

Demostración del efecto estereoelectrónico en la alquilación de enolatos quirales derivados de la glicina

EUSEBIO JUARISTI*, MARIO ORDOÑEZ y JOSE LUIS LUNA

Departamento de Química
Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN
Apartado Postal 14-740. México, D.F.

JUARISTI, E.; M. ORDÓÑEZ y J.L. LUNA, 1994. Demostración del efecto estereoelectrónico en la alquilación de enolatos quirales derivados de la glicina. *An. Esc. nac. Cienc. biol.*, Méx. **39**: 55-62.

RESUMEN: Las 1-metil-2-isopropil-3-aril-1,3-imidazolidin-4-onas **71-21** fueron preparadas a partir de ácido bromoacético, isobutiraldehído y la correspondiente arilamina. Sus enolatos de litio fueron alquilados con yoduro de metilo a -78°C y -20°C , dando las imidazolidinonas sustituidas, encontrándose que la diastereoselectividad depende de la naturaleza del sustituyente en la posición *para* del anillo aromático: a medida que aumenta el poder electrodonador del sustituyente, mayor es la diastereoselectividad *trans*, lo cual pone de manifiesto el efecto estereoelectrónico de tipo $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-E}}$. La configuración de los productos fue asignada por resonancia magnética nuclear; en particular, mediante experimentos de doble irradiación (NOE). Estas imidazolidinonas son precursores importantes en la síntesis asimétrica de α -aminoácidos enantioméricamente puros.

INTRODUCCIÓN

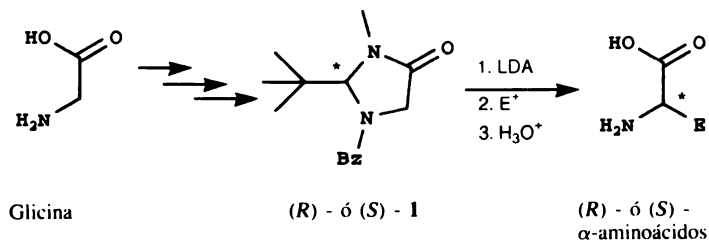
Los α -aminoácidos son ampliamente utilizados en química farmacéutica y agrícola, en la industria alimenticia, en biología molecular, etc. Entre los métodos disponibles para la síntesis de α -aminoácidos en forma enantioméricamente pura,^{1,2} se encuentra la metodología basada en la homologación de derivados quirales de la glicina;³⁻⁶ en particular, el desarrollo novedoso de las imidazolidinonas (*R*)- y (*S*)-**1** como precursores de (*R*)- y (*S*)- α -aminoácidos. (Esquema I.)^{7,8}

Seebach y col.⁷ encontraron que los enolatos quirales de las 1,3- imidazolidinonas **1**, se alquilan con alta estereoselectividad para dar los productos del ataque electrofílico del lado opuesto al grupo *t*-butilo. (Esquema II.)

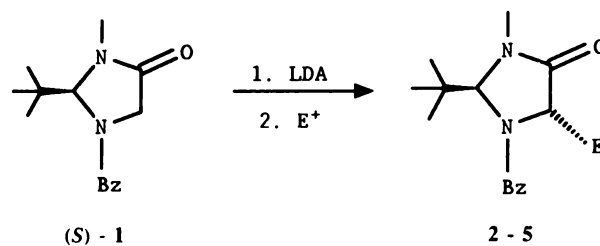
Aunque es posible explicar las proporciones *trans/cis* en los productos de alquilación **2-5**, en función del impedimento estérico del grupo *t*-butilo que impide el acceso por la cara *cis*, es importante notar que la imidazolidinona **6** en la que el grupo *t*-butilo fue sustituido por uno más pequeño como el isopropilo, también reacciona con alta estereoselectividad *trans* (esquema III). Este resultado sugiere la participación de efectos estereoelectrónicos⁹ que bajan la energía durante el estado de transición, en una interacción $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-E}}$ de la clase sugerida por Cieplak.¹⁰

*Autor a quien debe dirigirse toda correspondencia.

