antunes, O. A. C.; Tanier, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3133.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.2. Objetivos

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.2 OBJETIVOS

Con los antecedentes anteriormente expuestos sobre la síntesis asimétrica de α-aminoácidos y de acuerdo con la línea de investigación que se lleva a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante[§] sobre la preparación de derivados imínicos de glicina y alanina y el estudio de su reactividad en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos, se creyó de especial de interés los siguientes objetivos:

1. El diseño de un sistema imínico acíclico derivado de glicina que portaría como auxiliar quiral el heterociclo 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona en el grupo carboxilato en forma de amida. Dicho auxiliar reúne una serie de requisitos que lo hacen adecuado para esta estrategia. Es comercialmente asequible en ambas formas enantioméricas, fácilmente preparable a partir de efedrina y podría recuperarse tras hidrólisis para dar lugar a los α-aminoácidos correspondientes (Figura 3).

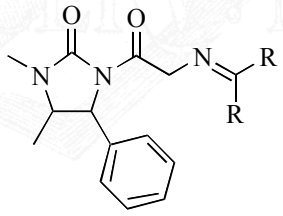


Figura 3

2. El estudio de la monoalquilación de dicho sistema empleando bases fuertes aniónicas en condiciones estrictamente anhidras, bases no aniónicas, catálisis por transferencia de fase y alilación catalizada por paladio(0).
3. Posteriormente, el estudio de las mejores condiciones de hidrólisis que permitirían la obtención de α-aminoácidos, así

[§] Tesis doctoral de Nuria Galindo (1999) y Tomás Abellán (en preparación).

como α-aminoésteres α-alquilados ópticamente activos.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

III.3. Discusión de Resultados

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

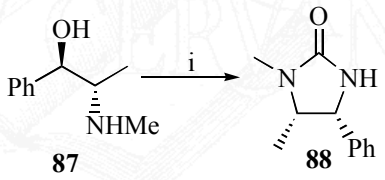
BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.3. DISCUSIÓN DE RE

III.3.1. Preparación de sistemas imínicos quirales derivados de glicina y alanina

Para que la síntesis asimétrica mediante el uso de auxiliares quirales en cantidades estequiométricas sea competitiva con otros métodos disponibles, es necesario que dichos auxiliares quirales sean fácilmente obtenibles o incluso comercialmente asequibles, que produzcan una alta diastereoselección y que puedan ser recuperados en su integridad tras separación del fragmento modificado que contiene al nuevo o nuevos centros estereogénicos creados.

El heterociclo 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (**88**), se puede preparar fácilmente, en sus dos formas enantioméricas, por condensación térmica de (+)- ó (-)-clorhidrato de efedrina **87** y urea[198] (Esquema 21) con un 60% de rendimiento tras recristalización, aunque también es comercialmente asequible, en ambas formas enantioméricas.



87 **88**

Esquema 21. *Reactivos y condiciones*: i, H_2NCONH_2, 180-215ºC.

Los derivados de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (**88**), han sido extensamente utilizados en los últimos años,[199] en distintas reacciones de alquilación de enolatos,[200,201] condensaciones

[198] a) Close, W. J. *J. Org. Chem.* **1950**, *42*, 1131. b) Roder, H.; Helmchem, G.; Peters, E.-M.; von Schering, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 898.

[199] Para una revisión, veáse: Drewes, S. E.; Malissar, D. G. S.; Roos, G. H. P. *Chem. Ber.* **1983**, *126*, 2663.

[200] a) Cardillo, G.; D'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2354. b) Cardillo, G.; Orena, M.; Romero, M.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1501. c) Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3797. d) Pearson, W. H.; Linbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 26. e) Trost, B. M.;

aldólicas,[100,202,203] adiciones tipo Michael,[100,204] cicloadiciones tipo Diels-Alder,[100,205] resolución cinética dinámica,[206] así como otras reacciones asimétricas,[207] obteniéndose los productos deseados con buenas diastereoselectividades. El gran éxito obtenido mediante el uso de este auxiliar quiral, hizo pensar que podría ser un buen candidato para su empleo en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos, a partir de los correspondientes derivados imínicos de glicina.

Para la introducción del sistema imínico derivado de glicina se probaron diversas metodologías. En primer lugar, se intentó la introducción directa del grupo glicina, usando para ello tanto *N*-bis(metiltio)metilenglicinato de metilo **33**, como *N*-difenilglicinato de etilo **35** ó como el anhídrido mixto formado a partir de *N*-Boc-glicina y

---

Ceschi, M. A.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1486. f) Versteeg, N.; Bezuidenhoudt, B. C. B.; Ferreira, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3365.

[201] Véase referencia 98 en página 135.

[202] a) Drewes, S. E.; Malissar, D. G. S.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 515. b) Roos, G. H. P.; Balasubramaniam, S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 755.

[203] Véase referencia 97b en página 135.

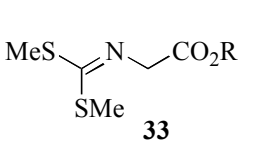
[204] a) Melnyk, O.; Stephan, E.; Pourcelot, G.; Cresson, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 841. b) Anand, R.; Singh, V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6515. c) Cardillo, G.; DeSimone, A.; Gentilucci, L.; Sabatino, P.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5051. d) van Heerden, P. S.; Bezuidenhoudt, B. C. B. Ferreira, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1821. e) Bongini, A.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9148.

[205] a) Jensen, K. N.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1553. b) Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *J. Chem. Res. (S)* **1992**, 42.

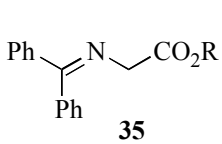
[206] Véase referencia 6b en página 96.

[207] a) Bognini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sabatino, P.; Sandri, S.; Romero, M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 3095. b) Pearson, W. H.; Linbeck, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *43*, 8546. c) Quinn, J. F.; Powers, T. S.; Wuff, W. D.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4945. d) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 653. e) Durandetti, M.; Périchon, J.; Nédélec, J.-Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7914. f) Bognini, A.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9148. g) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Ratera Bastadas, I.; Tolomelli, A. *Tetrahedron* **1998**, *9*, 8217. h) Cruz, A.; Geniz, E.; Contreras, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3991. i) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. Tarnai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3997. j) Roos, G. H. P.; Balasubramaniam, S. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3877. k) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 167. l) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8261.

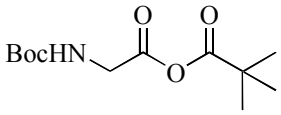
cloruro de pivaloílo **89**,[208] usando bases tales como trietilamina, *n*-butil-litio ó trimetilaluminio,[209] bajo diversas condiciones de reacción. En todos los casos probados, no se consiguió obtener el producto deseado.



33



35



89

La imposibilidad de la preparación directa del derivado imínico deseado, hizo que se emplease una estrategia para la consecución de dicho derivado de forma secuencial. Si bien esta estrategia resulta más larga, es más interesante desde el punto de vista económico. En el primer paso, se realizó la acilación de (4*R*,5*S*)-4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona.[210,211] Para ello, se desprotonó la imidazolidinona **88** con *n*-butil-litio a 0ºC durante 1 hora y se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo a –78ºC, obteniéndose el producto de acilación **90** con un 77% de rendimiento, tras purificación por cromatografía en columna.[109] Puesto que, el uso de condiciones anhidras y baja temperatura limita la utilización de este proceso a pequeña escala, se emplearon otras condiciones descritas recientemente,[110d] en las que se lleva a cabo la acilación de la imidazolidinona **88** por simple calentamiento a reflujo durante 4 horas, en presencia de cloruro de cloroacetilo, obteniéndose el compuesto **90** con un 95% de rendimiento después de recristalización. Los intentos de sustitución nucleofílica directa del cloro por amoniaco, usando amoniaco en fase gas o en disolución, tampoco tuvieron éxito. Por tanto, se utilizó la metodología convencional, realizándose la sustitución del cloro por azida, mediante reacción del compuesto **90** con azida de sodio a reflujo durante 3 días,[212] obteniéndose la azida **91** con

---

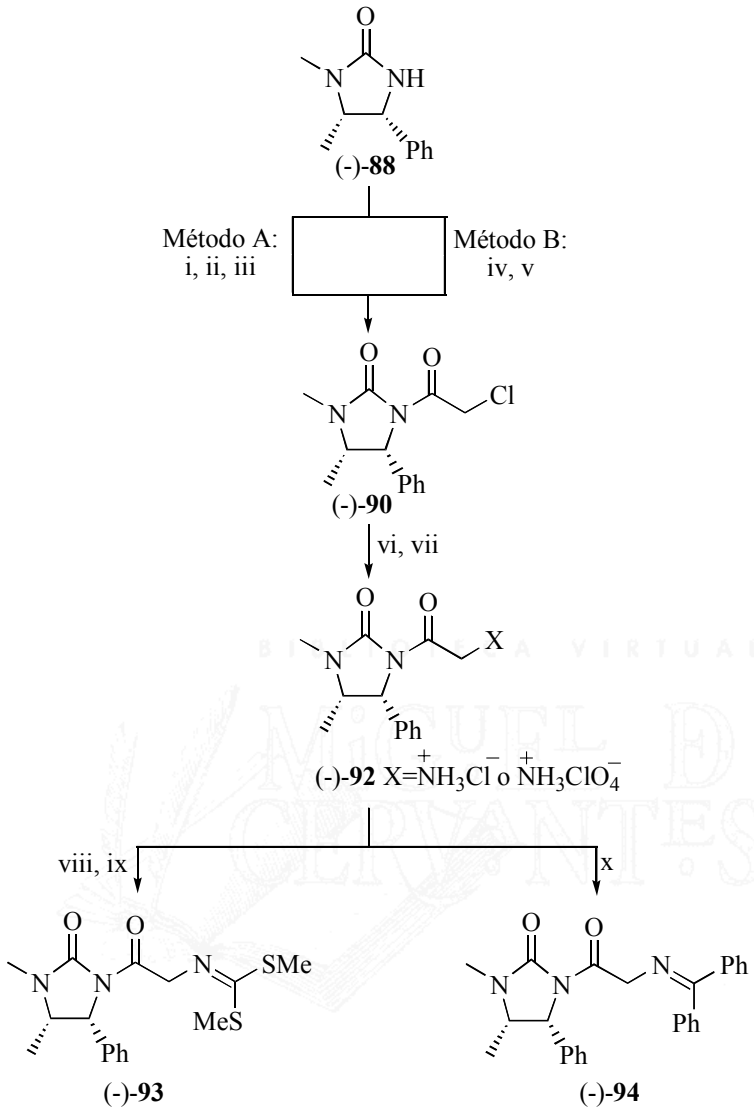
[208] Véase referencia 25a en página 103.
[209] Véase referencia 91b en página 125.
[210] Véase referencia 99c en página 136.
[211] a) Ager, D. J.; Allen, D. R.; Schaad, D. R. *Synthesis* **1996**, 1283. b) Kriel, K N.; Emslie, N. D.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 109. c) Prashad, M.; Kim, H.-Y.; Hav, D.; Repic, O.; Blackdock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9369. d) Clark, W. M.; Bender, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6732.
[212] Caddick, S.; Jenkins, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1301.

un 87% de rendimiento. Posteriormente, se realizó la hidrogenación a presión atmosférica de dicho compuesto (**91**), con paladio sobre carbono en presencia de ácido clorhídrico o ácido perclórico concentrado en metanol,[213] obteniéndose el correspondiente clorhidrato o perclorato **92** con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 22).

La formación de la *N*-bis(metiltio)metilenglicinimida **93**, se llevó a cabo por tratamiento con disulfuro de carbono y yoduro de metilo, en presencia de trietilamina y posterior alquilación con yoduro de metilo en acetona en presencia de carbonato de potasio, obteniéndose la glicinimida (-)-**93** con un 50% de rendimiento, después de purificación en columna[214] (Esquema 22, Tabla 1).

El derivado de benzofenona (-)-**94** fue obtenido por reacción del clorhidrato **92** con la imina de la benzofenona en diclorometano durante 1 día a temperatura ambiente,[215] con un 68% de rendimiento tras purificación por recristalización. Dicha recristalización necesita la presencia de centros de nucleación, por lo que es conveniente la presencia de algún cristal del derivado **94**. La purificación de dicho compuesto por cromatografía en columna de gel de sílice, desactivada por tratamiento con una mezcla de hexano y trietilamina 20:1, dio lugar a peores rendimientos (45%), debido a que se produce la hidrólisis del enlace imina durante la purificación. El compuesto enantiómero, (+)-**94** fue obtenido con un 54% de rendimiento global, basado en la imidazolidinona de partida **88**, después de los cuatro pasos de reacción anteriores (Esquema 22, Tabla 1).

[213] Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *108*, 6757.
[214] Véase referencia 41a en página 107.
[215] O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.



Esquema 22. *Reactivos y condiciones*: i, Bu^nLi, 0ºC, THF; ii, $ClCOCH_2Cl$, -78ºC, THF; iii, NH_4Cl sat; iv, $ClCOCH_2Cl$, 80ºC, CH_3CN; v, H_2O; vi, NaN_3, 80ºC, CH_3CN; vii, H_2 (1 atm), Pd/C, HCl o $HClO_4$ conc, 25ºC, MeOH; viii, CS_2, Et_3N, MeI, 40ºC, $CHCl_3$; ix, MeI, K_2CO_3, 40ºC, Me_2CO; x, $Ph_2C{=}NH$, 25ºC, CH_2Cl_2.

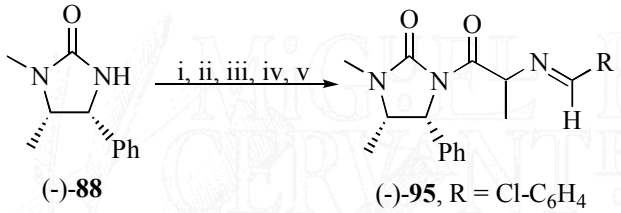
Tabla 1. Síntesis de las glicinimidas derivadas de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (-)**93**, (-)-**94** y (+)-**94**.

		Producto			
Entrada	Imidazolidinona	Nº	Rto. (%)[a]	P.f. (ºC)[b]	$[\alpha]_D^{25}$[c]

1	(-)-**88**	(-)-**93**	41[d]	98-101[e]	-93'0
2	(-)-**88**	(-)-**94**	55	121-123	-94'5
3	(+)-**88**	(+)-**94**	54	120-123	+95'7

[a] Rendimiento global basado en el compuesto de partida **88**. [b] Recristalizado de mezclas de hexano, éter y acetato de etilo.[c] c = 1, $CHCl_3$. [d] Rendimiento global después de cromatografía en columna basado en el compuesto de partida **88**. [e] Recristalizado de mezclas de hexano y acetato de etilo.

El derivado de alanina, se preparó siguiendo la metodología anteriormente expuesta, pero usando cloruro de 2-cloropropanoílo como agente de acilación, obteniéndose, en primer lugar el derivado acilado y posteriormente la azida y el clorhidrato correspondiente. Dicho clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto carbonílico 4-clorobenzaldehído,[216] obteniéndose la aldimina (-)-**95** con un 55% de rendimiento después de recristalización (Esquema 23).



(-)-**88** (-)-**95**, R = Cl-C_6H_4

Esquema 23. *Reactivos y condiciones*: i, $ClCOCH(Cl)CH_3$, 80ºC, CH_3CN; ii, H_2O; iii, NaN_3, 80ºC, CH_3CN; iv, H_2 (1 atm.), Pd/C, HCl conc, 25ºC, MeOH; v, 4-ClC_6H_4CHO, Et_3N, $MgSO_4$, 25ºC, CH_2Cl_2.

III.3.2. Alquilación de los sistemas imínicos derivados de imidazolidinona

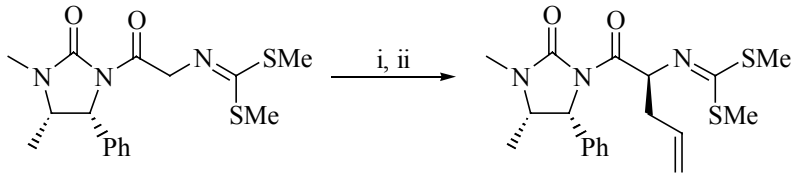
III.3.2.1. ***Reacción de glicinim***

III.3.2.1.1. *Reacción de glicinimi*

[216] Véase referencia 42a en página 107.

Los estudios iniciales de alquilación en condiciones estrictamente anhidras y con bases fuertes aniónicas, se llevaron a cabo sobre el derivado (-)-**93**, ya que la protección del nitrógeno en forma de carbotioimidato había dado lugar en la literatura a mejores niveles de inducción que otras formas imínicas.[217]

Para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción, se uso yoduro de alilo como electrófilo y se estudió el efecto de distintas bases, temperatura y aditivos (Esquema 24, Tabla 2).



(-)-**93** (-)-**96a**

Esquema 24. *Reactivos y condiciones*: i, Base, CH_2=$CHCH_2I$, Aditivos, Tª, THF; ii, H_2O.

En cuanto al efecto de las bases se refiere, se puede señalar que los mejores rendimientos, en ausencia de sales, se obtuvieron en el caso de usar bases como diisopropilamiduro de litio (LDA) o hexametildisilazanuro de litio (LHMDS), siendo éstos del 53 y 55%, respectivamente (Tabla 2, entradas 3 y 5). En el caso de usar LDA, fue necesaria la adición de *N*,*N'*-dimetil-*N*,*N'*-propilidenurea (DMPU) para que la reacción de alquilación tuviese lugar (Tabla 2, entradas 2 y 3). Sin embargo, las mejores diastereoselectividades se obtuvieron cuando se usaron como bases *n*-butil-litio ó *terc*-butóxido de potasio (Tabla 2, entradas 1 y 7). En general, los rendimientos y los excesos diastereoméricos son moderados (Tabla 2, entradas 1-7).

Tabla 2. Optimización de las condiciones de alquilación de la glicinimida (-)-**93** con yoduro de alilo. Obtención del compuesto **96a**.

[217] a) Véase referencia 85b en página 124. b) Véase referencia 91 en página 125.

				Producto (-)-**96a**	
Entrada	Base (equiv)	Tª (ºC)[a]	Aditivo (equiv)	Rto. (%)[b]	r. d.[c]
1	Bu^nLi (1)	de -78 a 0	DMPU[d]	43	86:14
2	LDA (1)	de -78 a 25	-	-[e]	-
3	LDA (1)	De -78 a –20	DMPU[d]	53	77:23
4	LDA (1)	de -78 a 25	$ZnBr_2$ (1’5)	-[f]	-
5	LHMDS (1)	de -78 a 0	-	55	79:21
6	NaH (1)	de -78 a 0	-	14	83:17
7	Bu^tOK (1’5)	De -78 a –50	-	45	85:15
8	LHMDS (1)	de -78 a 0	$MgBr_2{\cdot}OEt_2$ (2)	40	87:13
9	LHMDS (1)	de -78 a 0	LiBr (1)	77	89:11
10	LHMDS (1)	de -78 a 0	LiBr (3)	84	91:9
11	LHMDS (1)	de -78 a 0	LiBr (6)	89	92:8
12	LHMDS (1)	de -78 a 0	LiCl (6)	86	98:2
13	Bu^tOK (1’5)	de -78 a 10	LiBr (6)	86	90:10
14	Bu^tOK (1’5)	de -78 a –20	LiCl (6)	64	84:12
15	Bu^tOK (1’5)	de -78 a –20	$KOSO_2CF_3$ (6)	90	86:14
16	Bu^tOK (3)	de -78 a –20	LiCl (6)	77	93:7

[a] Se dejó actuar al electrófilo durante 2’5 h. de reacción. [b] Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/ acetato de etilo) basado en el compuesto de partida (-)-**93**. [c] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz) y/o HPLC. [d] Mezcla en volumen THF:DMPU 4:1. [e] Se recuperó el producto de partida inalterado. [f] Se descompuso el producto de partida.

Cuando se ensayó la alquilación usando hexametildisilazanuro de litio como base, en presencia de sales se observó que, el bromuro de magnesio producía un aumento considerable en la diastereoselectividad de la reacción, aumentando la misma del 58% al 74% (Tabla 2, compárense entradas 5 y 8). Cuando se adicionaron distintas cantidades de sales de litio, se observó, que en todos los casos se producía un aumento considerable en los rendimientos, siendo estos mayores al aumentar la cantidad de sal, y obteniéndose mejores diastereoselectividades con cloruro de litio que con bromuro de litio (Tabla 2, entradas 9-12). Este hecho puede ser explicado en base a la actuación del cloruro de litio como ácido de Lewis,[218] produciendo la activación del enolato frente al ataque de electrófilos, además del pertinente efecto salino que aumenta la polaridad del disolvente.[219] Cuando se utilizó *terc*-butóxido de potasio, como base para la desprotonación, se observó que los mejores rendimientos se obtenían en presencia de triflato de potasio, obteniéndose, por contra, los mejores excesos diastereoméricos en presencia de seis equivalentes de cloruro de litio y exceso de base. (Tabla 2, entradas 13-16).

Hay que señalar que el compuesto (-)-**96a** ha presentado actividad anticarcinógena en tres líneas celulares (pulmón NCI-H460, pecho MCF7, sistema nervioso central SF-268),[220] y actualmente se está estudiando su actividad en 60 líneas de células tumorales humanas.

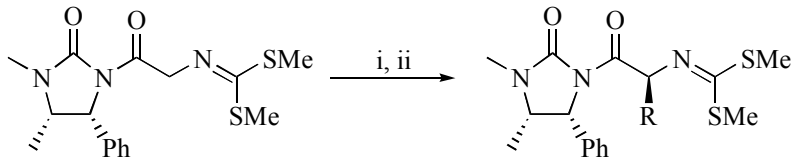
Una vez encontradas las condiciones óptimas para la alquilación de la glicinimina (-)-**93**, esto es, hexametildisilazanuro o *terc*-butóxido de potasio como base en presencia de seis equivalentes de cloruro de litio, se aplicaron éstas usando distintos electrófilos para dar lugar a los correspondientes productos de alquilación (-)-**96** (Esquema 25, Tabla 3).

---

[218] *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Reagents and Protecting Groups* Pearson, A. J.; Roush, W. J. Eds. John Wiley & Sons: Chichester. 1999

[219] Seebach, D.; Beck, A.; Studer, A. En *Modern Synthetic Methods 1995*; Ernst, B.; Leumann, C., Eds. VCH: Basel. 1995, p.1

[220] National Institutes of Health, National Cancer Institute, Besthesda, Maryland, EEUU.



(-)-**93** (-)-**96**

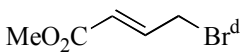
Esquema 25. *Reactivos y condiciones*: i, Base, RX, LiCl (6 equiv), T[a], THF; ii, H_2O.

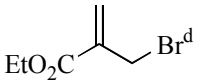
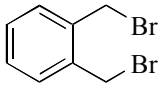
La alquilación del compuesto (-)-**93** dió lugar a los correspondientes derivados alquilados con configuración absoluta *S* para el nuevo centro estereogénico creado. Dicha configuración se determinó tras hidrólisis para dar lugar a los correspondientes α-aminoácidos α-alquilados, por comparación con los valores de la rotación específica obtenidos para dichos aminoácidos de los de la literatura (apartado III.3.3). El transcurso esterequímico de la reacción, así como el efecto de las sales en el aumento de los excesos diastereoméricos obtenidos se verán con más detalle en el apartado III.3.4.

En general, los rendimientos fueron de moderados a buenos, salvo para el caso de yoduro de metilo (Tabla 3, entrada 11), donde se obtuvo el producto de alquilación (-)-**96g** con bajo rendimiento. Los excesos diastereoméricos fueron buenos cuando se usaron electrófilos tales como yoduros de alilo y bencilo, bromuros de bencilo, propargilo y bromocrotonato de metilo (entradas 1-6 y 10), obteniéndose mejores resultados cuando se uso como base, hexametildisilazanuro de litio que con *terc*-butóxido de potasio (Tabla 3, compárense entradas 1 y 2, 3 y 4). En el caso de usar bromuros como electrófilos fue necesaria la adición de tres equivalentes de yoduro de litio, para formar *in situ* el correspondiente yoduro (Tabla 3, entradas 3, 4, 10 y 14). Esta adición de yoduro de litio, no afectó ni al rendimiento, ni a los excesos diastereoméricos obtenidos (Tabla 3, compárense entradas 3 y 5). En el caso de usar electrófilos no demasiado activados como son el yoduro de metilo, triflato de metilo, yodoacetonitrilo o bromometacrilato de metilo, se llevó a cabo la reacción utilizando *terc*-butóxido de potasio como base, que permitió trabajar a temperaturas más elevadas (-20ºC), sin que se produjese hidrólisis del enlace amida entre el auxiliar quiral y

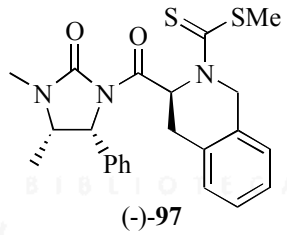
el sistema imínico derivado de glicina, posibilitando, de esta manera, la obtención de los correspondientes productos de alquilación (Tabla 3, entradas 11-14). Cuando se usó el dielectrófilo, *orto*-dibromoxileno tuvo lugar la dialquilación en el carbono y nitrógeno del compuesto de partida (-)-**93**, obteniéndose el derivado heterocíclico (-)-**97** con un rendimiento del 74% y una relación de diastereoisómeros 76:24.

Tabla 3. Alquilación de la gliciminida (-)-**93** en condiciones estrictamente anhidras. Obtención de los productos (-)-**96**.

				Producto		
Ent.	Base (equiv)	RX	T[a] (ºC)[a]	Nº	Rto. (%)[a]	r.d.[c]
1	LHMDS (1)	CH_2=$CHCH_2I$	de -78 a 0	(-)-**96a**	86	98:2
2	Bu^tOK (3)	CH_2=$CHCH_2I$	de -78 a -20	(-)-**96a**	77	93:7
3	LHMDS (1)	$PhCH_2Br$[d]	de -78 a 0	(-)-**96b**	66	96:4
4	Bu^tOK (3)	$PhCH_2Br$[d]	de -78 a -20	(-)-**96b**	54	91:9
5	LHMDS (1)	$PhCH_2I$	de -78 a 0	(-)-**96b**	68	95:5
6	LHMDS (1)	$HCCCH_2Br$[d]	de -78 a -20	(-)-**96c**	58	96:4
7	LHMDS (1)	$Bu^tO_2CCH_2I$	de -78 a -20	(-)-**96d**	63	87:13
8	LHMDS (1)	EtO_2CCH_2I	de -78 a 0	(-)-**96e**	73	70:30
9	Bu^tOK (3)	EtO_2CCH_2I	de -78 a -20	(-)-**96e**	76	73:27
10	LHMDS (1)		de -78 a 0	(-)-**96f**	70	93:7
11	Bu^tOK (3)	CH_3I	-20 (4 h)	(-)-**96g**	37	82:18
12	Bu^tOK (3)	CH_3OTf	-20 (15	(-)-	50	80:

			h)	**96g**		20
13	Bu^tOK (3)	$NCCH_2I$	-20 (5 h)	(-)-**96h**	55	80: 20
14	Bu^tOK (3)		-20 (4 h)	(-)-**96i**	62	85: 15
15	Bu^tOK (3)		-20 (2 h)	(-)-**97**	47	76: 24

[a] Se dejó el electrófilo actuar durante 2'5 h de reacción. [b] Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el compuesto de partida (-)-**93**. [c] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [d] Se añaden 3 equivalentes de LiI.



(-)-**97**

Usando hexametildisilazanuro de litio como base en presencia de cloruro de litio, se intentó obtener los correspodientes derivados α,α-dialquilados, por alquilación sucesiva de la glicinimina (-)-**93**, o bien por alquilación de la glicinimina derivada de alanina (-)-**95**, no obteniéndose en ninguno de los casos ensayados el producto de dialquilación deseado.

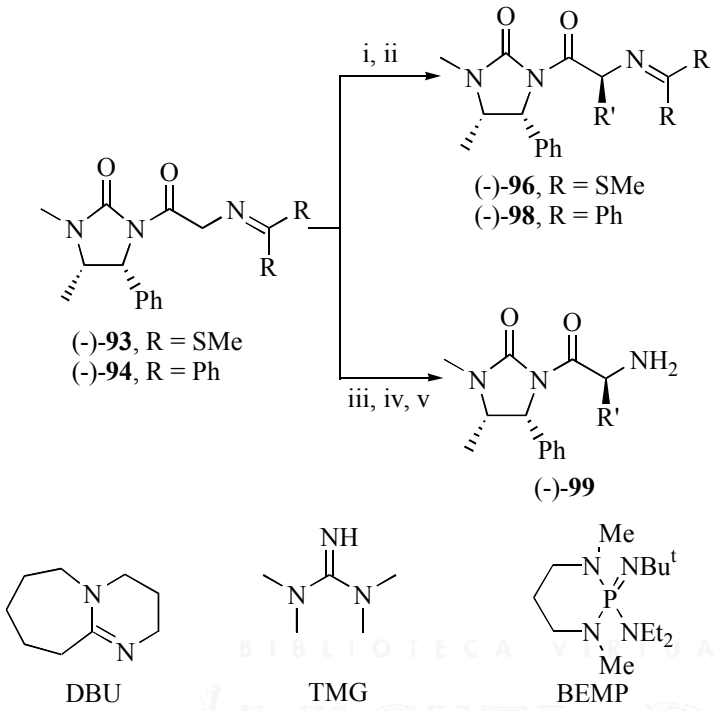
III.3.2.1.2. *Reacción de glicinimi*

Desde hace tiempo, es conocido que la combinación correcta de bases con ácidos puede dar lugar a una aceleración en la velocidad de reacción, especialmente en reacciones que involucran compuestos carbonílicos.[221] Así, la combinación de sales de litio con aminas terciarias, tales como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, pK_a = 11.6),[222] *N,N'*-tetrametilguanidina (TMG, pK_a = 12.4),[223] es a menudo

[221] Véase referencia 118 en página 143.
[222] Nakatami, K.; Hasjimoto, S. *J. Soc. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1975**, *33*, 925.
[223] Ebel, H. F. *Die Acidität der CH-Säuern,* Thieme Verlag: Stuttgart. 1969

más eficiente que el uso de bases fuertes, tales como hidróxidos, alcóxidos o incluso amiduros. Esto es debido a la complejación del oxígeno del carbonilo por parte del átomo de litio, que produce un incremento de la ácidez del hidrógeno en α al grupo carbonilo, lo que permite a su vez, la abstración de este protón por parte de una amina cuyo pK_a (el del correspondiente ácido conjugado) no es lo suficientemente grande. También, hay que señalar que ciertas bases derivadas de sistemas fosforoimínicos, comúnmente llamadas bases de Schwesinger, tales como 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforino (BEMP, pK_a = 16.2),[224] permiten la abstracción de los hidrógenos en α a carbonilos de sistemas imínicos. Estas bases no aniónicas, poseen la ventaja de que requieren para su actuación condiciones, en general, más suaves que bases fuertes tales como amiduros. Por ello, se llevó a cabo el estudio de la alquilación de las gliciniminas (-)-**93** y (-)-**94** en presencia de bases orgánicas usando yoduro de alilo como electrófilo estándar y distintos disolventes, obteniéndose los correspondientes productos de alquilación (-)-**96a** y (-)-**99a** (Esquema 26, Tabla 4).

[224] Véase referencia 62a en página 113.



Esquema 26. *Reactivos y condiciones*: i, Base, R'X, LiCl (6 equiv), T, CH_3CN; ii, H_2O; iii, Base, R'X, LiCl (6 equiv), T[a], CH_3CN; iv, HCl 0'5N; v, K_2CO_3.

De los resultados obtenidos hay que destacar que, cuando se realizó la reacción de alquilación sobre el derivado (-)-**93** los excesos diastereoméricos son menores que para el derivado (-)-**94** (Tabla 4, compárense entradas 1, 2 y 4, 5). En la alquilación del derivado (-)-**94** resulta aún más determinante la adición de cloruro de litio al medio de reacción (Tabla 4, compárense entradas 5 y 6) para la obtención de buenos rendimientos y excesos diastereoméricos. También, se observó que la temperatura juega un papel muy importante en la obtención de buenos rendimientos (Tabla 4, entradas 2, 3 y 5, 7). En cuanto al disolvente, se observó que el uso de disolventes muy polares como *N*,*N*-dimetilformamida reducía considerablemente los excesos diastereoméricos obtenidos (Tabla 4, entrada 8). Finalmente, en cuanto a las bases se observó que no tenían influencia en los excesos diastereoméricos, si bien con DBU se obtenían mejores rendimientos.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de alquilación de las glicininiminas (-)-**93** y (-)-**94** con yoduro de alilo usando bases no aniónicas.

Entrada	Glicinimina	Base	Tª (ºC)	t (h)	Producto Nº	Rto (%)[a]	r.d.[b]
1	(-)-**93**	DBU	-20	1	(-)-**96a**	95[c]	92:8
2	(-)-**94**	DBU	-20	1	(-)-**99a**	86	99:1
3	(-)-**94**	DBU	0	0'75	(-)-**99a**	53	97:3
4	(-)-**93**	BEMP	-20	4	(-)-**96a**	87[c]	89:11
5	(-)-**94**	BEMP	-20	3'5	(-)-**98a**	60[d]	99:1
6	(-)-**94**	BEMP	-20	4	(-)-**98a**	10[d]	50:50
7	(-)-**94**	BEMP	0	3	(-)-**98a**	45[d]	99:1
8	(-)-**94**	BEMP[e]	0	0'75	(-)-**98a**	40[d]	75:25
9	(-)-**94**	BEMP	de 0 a 25	-	(-)-**98a**	48[d]	99:1
10	(-)-**94**	TMG	-20	2	(-)-**99a**	60	99:1

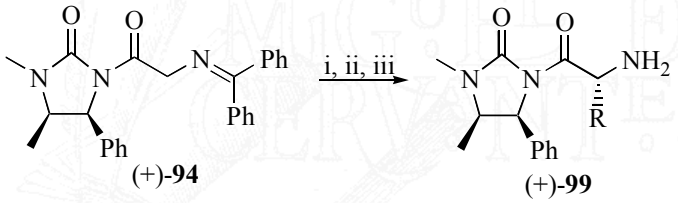
[a] Rendimiento del producto aislado puro basado en el compuesto de partida (-)-**93** y (-)-**94**. [b] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [c] Aislado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). [d] Aislado por cromatografía en columna (gel de sílice desactivada con hexano/Et_3N 20/1, hexano/acetato de etilo). [e] La reacción se llevó a cabo en DMF como disolvente.

En el caso de los derivados (-)-**98**, se observó que después de extracción el sistema imínico sufría un segundo ataque electrofílico por parte del exceso de electrófilo, dando lugar a mezclas de producto de *C*-alquilación junto con productos de *C* y *N*-alquilación. Además el sistema imínico descomponía al llevarse a cabo la purificación de los compuestos (-)-**98** en cromatografía por columna (gel de sílice, alúmina

básica o neutra e incluso gel de sílice tratada con mezcla de hexano y trietilamina 20:1). Por esta razón, se decidió proceder a la hidrólisis de la imina, previa su purificación, mediante tratamiento con ácido clorhídrico 0'5N y posterior basificación de la fase acuosa con carbonato de potasio para recuperar, de esta manera el sistema alquilado en forma de amina (-)-**99**.

Por tanto, ya que las mejores condiciones se obtenían usando como producto de partida la glicinimina derivada de benzofenona (-)-**94**, DBU como base y a una temperatura de –20ºC en acetonitrilo como disolvente (Esquema 26), se aplicaron estas condiciones para la obtención de diversos derivados alquilados del tipo **99** (Tabla 5).

También se aplicó este procedimiento a la alquilación de su enantiómero, el derivado glicinimínico (+)-**94**, obteniéndose los correspondientes derivados α-alquilados (+)-**99** (Esquema 27), con rendimientos y excesos diastereoméricos similares a los obtenidos para su correspondientes enantiómeros (-)-**99** (Tabla 5).



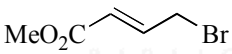
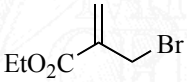
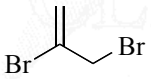
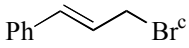
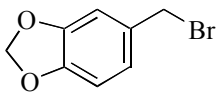
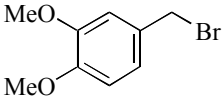
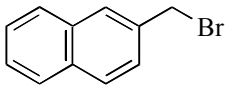
Esquema 27. *Reactivos y condiciones*: i, DBU (1'5 equiv), LiCl (6 equiv), RX (3 equiv), -20ºC, CH_3CN; ii, HCl 0'5N; iii, K_2CO_3.

En general, los rendimientos obtenidos fueron buenos cuando se usaron yoduros como electrófilos, salvo para el caso del yoduro de metilo (Tabla 5, entrada 9). En cuanto a las diastereoselectividades, fueron elevadas excepto para el caso de usar bromoacrilato de etilo como electrófilo (Tabla 5, entrada 10). Cuando se empleó yoduro de alilo como electrófilo, con cada uno de los enantiómeros (-)-**94** y (+)-**94**, se obtuvieron los correspondientes productos de alquilación (-)-**99a** y (+)-**99a** con rendimientos y diastereoselectividades similares. Cuando se utilizó bromuro de alilo como electrófilo en lugar del correspondiente yoduro, fue necesario el tratamiento previo del electrófilo con yoduro de

litio para obtener similares resultados, aunque a costa de un mayor tiempo de reacción (Tabla 5, entradas 1-4). Con bromuros muy activados, tales como bromuro de bencilo, propargilo y bromocrotonato de metilo, no fue necesaria la adición de yoduro de litio para obtener buenos rendimientos (Tabla 5, entradas 5, 6 y 8). En el caso de bromuro de 2-bromoalilo, se realizó la reacción de alquilación en ausencia de yoduro de litio, obteniéndose bajos rendimientos (Tabla 5, entrada 11). Cuando dicha reacción se llevó a cabo en presencia de tres equivalentes de yoduro de litio, se obtuvo después del mismo tiempo de reacción un 40% de rendimiento con parecida diastereoselectividad a la obtenida en ausencia de yoduro de litio. En el caso de usar bromuro de metalilo, bromuro de 2-metil-3-buteno, bromuro de cinamilo y bromoacetofenona fue necesaria la adición de tres equivalentes de yoduro de litio, obteniéndose los correspondientes productos de alquilación con rendimientos moderados y buenas diastereoselectividades (Tabla 5, entradas 12-14 y 18). En el caso de bromuros bencílicos tales como bromuro de 3,4-metilendioxibencilo, bromuro de 3,4-metoxibencilo y bromuro de 2-metilnaftilo se obtuvieron los correspondientes productos de alquilación con rendimientos moderados y alta diastereoselectividad en ausencia de yoduro de litio (Tabla 5, entradas 15-17), salvo para el caso del compuesto (+)-**99ñ** que fue obtenido con buen rendimiento (Tabla 5, entrada 16). Cuando se usó como electrófilo yoduro de *N*,*N*-dimetilmetilenamonio (sal de Eschenmoser) se obtuvo el producto de alquilación **99q** con rendimiento y diastereoselectividad moderada (Tabla 5, entrada 19). Alternativamente, cuando la reacción se llevó a cabo usando LHMDS como base en presencia de cloruro de litio a –20ºC en THF, se obtuvo el producto (-)-**99q** con rendimientos cuantitativos y como un único diastereoisómero. Otra posibilidad consiste en llevar a cabo la reacción en ausencia de base en acetonitrilo a reflujo, en este caso se obtuvo el correspondiente producto **99q** con rendimientos elevados y como mezcla 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros.

Tabla 5. Alquilación de la gliciminida (-)-**94** y (+)-**94** con bases no aniónicas. Obtención de los productos (-)-**99** y (+)-**99**.

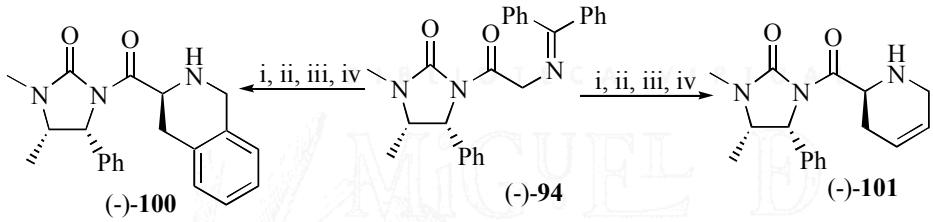
				Producto		
Ent.	Glicinimina	R'X	t (h)	Nº	Rto. (%)[a]	r.d.[b]

1	(-)-**94**	CH_2=$CHCH_2I$	1	(-)-**99a**	86	99:1
2	(+)-**94**	CH_2=$CHCH_2I$	1	(+)-**99a**	79	99:1
3	(-)-**94**	CH_2=$CHCH_2Br$	5	(-)-**99a**	70	95:5
4	(-)-**94**	CH_2=$CHCH_2Br$[c]	3	(-)-**99a**	83	95:5
5	(-)-**94**	$PhCH_2Br$	3	(-)-**99b**	73	98:2
6	(-)-**94**	$HCCCH_2Br$	5	(-)-**99c**	69	99:1
7	(-)-**94**	EtO_2CCH_2I	3	(-)-**99d**	86	98:2
8	(-)-**94**		2	(-)-**99f**	78	98:2
9	(-)-**94**	CH_3I	12	(-)-**99g**	18	87:13
10	(-)-**94**		3’5	(-)-**99i**	60	80:20
11	(-)-**94**		8	(-)-**99j**	21	98:2
12	(-)-**94**	CH_2=$C(CH_3)CH_2Br$[c]	7	(-)-**99k**	64	99:1
13	(-)-**94**	$(CH_3)_2CCHCH_2Br$[c]	12	(-)-**99l**	57	99:1
14	(-)-**94**		1	(-)-**99m**	40	99:1
15	(-)-**94**		2	(-)-**99n**	38	92:8
16	(+)-**94**		4	(+)-**99ñ**	74	97:3
17	(-)-**94**		1	(-)-**99o**	35	99:1
18	(-)-**94**	$PhCOCH_2Br$[c]	5	(-)-**99p**	49	96:4

19	(-)-**94**	$[CH_2N(CH_3)_2]^+I^-$ d	5	(-)-**99q**	40	87:13[d]

[a] Rendimiento aislado puro basado en el compuesto de partida **94**. [b] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [c] Se añaden 3 equivalentes de LiI. [d] Alternativamente, cuando se llevó a cabo la reacción usando LHMDS como base se obtuvieron rendimientos cuantitativos y un único diastereoisómero.

Estas condiciones de reacción, usando DBU como base no aniónica y un exceso de cloruro de litio en acetonitrilo a –20ºC, se aplicaron a la obtención de α-aminoácidos heterocíclicos por alquilación con sistemas dielectrofílicos como *orto*-dibromoxileno y (*Z*)-1,4-dicloro-2-buteno en presencia de yoduro de litio, obteniéndose tras varias horas de reacción, los productos (-)-**100** y (-)-**101** con rendimientos del 36 y 50% y relación de diastereoisómeros de 94:6 y 97:3, respectivamente (Esquema 28).



Esquema 28. *Reactivos y condiciones:* i, DBU (1'5 equiv), LiCl (6 equiv), CH_3CN, -20ºC; ii, Electrófilo, LiI (3 equiv); iii, HCl 0'5N; iv, K_2CO_3.

Cuando bajo las mismas condiciones de reacción se sometió a alquilación la glicinimina (+)-**94**, usando *orto*-dibromoxileno, se obtuvo el correspondiente producto de *C*,*N*-alquilación (+)-**100** con un 33% de rendimiento y una relación de diastereoisómeros 84:16.

Cuando se intentó la dialquilación de la glicinimina (-)-**95**, bajo estas condiciones de reacción, no se obtuvo nada del producto deseado produciéndose la descomposición del producto de partida.

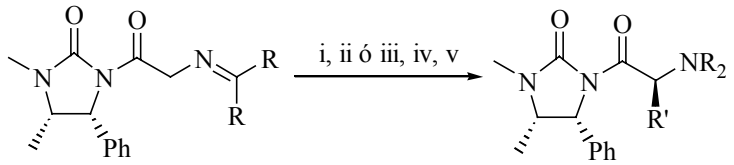
III.3.2.1.3. *Reacción de glicinimi*

La alquilación de las gliciminas (-)-**93** y (-)-**94** no tuvo lugar en condiciones de catálisis por transferencia de fase sólido-líquido, usando carbonato de potasio o hidróxido de potasio o mezclas de

ambos, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fase y yoduro de alilo como electrófilo, en ausencia o presencia de cloruro de litio a temperatura ambiente y usando acetonitrilo como disolvente, produciéndose mayoritariamente la hidrólisis del grupo *N*-acetilo. Unicamente, en el caso de usar la glicinimina (-)-**93** como producto de partida y mezclas de carbonato e hidróxido de potasio como base, yoduro de alilo como electrófilo, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio y ultrasonidos durante una noche, se obtuvieron trazas del producto de alquilación (-)-**96a**, produciéndose mayoritariamente, como en los casos anteriores, hidrólisis del grupo *N*-acetilo.

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de alquilación de la glicinimina (-)-**94**, con hidróxido de cesio monohidratado a –20ºC en acetonitrilo y en ausencia de cloruro de litio, se obtuvo el correspondiente de producto de alquilación (-)-**98a** después de 6 h de reacción, con un 40% de rendimiento tras purificación por columna de cromatografía (gel de sílice tratada con una mezcla 20:1 de hexano y trietilamina), y como mezcla 1:1 de los dos posibles epímeros.

Cuando se usó hidróxido de litio como base en presencia de cloruro de litio, la alquilación si tuvo lugar para dar los productos esperados (-)-**96a** y (-)-**99a**, lo que permitió su extensión a la obtención de los distintos compuestos alquilados (-)-**96** y (-)-**97** a partir de las glicininiminas (-)-**93** y (-)-**94** (Esquema 29, Tabla 6).



(-)-**93**, R = SMe
(-)-**94**, R = Ph

(-)-**96**, R_2 =$C(SMe)_2$
(-)-**99**, R = H

Esquema 29. *Reactivos y condiciones:* i, LiOH (3 equiv), LiCl (6 equiv), Bu_4NBr (10%), R'X, CH_3CN, -20ºC; ii, H_2O; iii, LiOH (3 equiv), LiCl (6 equiv), R'X, CH_3CN, -20ºC; iv, HCl 0'5N; v, K_2CO_3.

Las dos glicininiminas (-)-**93** y (-)-**94** tienen comportamiento similares frente al ataque de electrófilos activados en estas condiciones, dando lugar a los correspondientes productos de alquilación con buenos rendimientos químicos y con excesos diastereoméricos elevados, aunque inferiores a los obtenidos bajo condiciones de bases no aniónicas, (Tabla 6, entradas 1 y 2). En el caso de usar bromuros fue necesaria la adición de tres equivalentes de yoduro de litio, para que la reacción tuviese lugar (Tabla 6, entradas 3 y 4).

Tabla 6. Alquilación de glicininiminas (-)-**93** y (-)-**94** en condiciones de catálisis en transferencia de fase. Obtención de los compuestos (-)-**96** y (-)-**99**.

				Producto		
Entrada	Glicimina	R'X	t (h)	Nº	Rto (%)[a]	r.d.[b]
1	(-)-**93**	CH_2=$CHCH_2I$	1	(-)-**96a**	90[c]	92:8
2	(-)-**94**	CH_2=$CHCH_2I$	3'5	(-)-**99a**	80	93:7
3	(-)-**94**	$PhCH_2Br$[d]	15	(-)-**99b**	57	93:7
4	(-)-**94**	MeO_2C Br[d]	3'5	(-)-**99f**	76	97:3

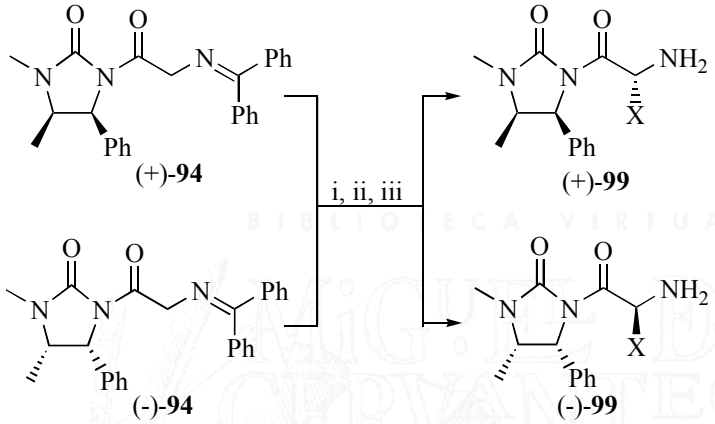
[a] Rendimiento del producto aislado puro basado en el compuesto de partida (-)-**94**. [b] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [c] Rendimiento del producto aislado puro después de cromatografía en columna basado en el compuesto de partida (-)-**93** (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). [d] Se añaden 3 equivalentes de LiI.

III.3.2.2. Adición Michael de g

La adición Michael a sistemas α,β-insaturados de sistemas imínicos en presencia de bases como DBU había sido utilizada previamente con éxito como se recoge en los *Antecedentes del Capítulo II,*[225] por lo que se pretendió su extensión a los sistemas imínicos **94**.

[225] a) Véase referencia 74 en página 120. b) Véase referencia 79 en página 121.

Para el estudio de esta reacción se escogió la glicinimina (-)-**94** y su enantiómera (+)-**94**, ya que como se ha puesto de manifiesto en apartados anteriores da lugar a los correspondientes productos de alquilación con mejores excesos diastereoméricos que el compuesto derivado de azufre (-)-**93**. La adición Michael se llevó a cabo utilizando diversos sistemas α,β-insaturados, DBU o hidróxido de litio como base en presencia de cloruro de litio a –20ºC y en acetonitrilo como disolvente, obteniéndose los derivados esperados **99** y **102**-**105** (Esquema 30, Tabla 7).



Esquema 30. *Reactivos y condiciones:* i, DBU ó $LiOH/Bu_4NBr$, LiCl (6 equiv), olefina electrófila, CH_3CN, -20ºC; ii, HCl 0'5N; iii, K_2CO_3.

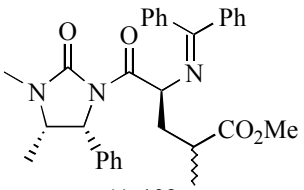
Como puede observarse de los resultados mostrados en la Tabla 7, al aumentar el tamaño del alcohol del éster en los acrilatos, se mejoraron los excesos diastereoméricos obtenidos, por contra disminuyeron los rendimientos (entradas 1 y 2). Cuando se usó una cantidad subestequiométrica de DBU se obtuvieron mejores rendimientos y excesos diastereoméricos similares a los obtenidos en las condiciones anteriores, aunque en tiempos más largos de reacción (Tabla 7, entradas 2-4). Cuando se partió de la glicinimina (+)-**94** y se hizo reaccionar con acrilato de *terc*-butilo, se obtuvo el correspondiente compuesto enantiómero (+)-**99s** (Tabla 7, entrada 5). Al llevar a cabo la reacción, en condiciones de catálisis por transferencia de fase, los rendimientos obtenidos fueron bajos pero similares al caso de usar DBU como base (Tabla 7, entrada 6). En el

caso de utilizar acrilonitrilo como electrófilo, los rendimientos fueron bajos ya que se aisló el compuesto con el átomo de nitrógeno protegido en forma de imina, sin embargo los excesos diastereoméricos fueron elevados (Tabla 7, entrada 7).

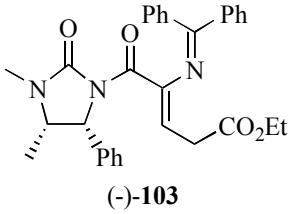
Tabla 7. Adición Michael de las gliciminínas **94** a compuestos α,β-insaturados.

Entrada	Base (equiv)	X[a]	t (h)	Producto		
				Nº	Rto. (%)[b]	r.d.[c]
1[d]	DBU (1'5)	CH_2=$CHCO_2Me$	8	(-)-**99r**	61	90:10
2[d]	DBU (1'5)	CH_2=$CHCO_2Bu^t$	4	(-)-**99s**	32	97:3
3[d]	DBU (0'2)	CH_2=$CHCO_2Bu^t$	12	(-)-**99s**	38	96:4
4[d]	DBU (0'1)	CH_2=$CHCO_2Bu^t$	12	(-)-**99s**	54	96:4
5[e]	DBU (0'1)	CH_2=$CHCO_2Bu^t$	12	(+)-**99s**	46	97:3
6[d]	LiOH (3)	CH_2=$CHCO_2Bu^t$	72	(-)-**99s**	25	97:3
7[d]	DBU (1'5)	CH_2=CHCN	24	(-)-**98t**	26[g,j]	98:2
8[d]	DBU (1'5)	CH_2=$C(CH_3)CO_2Me$	24	(-)-**102**[f]	44[g,h]	87:13[i]
9[d]	DBU (1'5)	CH≡CCO_2Et	4	(-)-**103**	18[g,j]	-
10[d]	DBU (0'1)	CH≡CCO_2Et	4	(-)-**104**[k]	32[g,j]	95:5
11[d]	DBU (1'5)	CH_2=CHCOMe	4	(-)-**105**	60	-[m]
12[d]	DBU (1'5)	CH_3CH=$CHCO_2Me$	24	-	-[n]	-

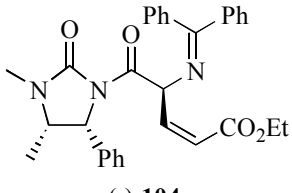
[a] Se usaron 5 equivalentes de electrófilo. [b] Rendimiento del producto aislado puro basado en el compuesto de partida **94**. [c] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [d] La glicinimina de partida fue (-)-**94**. [e] La glicinimina de partida fue (+)-**94**. [f] Se obtiene como mezcla de epímeros 1:1 en el carbono en α al carboxilato. [g] Rendimiento del producto ailado después de purificación por columna de cromatografía (gel de sílice desactivada, hexano/acetato de etilo). [h] Se obtuvo un 40% de rendimiento del otro diastereoisómero tras purificación en columna. [i] Mezcla de epímeros en el carbono en α a la imina. [j] Se observó descomposición parcial durante la purificación. [k] Se obtuvo una mezcla 1:9 de los compuestos (-)-**103** y (-)-**104**. [l] También se aisló un 18% del producto (-)-**103**. [m] No determinado. [n] Se recuperó el producto de partida inalterado.



(-)-**102**



(-)-**103**



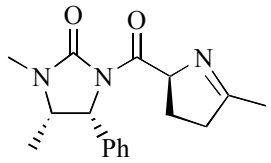
(-)-**104**

Cuando se utilizó metacrilato de metilo, se obtuvo una relación de diastereoisómeros 87:13 en el carbono en α a la imina y mezcla 1:1 de los dos posibles epímeros en el carbono en α al grupo carboxilato, siendo ambos epímeros separables por cromatografía en columna (Tabla 7, entrada 8). Para el caso de propiolato de etilo, cuando la reacción se llevó a cabo en cantidades estequiométricas de base, la reacción tuvo lugar produciéndose la isomerización del doble enlace para dar lugar al compuesto (-)-**103**, cuya configuración *Z* se determinó, en base al valor del desplazamiento químico del protón olefínico y de las constantes de acoplamiento carbono-protón ($^{1,3}J$ = 3'7 Hz) entre el grupo carbonilo de la amida y el protón olefínico.[226] Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con cantidades subestequiométricas de base, se obtuvo una mezcla de compuestos (-)-**103** y (-)-**104** en relación 1 a 9, obteniéndose tras purificación en columna de cromatografía el compuesto (-)-**104** de configuración *Z* con un rendimiento del 32% y el compuesto (-)-**103** con un 18% de rendimiento (Tabla 7, entradas 9 y 10).

Para el caso de usar metil vinil cetona como aceptor Michael, la adición tuvo lugar con buenos rendimientos, obteniéndose el

[226] Véase referencia 85c en página 124.

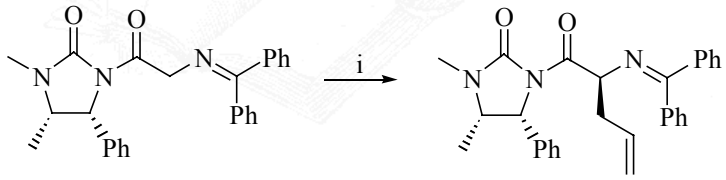
compuestos heterocíclico (-)-**105**, cuyo exceso diastereomérico no pudo ser determinado hasta su hidrólisis (Tabla 7, entrada 11).



(-)-**105**

III.3.2.3. *Alilación de la glicin*

La alilación catalizada por paladio(0) constituye un método muy útil para la formación de enlaces carbono-carbono. Por ello, se consideró interesante la aplicación de este método, tanto en condiciones neutras como básicas, a la síntesis de compuestos α-alquilados derivados de la glicinimina (-)-**94**. Así, la glicinimina (-)-**94**, se hizo reaccionar con carbonato de alilo y metilo y una cantidad catálitica de distintos compuestos de paladio, en presencia de 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), en condiciones neutras a temperatura ambiente o en condiciones básicas a –78ºC (Esquema 31, Tabla 8).



(-)-**94** (-)-**98a**

Esquema 31. *Reactivos y condiciones:* i, PdLn, dppe, aditivo, CH_2=$CHCH_2OCO_2Me$, THF.

Tabla 8. Alilación de la glicinimida (-)-**94** catalizada por paladio con carbonato de alilo y metilo. Obtención del compuesto (-)-**98a**.

						Producto	
Ent.	PdLn (equiv)	dppe (equiv)	Tª (ºC)	Aditivo (equiv)	t (h)	Rto. (%	r.d.[b]

						)[a]	
1	$Pd(Ph_3P)_4$ (0'1)	0'28	25	-	48	42	76: 24
2	$Pd(OAc)_2$ (0'05)	0'14	25	PPh_3 (0'15)	12	15[c]	76: 24
3	$Pd(OAc)_2$ (0'1)	0'28	25	PPh_3 (0'15) LiCl (1)	48	-[d]	-
4	$Pd(dba)_2 \cdot CHCl_3$ (0'08)	0'14	25	-	48	35	71: 29
5	$Pd(dba)_2 \cdot CHCl_3$ (0'04)	0'07	de –78 a 0	Bu^nLi	48	40	64: 36
6	$Pd(Ph_3P)_4$ (0'1)	0'28	25	LiCl (1)	-	-[d]	-

[a] Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice desactivada, hexano/ acetato de etilo) basado en el compuesto de partida (-)-**94**. [b] Calculado a partir de ^{1}H-RMN (300 MHz). [c] Sólo se obtuvo un único diasteroisómero después de purificación [d] Se descompuso el producto de partida.

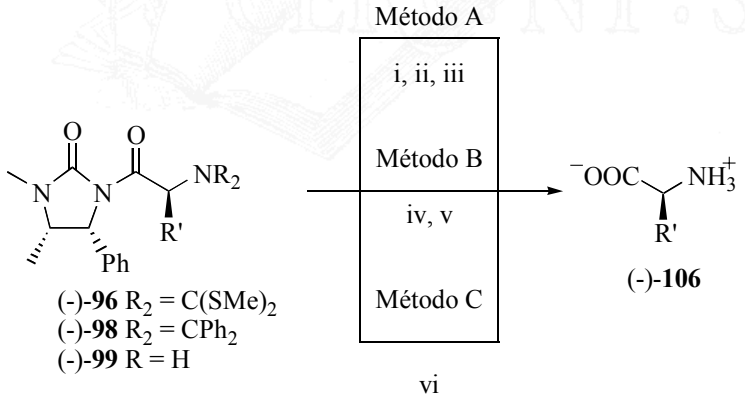
Como se observa, con todos los catalizadores utilizados, se obtuvieron similares rendimientos y excesos diastereoméricos (Tabla 8, entradas 1 y 5). La reacción fue más rápida cuando se generó *in situ* el catalizador, por adición de trifenilfosfina a acetato de paladio (Tabla 8, entrada 2). Cuando se trabajó en condiciones básicas, usando *n*-butil-litio como base, la reacción tuvo lugar pero los excesos diastereoméricos obtenidos fueron menores que en condiciones neutras (Tabla 8, comparénse entradas 4 y 5). En presencia de cloruro de litio, la reacción no tuvo lugar, produciéndose en las condiciones de reacción, la descomposición del producto de partida (Tabla 8, entradas 3 y 6).

III.3.3. Hidrólisis de sistema

III.3.3.1. *Obtención de (S) y (*

Para llevar a cabo la hidrólisis de los sistemas imínicos derivados de imidazolidinona α-sustituídos **96**, **98**, **99** y los derivados heterocíclicos **100**, **101** y **105** se aplicaron varios métodos (Esquema 32, Tabla 9).

Así, para los derivados (-)-**96a** y (-)-**96b** se empleó un método en tres pasos (método A). Dicho método consistía en la ruptura del enlace amídico entre el auxiliar quiral y el sistema imínico por tratamiento de una disolución 0'05M de dichos derivados en una mezcla de tetrahidrofurano (THF) y agua (3:1) con hidroperóxido de litio a 0ºC,[227] dejando que la temperatura alcánzase la ambiente durante una noche. El auxiliar quiral fue recuperado por extracción en diclorometano en ambos casos con un 90% de rendimiento. El enlace imínico fue hidrolizado posteriormente por tratamiento de una disolución 0'03M en THF de dicha imina con ácido clorhídrico 1N durante 24 h, obteniéndose el α-aminoácido correspondiente en forma de clorhidrato. Para liberar dicho aminoácido, se trató el correspondiente clorhidrato con óxido de propileno en etanol durante 2 h, dando lugar a los aminoácidos libres (*S*)-alilglicina (**106a**) y (*S*)-fenilalanina (**106b**), con rendimientos globales del 56 y 36%, sin sufrir ningún proceso de epimerización o racemización (Tabla 9, entradas 1 y 2). Cuando dicho método, se aplicó al derivado (-)**98a** (e.d. 98%), se obtuvo el aminoácido (*S*)-alilglicina **106a** con un 51% de rendimiento global, produciéndose un ligera epimerización (e.e. 90%, entrada 3).



Esquema 32. *Reactivos y condiciones:* i, LiOH, H_2O_2, THF, H_2O, de 0ºC a 25ºC; ii, HCl 1N, THF, 25ºC; iii, óxido de propileno, EtOH, 25ºC; iv, LiOH, THF, H_2O, 25ºC; v, Dowex; vi, H_2O, 100ºC.

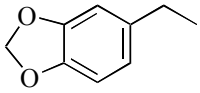
[227] Evans, D. A.; Britton, T. C.; Elmam, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.

El método B se aplicó en primer lugar sobre el derivado (-)-**99a**. Consistió en la hidrólisis del enlace amida por tratamiento de una disolución 0'03M de dicho compuesto en una mezcla de THF:H_2O (2:1), con hidróxido de litio monohidratado a temperatura ambiente.[228] El auxiliar quiral se recuperó con un 83% de rendimiento por extracción con diclorometano, obteniéndose el aminoácido (*S*)-alilglicina (**106a**), tras purificación por columna de intercambio iónico (Dowex), con un 50% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 94% (Tabla 9, entrada 4). Este método se aplicó a la hidrólisis de las aminas (-)-**99b**, (-)-**101** y (-)-**105**, obteniéndose los correspondientes aminoácidos (*S*)-fenilalanina [(-)-**106b**], baikiaina [(-)-**107**] y el derivado de metil vinil cetona (Tabla 9, entradas 5-7). En este último caso, el aminoácido así obtenido fue tratado con ácido clorhídrico 1M, y a continuación, el átomo de nitrógeno se protegió por tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de hidrogenocarbonato de sodio bajo ultrasonidos,[229] obteniéndose el derivado *N*-Boc protegido (-)-**108**.

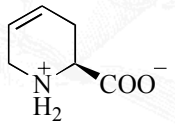
Tabla 9. Hidrólisis de los derivados de gliciminina α-sustituídos. Obtención de (*S*)-α-aminoácidos libres.

	Producto				Producto		
Ent.	de partida (e.d.)	R'	Método	t (h)	Nº	Rto. (%)[a,b]	e.e.[c]
1	(-)-**96a** (88)	CH_2=$CHCH_2$	A	12	(-)-**106a**	56 (90)	88
2	(-)-**96b** (90)	$PhCH_2$	A	12	(-)-**106b**	36 (90)	90
3	(-)-**98a** (98)	CH_2=$CHCH_2$	A	12	(-)-**106a**	51 (87)	90
4	(-)-**99a** (96)	CH_2=$CHCH_2$	B	4	(-)-**106a**	50 (83)	94

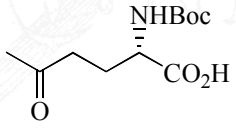
[228] Véase referencia 95 en página 127.
[229] Véase referencia 92 en página 125.

5	(-)-**99b** (96)	$PhCH_2$	B	1	(-)-**106b**	69 (73)	87
6	(-)-**101** (94)	-[f]	B	1 6	(-)-**107**	48 (68)	81 [d]
7	(-)-**105**	-[f]	B	1 2	(-)-**108**	62 (92)	89 [e]
8	(-)-**99a** (90)	CH_2=$CHCH_2$	C	1 2	(-)-**106a**	87 (90)	82 [d]
9	(-)-**99l** (98)	$(CH_3)_2CCHCH_2$	C	1 2	(-)-**106l**	87 (99)	90 [d]
10	(-)-**99n** (84)		C	1 2	(-)-**106n**	69 (99)	
11	(-)-**99s** (92)	$CH_2CH_2CO_2Bu^t$	C	1 2	(-)-**109**	45 (99)	96 [d]
12	(-)-**100** (76)	-[f]	C	1 2	(-)-**110**	65 (95)	66 [d]

[a] Rendimiento basado en el compuesto de partida. [b] Entre paréntesis, rendimiento de la imidazolidinona recuperada. [c] Por HPLC Crownpack CR (+).[d] Por comparación de los valores de la rotación específica. [e] Determinado por comparación del valor de rotación especifica del *N*-Boc aminoácido protegido. [f] Véase estructuras para los compuestos **100**, **101**, **105** en el texto.



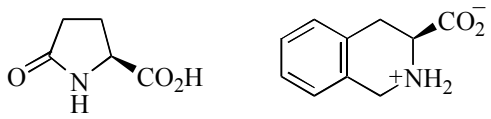
(-)-**107**



(-)-**108**

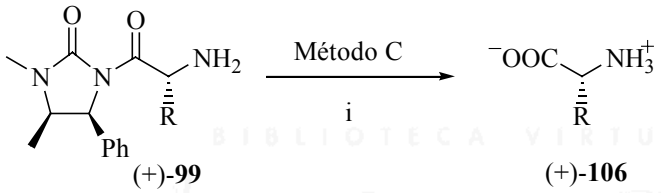
El método más sencillo para la hidrólisis de las aminas (-)-**99** (método C), fue el calentamiento a reflujo de una suspensión acuosa de éstos durante 1 noche.[230] Siguiendo este procedimiento se realizó la hidrólisis de varios derivados del tipo (-)-**99** y del derivado heterocíclico (-)-**100**, obteniéndose en todos los casos los correspondientes α-aminoácidos libres (-)-**106** o el ácido piroglutámico (-)-**109** o el derivado de tetrahidroisquinolina (-)-**110** con buenos rendimientos, sin producirse epimerización del centro estereogénico y recuperándose el auxiliar quiral por simple extracción con diclorometano (Tabla 9, entradas 8-12).

[230] Véase referencia 24 en página 103.



(-)-**109** (-)-**110**

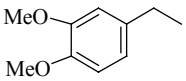
Puesto que con el método C fueron obtenidos los mejores resultados se aplicó dicho método a la hidrólisis de los correspondientes enantiómeros (+)-**99** y (+)-**100**, obteniéndose los esperados α-aminoácidos α-sustituídos con configuración absoluta *R*. (Esquema 33, Tabla 10)



(+)-**99** (+)-**106**

Esquema 33. *Reactivos y condiciones:* i, H_2O, 100ºC.

Tabla 10. Hidrólisis de los derivados de gliciminina α-sustituídos. Obtención de (*R*)-α-aminoácidos libres.

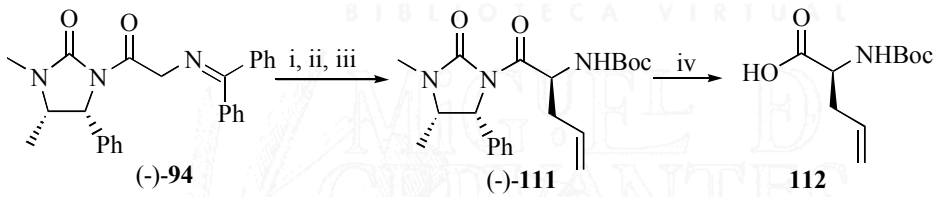
Entrada	Producto de partida (d.e.)	R	Nº	Producto Rto. (%)[a,b]	e.e.[c]
1	(+)-**99a** (98)	CH_2=$CHCH_2$	(+)-**106a**	90 (84)	90
2	(+)-**99ñ** (94)		(+)-**106ñ**	82 (80)	92
3	(+)-**99s** (94)	$CH_2CH_2CO_2Bu^t$	(+)-**106s**	81 (90)	94
4	(+)-**100** (68)	-[d]	(+)-**110**	81 (90)	64

[a] Rendimiento basado en el compuesto de partida. [b] Entre paréntesis, rendimiento de la imidazolidinona recuperada. [c] Por comparación de los valores de la rotación específica de la literatura. [d] Véase estructura para el compuesto **100** en el texto.

III.3.3.2. ***Obtención de (S)-α-amin***

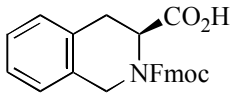
Para la obtención de distintos α-aminoácidos protegidos, se sometió el producto (-)-**99a** (d.e. 94%) en forma de clorhidrato, a un proceso de protección del átomo de nitrógeno por tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo en etanol en presencia de monohidrógenocarbonato de sodio, obteniéndose el derivado *N*-Boc protegido (-)-**111**, con rendimientos prácticamente cuantitativos.

Dicho compuesto fue hidrolizado, por tratamiento de una disolución 0'05M en metanol del compuesto (-)-**111** con una disolución de hidróxido de sodio 1M a reflujo durante 3 h, obteniéndose el auxiliar quiral con un 85% de rendimiento y el α-aminoácido *N*-Boc protegido **112** con un 39% de rendimiento después de purificación por columna de cromatografía y un exceso enantiomérico del 81%, obtenido por comparación con los valores de rotación especifica de la literatura[231] (Esquema 34).



Esquema 34. *Reactivos y condiciones:* i, DBU, LiCl, CH_2=$CHCH_2I$, CH_3CN, -20ºC; ii, HCl 0'5M; iii, $NaHCO_3$, Boc_2O, EtOH, 25ºC; iv, NaOH 1M, MeOH, 70ºC.

Así mismo, se obtuvieron los α-aminoácidos protegidos en forma de *N*-Fmoc por tratamiento de una disolución dichos aminoácidos en agua y aceonitrilo (1:1) con carbonato 9-flourenilmetilo y de *N*-succinimilo y en presencia de trietilamina. De esta manera se obtuvo a partir del aminoácido heterocíclico (-)-**100**, el compuesto protegido **113** con un 46% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 60%.

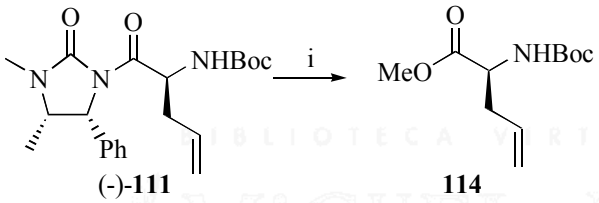


113

[231] Véase referencia 24d en página 103.

III.3.3.3. ***Obtención de (S)-α-amin***

Con el fin de obtener los correspondientes α-aminoésteres *N*-protegidos α-sustituídos, se sometió una disolución del compuesto (-)-**111** en metanol a 0ºC, a tratamiento con DBU en presencia de cloruro de litio[232] durante 1 h, con lo que se produjo la metanólisis de dicho compuesto dando lugar al correspondiente éster metílico de *N*-Boc-alilglicina (**114**) con un 27% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 96%, calculado por comparación con el valor de rotación especifica conocido para dicho compuesto.[233] En este caso, el auxiliar quiral fue recuperado con un 73% de rendimiento (Esquema 35).



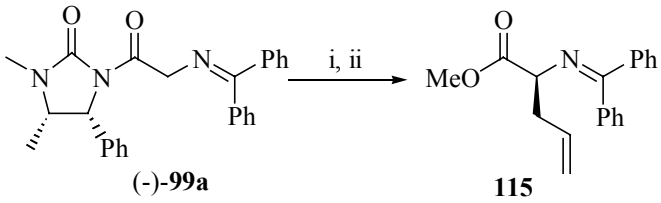
(-)-**111** **114**

Esquema 35. *Reactivos y condiciones:* i, DBU, LiCl, MeOH, 0ºC.

Siguiendo este procedimiento, se llevó a cabo la alquilación e hidrólisis *in situ* de la gliciminina (-)-**94**, obteniéndose el correspondiente α-iminoéster α-alquilado **115**. Para ello, tras la alilación usando DBU como base en presencia de cloruro de litio, se añadió a la mezcla de reacción a 0ºC, DBU y metanol en exceso, continuándose la agitación durante un día. La mezcla obtenida de imidazolidinona (-)-**88** y del iminoéster **115**, se purificó por cromatografía en columna, recuperándose el auxiliar quiral con un 85% de rendimiento y obteniéndose el iminoéster **115** con un 47% de rendimiento global y un exceso enantiomérico del 87%, calculado por comparación del valor de la rotación específica obtenida con el de la literatura[234] (Esquema 36). El bajo rendimiento obtenido se debió a la inestabilidad de grupo imino en condiciones ácidas, lo que provocó su hidrólisis parcial en la condiciones de purificación (gel de sílice tratada con hexano:Et_3N 20:1). La disminución en la pureza

[232] Seebach, D.; Thaler, A.; Blaser, D.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1102.
[233] Ohfune, Y.; Nishio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4133.
[234] Véase referencia 55b en página 111.

óptica del compuesto puede deberse a la lentitud del proceso de hidrólisis que favorece la racemización de dicho compuesto.



(-)-**99a** **115**

Esquema 36. *Reactivos y condiciones:* i, DBU, LiCl, CH_2=$CHCH_2I$, CH_3CN, -20ºC; ii, DBU, LiCl, MeOH, 0ºC.

III.3.4. Discusión del transcurso estereoquímico de las reacciones de alquilación

Una vez realizada la hidrólisis de los compuestos α-alquilados (-)-**96** y (-)-**99**, se comprobó, por medición de los valores de rotación específica, que los aminoácidos obtenidos (-)-**106** correspondían a la serie L. La configuración absoluta del estereocentro del α-aminoácido es *S*. Dicha estereoquímica provendría del ataque a la cara *Si* del enolato obtenido por tratamiento con base. De la misma forma los productos α-alquilados (+)-**99** dieron lugar tras hidrólisis a los correspondientes α-aminoácidos con configuración absoluta en el centro estereogénico *R*.

Los resultados preliminares obtenidos para la alquilación de la glicinimina (-)-**93**, en ausencia de cloruro de litio y usando bases fuertes aniónicas, tales como LDA, LHMDS, etc. podrían explicarse en función del modelo de Ireland.[235] En este caso, el enolato que se debe formar es mayoritariamente el enolato *Z*, debido a la menor interacción entre grupos en el estado de transición si se compara con el estado de transición que conduce al enolato *E*. A partir del enolato *E* podrían existir dos posibles conformaciones **I** y **II**, en cada una de ellas el ataque podría producirse por caras distintas del enolato, siempre que la aproximación del electrófilo esté gobernada por el impedimento estérico que presenta el anillo de imidazolidinona debido a la presencia

[235] a) Ireland, R. E.; Mueller, R. N.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868. b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Amstrong III, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650. c) Gawley, R. E.; Aubé, J. En *Principles of Asymmetric Synthesis* Baldwin, J. E.; Magnus, P.D. Eds. Permagon: Exeter. 1996, p. 78.

de sus sustituyentes (Figura 4).

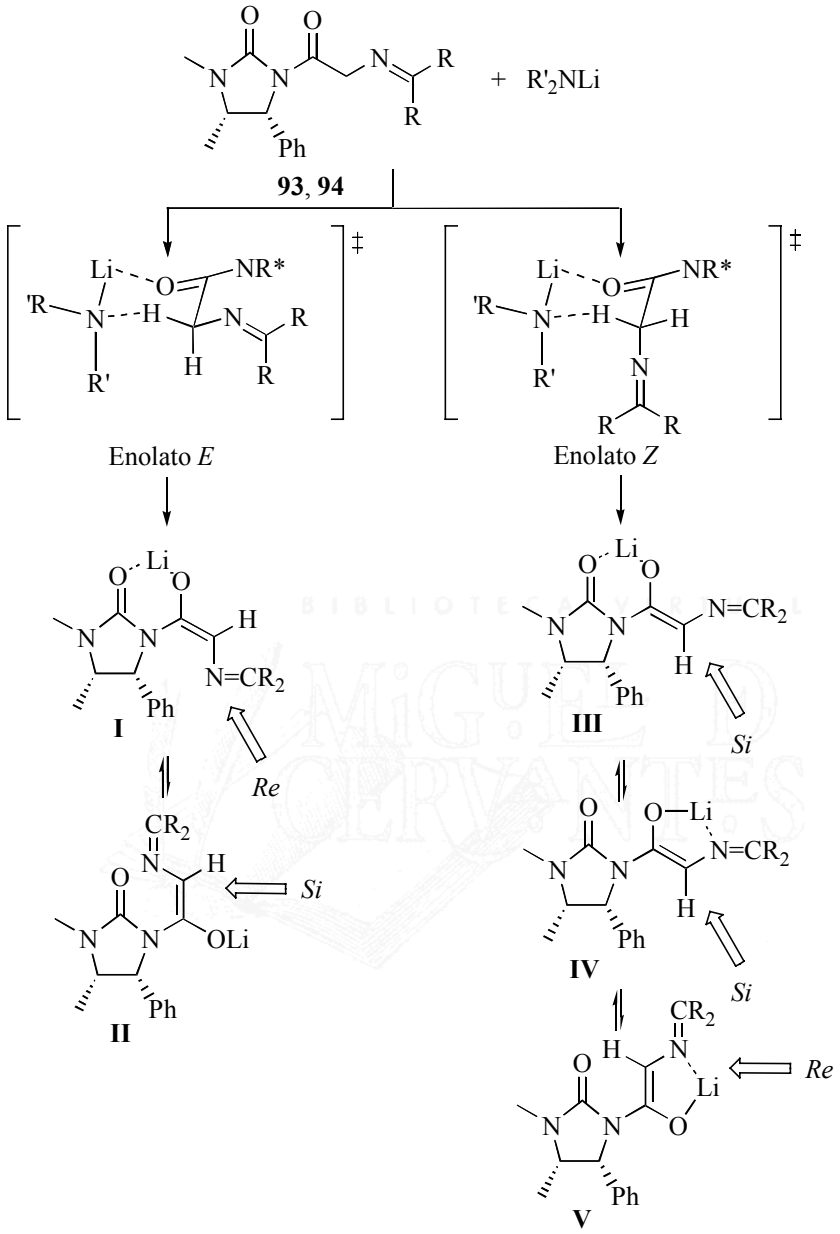
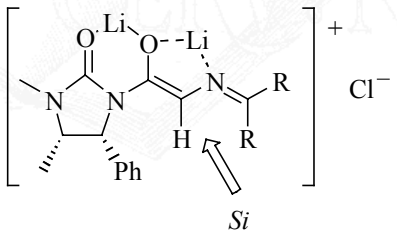


Figura 4

En el caso del enolato *Z*, podrían existir tres posibles conformaciones **III**, **IV** y **V**. En dos de ellas, el ataque del electrófilo tendría lugar por la cara *Si*, mientras que sólo en una de ellas el ataque del electrófilo tendría lugar por la caras *Re* (Figura 4). Teniendo en cuenta estas cinco posibilidades, si todas ellas fuesen energéticamente equivalentes y sus equilibrios de formación fuesen rápidos, así como sus reactividades similares, se debería obtener una relación estadística de diastereoisómeros de 60:40,

favorable al que provendría del ataque por la cara *Si*. Si se tiene en cuenta, que el enolato que se forma mayoritariamente debe ser el enolato *Z*, esto daría lugar a una mayor proporción del diastereoisómero que proviene del ataque al enolato por la cara *Si*. Este hecho es confirmado por la relación de diastereoisómeros que se obtiene experimentalmente que es de 75:25.

Por otra parte, es conocido que la presencia de sales en reacciones que involucran a enolatos, provoca cambios en el estado de agregación de estos[236] y existen en la bibliografía numerosos ejemplos en donde la presencia de dichas sales provoca la formación de intermedios quelatados rígidos que hacen aumentar la inducción asimétrica.[237] Si a esto se une el hecho de que las sales de litio en ciertos sistemas de tipo amida, pueden cambiar la conformación del enolato de s-*trans* a s-*cis* por formación de dicho complejo rígido quelatado,[238] podría proponerse como razonable, un intermedio de tipo enolato quelatado **VI** a través del cual transcurriría la reacción de alquilación. En este intermedio, el ataque del electrófilo tendría lugar por la cara *Si* del enolato, debido a la posición del anillo de fenilo en el ciclo de imidazolidinona, dando lugar a los correspondientes productos de alquilación con configuración *S* en el nuevo centro estereogénico. Estos hechos podrían explicarían la alta diastereoselectividad observada cuando la reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de sales de litio



VI

En resumen y a la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que las gliciminas derivadas de imidazolidinona **93** y **94** son reactivos muy útiles para la síntesis, tanto de (*S*) como (*R*)-α-aminoácidos, ya que pueden ser alquiladas con

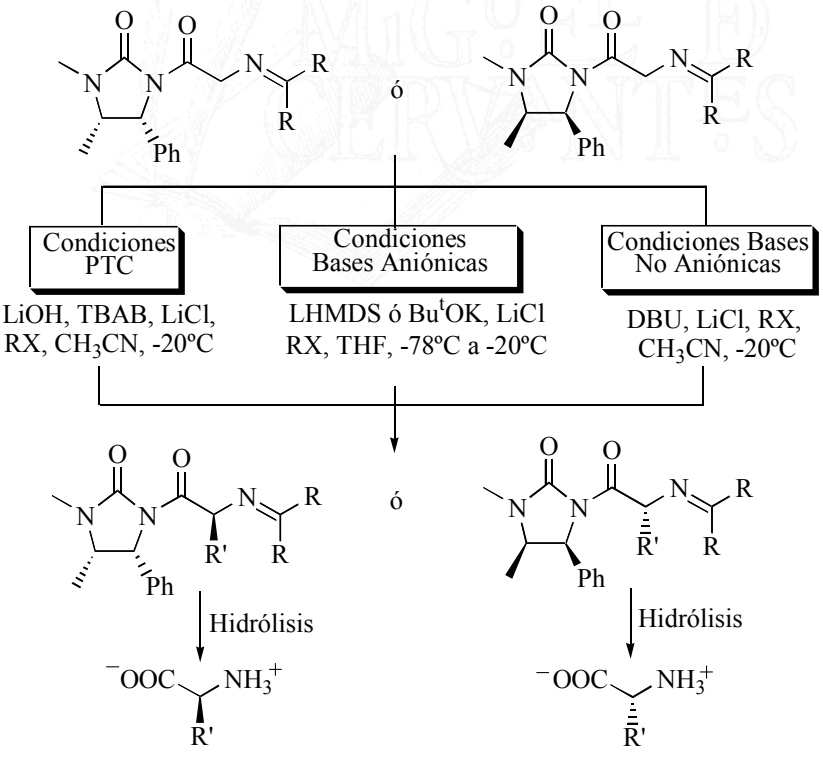
[236] a) van der Steen, F. H.; Boersma, J.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1991**, *10*, 2467. b) Véase referencia 118 en página 143.

[237] Véase p. 91 de la referencia 134c en página 166.

[238] Kanai, M.; Muruoka,A.; Tanaka, T.; Sawada, M.; Ikota, N.; Tomioka, K *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9349.

distintos electrófilos en diversas condiciones de reacción, como puede ser mediante el uso de bases aniónicas fuertes en condiciones estrictamente anhidras, mediante el uso de bases no aniónicas o bien, mediante el uso de condiciones de catálisis por transferencia de fase, obteniéndose en general buenos rendimientos y excesos diastereoméricos siempre que exista un exceso de sales de litio. Los productos alquilados obtenidos pueden ser hidrolizados bajo diversas condiciones, obteniéndose los correspondientes α-aminoácidos o α-aminoésteres, recuperándose en todo los casos el auxiliar quiral. En especial, cabe destacar la fácil hidrólisis en agua en un único paso de los productos alquilados con recuperación total del auxiliar quiral. Por otra parte, también han sido obtenidos por alquilación con dielectrófilos y usando DBU como base, los productos de alquilación en el carbono y en el nitrógeno, que tras hidrólisis conducen a α-aminoácidos heterocíclicos (Esquema 37).

Una vez demostrada la utilidad de los derivados imínicos de imidazolidinona en la síntesis asimétrica de α-aminoácidos, se abre la posibilidad de un estudio posterior, basado en la aquilación de derivados de este tipo aquirales usandos bases quirales o agentes de transferencia de fase quirales.



Esquema 37

III.4. Parte Experimental

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

III.4. PARTE EXPERIME

III.4.1 General

Las reacciones se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones (instrumentales, disolventes, reactivos, etc.) que las especificadas en el apartado *Parte Experimental del Capítulo I* con las modificaciones que se detallan a continuación.

III.4.1.1. Disolventes y reactivos

En este caso, el THF se secó a reflujo de sodio con benzofenona.

En el caso de usar diclorometano como disolvente, éste se secó a reflujo con pentóxido de fósforo y se destiló en atmósfera de argón antes de su uso.

BIBLIOTECA VIRTUAL

III.4.1.2. Instrumentación

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finnigan MAT 95S.

La medida de los valores de rotación específica se realizaron a temperatura ambiente utilizando un polarímetro DIP-1000 JASCO, en los disolventes y concentraciones (g/100 ml) indicadas en cada caso.

III.4.1.3. Cromatografía

La cromatografía en columna se efectuó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60 con un tamaño de partícula de 0'040-0'063 nm tratada con una mezcla de hexano/trietilamina 20/1, hasta pH aproximadamente 7, en los casos de los derivados imínicos de benzofenona.

Los excesos diastereoméricos se determinaron utilizando HPLC en fase reversa con una columna C18, usando mezclas acetonitrilo/agua como eluyente al flujo indicado para cada uno de los casos (λ= 254nm), o por intregración de las señales en ^{1}H-RMN, o por CGL(véase *Parte Experimental del Capítulo I*).

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC con una columna Crownpack CR(+), usando una disolución de $HClO_4$ pH 1'5 como fase móvil (λ= 200nm).

III.4.2. Síntesis de los derivados acetilados de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (90).

Método A. Sobre una disolución de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (**88**, 4'75 g, 25 mmol) en THF seco (80 ml) a 0ºC, se añadió Bu^nLi 1'6 M (18'75 ml, 30 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó 1 h a 0ºC, después de la cual fue transferida *via cannula* a una disolución de cloruro de cloroacetilo (4'33 ml, 50 mmol) en THF seco (50 ml) a –78ºC. La mezcla se agitó toda la noche dejando que la temperatura alcánzase la ambiente. A la mezcla resultante, se le adicionó una disolución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar lugar al compuesto **90** con un 77% de rendimiento.

Método B. Sobre una disolución de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (**88**, 5 g, 26'3 mmol) en CH_3CN (80 ml) bajo atmósfera inerte a 25ºC, se añadió cloruro de cloroacetilo (2'62 ml, 32'9 mmol). La mezcla se refluyó durante 4 h, a 80ºC, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 Torr). El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se extrajo con H_2O. La fase orgánica se lavo sucesivamente con una disolución saturada de Na_2CO_3, NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr). El crudo de reacción fue purificado por recristalización (hexano/AcOEt) para dar lugar al compuesto **90** con un 95% de rendimiento.

(4*S*,5*R*)-1-(2'-Cloroacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-90]: R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D^{25}$ –87'1 (c=1'0, $CHCl_3$) {lit.[239] $[\alpha]_D^{25}$ –88'4 (c=1'0, $CHCl_3$)}; t_r 15'26 min; p.f.

[239] Véase referencia 110d en página 137.

87-89ºC (hexano/acetato de etilo); ν(KBr) 3034, 3000, 1618 (C=CH), 1719, 1701 (C=O); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'84 (s, 3H, CH$_3$N), 3'97 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 4'76, 4'79 (2d, *J*=19'2, 2H, CH$_2$Cl), 5'29 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'15, 7'30 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'2 (*C*H$_3$CH), 28'1 (CH$_3$N), 43'9 (CH$_2$Cl), 54'4 (CH$_3$*C*H), 59'5 (CHPh), 127'0, 128'4, 128'6 (ArCH), 135'7 (ArC), 155'3 (NCON), 165'3 (NCO); *m/z* 252 (M^+-15, 1%), 231 (16), 132 (16), 127 (12), 58 (13), 57 (12), 56 (17), 44 (100), 43 (18), 42 (24).

(4*R*,5*S*)-1-(2'-Cloroacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(+)-90]: R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D^{25}$ +88'1 (c=1'0, CHCl$_3$); p.f. 87-89ºC (hexano/acetato de etilo).

III.4.3. Síntesis de las azidas derivadas de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (91). A una disolución de **90** (4'00 g, 15 mmol) in CH$_3$CN (50 ml) se le añadió azida de sodio (2'9 g, 45 mmol) y la mezcla resultante se refluyó a 80ºC durante 3 días. El disolvente fue evaporado (15 Torr) y al residuo se le añadió agua (75 ml). Se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre Na$_2$SO$_4$ anhidro, y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr), dando lugar al azida pura con un 87% de rendimiento.

(4*S*,5*R*)-1-(2'-Azidoacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-91]: R_f 0'63 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D^{25}$ –138'66 (c=1'0, CHCl$_3$); t_r 15'46, 12'62 min; p.f. 81-83ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3088, 3064, 3033, 1599 (C=CH), 2192, 2107 (N$_3$), 1731, 1703 (C=O); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'82 (s, 3H, CH$_3$N), 3'98 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 4'49, 4'61 (2d, *J*=18'0, 2H, CH$_2$N$_3$), 5'31 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'14, 7'32 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'6 (*C*H$_3$CH), 27'9 (CH$_3$N), 52'5 (CH$_2$N$_3$), 57'4 (CH$_3$*C*H), 57'9 (CHPh), 126'7, 128'1, 128'3, 128'4 (ArCH), 135'4 (ArC), 155'2 (NCON), 167'0 (NCO); *m/z* 245 (M^+-28, 2%), 190 (28), 132 (14), 118 (10), 117 (13), 91 (11), 77 (17), 58 (100), 57 (15), 56 (18), 51 (11), 44 (16), 42 (33); HRMS M^+ Calculado para $C_{13}H_{15}N_3O_2$: 245'1164. Encontrado: 245'1195.

(4*R*,5*S*)-1-(2'-Azidoacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(+)-91]: R_f 0'63 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D^{25}$ +139'25 (c=1'0, $CHCl_3$); p.f. 82-83ºC (hexano/acetato de etilo).

III.4.4. Síntesis de los clorhidratos y perclorato derivados de 4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-ona (92). A una disolución de **91** (1'36 g, 5 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió paladio en carbono (0'136 g, 10% en peso) y HCl concentrado (0'63 ml, 7'5 mmol) o $HClO_4$ (0'65 ml, 7'5 mmol). La mezcla se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno 12 h, y después se filtró a través de celite. El disolvente fue evaporado (15 Torr) obteniéndose los compuestos **92** con rendimientos cuantitativos.

Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-1-(2'-aminoacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-92]: $[\alpha]_D^{25}$ -101'68 (c=1'0, $CHCl_3$); p.f. 129-131ºC (metanol);ν(KBr) 3600-3000 ($NH_3^+Cl^-$), 1728, 1693 (C=O); δ_H (CD_3OD) 0'47 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'63 (s, 3H, CH_3N), 3'90 (s, 1H, CH_3CH), 4'23 (s, 2H, CH_2), 5'05 (d, *J*=8'8, 1H, CHPh), 7'15 (m, 5H, ArCH), 8'05 (s ancho, 1H, NH_3^+); δ_c (CD_3OD) 15'0 (*C*H$_3$CH), 28'4 (CH_3N), 43'8 (CH_2), 55'9 (CH_3CH), 60'3 (CHPh), 128'2, 129'1, 129'3, 129'4 (ArCH), 137'4 (ArC), 156'7 (NCON), 166'6 (NCO); *m/z* (DIP) 283 (M^+, <1%), 247 (18), 191 (15), 175 (22), 132 (14), 118 (14), 117 (18), 104 (10), 91 (13), 77 (21), 58 (100), 57 (18), 56 (22), 51 (14), 42 (41); HRMS M^+ Calculado para $C_{13}H_{18}N_3O_2Cl$: 283'1088. Encontrado 283'1191.

Clorhidrato de (4*R*,5*S*)-1-(2'-aminoacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(+)-92]: $[\alpha]_D^{25}$ +100'99 (c=1'0, $CHCl_3$); p.f. 128-130ºC (metanol).

Perclorato de (4*S*,5*R*)-1-(2'-aminoacetil)-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-92']: $[\alpha]_D^{25}$ –55'55 (c=1'1, $CHCl_3$); ν(KBr) 3521-3226, 2846 ($NH_3^+ClO_4^-$), 1728, 1693 (C=O); δ_H (CD_3OD) 0'43 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'45 (s, 3H, CH_3N), 3'79 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'08 (s, 2H, CH_2), 5'05 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'05 (m, 5H, ArCH), 7'67 (s ancho, 1H, NH_3^+); δ_c (CD_3OD) 14'9 (*C*H$_3$CH), 28'3 (CH_3N), 43'8 (CH_2), 55'8 (CH_3CH), 60'2 (CHPh), 128'1, 129'0, 129'4 (ArCH), 137'4 (ArC), 156'8 (NCON), 166'6 (NCO); *m/z* (DIP) 248 (M^+-100, 12%), 247 (M^+-99, 100%), 191 (29), 190 (21), 189 (16), 188 (15), 175 (29), 132 (12), 118 (20), 117 (19), 115 (21),

105 (12), 104 (15), 91 (19), 78 (11), 77 (34), 67 (10), 58 (30), 57 (14), 54 (11), 50 (40), 44 (11), 43 (12), 42 (39), 41 (10).

III.4.5. Síntesis de (4*S*,5*R*)-5-fenil-1-[2'-di(metilsulfanil)metilenoamino acetil]-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-93]: A una disolución de **92** (1'15 g, 4 mmol) y CS_2 (0'25 ml, 4'15 mmol) en $CHCl_3$ (15 ml) se le añadió lentamente Et_3N (1'15 ml, 8'3 mmol). La mezcla se agitó 1 h a 25ºC y entonces se adicionó MeI (0'66 ml, 4'6 mmol). La mezcla resultante se refluyó durante 1 h protegida de la luz. Se dejó enfriar y la disolución se lavo con agua (2 x 10 ml), la fase orgánica se evaporó a sequedad (15 Torr). El residuo resultante se disolvió en Et_2O (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó (15 Torr). El residuo obtenido se diluyó en acetona (8 ml) y se añadió a la disolución resultante MeI (1'15 ml, 4'6 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0'660 g, 5'4 mmol). La mezcla resultante se refluyó durante 2 h protegida de la luz. Se dejó enfriar y se evaporó (15 Torr). El residuo se disolvió en Et_2O (20 ml) y la disolución resultante se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó (15 Torr), obteniéndose un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) para dar lugar al compuesto (-)-**93** con un 50% de rendimiento: R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo: 1/1); $[\alpha]_D^{25}$ –92.99 (c=1'0, $CHCl_3$); p.f. 98-101ºC (hexano/acetato de etilo); ν (KBr) 3086, 3060, 3032 (C=CH), 1717, 1704 (C=O), 1577 (C=N); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'40, 2'52 (2s, 6H, CH_3S), 2'84 (s, 3H, CH_3N), 3'94 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'93 (s, 2H, CH_2), 5'32 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 7'16, 7'27 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'5, 14'9, 14'95 (*C*H_3CH, 2xCH_3S), 28'1 (CH_3N), 54'3 (CH_3*C*H), 56'4 (CH_2), 59'2 (CHPh), 127'0, 128'0, 128'4, 128'5 (ArCH), 136'3 (ArC), 155'7 (NCON), 162'5 (N=C), 168'7 (NCO); *m/z* 353 (M^++2, 2%), 352 (M^++1, 4%), 351 (M^+, 18%), 304 (42), 232 (14), 231 (98), 230 (34), 148 (14), 133 (10), 132 (19), 118 (24), 117 (35), 116 (10), 115 (34), 91 (43), 86 (18), 77 (29), 72 (14), 61 (50), 58 (45), 57 (19), 56 (100), 51 (13), 48 (29), 47 (43), 46 (12), 45 (32), 44 (20), 42 (49); Análisis elemental, calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_2S_2$: C, 54'68; H, 6'03; N, 11'96. Encontrado: C, 54'61; H, 6'08; N, 12'25.

III.4.6. Síntesis de (4*S*,5*R*)-5-fenil-1-[2'-difenilmetilenoaminoacetil]-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(-)-94]: A una disolución de **92** (2'1 g, 7'4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) se añadió benzofenona imina (1'35 g, 7'4 mmol). La mezcla resultante se agitó 24 h a temperatura ambiente, se filtró para eliminar el NH_4Cl

formado y se evaporó (15 Torr). El residuo se disolvió en Et_2O (30 ml), se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó (15 Torr), dando lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice tratada, hexano /AcOEt) o por recristalización en una mezcla Et_2O/AcOEt/hexano en la que se depositó un cristal puro de (-)-**94**, para dar lugar a compuesto (-)-**94** con un 68% de rendimiento: R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D$ –94'50 [c=1'0, $CHCl_3$]; p.f. 121-123ºC (hexano/éter/acetato de etilo); ν (fundido) 3060, 3029, 1607 (C=CH), 1731, 1694 (C=O), 1578 (C=N); δ_H 0'65 (d, *J*=6'5, 3H, C*H*$_3$CH), 2'64 (s, 3H, CH_3N), 3'77 (dq, *J*=8'6, 6'4, 1H, CH_3C*H*), 4'74, 4'88 (2d, *J*=18'0, 2H, CH_2), 5'20 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'01, 7'13, 7'51, 7'69 (4m, 15H, ArCH); δ_c 14'8 (*C*H$_3$CH), 28'0 (CH_3N), 54'1 (CH_3*C*H), 57'4 (CH_2), 59'1 (CHPh), 127'0, 127'6, 127'8, 127'9, 128'2, 128'3, 128'5, 128'6, 128'7, 129'9, 132'2 (ArCH), 136'1, 136'4, 137'5 (ArC), 155'6 (NCON), 169'2 (N=C), 171'0 (NCO); *m/z* (DIP) 412 (M^++1, <1%), 411 (M^+, 1%), 222 (13), 221 (45), 193 (54), 165 (17), 117 (10), 115 (10), 91 (100), 77 (19), 65 (10), 58 (17), 56 (15), 51 (13), 42 (19); Análisis elemental, calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_2S_2$: C, 75'89; H, 6'12; N, 10'21. Encontrado: C, 75'27; H, 6'16; N, 9'11.

(4*R*,5*S*)- 5-fenil-1-[2'-difenilmetilenoaminoacetil]-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona [(+)-94]: R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo: 1/2); $[\alpha]_D$ +95'70 [c=1'0, $CHCl_3$]; p.f. 120-123ºC (hexano/éter/acetato de etilo).

III.4.7. Síntesis de (4*S*,5*R*)-1-[2'-(4'-clorofenilmetilidenamino)propanoil]-5-fenil-3,4-dimetilimidazolidin-2-ona: [(-)-95]: Se utilizaron los procedimientos de los apartados III.4.2 -III.4.4 para la obtención de clorhidrato. A una disolución de dicho clorhidrato (0'564 g, 1'86 mmol), *p*-clorobenzaldehído (0'266 g, 1'9 mmol) y $MgSO_4$ (0'136 g, 1'36 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml), se le añadió lentamente Et_3N (0'54 ml, 3'8 mmol) a 25ºC, agitándose durante 12 h, se filtró y evaporó el disolvente. El residuo obtenido se diluyó en éter (25 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, obteniéndose el producto de reacción con un 62% de rendimiento: r.d. 50:50; ν (film) 3088, 3065, 3033 (C=CH), 2111 (N=C), 1727, 1704 (C=O); δ_H 0'76 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'46, 1'47 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CHN), 2'78, 2'79 (2s, 3H, CH_3N), 3'91 (m, 1H, CH_3C*H*), 5'13, 5'18 (2q, *J*=6'7, 1H, CHN), 5'24, 5'29 (2d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'10, 7'26 (2m, 5H, Ph), 7'46, 7'77 (2d, *J*=8'5, 4H, C_6H_4Cl), 9'93 (s, 1H, N=CH); δ_c 14'9 (*C*H$_3$CH), 16'5, 16'7 (*C*H$_3$CHN), 28'1, 28'2 (CH_3N), 54'05, 54'1 (CH_3*C*H), 55'9, 56'0 (CHN), 59'2 (CHPh), 126'8, 128'25, 128'3, 128'5, 128'6, 128'65, 128'7, 129'4, 129'6, 130'9 (ArCH), 134'7, 135'9, 136'1, 140'9 (ArC), 154'9

(NCON), 170'9 (NCO), 190'9 (N=C); *m/z* 347 (M^+-36, <1%), 217 (19), 191 (15), 190 (100), 189 (28), 175 (37), 160 (28), 142 (28), 118 (27), 117 (46), 116 (10), 115 (36), 113 (14), 105 (19), 104 (22), 91 (34), 87 (20), 77 (42), 70 (10), 58 (69), 57 (16), 56 (23), 55 (10), 51 (12), 43 (13), 41 (37).

III.4.8 Alquilación de glicininiminas con halogenuros de alquilo en condiciones estrictamente anhidras y bases fuertes aniónicas. Obtención de los compuestos (-)-96. Procedimiento general. Una disolución del compuesto (-)-**93** (0'105 g, 0'3 mmol) en THF seco (3 ml) y LiCl (0'065 g, 1'8 mmol) en atmósfera inerte se agitó durante 20-30 min. a la temperatura indicada (véase Tabla 2). Se añadió la base correspondiente (1 ó 1'5 equiv, véase Tabla 2). Después de 30 min de agitación, si la reacción se llevó a cabo a –78ºC ó 10 min si se llevó a cabo a –20ºC, se añadió el electrófilo (0'6 mmol). La temperatura de la reacción se dejó subir hasta –20 ó 0ºC sí la adición del electrófilo se llevó a cabo a –78ºC o bien la reacción se agitó a –20ºC durante algunas horas si la adición del electrófilo tuvo lugar a dicha temperatura (véase Tabla 2 y 3). Entonces, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (3 x 10 ml), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó (15 Torr). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc) para obtener los compuestos puros (-)-**96** con los rendimientos que se indican en la Tabla 2 y 3. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación (Un asterisco, indica los datos obtenidos para el diastereoisómero minoritario):

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-)-1-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolidinil)-2-di(metilsulfanil)metilenoamino-4-penten-1-ona [(-)-96a]: R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 98:2; t_r 10'99*, 14'55 (HPLC, 60% CH_3CN, 0'95 ml/min.); ν(film) 3075, 3033, 1651 (C=CH), 1731, 1704 (C=O), 1568 (C=N); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'37*, 2'39, 2'52*, 2'54 (4s, 6H, CH_3S), 2'83*, 2'85 (2s, 3H, CH_3N), 2'50, 2'72 (2m, 2H, C*H*$_2$CH), 3'92 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 5'00 (m, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'20*, 5'30 (d, *J*=9'1, 1H, CHPh), 5'77 (m, 2H, C*H*=CH_2, C*H*CH_2), 7'15, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'2*, 14'7*, 14'8, 14'9*, 15'05, 15'10 (*C*H_3CH, 2xCH_3S), 28'1*, 28'3 (CH_3N), 36'2*, 38'3 (CH_2), 53'85, 53'9* (CH_3*C*H), 58'1*, 59'3 (CHPh), 63'0, 63'1*

(CH_2CH), 117'0*, 117'3 ($CH=CH_2$), 127'1*, 127'2, 127'5*, 127'8*, 128'0, 128'3, 128'4* (ArCH), 134'3, 134'8* (ArC), 136'5 ($CH=CH_2$), 155'3 (NCON), 159'9 (N=C), 170'9*, 171'1 (NCO); *m/z* (DIP) 392 (M^++1, 4%), 391 (M^+, 4%), 390 (M^+-1, 15%), 343 (100), 296 (21), 271 (41), 191 (49), 174 (17), 173 (17), 132 (19), 126 (13), 117 (13), 115 (14), 106 (35), 101 (11), 91 (39), 81 (20), 77 (15), 56 (12), 55 (11), 53 (17), 42 (11); HRMS M^+ Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_2S_2$: 391'1388. Encontrado: 391'1393.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-1-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-2-di(metilsulfanil)metilenoamino-3-fenilpropan-1-ona [(-)-96b]: R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 96:4; t_r 12'6*, 16'5 (HPLC, 65% CH_3CN, 0'95 ml/min.); ν(film) 3086, 3062, 3030, 3005, 1602 (C=CH), 1728, 1693 (C=O), 1574 (C=N); δ_H 0'71*, 0'78 (2d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 2'34, 2'38*, 2'40, 2'45* (4s, 6H, CH_3S), 2'71*, 2'86 (2s, 3H, CH_3N), 2'91, 3'33 (2dd, 2H, *J*=12'6, 8'7 y 12'6, 4'7, CH_2Ph), 3'90 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'10*, 5'35 (d, 1H, *J*=8'2, CHPh), 5'97 (dd, *J*=8'7, 4'7, 1H, $CHCH_2$), 7'07, 7'17, 7'22 (3m, 10H, ArCH); δ_c 14'7*, 14'75, 14'9*, 15'0, 15'15, 15'20* (CH_3CH, 2xCH_3S), 28'0*, 28'2 (CH_3N), 39'6*, 39'7 ($CHCH_2$), 53'8*, 53'9 (CH_3CH), 59'2 (CHPh), 64'9*, 65'0 (CH_2), 125'9, 126'9*, 127'8*, 127'9, 128'1*, 128'2*, 128'3, 129'1*, 129'75, 129'8, 129'85 (ArCH), 136'4*, 138'0, 138'05, 138'1* (ArC), 155'1*, 155'15 (NCON), 161'0, 161'6* (N=C), 171'0*, 171'05 (NCO); *m/z* (DIP) 443 (M^++2, 1%), 442 (M^++1, 2%), 441 (M^+, 4%), 440 (M^+-1, 2%), 395 (25), 394 (74), 393 (100), 345 (22), 321 (36), 222 (12), 191 (30), 189 (10), 151 (13), 132 (20), 131 (44), 117 (11), 115 (11), 106 (28), 104 (10), 103 (24), 91 (35), 77 (16); HRMS M^+ Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2S_2$: 441'1545. Encontrado: 441'1552.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-1-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-2-di(metilsulfanil)metilenoamino-4-pentin-1-ona [(-)-96c]: R_f 0'65 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 96:4; t_r 13'62*, 16'08 (HPLC, 50% CH_3CN, 0'95 ml/min.); ν(film) 3063, 3031 (C=CH), 1726, 1690 (C=O), 1571 (C=N); δ_H 0'76*, 0'79 (2d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 1'84 (s, 1H, CH≡C) 2'30*, 2'37, 2'52*, 2'55 (4s, 6H, 2xCH_3S), 2'72*, 2'81 (2m, 2H, CH_2CH), 2'81*, 2'83 (2s, 3H, CH_3N), 3'97 (dq, *J*=8'9, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'32 (d, *J*=8'9, 1H, CHPh), 5'89 (t, *J*=6'7, 1H, $CHCH_2$),

7'17, 7'25 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'9, 15'1, 15'3 (*C*H_3CH, 2xCH_3S), 23'4 (CH_2), 28'3 (CH_3N), 54'0 (CH_3*C*H), 59'5 (CHPh), 62'2 (*C*HCH_2), 70'2 (*C*H≡C), 80'7 (CH≡*C*), 127'2, 128'0, 128'4, 128'6 (ArCH), 136'3 (ArC), 155'1 (NCON), 162'6 (C=N), 171'4 (NCO); *m/z* (DIP) 391 (M^++2, 1%), 390 (M^++1, 2%), 389 (M^+, 5%), 343 (30), 342 (100), 294 (13), 269 (42), 191 (22), 172 (18), 132 (17), 117 (15), 115 (14), 106 (20), 99 (11), 91 (24), 79 (12), 77 (15), 56 (12); HRMS M^+ Calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_2S_2$: 389'1232. Encontrado: 389'1230.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-4-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-3-di(metilsulfanil)metilenoamino-4-oxobutanoato de *terc*-butilo [(-)-96d]: R_f 0'78 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 87:13; t_r 7'3*, 11'9 (HPLC, 90% CH_3CN, 1'00 ml/min.); ν(film) 3088, 3064, 3032 (C=CH), 1736, 1724, 1688 (C=O), 1571 (C=N); δ_H 0'77*, 0'79 (2d, *J*=6'4, 3H, C*H*$_3$CH), 1'41, 1'42* [2s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'29*, 2'30, 2'55 (3s, 6H, CH_3S), 2'62, 2'93 (2dd, *J*=15'3, 7'6 y 15'3, 5'2, 2H, CH_2CO_2), 2'80*, 2'85 (2s, 3H, CH_3N), 3'95 (m, 1H, CH_3C*H*), 5'30 (d, *J*=8'9, 1H, CHPh), 5'96 (t, *J*=6'4, 1H, C*H*CH_2), 7'15, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'5*, 14'6, 14'9, 15'0* (*C*H_3CH, 2xCH_3S), 27'8, 27'9* [$(CH_3)_3$], 28'1, 28'2* (CH_3N), 36'55*, 36'6 (CHC*H*$_2$), 53'75*, 53'8 (CH_3*C*H), 59'0*, 59'3 (C*H*CH_2), 60'5 (CHPh), 80'2, 80'3 (CO), 126'95, 127'75*, 127'8, 128'0*, 128'3 (ArCH), 136'3 (ArC), 154'9 (NCON), 161'8*, 162'3 (C=N), 169'6, 170'3, 178'5* (NCO, CO_2); *m/z* (DIP) 465 (M^+, 2%), 464 (M^+-1, 2%), 363 (26), 362 (90), 361 (100), 343 (14), 315 (41), 314 (23), 289 (54), 270 (20), 192 (21), 191 (53), 174 (22), 132 (20), 117 (22), 115 (14), 100 (11), 91 (22), 77 (11), 74 (10), 58 (10), 57 (38), 56 (12), 41 (12); HRMS M^+ Calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_4S_2$: 465'1756. Encontrado: 465'1735.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-4-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-3-di(metilsulfanil)metilenoamino-4-oxobutanoato de etilo [(-)-96e]: R_f 0'61 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 73:27; t_r 6'5*, 10'3 (HPLC, 90% CH_3CN, 1'00 ml/min.); ν(film) 3088, 3064, 3032, 1619 (C=CH), 1749, 1731, 1694 (C=O), 1574 (C=N); δ_H 0'79 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'25 (m, 3H, C*H*$_3$$CH_2$), 2'30*, 2'32, 2'56, 2'57* (4s, 6H, CH_3S), 2'70, 3'03 (2m, 2H, CH_2CO_2), 2'81*, 2'84 (2s, 3H, CH_3N), 4'16 (m, 3H, CH_3C*H*, CH_2O), 5'34, 5'35* (2d, 1H, *J*=8'8, CHPh), 5'97*, 5'98 (2t, *J*=6'7, 1H, C*H*CH_2), 7'16, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 13'6*, 13'9,

13'95*, 14'0*, 14'5, 14'6, 14'8*, 14'85, 14'9 (*C*H_3CH, 2xCH_3S, C*H*$_3$$CH_2$), 28'0, 28'2* ($CH_3$N), 34'65*, 37'3 (CH$CH_2$), 53'7*, 53'75 ($CH_3$*C*H), 59'3, 59'4* (CHPh), 60'2, 60'25* (C*H*CH_2), 125'8, 126'7*, 127'7*, 127'8, 128'0, 128'2, 128'3*, 129'1* (ArCH), 136'1, 136'2* (ArC), 154'8*, 154'85 (NCON), 162'4, 162'8* (C=N), 170'2*, 170'3, 170'5, 171'1* (NCO, CO_2); *m/z* (DIP) 437 (M^+, 2%), 436 (M^+-1, 2%), 392 (11), 391 (29), 390 (92), 389 (100), 344 (11), 343 (19), 342 (29), 341 (27), 316 (60), 315 (46), 271 (11), 243 (12), 220 (15), 191 (22), 173 (28), 148 (10), 147 (12), 132 (30), 91 (40), 77 (19), 75 (15), 74 (16), 56 (15), 55 (16), 42 (15); HRMS M^+ Calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_4S_2$: 437'1443. Encontrado: 437'1442.

(2*E*,5*S*,4'*S*,5'*R*)-6-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-di(metilsulfanil)metilenoamino-6-oxo-2-hexenoato de metilo [(-)-96f]: R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 93:7; ν(film) 3088, 3063, 3032 (C=CH), 1728, 1717, 1693 (C=O), 1569 (C=N); δ_H 0'78*, 0'81 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'35*, 2'37, 2'52*, 2'54 (4s, 6H, 2xCH_3S), 2'68 (m, 2H, C*H*$_2$CH), 2'82*, 2'85 (2s, 3H, CH_3N), 3'68, 3'70* (2s, 3H, CH_3O), 3'99 (dq, *J*=8'5, 6'4, 1H, CH_3C*H*), 5'32 (d, *J*=8'9, 1H, CHPh), 5'79 (m, 2H, C*H*CH_2C*H*=), 6'91 (m, 1H, CH=C*H*), 7'13, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'6*, 14'7, 14'9, 14'95, 15'0* (*C*H_3CH, 2xCH_3S), 28'05, 28'1* (CH_3N), 35'0*, 36'5 (CH_2), 51'1, 51'2* (CH_3*C*H), 53'8, 53'9* (C*H*CH_2), 59'2 (CHPh), 61'5*, 62'1 (OCH_3), 122'9*, 123'0 (CH=*C*HCO_2), 126'9, 127'85*, 127'9, 128'1*, 128'3 (ArCH), 136'3 (ArC), 145'1, 145'4* (CH=*C*HCH_2), 155'0 (NCON), 161'9 (N=C), 166'5, 166'6* (NCO), 170'9 (CO_2); *m/z* (DIP) 449 (M^+, <1%), 403 (26), 402 (100), 370 (18), 333 (13), 329 (49), 322 (23), 297 (16), 269 (18), 232 (16), 191 (25), 132 (17), 117 (19), 115 (13), 111 (18), 107 (12), 106 (34), 91 (37), 77 (13), 59 (13), 56 (10); HRMS M^+ Calculado para $C_{21}H_{27}N_3O_4S_2$: 449'1443. Encontrado: 449'1435.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-1-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-2-di(metilsulfanil)metilenoaminopropan-1-ona [(-)-96g]: R_f 0'64 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 82:18; t_r 13'24*, 19'05 (HPLC, 65% CH_3CN, 0'95 ml/min.); ν(film) 3027 (C=CH), 1728, 1692 (C=O), 1571 (C=N); δ_H 0'78*, 0'81 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CHNCO), 1'37*, 1'41 (2d,

3H, *J*=6'7, C*H*$_3$CHN), 2'34*, 2'39, 2'53*, 2'55 (4s, 6H, 2xCH$_3$S), 2'82*, 2'84 (2s, 3H, CH$_3$N), 3'92 (dq, *J*=8'9, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 5'33*, 5'34 (2d, *J*=8'9, 1H, CHPh), 5'67*, 5'75 (2q, *J*=6'7, 1H, NC*H*CH$_3$), 7'15, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'2*, 14'65*, 14'7, 15'0, 15'05, 15'1* (*C*H$_3$CHNCO, 2xCH$_3$S), 17'2*, 18'9 (*C*H$_3$CHN), 28'2, 28'3* (CH$_3$N), 54'0, 54'05* (CH$_3$*C*HNCO), 58'9 (CH$_3$*C*HN), 59'25*, 59'3 (CHPh), 127'0, 127'95*, 128'0, 128'2*, 128'5 (ArCH), 136'4*, 136'6 (ArC), 155'3 (NCON), 160'0, 160'6* (C=N), 172'6 (NCO); *m/z* (DIP) 367 (M^++2, 1%), 366 (M^++1, 2%), 365 (M^+, 8%), 319 (23), 318 (100), 270 (10), 246 (17), 245 (82), 191 (25), 175 (14), 148 (34), 147 (14), 132 (26), 118 (11), 117 (21), 115 (23), 106 (52), 105 (15), 91 (63), 86 (32), 77 (25), 75 (56), 74 (18), 70 (11), 58 (14), 57 (14), 56 (27), 55 (23), 47 (22), 45 (11), 42 (32); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_2S_2$: 365'1231. Encontrado: 365'1224.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-4-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-3-di(metilsulfanil)metilenoamino-4-oxobutanonitrilo [(-)-96h]: R_f 0'24*, 0'29 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 80:20; ν(film) 3093, 3064, 3032, 1618 (C=CH), 2223 (CN), 1731, 1693 (C=O), 1568 (C=N); δ_H 0'81*, 0'82 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'35*, 2'40, 2'51*, 2'59 (4s, 6H, 2xCH$_3$S), 2'79, 2'95 (2m, 2H, CH$_2$), 2'82*, 2'86 (2s, 3H, CH$_3$N), 3'95 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 5'31, 5'34* (2d, *J*= 8'5, 1H, CHPh), 5'86 (2t, *J*=6'9, 5'7, 1H, C*H*CH$_2$), 7'14, 7'26 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'9, 15'0, 15'05*, 15'1*, 15'35, 15'4* (*C*H$_3$CH, 2xCH$_3$S), 22'1 (CH$_2$), 28'2*, 28'4 (CH$_3$N), 54'2, 54'4* (CH$_3$*C*H), 56'5 (C*H*CH$_2$), 59'2, 59'8* (CHPh), 117'5 (CN), 127'2*, 128'1*, 128'2, 128'35, 128'4*, 128'5 (ArCH), 135'4 (ArC), 155'2 (NCON), 165'9 (C=N), 168'9 (NCO); *m/z* (DIP) 392 (M^++2, 2%), 391 (M^++1, 1%), 390 (M^+, 14%), 344 (22), 343 (91), 342 (10), 327 (10), 295 (35), 271 (21), 270 (100), 191 (21), 173 (16), 132 (22), 117 (25), 115 (21), 111 (11), 106 (10), 105 (10), 100 (29), 91 (35), 77 (20), 58 (10), 56 (36); HRMS M^+ Calculado para $C_{18}H_{22}N_4O_2S_2$: 390'1184. Encontrado: 390'1175.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-[3-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-2-di(metilsulfanil)metilenoamino-3-oxopropil]acrilato de etilo [(-)-96i]: R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 85:15; ν(film) 3108, 3088, 3064, 3032 (C=CH), 1731, 1693 (C=O), 1571 (C=N); δ_H 0'77*,

0'80 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'27*, 1'30 (2t, *J*=7'0, 3H, C*H*$_3$CH$_2$), 2'30*, 2'33, 2'47*, 2'52 (4s, 6H, 2xCH$_3$S), 2'73, 2'94 (2dd, *J*=13'6, 7'6 y 13'6, 5'8, 2H, C*H*$_2$CH), 2'81*, 2'83 (2s, 3H, CH$_3$N), 3'91 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 4'12 (q, *J*=7'0, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 5'26*, 5'32 (2d, *J*= 8'6, 1H, CHPh), 5'37, 6'07 (2d, *J*=1'5, 2H, C=CH$_2$), 5'96*, 6'00 (2dd, *J*=7'6, 5'8, 1H, C*H*CH$_2$), 7'15, 7'29 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'1, 14'6, 14'9, 15'0 (*C*H$_3$CH, 2xCH$_3$S, *C*H$_3$CH$_2$), 28'1, 28'2* (CH$_3$N), 34'5*, 35'3 (*C*H$_2$CH), 53'8, 53'9* (CH$_3$*C*H), 59'3*, 59'4 (*C*HCH$_2$), 60'3*, 60'5 (CHPh), 62'0*, 62'1 (OCH$_2$), 127'5 (*C*H$_2$=C), 127'0*, 127'2, 127'4, 127'8*, 127'9, 128'1*, 128'3, 128'4 (ArCH), 136'3, 136'5*, 136'6 (ArC, *C*=CH$_2$), 155'0 (NCON), 161'3 (N=C), 166'85, 166'9* (NCO), 170'7*, 171'0 (CO_2); *m/z* (DIP) 464 (M^++1, <1%), 418 (13), 417 (27), 416 (100), 368 (14), 343 (15), 322 (13), 198 (13), 191 (19), 174 (15), 170 (15), 153 (10), 132 (31), 126 (13), 125 (37), 118 (13), 117 (40), 115 (27), 110 (12), 106 (71), 105 (21), 97 (35), 91 (67), 79 (11), 70 (30), 75 (12), 74 (16), 70 (11), 69 (21), 58 (26), 57 (13), 56 (35), 55 (10), 53 (15), 51 (12), 47 (23), 43 (16), 42 (41), 41 (22). HRMS M^+ Calculado para $C_{22}H_{29}N_3O_4S_2$: 463'1600. Encontrado: 463'1638.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-3-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinacarboditioato de metilo [(-)-97]: R_f 0'66 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 76:24; ν 3064, 3027, 3010, 1603 (C=CH), 1727, 1692 (C=O); δ_H 0'77 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'66 (s, 3H, CH$_3$S), 2'88, 2'91* (2s, 3H, CH$_3$N), 3'29, 3'34*, 3'47 (3dd, *J*=15'8, 5'3 y 15'8, 6'3, 2H, C*H*$_2$CH), 3'93 (dq, *J*=8'8, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 4'87, 5'11, 5'37* (3d, *J*=15'3, 2H, C*H*$_2$N) 5'26 (d, *J*=8'8, 1H, CHPh), 6'97, 7'09, 7'18 (3m, 10H, ArCH, C*H*CH$_2$); δ_c 15'0*, 15'0 (*C*H$_3$CH), 19'7 (CH$_3$S), 28'2, 28'3* (CH$_3$N), 31'7, 32'7* (C*H*$_2$CH), 51'0 (CH$_2$N), 54'1, 54'2 (CH$_3$*C*H), 58'8 (C*H*Ph), 61'5 (C*H*CH$_2$), 125'7, 126'6, 126'7, 126'9, 127'3, 127'4, 127'7, 127'9, 128'2 (ArCH), 132'1, 132'7, 136'1 (ArC), 155'0 (NCON), 169'1 (NCO), 199'0 (C=S); *m/z* (DIP) 439 (M^+, 3%), 349 (10), 348 (32), 249 (36), 191 (12), 158 (10), 132 (15), 130 (41), 117(16), 116 (18), 115 (38), 104 (13), 103 (16), 91 (100), 78 (24), 56 (11), 42 (18); HRMS M^+ Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2S_2$: 439'1388. Encontrado: 439'1391.

III.4.9. Alquilación de gliciniminas usando bases no aniónicas. Obtención de los compuestos (-)-96a, (-)-98a (-)-98t y (-)-99-(-)-105. Procedimiento general. Una disolución del compuesto **93** ó **94** (0'105 g, 0'3 ó 0'26 mmol) en CH_3CN (3 ml) y LiCl (0'065 ó 0'085 g, 6 equiv) en atmósfera inerte se agitó 20-30 min a -20ºC, añadiéndose entonces, la base correspondiente (1'5 equiv ó 0'1 equiv, véase Tabla 4, 5 ó 7) y el electrófilo (0'6 mmol en el caso de halogenuros de alquilo, 1'1 mmol en el caso de aceptores Michael). La mezcla se agitó a -20 ºC durante varias horas (véase Tabla 4, 5 ó 7). Entonces, se adicionó agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml) si se trataba de los compuestos (-)-**96a**, (-)-**98a**, (-)-**98t**, (-)-**102**-(-)-**104**, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó (15 Torr) dando los crudos de reacción que fueron purificados por cromatografía en columna en gel de sílice gel para el compuesto (-)-**96a** ó gel de sílice tratada para los compuestos (-)-**98a**, (-)-**98t** y (-)-**102**-(-)-**104** obteniéndose los productos puros con los rendimientos indicados en las Tablas 4, 5 y 7. Para la obtención de los compuestos (-)-**99**-(-)-**101** y (-)-**105**, se adicionó a la mezcla de reacción HCl 0'5N (15 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0'5N (20 ml) y a la fase acuosa se le añadió K_2CO_3 sólido hasta pH = 8-9, y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y evaporó (15 Torr) para dar los correspondientes productos puros con los rendimientos indicados en las Tablas 4, 5 y 7. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación (Un asterisco, indica los datos obtenidos para el diastereoisómero minoritario).

III.4.10. Alquilación de gliciniminas usando condiciones de catálisis por transferencia de fase. Obtención de los compuestos (-)-96a y (-)-99. Procedimiento general. Una disolución de los compuestos (-)-**93** ó (-)-**94** (0'070 ó 0'105 g, 0'2 ó 0'26 mmol) en CH_3CN (3 ml) y LiCl (0'053 ó 0'085 g, 6 equiv) en atmósfera inerte, se agitó durante 20-30 min a -20ºC y se le adicionó LiOH (0'025 ó 0'033 g, 3 equiv). Después de 5 min de agitación, se le añadió el electrófilo correspondiente (0'6 mmol para halogenuros de alquilo, 1'1 mmol para aceptores Michael). La mezcla resultante se agitó durante varias horas a -20ºC (véase Tabla 6 y 7). Para la obtención del compuesto (-)-**96a**, se

añadió agua (10 ml), se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (3 x 10 ml), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó (15 Torr), dando un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en columna, obteniéndose el producto puro con el rendimiento indicado en la Tabla 6. Para la obtención de los compuestos (-)-**99** se adicionó a la mezcla de reacción HCl 0'5N (15 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0'5N (20 ml) y a la fase acuosa se le añadió K_2CO_3 sólido hasta pH = 8-9 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y evaporó (15 Torr) para dar los correspondientes productos puros con los rendimientos indicados en las Tablas 6 y 7. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación (Un asterisco, indica los datos obtenidos para el diastereoisómero minoritario).

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-)-2-Difenilmetilenoamino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-penten-1-ona [(-)-98a]: R_f 0'42, 0'46* (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –294'35 (c=1'0, $CHCl_3$); ν(film) 3061, 3030, 1609 (C=CH), 1729, 1683 (C=O), 1578 (C=N); δ_H 0'74*, 0'76 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'52, 2'56*, 2'76, 2'84* (4m, 2H, C*H*$_2$CH), 2'69*, 2'73 (2s, 3H, CH_3N), 3'64*, 3'85 (2dq, *J*=8'2, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'93*, 4'97 (2m, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'08*, 5'26 (2d, *J*=8'3, 1H, CHPh), 5'41, 5'62* (2t, *J*=6'4, CH_2C*H*), 5'77 (m, 1H, C*H*=CH_2), 7'11, 7'31, 7'43, 7'54 (4m, 15H, ArCH); δ_c 14'6*, 14'7 (*C*H_3CH), 27'8*, 27'9 (CH_3N), 38'1, 38'8* (CH_2), 53'5, 53'7* (CH_3*C*H), 58'8*, 59'2 (CHPh), 62'4*, 63'8 (*C*HCH_2), 116'7, 117'0* (CH=*C*H_2), 126'9*, 127'5, 127'6*, 127'65*, 127'75*, 127'95*, 128'0*, 128'05, 128'1, 128'2, 128'25*, 128'3, 128'4*, 128'5, 128'6, 128'7, 128'8, 130'5*, 131'65, 131'7, 131'85, 132'2, 133'0*, 136'4*,136'7*, 139'5 (ArCH, ArC, C*H*=CH_2), 154'5*, 154'8 (NCON), 169'8*, 171'5, 172'0* (NCO, C=N); *m/z* (DIP) 451 (M^+, <1%), 412 (34), 410 (11), 262 (11), 261 (58), 260 (12), 246 (19), 236 (48), 235 (30), 234 (95), 233 (100), 232 (26), 220 (47), 193 (17), 192 (21), 191 (36), 167 (10), 166 (31), 165 (68), 132 (16), 131 (11), 117 (14), 115 (16), 105 (10), 104 (10), 91 (37), 77 (25), 70 (30), 58 (17), 57 (14), 56 (14), 43 (21), 42 (13), 41 (12); Análisis elemental, calculado para $C_{29}H_{29}N_3O_2$: C, 77'12; H, 6'44; N, 9'31. Encontrado: C, 75'90; H, 6'44; N, 9'43.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-3-difenilmetileneamino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)- -5-oxopentanonitrilo [(-)-98t]: R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ –99'61 (c=2'36, $CHCl_3$); ν(film) 3080, 3058, 3032, 1608 (C=CH), 2246 (CN), 1727, 1685 (C=O), 1574 (C=N); δ_H 0'74 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'25, 2'60 (2m, 4H, CH_2CH_2), 2'69 (s, 3H, CH_3N), 3'60 (dq, *J*=6'7, 8'5, 1H, CH_3CH), 4'97 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 5'55 (dd, *J*=4'3, 8'5, 1H, C*H*CH_2), 7'04, 7'17, 7'36, 7'63 (4m, 15H, ArCH); δ_c 13'7 (CH_2CN), 14'9 (*C*H_3CH), 28'1, (CH_3N), 30'0 (CH_2), 53'8 (*C*HCH_3), 59'0 (C*H*CH_2), 61'0 (CHPh), 126'8, 127'7, 128'0, 128'25, 128'3, 128'35, 128'6, 128'65, 130'1, 130'6, 132'4 (ArCH), 136'3, 137'5, 139'0 (ArC), 154'6 (NCON), 171'2 (NCO), 171'8 (CN); *m/z* (DIP) 424 (M^+-40, 8%), 275 (12), 274 (42), 248 (12), 247 (88), 246 (51), 234 (30), 207 (14), 206 (84), 194 (12), 193 (29), 191 (11), 188 (50), 185 (100), 184 (12), 132 (30), 118 (18), 117 (38), 115 (40), 105 (21), 104 (21), 103 (47), 91 (55), 78 (13), 77 (57), 70 (10), 58 (30), 57 (31), 56 (39), 54 (14), 51 (22), 42 (18); HRMS M^+ Calculado para $C_{29}H_{28}N_4O_2$: 464'2212. Encontrado: 464'2211.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-penten-1-ona [(-)-99a]: R_f 0'36 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –29'73 (c=1'5, $CHCl_3$); t_r 14'23*, 14'39 min; ν(film) 3685-3110 (NH_2), 3075, 3033, 1605 (C=CH), 1728, 1682 (C=O); δ_H 0'78 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'78 (s ancho, 2H, NH_2), 2'21, 2'57 (2m, 2H, C*H*$_2$CH), 2'81 (s, 3H, CH_3N), 3'98 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'80 (s ancho, 2H, NH_2), 5'03 (m, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'32 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 5'62 (m, 2H, CH_2CH, C*H*=CH_2), 7'12, 7'28 (2m, 5H, ArCH); δ_c 15'05 (*C*H_3CH), 28'2 (CH_3N), 39'5 (CH_2), 52'7 (CH_3CH), 54'1 (CHPh), 59'2 (*C*HCH_2), 118'5 (CH=*C*H_2), 127'0, 128'2, 128'5, (ArCH), 133'7 (*C*H=CH_2), 136'5 (ArC), 155'4 (NCON), 174'8 (NCO); *m/z* 287 (M^+, <1%), 77 (13), 69 (50), 58 (75), 57 (15), 56 (23), 44 (16), 43 (25), 42 (32), 41 (21); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_2$: 287'1634. Encontrado: 287'1632.

(2*R*,4'*R*,5'*S*)-2-Amino-1-(5´-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-penten-1-ona [(-+)-99a]: r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ +29'27 (c=1'5, $CHCl_3$).

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-3-fenilpropan-1-ona[(-)-99b]: R_f 0'35 (MeOH); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ –27'97 (c=1'7, $CHCl_3$); p.f. 131-134ºC (CH_2Cl_2/acetato de etilo); t_r 16'88*, 17'17 min; ν (fundido) 3698-3135 (NH_2), 3086, 3062, 3030, 1603 (C=CH), 1726, 1681 (C=O); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'75 (s ancho, 2H, NH_2), 2'41, 3'28 (2dd, 2H, *J*=13'4, 9'2 y 13'4, 4'3, C*H*$_2$Ph), 2'86 (s, 3H, CH_3N), 3'94 (dq, *J*=6'7, 8'6, 1H, CH_3CH), 5'00 (dd, *J*=4'3, 9'2, 1H, C*H*CH_2), 5'34 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'23 (m, 5H, ArCH); δ_c 15'0 (*C*H_3CH), 28'3 (CH_3N), 41'8 (CH_2), 54'1 (CH_3*C*H), 55'0 (CHPh), 59'3 (C*H*CH_2), 126'4, 127'0, 128'2, 128'4, 128'6, 129'6 (ArCH), 136'5, 138'0 (ArC), 155'5 (NCON), 174'9 (NCO); *m/z* 337 (M^+, <1%), 119 (15), 91 (22), 77 (16), 65 (10), 58 (100), 57 (16), 56 (23), 51 (11), 44 (39), 42 (32); HRMS M^+ Calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_2$: 337'1790. Encontrado: 337'1791.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-pentin-1-ona [(-)-99c]: R_f 0'51 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –97'46 (c=1'5, $CHCl_3$); t_r 14'38*, 14'54 min; ν(film) 3718-3110 (NH_2), 3087, 3062 3031, 1605 (C=CH), 1721, 1678 (C=O); δ_H 0'78 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'81 (s ancho, 2H, NH_2), 1'88 (t, *J*=2'4, 1H, CH≡C), 2'52, 2'68 (2ddd, *J*=17'0, 6'7, 2'4 y 17'0, 4'9, 2'4, 2H, C*H*$_2$CH), 2'81 (s, 3H, CH_3N), 3'90 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'80 (dd, *J*=6'7, 4'9, 1H, C*H*CH_2), 5'30 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'11, 7'25 (2m, 5H, ArCH); δ_c 15'1 (*C*H_3CH), 25'3 (CH_2), 28'2 (CH_3N), 52'4 (CH_3*C*H), 54'2 (CHPh), 59'3 (*C*HCH_2), 70'9 (*C*H≡C), 80'0 (CH≡*C*), 126'9, 128'1, 128'5 (ArCH), 136'2 (ArC), 155'2 (NCON), 173'5 (NCO); *m/z* 285 (M^+, <1%), 189 (10), 132 (10), 77 (23), 68 (22), 67 (16), 58 (100), 57 (21), 56 (16), 44 (32), 43 (17), 42 (49), 41 (40); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2$: 285'1477. Encontrado: 285'1476.

(3*S*,4'*S*,5'*R*)-3-Amino-4-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-oxobutanoato de etilo [(-)-99d]: R_f 0'54 (MeOH); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ –43'79 (c=1'37, $CHCl_3$); t_r 15'76*, 15'86 min; ν(film) 3716-3139 (NH_2); 3088, 3063, 3033, 1606 (C=CH), 1716, 1681, 1651 (C=O); δ_H 0'80 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'17 (t, *J*=7'1, 3H, C*H*$_3$CH$_2$),

1'76 (s ancho, 2H, NH_2), 2'41, 2'82 (2dd, *J*=15'9, 8'2 y 15'9, 4'9, 2H, CH_2CO_2), 2'84 (s, 3H, CH_3N), 3'93 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'06 (q, *J*=7'1, 2H, CH_2O), 5'01 (dd, *J*=8'2, 4'9, $CHCH_2$), 5'31 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'14, 7'30 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'1 (CH_3CH_2), 15'0 (CH_3CH), 28'2 (CH_3N), 39'4 ($CHCH_2$), 50'9 (CH_3CH), 54'2 (CHPh), 59'4 ($CHCH_2$), 60'6 (CH_2O), 126'9, 128'2, 128'5 (ArCH), 136'3 (ArC), 155'3 (NCON), 171'1 (CO_2), 173'7 (NCO); *m/z* 333 (M^+, 1%), 131 (15), 116 (12), 77 (21), 70 (14), 58 (100), 57 (23), 56 (29), 55 (12), 51 (17), 44 (79), 43 (26), 42 (50), 41 (19); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_4$: 333'1689. Encontrado: 333'1700.

(2*E*,5*S*,4'*S*,5'*R*)-5-Amino-6-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil]-6-oxo-2-hexenoato de metilo [(-)-99f]: R_f 0'46 (MeOH); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ –48'22 (c=2'0, $CHCl_3$); ν(film) 3710-3133 (NH_2), 3088, 3063, 3032 (C=CH), 1728, 1682, 1659 (C=O); δ_H 0'78 (d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 1'78 (s ancho, 2H, NH_2), 2'69 (m, 2H, CH_2CH), 2'81 (s, 3H, CH_3N), 3'66 (s, 3H, CH_3O), 3'93 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'30 (d, *J*=8'9, 1H, CHPh), 5'82 (d, *J*=15'3, 1H, $CHCH_2$), 6'86 (dt, *J*=15'9, 7'3, 1H, $CH=CHCH_2$), 7'10 (d, *J*=7'3, 1H, $CH=CHCO$), 7'28 (m, 5H, ArCH); δ_c 15'0 (CH_3CH), 28'2 (CH_3N), 37'7 (CH_2), 51'3 (CH_3CH), 52'5 (CHPh), 54'1 ($CHCH_2$), 59'3 (OCH_3), 123'9 ($CH=CHCO_2$), 126'9, 128'2, 128'6 (ArCH), 136'3 (ArC), 144'6 ($CH=CHCO_2$), 155'3 (NCON), 166'4 (CO_2), 174'1 (NCO); *m/z* 345 (M^+, <1%), 96 (15), 77 (16), 58 (100), 57 (27), 56 (29), 55 (11), 51 (11), 44 (54), 43 (22), 42 (41), 41 (21); HRMS M^+ Calculado para $C_{18}H_{23}N_3O_4$: 345'1689. Encontrado: 345'1697.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-propan-1-ona [(-)-99g]: R_f 0'34, 0'49 (MeOH); r.d. 87:13; p.f. 114-121ºC (acetato de etilo); ν(film) 3697-3168 (NH_2), 3086, 3059, 3026, 1613 (C=CH), 1726, 1681 (C=O); δ_H 0'76, 0'78* (2d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 1'25, 1'27* (2d, *J*=6'7, 3H, CH_3CHNH_2), 1'80 (s ancho, 2H, NH_2), 2'79, 2'80* (2s, 3H, CH_3N), 3'99 (m, 1H, CH_3CH), 4'64*, 4'71 (q, *J*=6'7, 1H, $CHNH_2$), 5'21, 5,26* (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'10, 7'27 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'9, 15'1* (CH_3CH), 20'7, 21'3*(CH_3CHNH_2), 28'1, 28'2* (CH_3N), 49'3, 49'4* (CH_3CH), 54'1 ($CHNH_2$), 59'2, 59'6* (CHPh), 126'8, 127'2*, 128'2, 128'6 (ArCH),

136'5 (ArC), 155'3, 155'5* (NCON), 176'4*, 176'6 (NCO); *m/z* 263 (M^++2, <1%), 262 77 (M^++1, 45), 261 (M^+, 19%), 191(35), 190 (16), 189 (35), 118 (11), 117 (14), 77 (13), 58 (57), 57 (11), 56 (13), 44 (100), 42 (44); HRMS M^+ Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_2$: 261'1474. Encontrado: 261'1477.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-[3-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoteimidazolinil)-3-oxopropil]acrilato de etilo [(-)-99i]: R_f descomp.; r.d. 80:20; ν(film) 3699-3108 (NH); 3087, 3057, 3033, 1614 (C=CH), 1738, 1726, 1688 (C=O); δ_H 0'76*, 0'78 (2d, *J*=6'1, 3H, C*H*$_3$CH), 1'70 (s ancho, 2H, NH_2), 1'24 (t, *J*=7'1, 3H, C*H*$_3$CH$_2$), 2'50 (dd, *J*=14'4, 8'6, 1H, *H*CHCH), 2'93 (m con s a 2'83, 4H, HC*H*CH, CH_3N), 3'94 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'15 (q, *J*=7'1, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 5'02, 5'17* (2dd, *J*=8'5, 4'8, 1H, C*H*CH$_2$), 5'26*, 5'31 (2d, *J*= 8'5, 1H, CHPh), 5'61, 6'18 (2s, 2H, C=CH$_2$), 7'12, 7'30 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'9, 15'0 (*C*H$_3$CH, *C*H$_3$CH$_2$), 28'2 (CH_3N), 36'0 (*C*H$_2$CH), 52'8 (CH$_3$*C*H), 54'2 (*C*HCH$_2$), 59'4 (CHPh), 69'1 (OCH_2), 116'7 (CH_2=*C*), 127'1, 128'5, 128'7 (ArCH), 128'2 (C=*C*H$_2$), 136'6 (ArC), 155'3 (NCON), 167'3 (NCO), 173'4 (CO_2); *m/z* (DIP) 314 (M^+-35, 10%), 313 (M^+-36, 43), 191 (29), 189 (19), 175 (22), 132 (28), 117 (35), 115 (33), 105 (18), 98 (84), 95 (19), 91 (38), 89 (21), 88 (28), 87 (21), 79 (10), 77 (44), 70 (15), 58 (57), 57 (47), 56 (44), 55 (38), 54 (18), 53 (84), 51 (31), 49 (17), 44 (10), 43 (74), 42 (100), 41 (87). HRMS M^+ Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_4$: 359'1840. Encontrado: 359'1832.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-4-bromo-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-penten-1-ona [(-)-99j]: R_f 0'63 (MeOH); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ –50'22 (c=0'68, $CHCl_3$); ν(film) 3676-3123 (NH_2), 3086, 3062, 3031, 1603 (C=CH), 1731, 1687 (C=O); δ_H 0'82 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'74 (s ancho, 2H, NH_2), 2'22, 2'99 (2dd, *J*=14'0, 8'6 y 14'0, 4'9, 2H, C*H*$_2$CH), 2'95 (s, 3H, CH_3N), 3'93 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'14 (m, 1H, CH_2CH), 5'30 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 5'50, 5'59 (2s, 2H, C*H*$_2$=C), 7'11, 7'29 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'6 (*C*H$_3$CH), 27'8 (CH_3N), 45'8 (CH_2), 51'5 (CH$_3$*C*H), 53'7 (*C*HCH$_2$), 58'9 (CHPh), 119'6 (C=*C*H$_2$), 126'5, 127'8, 128'2, (ArCH), 129'4 (*C*=CH$_2$), 135'9 (ArC), 154'8 (NCON), 173'5 (NCO); *m/z* 367 (M^++2, 6%), 365 (M^+, 6%), 247 (12), 246 (86), 192 (10), 191 (80), 189 (44), 175 (49), 150

(42), 149 (24), 148 (56), 147 (23), 132 (18), 118 (19), 115 (18), 105 (21), 104 (10), 91 (18), 85 (10), 77 (20), 68 (24), 58 (100), 57 (19), 56 (24), 43 (12), 42 (58), 41 (48), 40 (10); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_2Br$: 365'0721. Encontrado: 365'0748.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-metil-4-penten-1-ona [(-)-99k]: R_f 0'43 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –73'09 (c=4'6, $CHCl_3$); ν(film) 3688-3179 (NH_2), 3067, 3031, 1600 (C=CH), 1736, 1678 (C=O); δ_H 0'79 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'79 (s ancho, 2H, NH_2), 1'80 (s, 3H, C*H*$_3$C), 1'87, 2'62 (2dd, 2H, *J*=12'8, 10'0 y 12'8, 3'0, CH_2), 2'82 (s, 3H, CH_3N), 3'91 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'70, 4'83 (2s, 2H, CH_2=), 4'87 (dd, *J*=9'8, 3'7, 1H, CH_2CH), 5'22*, 5'31 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'12, 7'29 (m, 5H, ArCH); δ_c 14'9*, 15'0 (*C*H$_3$CH), 21'7, 22'1* (CH_3C), 28'1*, 28'2 (CH_3N), 43'3*, 43'9 (CH_2), 51'3, 51'5* (CH_3CH), 54'0*, 54,1 (*C*HCH$_2$), 59'3, 59'5* (CHPh), 113'3*, 113'9 (CH_2=), 126'9, 128'0*, 128'2, 128'25*, 128'3*, 128'5 (ArCH), 132'4*, 136'5 (ArC), 142'0 (C=), 155'3 (NCON), 175'2*, 175'3 (NCO); *m/z*- 301 (M^+, 7%), 247 (15), 246 (96), 191 (56), 189 (18), 175 (15), 132 (12), 115 (12), 105 (18), 91 (13), 85 (17), 84 (100), 83 (38), 77 (15), 59 (18), 58 (51), 57 (29), 44 (10), 43 (13), 42 (43), 42 (43), 41 (24); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_2$: 301'1815. Encontrado: 301'1790.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-metil-4-hexen-1-ona [(-)-99l]: R_f 0'42 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –50'09 (c=3'3, $CHCl_3$); ν(film) 3703-3112 (NH_2), 3087, 3063, 3032, 1604 (C=CH), 1735, 1686 (C=O); δ_H 0'78 (d, J=6'7, 3H, CH_3CH), 1'54, 1'63 [2s, 6H, $(CH_3)_2$], 1'80 (s ancho, 2H, NH_2), 2'14, 2'46 (2m, 2H, CH_2), 2'80 (s, 3H, CH_3N), 3'89 (dq, J=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'71 (m, 1H, CH=), 5'00 (t, J=7'3, 1H, CH_2CH), 5'27 (d, J=8'6, 1H, CHPh), 7'12, 7'31 (m, 5H, ArCH); δ_c 15'1 (CH_3CH), 17'9 [$(CH_3)_2$)], 26'9 (CH_2), 28'2 (CH_3N), 53'5 (CH_3CH), 54,1 ($CHCH_2$), 59'2 (CHPh), 119'7 (CH=), 127'0, 128'1, 128'5 (ArCH), 134'9 (C=), 136'5 (ArC), 155'4 (NCON), 175'6 (NCO); m/z- 315 (M^+,<1%), 247 (16), 246 (100), 191 (25), 105 (13), 98 (16), 97 (11), 81 (29), 59 (12), 58 (37), 42 (18), 41 (21); HRMS M^+ Calculado para $C_{18}H_{25}N_3O_2$: 315'1976. Encontrado: 315'1947.

(2*S*,4*E*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-fenil-4-penten-1-ona [(-)-99m]: R_f 0'35 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –43'28 (c=3'2, $CHCl_3$); ν(film) 3672-3156 (NH_2), 3088, 3063, 3032, 1601 (C=CH), 1732, 1682 (C=O); δ_H 0'80 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'73 (s ancho, 2H, NH_2), 2'39, 2'74 (2m, 2H, CH_2), 2'83 (s, 3H, CH_3N), 3'92 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'89 (m, 1H, CH_2C*H*), 5'34 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 6'05 (dt, *J*=15'9, 7'3, 1H, CH_2C*H*=), 6'36 (d, *J*=15'9, 1H, =CHPh), 7'26 (m, 10H, ArCH); δ_c 15'1 (*C*H_3CH), 28'3 (CH_3N), 39'1 (CH_2), 53'1 (CH_3*C*H), 54'1 (*C*HCH_2), 59'3 (CHPh), 125'5, 126'2, 127'1, 128'1, 128'4, 128'5, 130'1, 133'2 (ArCH, CH=CH), 136'5, 137'2 (ArC), 155'4 (NCON), 175'1 (NCO); *m/z* (DIP) 348 (M^+-17, <1%), 247 (17), 246 (100), 191 (19), 117 (20), 115 (21), 105 (14), 91 (20), 77 (13), 58 (20), 57 (10), 42 (16); HRMS M^+ Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 363'1947. Encontrado 363'1948.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)propan-1-onan [(-)-99n]: R_f 0'34 (MeOH); r.d. 92:8; ν(film) 3673-3181 (NH_2), 3065, 3032, 3008, 1607 (C=CH), 1727, 1681 (C=O); δ_H 0'74*, 0'80 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'75 (s ancho, 2H, NH_2), 2'30, 2'46*, 2'99*, 3'17 (2dd, *J*=13'4, 9'1 y 13'4, 3'7, 2H, CH_2), 2'82*, 2'84 (s, 3H, CH_3N), 3'93 (dq, *J*=6'7, 8'6, 1H, CH_3C*H*), 4'87 (m, 1H, C*H*CH_2), 5'26*, 5'32 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 5'90 (s, 2H, OCH_2O), 6'64, 6'67, 7'12, 7'29 (4m, 8H, ArCH); δ_c 15'0 (*C*H_3CH), 28'1*, 28'2 (CH_3N), 41'4 (CH_2), 54'1 (CH_3*C*H), 55'1 (C*H*CH_2), 59'2 (CHPh), 100'8 (OCH_2O), 108'8, 109'9, 122'6, 127'0, 128'2, 128'6 (ArCH), 131'7, 136'5, 146'2, 147'6 (ArC), 155'4 (NCON), 174'8 (NCO); *m/z* (DIP) 381 (M^+, 5%), 369 (M^+-12, 10%), 246 (10), 207 (15), 181 (13), 170 (13), 153 (10), 141 (17), 115 (18), 77 (14), 73 (13), 58 (20), 57 (12), 51 (12), 45 (13), 44 (100), 43 (74), 42 (11); HRMS M^+ Calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_4$: 369'1658. Encontrado 369'1689.

(2*R*,4'*R*,5'*S*)-2-Amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4'-fenil-3',5'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)propan-1-ona [(+)-99ñ]: R_f 0'30 (MeOH); r.d. 97:3; $[\alpha]_D^{25}$ +10'92 (c=1'3, $CHCl_3$); ν(film) 3756-3050 (NH_2), 3024 (C=CH), 1721, 1649 (C=O); δ_H 0'75 (d, *J*=6'1, 3H, C*H*$_3$CH), 1'78

(s ancho, 2H, NH_2), 2'43 (dd, *J*=13'4, 8'5, 1H, *H*CH), 2'78*, 2'81 (2s, 3H, CH_3N), 3'15 (dd, *J*=13'4, 4'9, 1H, HC*H*), 3'71, 3'81 (2s, 6H, 2xCH_3O), 3'86 (dq, *J*=8'5, 6'1, 1H, CH_3CH), 4'98 (dd, *J*=8'6, 4'9, 1H, C*H*CH_2), 5'30 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 6'70, 6'73, 7'04, 7'25 (4m, 8H, ArCH); δ_c 15'0 (CH_3CH), 28'2 (CH_3N), 41'3 (CH_2), 54'1 (CH_3CH), 54'7 (C*H*CH_2), 55'7, 55'8 (2xCH_3O), 59'2 (CHPh), 111'1, 112'7, 121'7, 126'9, 128'1, 128'5 (ArCH), 128'3, 130'4, 136'5, 147'6 (ArC), 155'4 (NCON), 176'0 (NCO); *m/z* (DIP) 399 (M^++2, <1%), 398 (M^++1, 1%), 397 (M^+, 4%), 247 (15), 246 (100), 228 (25), 191 (18), 180 (15), 179 (11), 152 (13), 151 (19), 105 (11), 58 (17); HRMS M^+ Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_4$: 397'2001. Encontrado: 397'2008.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-3-(2-naftil)propan-1-ona [(-)-99o]: R_f 0'34 (MeOH); r.d. 99:1; $[\alpha]_D^{25}$ –27'01 (c=1'6, $CHCl_3$); ν(film) 3716-3131 (NH_2), 3053, 3032 (C=CH), 1720, 1678 (C=O); δ_H 0'70*, 0'78 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'79 (s ancho, 2H, NH_2), 2'61, 3'42 (2m, 2H, CH_2), 2'84, 2'91* (s, 3H, CH_3N), 3'95 (dq, *J*=6'7, 8'6, 1H, CH_3CH), 5'16 (m, 1H, C*H*CH_2), 5'36 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'23, 7'42, 7'57, 7'68, 7'76 (5m, 12H, ArCH); δ_c 14'8*, 14'9 (CH_3CH), 28'0*, 28'3 (CH_3N), 29'7 (CH_2), 53'9*, 54'2 (CH_3CH), 57'7*, 58'1 (C*H*CH_2), 59'0*, 59'2 (CHPh), 125'2*, 125'6, 125'7*, 125'8, 126'8*, 127'1*, 127'2, 127'5, 127'6*, 127'8, 127'9, 128'0*, 128'1, 128'15*, 128'3, 128'4*, 128'5, 130'1 (ArCH), 132'4, 133'1*, 133'4, 133'7*, 134'1, 135'5*, 136'3 (ArC), 155'1*, 155'3 (NCON), 171'2 (NCO); *m/z* (DIP) 388 (M^++1, 3%), 387 (M^+, 11%), 248 (100), 181 (13), 170 (13), 153 (10), 141 (17), 115 (18), 58 (15), 42 (32); HRMS M^+ Calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_2$: 387'1947. Encontrado: 387'1934.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-)-2-Amino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-fenilbutano-1,4-diona [(-)-99p]: R_f 0'19 (MeOH); r.d. 96:4; ν(film) 3722-3144 (NH_2), 3085, 3059, 3032, 1599 (C=CH), 1736, 1678 (C=O); δ_H 0'77*, 0'80 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'75 (s ancho, 2H, NH_2), 2'81*, 2'83 (s, 3H, CH_3N), 3'08, 3'40*, 3'54, 3'73* (4dd, *J*=17'1, 7'3 y 17'1, 4'9, 2H, CH_2), 3'98 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'18*, 5'32 (2d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 5'24, 5'41* (dd, *J*=7'3, 5'5, 1H, CH_2CH), 7'37, 7'90 (m, 10H, ArCH); δ_c 15'1, 15'2*

(*C*H_3CH), 28,1*, 28'3 (CH_3N), 41'5*, 43'4 (CH_2), 50'4 (CH_3*C*H), 54'1*, 54'2 (*C*HCH_2), 59'4 (CHPh), 127'0, 127'9*, 128'1, 128'3*, 128'4*, 128'5, 128'55, 128'7*, 132'6*, 133'0 (ArCH), 136'2, 136'8, 137'0* (ArC), 155'4 (NCON), 174'3 (NCO), 197'5 (CO); *m/z* (DIP) 385 (M^+, <2%), 243 (65), 191 (10), 189 (28), 159 (15), 148 (10), 132 (88), 131 (11), 117 (11), 115 (10), 105 (73), 103 (13), 91 (13), 77 (100), 58 (20), 57 (21), 51 (32), 43 (12), 42 (29); HRMS M^+ Calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_3$: 365'1739. Encontrado: 365'1771.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-Amino-3-dimetilamino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)propan-1-ona [(-)-99q]: R_f 0'46 (MeOH); r.d. 87:13; ν(film) 3710-3100 (NH_2), 3096, 3065, 3028, 1604 (C=CH), 1726, 1650 (C=O); δ_H 0'73*, 0'76 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'80 (s ancho, 2H, NH_2), 2'26, 2'28* [s, 6H, $(CH_3)_2$N], 2'52 (dd, *J*=14'6, 4'0, 1H, CH_2), 2'76 (m con 2s a 2'74 y 2'81, 4H, *H*CHN y CH_3N), 3'92 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'87 (dd, *J*=9'8, 4'0, 1H, CH_2C*H*), 5'25*, 5'31 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'13, 7'28 (m, 5H, ArCH); δ_c 14'9*, 15'0 (*C*H_3CH), 28'1*, 28'2 (CH_3N), 45'6, 45'8* [$(CH_3)_2$N], 51'5*, 51'8 (CH_3*C*H), 54'0*, 54'1 (*C*HCH_2), 59'2, 59'6* (CHPh), 63'0*, 63'6 (CH_2), 128'1*, 128'3, 128'5, 128'55*, 128'6 130'0 (ArCH), 136'4 (ArC), 155'3 (NCON), 174'2 (NCO); *m/z* (DIP) 304 (M^+, <1%), 189 (10), 174 (11), 152 (25), 137 (38), 132 (50), 125 (16), 119 (16), 115 (38), 109 (24), 98 (47), 91 (51), 87 (39), 83 (28), 82 (18), 75 (13), 65 (23), 58 (100), 57 (75), 56 (80), 55 (75), 44 (83), 43 (85), 42 (91), 41 (70); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{24}N_4O_2$: 304'1899. Encontrado: 304'1854.

(4*S*,4'*S*,5'*R*)-4-Amino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolil)-5-oxopentanoato de metilo [(-)-99r]: R_f 0'56 (MeOH); r.d. 90:10; t_r 16'95*, 17'50; ν(film) 3746-3100 (NH_2), 3098, 3061, 3028, 1605 (C=CH), 1726, 1692, 1677 (C=O); δ_H 0'77 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'65 (m, 4H, CH_2CH_2), 1'75 (s ancho, 2H, NH_2), 2'79, 2'81* (2s, 3H, CH_3N), 3'62, 3'63* (2s, 3H, CH_3O), 3'92 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'56*, 5'63 (2dd, *J*=8'5, 4'3, 1H, C*H*CH_2), 5'25*, 5'29 (2d, *J*= 8'5, 1H, CHPh), 7'11, 7'31 (2m, 5H, ArCH); δ_c 15'1 (*C*H_3CH), 28'1*, 28'2 (CH_3N), 29'2*, 29'6*, 30'2, 30'7 (CH_2CH_2), 51'5 (CH_3*C*H), 52'8*, 53'0 (CHPh), 54'1 (C*H*CH_2), 59'2 (OCH_3), 126'9,

128'2, 128'4*, 128'6, 128'7* (ArCH), 132'4*, 136'4 (ArC), 155'3 (NCON), 168'9 (NCO), 175'6 (CO_2); *m/z* 333 (M^+, <1%), 191 (22), 190 (15), 189 (23), 173 (24), 118 (16), 117 (13), 91 (11), 84 (49), 77 (17), 58 (100), 57 (16), 56 (28), 55 (11), 44 (21), 41 (37), 40 (38); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_4$: 333'1689. Encontrado: 333'1664.

(4*S*,4'*S*,5'*R*)-4-Amino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo [(-)-99s]: R_f 0'78 (MeOH); r.d. 97:3; $[\alpha]_D^{25}$ –25'81 (c=2'4, $CHCl_3$); ν(film) 3749-3110 (NH_2), 3089, 3065, 3030 (C=CH), 1724, 1678, 1642 (C=O); δ_H 0'79 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'79 (s ancho, 2H, NH_2), 1'38*, 1'41 [2s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'68, 2'03 (2m, 4H, C*H*$_2$CH), 2'27 (m, 2H, CH_2C), 2'76*, 2'85 (2s, 3H, CH_3N), 3'91 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'66 (dd, *J*=8'5, 4'0, 1H, C*H*CH_2), 5'19*, 5'31 (2d, *J*= 8'7, 1H, CHPh), 7'14, 7'30 (2m, 5H, ArCH); δ_c 15'1 (*C*H_3CH), 28'2 (CH_3N), 29'1 [$(CH_3)_3$], 30'3, 32'0 (CH_2CH_2), 53'0 (CH_3CH), 54'1(C*H*CH_2), 59'2 (CHPh), 80'5 (CO), 126'9, 128'2, 128'6 (ArCH), 136'5 (ArC), 155'3 (NCON), 172'7 (NCO), 175'6 (CO_2); *m/z* (DIP) 375 (M^+, <1%), 191 (25), 102 (100), 84 (27), 58 (23), 57 (30), 56 (23), 42 (12), 41 (18); HRMS M^+ Calculado para $C_{20}H_{29}N_3O_4$: 375'2158. Encontrado 375'2110.

(4*R*,4'*R*,5'*S*)-4-Amino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo [(+)-99s]: R_f 0'78 (MeOH); r.d. 97:3; $[\alpha]_D^{25}$ +23'65 (c=2'1, $CHCl_3$).

(3'*S*,4R,5*S*)-4-Fenil-1,5-Dimetil-3-(1',2',3',4'-tetrahidro-3'-isoquinolinilcarbonil)-imidazolidin-2-ona [(-)-100]: R_f 0'55 (MeOH); r.d. 94:6; $[\alpha]_D^{25}$ –58'24 (c=1'05, $CHCl_3$); t_r 17'98*, 18'24 min; ν(film) 3723-3103 (NH), 3063, 3018 (C=CH), 1726, 1681 (C=O); δ_H 0'78*, 0'81 (2d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 1'56 (s ancho, 1H, NH), 2'64, 3'15 (2dd, *J*=16'5, 10'4 y 16'5, 4'3, 2H, C*H*$_2$CH), 2'79*, 2'83 (2s, 3H, CH_3N), 3'93 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 4'00, 4'01* (2s, 2H, CH_2N), 5'00 (dd, *J*=10'4, 4'3, 1H, C*H*CH_2), 5'30*, 5'36 (2d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 7'09, 7'31 (2m, 9H, ArCH); δ_c 15'0 (*C*H_3CH), 28'2 (CH_3N), 31'4, 32'1* (C*H*$_2$CH), 46'6*, 47'1 (CH_2N), 54'0*, 54'1 (CH_3CH), 55'2 (CHPh), 57'6*, 59'2 (CHN), 125'6, 126'0, 126'1, 126'9, 127'0*, 127'2*, 128'0*, 128'2, 128'3*, 128'5*, 128'6, 129'2 (ArCH), 133'8,

135'5, 136'5 (ArC), 155'3 (NCON), 172'8 (NCO); *m/z* (DIP) 349 (M^+, <1%), 181 (12), 132 (100), 131 (39), 130 (76), 117 (22), 115 (19), 105 (15), 104 (21), 103 (26), 91 (19), 78 (15), 77 (40), 58 (15), 57 (11), 56 (11), 51 (10), 42 (49); HRMS M^+ Calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_2$: 349'1790. Encontrado: 349'1765.

(3'*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenil-1,5-dimetil-3-(1',2',3',4'-tetrahidro-3'-isoquinolinilcarbonil)-imidazolidin-2-ona [(+)-100]: R_f 0'55 (MeOH); r.d. 84:16; $[\alpha]_D^{25}$ +46'00 (c=0'8, $CHCl_3$).

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-(1,3,4,6-tetrahidro-2-piridinil)metanona [(-)-101]: R_f 0'33 (MeOH); r.d. 97:3; ν(film) 3697-3127 (NH_2), 3054, 3032, 1605 (C=CH), 1727, 1686 (C=O); δ_H 0'77 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH), 2'24 (s ancho, 1H, NH), 1'93, 2'47 (2m, 2H, C*H*$_2$CH), 2'80 (s y m, 5H, CH_3N y CH_2N), 3'93 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3C*H*), 4'83 (dd, *J*=9'8, 4'3, 1H, C*H*CH_2), 5'34 (d, *J*=8'6, 1H, CHPh), 5'68, 5'78 (2m, 2H, CH=CH), 7'11, 7'27 (2m, 5H, ArCH); δ_c 15'3 (*C*H_3CH), 28'1 (CH_3N), 28'4 (*C*H_2CH), 44'1 (*C*H_2N), 54'4, 54'5 (C*H*CH_2, CH_3*C*H), 59'3 (CHPh), 124'6, 127'0 (CH=CH), 127'1, 128'4, 128'8 (ArCH), 136'8 (ArC), 155'5 (NCON), 172'9 (NCO); *m/z* 300 (M^++1, 1%), 299 (M^+, 4%), 191 (19), 81 (33), 80 (31), 58 (32), 42 (16); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_2$: 299'1634. Encontrado: 299'1657.

(4*S*,4'*S*,5'*R*)-)-5-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-4-difenilmeti-lenoamino-2-metil-5-oxopentenoato de metilo [1er diasteroisómero (-)-102]: R_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 87:13; p.f. 129-131ºC (hexano/acetato de etilo); ν(fundido) 3080, 3054, 3028, 1598 (C=CH), 1726, 1703, 1681 (C=O), 1575 (C=N); δ_H 0'72*, 0'74 (2d, J=6'7, 3H, CH_3CH), 1'03, 1'08* (2d, J=7'3, 3H, CH_3CHCO_2) 1'89, 1'94*, 2'27*, 2'31 (4m, 2H, CH_2CH), 2'58, 2'61* (2m, 1H, $CHCO_2$), 2'66*, 2'72 (2s, 3H, CH_3N), 3'54, 3'57* (2s, 3H, CH_3O), 3'59*, 3'81 (2dq, J=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'05*, 5'24 (2d, J=8'5, 1H, CHPh), 5'34, 5'50 (2dd, J=8'5, 4'9, 1H, $CHCH_2$), 7'09, 7'31*, 7'36, 7'57, 7'62* (5m, 15H, ArCH); δ_c 14'9, 14'95* (CH_3CH), 17'2, 17'9* (CH_3CHCO_2), 28'1, 28'3* (CH_3N), 36'2*, 36'4 ($CHCH_3$), 37'9, 38'0* (CH_2), 51'4, 51'45* (CH_3CH), 53'8*, 54'0 ($CHCH_2$), 59'1*, 59'5

(CHPh), 60'9*, 62'2 (OCH_3), 127'0*, 127'3, 127'8, 127'85, 127'9*, 128'0*, 128'05, 128'1*, 128'2, 128'25, 128'3, 128'4*, 128'5, 128'7*, 128'8, 130'0, 130'1* (ArCH), 136'55, 136'6*, 136'7, 136'9* (ArC), 154'55*, 154'8 (NCON), 171'1, 172'4 (NCO), 174'2, 176'4* (CO_2); m/z (DIP) 480 (M^+-31, 8%), 424 (18), 315 (10), 294 (54), 293 (55), 234 (33), 206 (43), 193 (17), 191 (13), 189 (12), 166 (37), 165 (100), 132 (43), 118 (14), 117 (33), 115 (30), 105 (21), 104 (25), 103 (24), 98 (10), 91 (47), 77 (47), 70 (10), 59 (18), 58 (24), 57 (23), 56 (42), 55 (14), 51 (18), 43 (14), 42 (83), 41 (18); HRMS M^+ Calculado para $C_{33}H_{33}N_3O_4$: 511'2471. Encontrado: 511'2454.

(3*Z*,4'*S*,5'*R*)-4-Difenilmetilenamino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-oxo-3-pentenoato de etilo [(-)-103]: R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν(film) 3093, 3061, 3031, 1606 (C=CH), 1737, 1693, 1667 (C=O), 1574 (C=N); δ_H 0'68 (d, *J*=6'3, 3H, C*H*$_3$CH), 1'23 (t, *J*=7'0, 3H, C*H*$_3$CH$_2$), 2'78 (2s, 3H, CH$_3$N), 3'38, 3'49 (2dd, *J*=17'1, 7'3, y 17'1, 6'7, 2H, C*H*$_2$CH), 3'53 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH$_3$C*H*), 4'11 (q, *J*=7'1, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 4'74 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 5'07 (t, *J*=16'7, 1H, C=CH), 7'00, 7'32, 7'69 (3m, 15H, ArCH); δ_c 14'2 (*C*H$_3$CH$_2$), 15'1 (*C*H$_3$CH), 28'3 (CH$_3$N), 32'9 (*C*H$_2$CH), 53'7 (CH$_3$*C*H), 59'4 (CHPh), 60'7 (OCH_2), 70'0 (C), 121'5 (*C*H=C), 126'9, 127'7, 127'9, 128'0, 128'4, 129'0, 129'5, 129'6, 130'6 (ArCH), 136'1, 137'3, 139'5 (ArC), 154'0 (NCON), 168'1 (N=C), 171'1, 171'2 (NCO, CO_2); *m/z* (DIP) 511 (M^++2, 1%), 510 (M^++1, 4%), 509 (M^+, 9%), 409 (19), 319 (26), 292 (22), 291 (32), 262 (24), 247 (12), 246 (62), 245 (12), 220 (18), 219 (27), 218 (20), 217 (32), 191 (19), 189 (30), 166 (32), 165 (100), 142 (23), 133 (10), 132 (40), 117 (36), 116 (18), 115 (70), 105 (36), 104 (15), 103 (11), 91 (35), 77 (45), 58 (20), 57 (20), 56 (33), 55 (20), 51 (13), 43 (13), 42 (50); HRMS M^+ Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_4$: 509'2315. Encontrado: 509'2367.

(3*Z*,4'*S*,5'*R*)-4-Difenilmetilenamino-5-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolinil)-5-oxo-3-pentenoato de etilo [(-)-104]: R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 95:5; p.f. 115-118ºC (hexano/acetato de etilo:); $[\alpha]_D^{25}$ –112'56 (c=1'0, $CHCl_3$); t_r 17.59 min; ν(fundido) 3060, 3028, 1620 (C=CH), 1737, 1693, 1667 (CO), 1574 (C=N); δ_H 0'76 (d, *J*=6'7, 3H, C*H*$_3$CH) 1'14 (t, *J*=7'3, 3H, C*H*$_3$CH$_2$), 2'77 (2s,

3H, CH_3N), 3'88 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 3'93 (q, *J*=7'3, 2H, CH_2CH_3), 5'32 (d, *J*= 8'5, 1H, CHPh), 5'59 (dd, *J*=11'6, 1'2, 1H, CHCH=), 6'12 (dd, *J*=11'6, 8'5, 1H, CHCH=), 7'03 (dd, *J*=8'5, 1'2, 1H, CHCH=CH), 7'27, 7'63 (2m, 15H, ArCH); δ_c 14'1 (CH_3CH_2), 15'0 (CH_3CH), 28'2 (CH_3N), 53'8 (CH_3CH), 59'6 (CHCH=), 59'9(CHPh), 62'3 (OCH_2), 120'6 (CHCH=), 127'8, 127'9, 128'3, 128'4, 128'8, 129'5, 129'6, 130'2 (ArCH), 136'5 (CH=CH), 136'6, 139'9 (ArC), 144'1 (NCON), 154'6 (N=C), 164'9, 171'4 (NCO, CO_2); *m/z* (DIP) 509 (M^+, 100), 410 (44), 273 (17), 263 (25), 218 (74), 194 (20), 193 (10), 192 (25), 191 (16), 190 (67), 178 (12), 161 (46), 142 (24), 132 (33), 117 (26), 91 (18), 56 (11), 42 (10); HRMS M^+ Calculado para $C_{30}H_{29}N_3O_4$: 509'2315. Encontrado: 509'2274.

(2*S*,4'*S*,5'*R*)-(5'-Fenil-3',4'-dimetil-5'-fenil-2'-oxoimidazolinil)-(5-metil-3,4-dihidro-2*H*-2-pirrolil)metanona [(-)-105]: R_f 0'51 (MeOH); t_r 15'50 min; ν(film) 3092, 3073, 3023 (C=CH), 1726, 1688 (C=O), 1677 (C=N); δ_H 0'75 (d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 1'93, 2'50 (2m, 4H, CH_2CH_2), 2'09 (s, 3H, CH_3C), 2'79 (s, 3H, CH_3N), 3'91 (dq, *J*=8'6, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'25 (d, *J*= 8'6, 1H, CHPh), 5'97 (t, *J*=7'3, 1H, $CHCH_2$), 7'12, 7'25 (2m, 5H, ArCH); δ_c 14'8 (CH_3CH), 19'4 (CH_3C), 26'4, 32'5 (CH_2CH_2), 28'1 (CH_3N), 54'0 (CH_3CH), 59'3 (CHPh), 72'3 (CHN), 126'9, 128'1, 128'5 (ArCH), 136'5 (ArC), 155'4 (NCON), 170'9 (NCO), 180'9 (N=C); *m/z* 301 (M^++2, <1%), 300 (M^++1, 2%), 299 (M^+, 12%), 191 (33), 189 (24), 132 (18), 117 (15), 115 (12), 109 (35), 91 (15), 83 (27), 81 (47), 80 (11), 77 (22), 58 (45), 57 (15), 56 (27), 55 (29), 54 (17), 53 (13), 51 (13), 44 (40), 43 (30), 42 (74), 41 (100); HRMS M^+ Calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_2$: 299'1638. Encontrado: 299'1639.

III.4.11. Alilación de glicinimina catalizada por paladio(0). Obtención del compuesto (-)-98a. Procedimiento general. Una disolución del catalizador de paladio y dppe en la cantidad adecuada (véase Tabla 8) en THF seco (0'5 ml), se añadió a una disolución del compuesto (-)-**94** (0'105 g, 0'26 mmol) y carbonato de alilo y metilo (30µl, 0'26 mmol) en THF seco (1 ml), agitándose la mezcla de reacción a 25ºC durante varias horas, si la reacción se llevaba a cabo en condiciones neutras (véase Tabla 8). En el caso de realizar la reacción

generando el catalizador *in situ*, se adicionó una disolución de $Pd(OAc)_2$ (0'006 g, 0'025 mmol), PPh_3 (0'013 g, 0'05 mmol) y dppe (0'028 g, 0'07 mmol) sobre una disolución del compuesto (-)-**94** (0'105 g, 0'26 mmol) y carbonato de alilo y metilo (30µl, 0'26 mmol) en THF seco (1 ml), agitándose la mezcla de reacción a 25ºC durante varias horas (véase Tabla 8). Cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, se generó el enolato del compuesto (-)-**94** (0'105 g, 0'26 mmol) en THF seco (1 ml) a –78ºC, por adición de una disolución 1'6M de Bu^nLi (0'16 ml, 0'26 mmol). Después de 30 min de agitación a dicha temperatura, se adicionó el carbonato de alilo y metilo (30µl, 0'26 mmol) y una disolución del catalizador de paladio y dppe en la cantidad adecuada (véase Tabla 8) en THF seco (0'5 ml), continuándose la agitación mientras que se dejaba que la temperatura alcanzase la temperatura ambiente. El proceso de extracción fue idéntico para todas las condiciones, se adicionó agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y evaporó (15 Torr), dando un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía (gel de sílice, hexano/AcOEt), obteniéndose el producto puro con el rendimiento indicado en la Tabla 8 y cuyos datos físicos y espectroscópicos ya han sido indicados con anterioridad.

III.4.12. Hidrólisis de sistemas imínicos α-sustituídos. Obtención de los α-aminoácidos libres 106, 109 y 110.

Método A. A una disolución de los compuestos (-)-**96** ó (-)-**98a** (0'31 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y H_2O (1'6 ml) se añadió a 0ºC, LiOH (0'052 g, 0'72 mmol) y H_2O_2 (0'19 ml, 1'86 mmol). La temperatura se dejó subir hasta 25ºC durante 12 h. Entonces, se adicionó una disolución de Na_2SO_3 1M (0'7 ml) a 0ºC. Si el pH de la mezcla no era básico, se adicionó una disolución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó (15 Torr) recuperándose el auxiliar quiral (-)-**88** (véase Tabla 9). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N, hasta pH=2-3 y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4), y evaporó (15 Torr) para dar el correspondiente iminoácido, el cual se disolvió en THF (7 ml) y HCl 1M (0'25 ml). La disolución resultante se agitó 24 h a 25ºC. El disolvente fue evaporado. Se añadió agua (10 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). La fase acuosa se evaporó (15 Torr) y el residuo

resultante se disolvió en EtOH (2 ml) y se le añadió óxido de propileno (1ml), agitándose la mezcla resultante 2 h a 25ºC. El disolvente se evaporó, obteniéndose los aminoácidos libres correspondientes con los rendimientos y excesos enantioméricos indicados en la Tabla 9.

Método B. A una disolución de los compuestos (-)-**99**, (-)-**101** ó (-)-**105** (0'26 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y H_2O (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió LiOH (0'043 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante varias horas (véase Tabla 9) y se añadió agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó (15 Torr), recuperándose el auxiliar quiral (-)-**88** (véase Tabla 9). La fase acuosa se evaporó y el residuo resultante se diluyó en 1 ml de agua y se purificó por columna de intercambio iónico (Dowex), obteniéndose el aminoácido puro con los rendimientos y excesos enantioméricos indicados en la Tabla 9.

Método C. Una suspensión de los compuestos **99** ó **100** (0'26 mmol) en H_2O (3 ml) se refluyó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió agua (10 ml), extrayéndose con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó (15 Torr), recuperándose el auxiliar quiral **88** (véase Tablas 9 y 10). La fase acuosa se concentró dando un residuo sólido, el cual se trituró con EtOH (10 ml) y se secó para dar lugar a los correspondientes aminoácidos libres con los rendimientos y excesos enantioméricos indicados en las Tablas 9 y 10, y cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

***(S)*-Alilglicina [(-)-106a].** $[\alpha]_D^{25}$ –30'5 (c=4, H_2O) {lit[240] $[\alpha]_D^{25}$ –37'1 (c=4, H_2O)}; δ_H (D_2O) 2'52 (m, 2H, C*H*$_2$CH), 3'60 (dd, *J*=7'3, 4'9, 1H, CH_2C*H*), 5'13 (2d, *J*=14'4, 8'6, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'70 (m, 1H, C*H*=CH_2).

(*R*)-Alilglicina [(+)-106a]. $[\alpha]_D^{25}$ +33'4 (c=4, H_2O) {lit[135] $[\alpha]_D^{25}$ +37'1 (c=4, H_2O)}.

[240] *Dictionary of Organic Compounds*, 6th Ed.; Chapman and Hall: London, 1996.

(*S*)-Fenilalanina [(-)-106b]. $[\alpha]_D^{25}$ –31'5 (c=1, H_2O) {lit[135] $[\alpha]_D^{25}$ –34'5 (c=1, H_2O)}; δ_H (D_2O) 3'01 (dd, *J*=14'3, 7'3, 1H, C*H*$_2$CH), 4'09 (t, *J*=7'1, 1H, CH_2C*H*), 7'19 (m, 5H, ArCH).

(*S*)-Baikiaina [Acido (*S*)-4,5-didehidropipecolic Acid] [(-)-107]. $[\alpha]_D^{25}$ –162'7 (c=1, H_2O) {lit[241] $[\alpha]_D^{25}$ –201'6 (c=1, H_2O)}; δ_H (D_2O) 2'46, 2'72 (2m, 2H, C*H*$_2$CH), 3'78 (s, 2H, CH_2N), 3'85 (dd, *J*=11'0, 5'5, 1H, =CHC*H*), 5'80, 6'02 (2m, 2H, CH=CH).

Acido (*S*)-2-*tert*c-butoxicarbonilamino-5-oxohexanóico [(-)-108]. $[\alpha]_D^{25}$ –12'5 (c=0'78, $CHCl_3$) {lit.[242] $[\alpha]_D^{25}$ –14'0 (c=1'15, $CHCl_3$)}; δ_H (D_2O) 1'42 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 1'92, 2'13 (2m, 2H, C*H*$_2$CH$_2$), 2'15 (s, 3H; CH_3CO), 2'56 (2m, 2H, C*H*$_2$CO), 4'24 (m, 1H, CH), 5'16 (m, 1H, NH).

(*S*)-Prenilglicina [(-)-106l]. $[\alpha]_D^{25}$ –3'72 (c=1, HCl 1M) {lit.[243] $[\alpha]_D^{25}$ –4'0 (c=1, HCl 1M)}; δ_H (D_2O) 1'58, 1'67 [2s, 6H, $(CH_3)_2$], 2'50 (m, 2H, CH_2C*H*), 3'63 (m, 1H, CH), 5'04 (t, *J*=7'5, 1H, CH=C).

(*S*)-3,4-Metilendioxifenilalanina [(-)-106n, clorhidrato]. mp 282-284 descomp (éter/etanol) {lit.[244] 284 descomp (éter/etanol)}; δ_H (D_2O) 3'06, 3'20 (2dd, *J*=14'7, 8'6 y 14'7, 4'9, 2H, CHC*H*$_2$), 3'94 (dd, *J*=8'6, 4'9, 1H, CH), 6'00 (s, 2H, OCH_2O), 6'86 (m, 4H, ArCH).

Acido (*S*)-piroglutámico [(-)-109]. $[\alpha]_D^{25}$ –9'8 (c=5, H_2O) {lit.[245] $[\alpha]_D^{25}$ –10'1 (c=5, H_2O)}; δ_H (D_2O) 1'23, 1'57 (2m, 4H, CH_2CH_2), 3'99 (t, *J*=7'1, 1H, CH_2C*H*), 7'15 (s ancho, 1H, NH).

Acido (*R*)-piroglutámico [(+)-109]. $[\alpha]_D^{25}$ +9'1 (c=5, H_2O) {lit[140] $[\alpha]_D^{25}$ +10'1 (c=5, H_2O)}.

---

[241] Véase referencia 38 en página 105.
[242] Véase referencia 92 en página 125.
[243] Véase referencia 24c en página 103.
[244] Barry, R. H.; Mattocks, A. M.; Hartung, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 693.
[245] Véase referencia 135 en página 201.

Acido (*S*)-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico [(-)-110]. $[\alpha]_D^{25}$ –110'2 (c=2, NaOH 1M) {lit[140] $[\alpha]_D^{25}$ –167 (c=2, NaOH 1M)}; δ_H (D_2O) 3'23, 3'47 (2dd, *J*=17'2, 11'2, 17'2, 5'4, 2H, CHCH_2), 4'11 (dd, *J*=11'2, 5'5, 1H, CH), 4'50 (dd, *J*=20'1, 16'2, 2H, CH_2N), 7'40 (m, 4H, ArCH).

Acido (*R*)-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico [(+)-110]. $[\alpha]_D^{25}$ +108'2 (c=1, NaOH 1M) {lit[140] $[\alpha]_D^{25}$ –167 (c=2, NaOH 1M)}.

(*R*)-Dimetil-DOPA [(+)-106ñ]. $[\alpha]_D^{25}$ +4'7 (c=4, HCl 1M) [lit[140] $[\alpha]_D^{25}$ +5'0 (c=4, HCl 1M)]; δ_H (D_2O + HCl) 3'24 (m, 2H, CHCH_2), 3'80 (s, 6H, 2xCH_3O), 4'25 (s, 1H, CH), 6'92, 6'98 (2m, 4H, ArCH).

III.4.13. Obtención de (2*S*,4'*S*,5'*R*)-2-*N*-*terc*-butoxicarbonilamino-1-(5'-fenil-3',4'-dimetil-2'-oxoimidazolidinil)-4-penten-1-ona [(-)-111]. A una mezcla bifásica de clorhidrato de (-)-**99a** (0'100 g, 0'38 mmol) en dioxano (1'5 ml) y $NaHCO_3$ (0'061 g, 0'72 mmol) en H_2O (1 ml), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0'100 g, 0'41 mmol). Después de agitar la mezcla fuertemente durante 1 h a 25ºC, se añadió agua (10 ml) y éter (25 ml), separándose a continuación las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter (10 ml), y la combinación de las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron (15 Torr). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt), obteniéndose el compuesto (-)-**111** con un 92% de rendimiento: R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 98:2; $[\alpha]_D^{25}$ -41'9 (c=1'7, $CHCl_3$); ν (film) 3436, 3368 (NH), 3066, 3033, 1603 (C=CH), 1808, 1731, 1681, 1643 (C=O); δ_H 0'77 (d, *J*=6'7, 3H, CH_3CH), 1'37 [s ,9H, $(CH_3)_3$], 2'33, 2'58 (2m, 2H, CH_2), 2'79 (s, 3H, CH_3N), 3'90 (dq, *J*=8'5, 6'7, 1H, CH_3CH), 5'00 (m, 2H, C*H*C*H*=CH_2), 5'28 (d, *J*=8'5, 1H, CHPh), 5'48 (m, 2H, CHCH=CH_2), 7'09, 7'26 (2m, 5H, ArCH); δ_C 15'0 (CH_3CH), 27'4 [$(CH_3)_3$], 28'2 (CH_3N), 36'8 (CH_2), 52'2 (CH_3CH), 54'1(CH_2CH), 59'1 (CHPh), 79'4 [$C(CH_3)_3$], 118'7 (CH=CH_2), 127'0, 128'2, 128'5 (ArCH), 132'5 (CH=CH_2), 136'5 (ArC), 146'7 (NCON), 155'40 (NCO), 171'6 (NHCO); *m/z* (DIP) 387 (M^+, 9%), 386 (M^+-1, 8%), 359 (13), 347 (41), 333 (11), 315 (16), 312 (32), 303 (24), 299 (13), 286 (45), 285 (55), 274 (14), 273 (21), 262 (23), 250 824), 246 (67), 233 (12), 232 (20), 191 (19), 190 (20), 175 (42), 160 (30), 148

(14), 133 (13), 130 (11), 118 (23), 117 (14), 116 (11), 115 (19), 113 (24), 104 (13), 103 (11), 87 (15), 86 (16), 77 (50), 68 (11), 58 (100), 57 (37), 55 (11), 42 (28), 41 (33); HRMS M^+ Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_2$: 286.1556. Encontrado: 286.1535.

III.4.14. Hidrólisis del compuesto (-)-111. Obtención de *N*-Boc-L-alilglicina 112. Una disolución de **(-)-111** (0'073 mg, 0'19 mmol) y NaOH 1M (0'48 ml, 0'48 mmol) en metanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 3h. La mezcla resultante se enfrió y se evaporó el metanol a vacío. La mezcla acuosa se enfrió en un baño de hielo y fue acidificada cuidadosamente hasta pH 1 por adición de HCl 1M. Esta disolución se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y evaporó (15 Torr). El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **112** con un 39% de rendimiento: $[\alpha]_D^{25}$ +9'65 (c=1.4, MeOH) {lit.[246] $[\alpha]_D^{25}$ +11'9 (c=1.4, MeOH)}; δ_H 1'44 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'57 (m, 2H, C*H*$_2$CH), 4'40 (m, 1H, CH$_2$C*H*), 5'16 (m, 3H, C*H*$_2$=CH, NH), 5'73 (m, 1H, C*H*=CH$_2$), 8'86 (s ancho, 1H, CO$_2$H).

III.4.15. Obtención del ácido 2*S*-2-*N*-Flourenilmetoxicarbonilnil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (113). A una disolución del compuesto (-)-**100** (0'060 g, 0'34 mmol) en agua (0'4 ml) y CH_3CN (0'4 ml), se le añadió FmocONSu (0'115 g, 0'34 mmol) y Et_3N (0'047 ml, 0'34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita 6 h vigorosamente. Se añadió agua (10 ml) y éter (25 ml), separándose a continuación las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter (10 ml), y la combinación de las fases orgánicas se lavaron con HCl 1 N (25 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron (15 Torr). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt), obteniéndose el compuesto **113** con un 46% de rendimiento: R_f 0'52 (hexano/acetato de etilo: 1/1); r.d. 80:20; $[\alpha]_D^{25}$ +14'6 (c=0'6, MeOH), [lit[247] $[\alpha]_D^{25}$ +25'0 (c=0'6, MeOH)].

[246] Véase referencia 24d en página 103.
[247] Véase referencia 135 en página 201.

III.4.16. Hidrólisis del compuesto (-)-111. Obtención del éster metílico de *N*-Boc-L-alilglicina (114). A una disolución de (-)-**111** (0'072 g, 0'18 mmol) en metanol (2 ml) se añadió LiBr (0'078 g, 0'9 mmol) y DBU (0'05 mL, 0'36 mmol) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0ºC. Se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó (15 Torr). El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **114** con un 27% de rendimiento y recuperándose el auxiliar quiral con un 73% de rendimiento:
$[\alpha]_D^{25}$ +18'59 (c=1'4, $CHCl_3$) {lit.[248] $[\alpha]_D^{25}$ +19'3 (c=1'3, $CHCl_3$)}; δ_H 1'44 [s, 9H, $(CH_3)_3$], 2'50 (m, 2H, C*H*$_2$CH), 3'74 (s, 3H, CH_3O), 4'39 (m, 1H, CH_2CH), 5'06 (m, 3H, C*H*$_2$=CH, NH), 5'68 (m, 1H, C*H*=CH_2).

III.4.17. Alquilación e hidrólisis *in situ* del compuesto (-)-94. Obtención de (2*S*)-2-difenilmetilenoamino-4-pentenoato de metilo (115).[249] Una disolución del compuesto (-)-**94** (0'300 g, 0'73 mmol) en CH_3CN (6 ml) y LiCl (0'191 g, 4'4 mmol) en atmósfera inerte, se agitó durante 20-30 min a -20ºC. Posteriormente, se adicionó DBU (0'15 ml, 1'1 mmol) y después de 5 min de agitación, yoduro de alilo (0'15 ml, 1'5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1'5 h a –20ºC y se adicionó, nuevamente DBU (0'2 ml, 1'5 mmol) y metanol seco (6 ml), dejando subir la temperatura hasta 0ºC y agitándose a dicha temperatura durante 24 h. Finalmente, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó (15 Torr). El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice recuperándose el auxiliar quiral con un 85% de rendimiento y dando lugar al compuesto **115** con un 43% de rendimiento: R_f 0'45 (hexano/acetato de etilo: 4/1); $[\alpha]_D^{25}$ –102'94 (c=1'0, $CHCl_3$), {lit.[144] $[\alpha]_D^{25}$ –118'0 (c=1'0, $CHCl_3$)}; ν(film) 3079, 3059, 3024 (C=CH), 1741 (C=O), 1598 (C=N); δ_H 2'66 (m, 2H, C*H*$_2$CH), 3'72 (s, 3H, CH_3O), 4'17 (dd, *J*=7'9, 5'5, 1H, CH_2CH), 5'05 (m, 2H, C*H*$_2$=CH), 5'66 (m, 1H, C*H*=CH_2), 7'16, 7'45, 7'81 (3m, 10H, ArCH); δ_c 38'2 (CH_2), 52'1 (*C*HCH_2), 65'3 (CH_3), 117'7 (CH=*C*H$_2$), 127'9, 128'0, 128'5, 128'7, 128'9, 130'4(ArCH),

[248] Véase referencia 132 en página 165.
[249] Véase referencia 55d en página 111.

134'3 (ArC), 136'4 (C*H*=CH_2), 170'7 (C=N), 172'6 (CO_2); *m/z* 295 (M^++2, <1%), 294 (M^++1, 2%), 293 (M^+, 10%), 253 (13), 251 (71), 234 (30), 121 (22), 116 (13), 115 (15), 194 (10), 193 (65), 192 (89), 166 (17), 165 (79), 164 (13), 129 (19), 105 (11), 104 (24), 103 (14), 91 (78), 90 (13), 89 (14), 82 (47), 78 (16), 77 (100), 76 (15), 71 (10), 70 (12), 65 (10), 63 (19), 59 (23), 58 (53), 56 (10), 53 (51), 52 (12), 51 (62), 50 (16), 44 (24), 43 (13), 41 (32).

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

IV. CONCLUSIONES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

1. Se ha puesto a punto dos rutas sintéticas que permite la obtención de derivados 3,4-dideshidropiroglutamato 2-alquilados a partir de piroglutamato de etilo o *N*-(difenilmetilen)glicinato de etilo, evitando el uso de derivados menos económicos y rutas sintéticas más largas como las que involucran al piroglutaminol.

2. Se ha demostrado la utilidad de los derivados 3,4-dideshidropiroglutamato 2-alquilados, para la obtención de forma diastereoselectiva de derivados de piroglutamato *cis*-2,3-dialquilados mediante adición Michael de carbonucleófilos, que tras hidrólisis conducen a los correspondientes aminoácidos *sin*-2,3-dialquilados.

3. Se han preparado nuevos reactivos imínicos acíclicos quirales de glicina en su dos formas enantioméricas, a partir de derivados de efedrina mediante un método sintético de bajo coste y que permite la obtención de dichos derivados a escala multigramo. El estudio bajo diversas condiciones de alquilación de dichos derivados ha puesto de manifiesto su utilidad para la obtención diastereoselectiva de derivados α-alquilados. La fácil hidrólisis de dichos derivados mediante diversos métodos, en especial el método que implica el uso de agua a reflujo, ha permitido la obtención de los correspondientes α-aminoácidos tanto *R* como *S* libres o protegidos, con total recuperación del auxiliar quiral, permitiendo su reutilización.

4. La fácil preparación de los reactivos quirales imínicos acíclicos a partir de materias primas de bajo coste, la alquilación con buenos rendimientos y altas diastereoselectividades de dichos sistemas en condiciones suaves mediante el uso de bases no aniónicas o bien en condiciones de catálisis por transferencia de fase y la hidrólisis en condiciones suaves, con total recuperación del auxiliar quiral, de los correspondientes derivados alquilados,

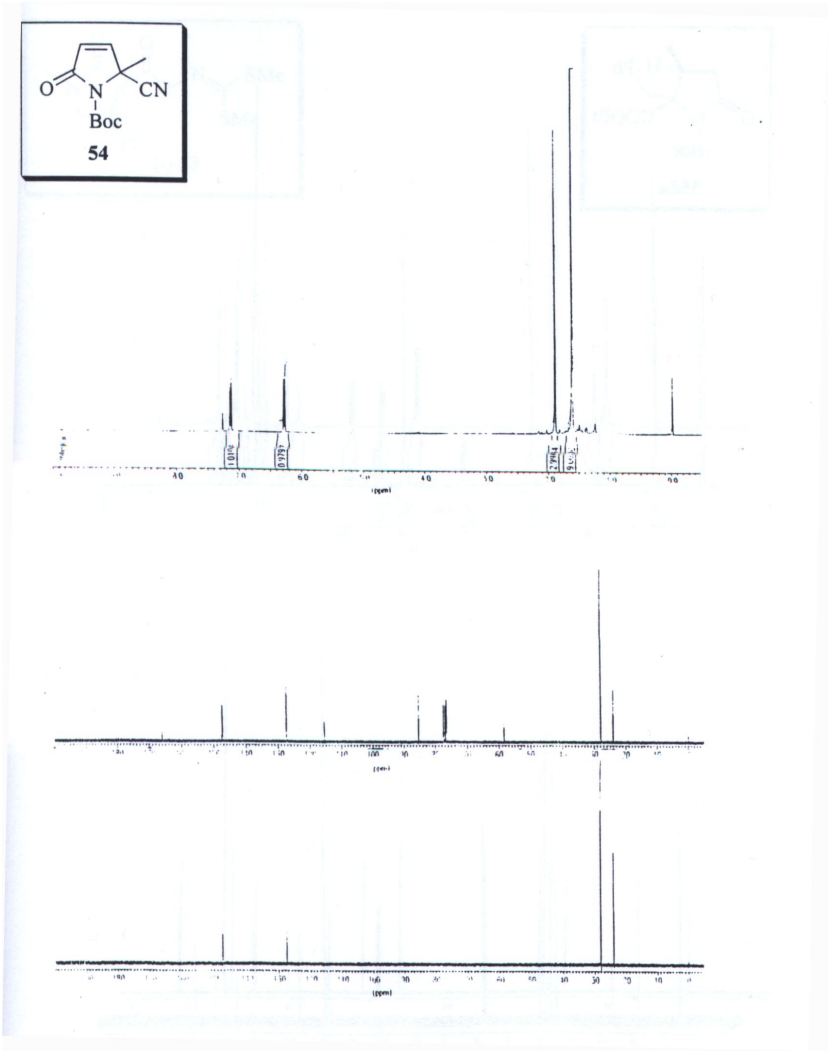
hacen de estos reactivos sistemas idóneos para su empleo en la síntesis de α-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos a gran escala.

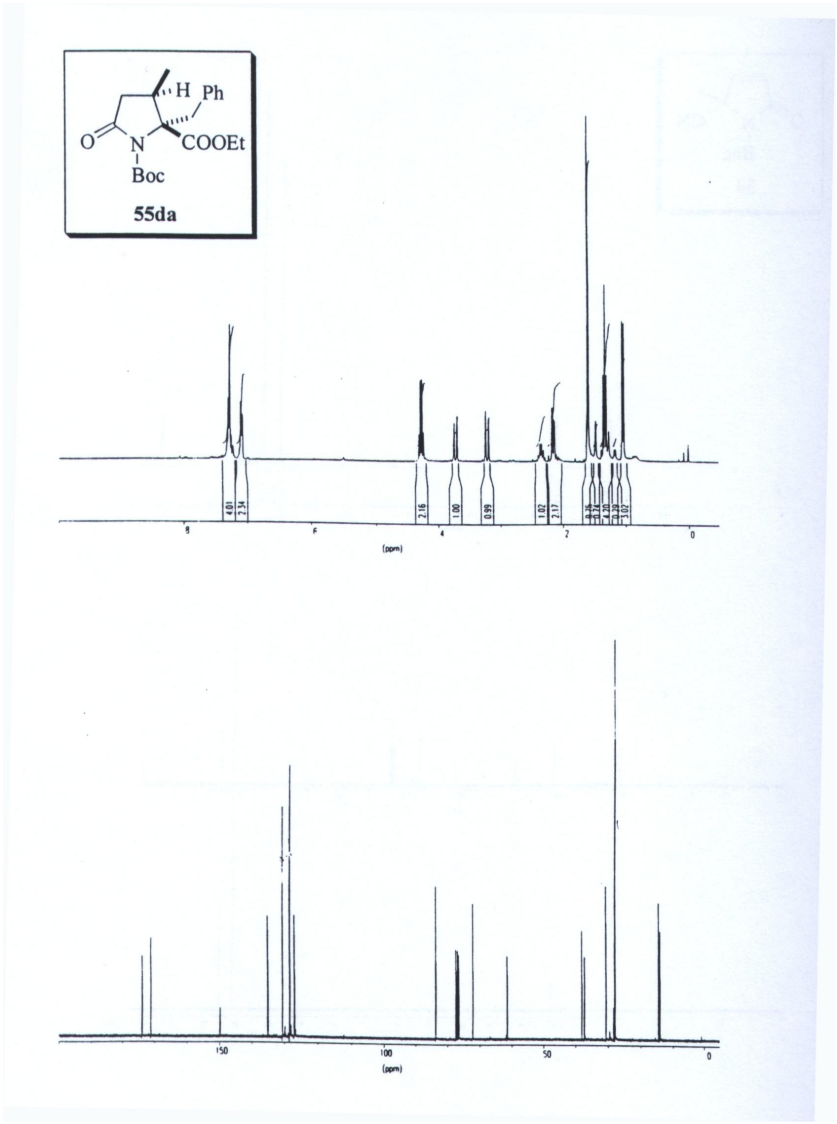
BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

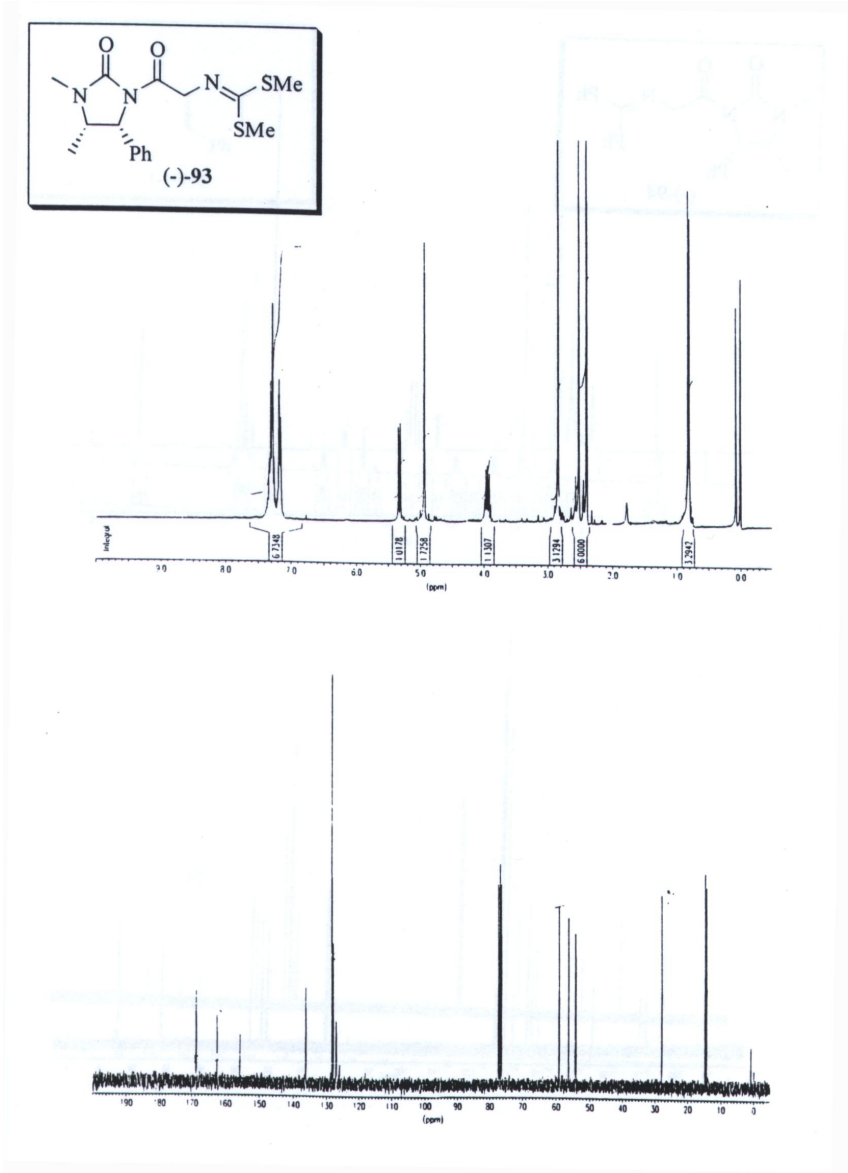
V. APÉNDICE

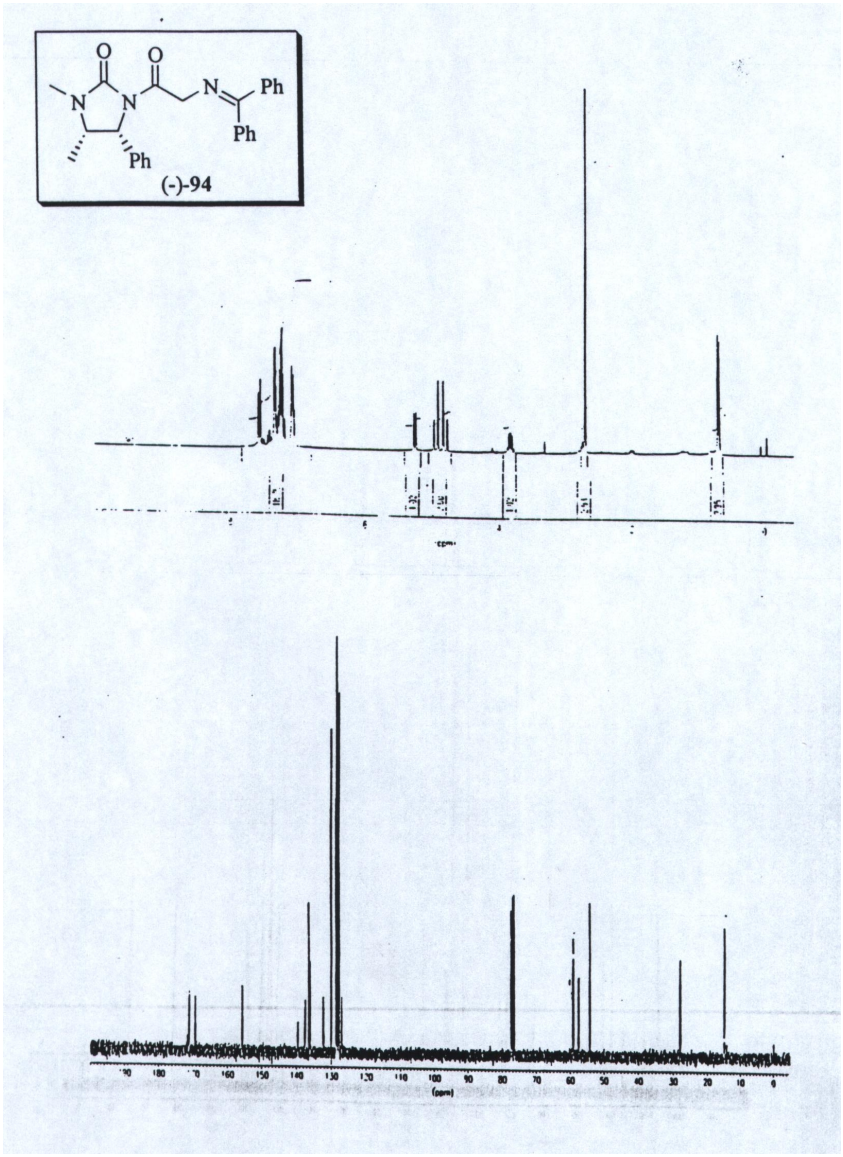
BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

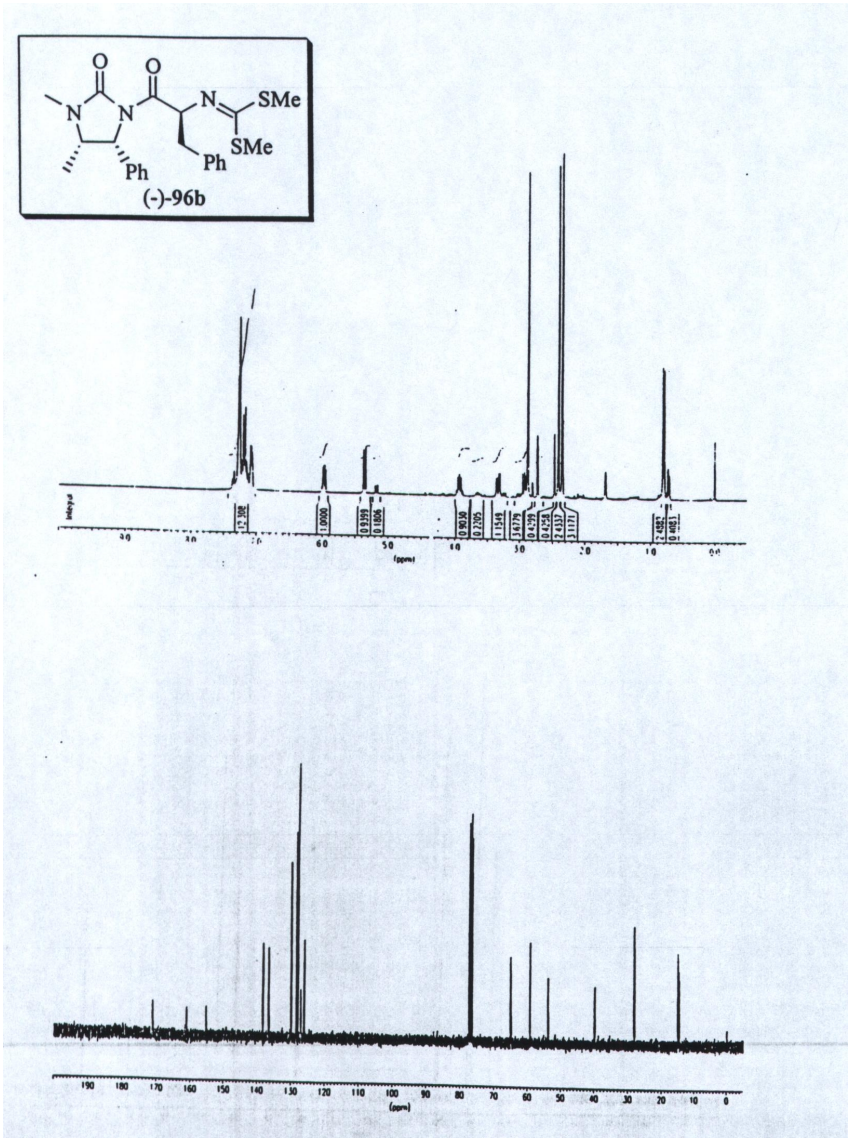
BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

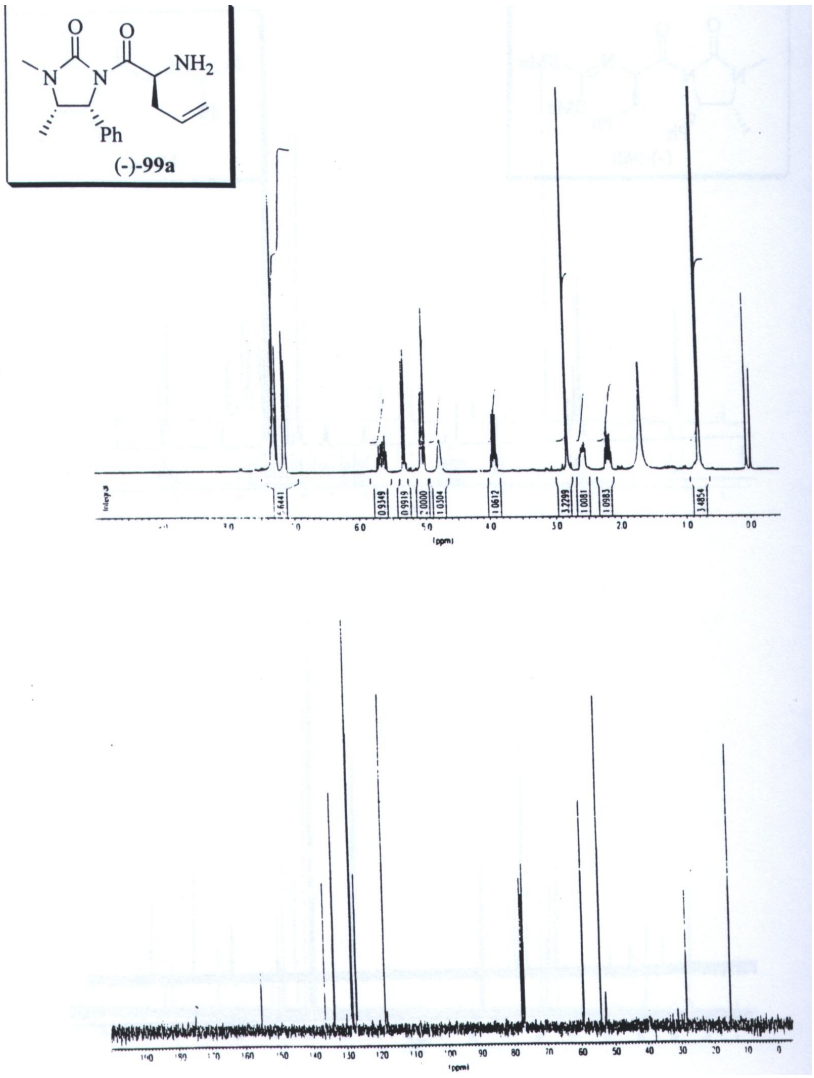

O
N
CN
Boc
54


H
Ph
O
N
COOEt
Boc
55da
4.01
2.34
2.16
1.00
0.99
1.02
2.17
(ppm)
150
100
50
0
(ppm)


O
O
N
N
N
SMe
SMe
Ph
(-)-93
Integral
6.2348
1.0178
1.1294
1.1307
3.1294
6.0000
3.2947
(ppm)
(ppm)


O
O
N
N
N
Ph
Ph
Ph
(-)-94


O
O
N
N
N
SMe
SMe
Ph
Ph
(-)-96b


O
O
N
N
NH2
Ph
(-)-99a