ESQUEMA I

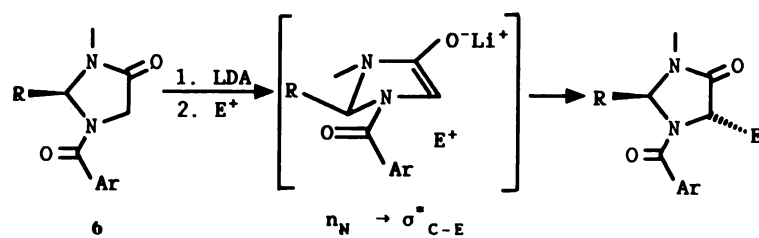


ESQUEMA II



Producto	E ⁺	Rendimiento (%)	ds (% trans)
2	CH ₃ I	90	95
3	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	83	> 95
4	<i>n</i> -BuI	89	> 95
5	<i>i</i> -PrI	27	> 95

ESQUEMA III



R	Ar	Color del enolato	trans/cis
<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅	anaranjado	19:1
<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	amarillo	24:1
<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅ CH ₂ O	ligeramente amarillo	32:1
<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	rojo oscuro	2.8:1
<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₅	anaranjado	6:1
<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	amarillo	9:1

Efectivamente, al cambiar los sustituyentes en el anillo aromático por grupos electroattractores, de tal manera que se incrementa la deslocalización del par electrónico en el nitrógeno N(1), se observa una disminución en la selectividad *trans*, mientras que la sustitución por grupos electrodonadores conduce a una mayor selectividad. (Esquema III.)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Síntesis de las 1-*N*-metil-2-isopropil-3-aril-1,3-imidazolidín-4-onas. Los heterociclos racémicos **17-21** fueron preparados a partir del ácido bromoacético por la conversión inicial de sus correspondientes bromo-arilamidas **7-11**, las cuales se trataron con metilamina al 40% obteniéndose las amino-arilamidas **12-16**. Finalmente, la condensación con isobutiraldehído condujo a las imidazolidinonas **17-21** con rendimientos globales aceptables. (Esquema IV.)

B. Alquilación diastereoselectiva de los enolatos de litio de las imidazolidinonas 17-21. Aunque se está consciente que los enolatos de litio racémicos no necesariamente reaccionan con la misma selectividad que los enantioméricamente puros,¹¹ debido a posibles efectos de agregación, se realizó la alquilación de los enolatos de litio racémicos de la 1-*N*-metil-2-isopropil-3-arilimidazolidín-4-ona con yoduro de metilo, para evaluar la participación de los efectos estereoelectrónicos del tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-E}$.

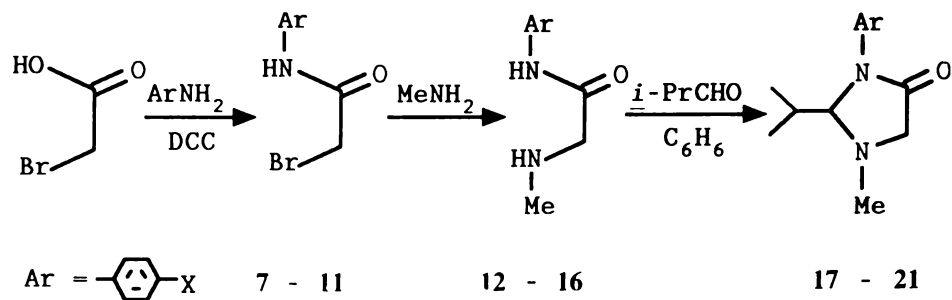
Los enolatos de litio de las imidazolidinonas **17-21** se formaron con diisopropil amido de litio (LDA) en THF a -78°C , y se hicieron reaccionar con yoduro de metilo. El análisis por integración del espectro de RMN de ^1H del producto crudo muestra una alta diastereoselectividad en todos los casos (esquema V). Debido a que la diferencia en diastereoselectividad es muy pequeña, la alquilación del enolato se repitió a -20°C , buscando así observar valores de Δds mayores; sin embargo, los espectros de RMN de ^1H del producto crudo mostraron nuevamente una alta diastereoselectividad ($ds = 82-86\%$) con valores pequeños de Δds . (Esquema V.)

Como se puede observar en el esquema V, el ataque principal del electrófilo (CH_3I) es del lado opuesto al grupo isopropilo, para generar el producto *trans* como se confirmó por experimentos de doble irradiación (NOE). Es importante hacer notar que a medida que aumenta el poder electrodonador del sustituyente en posición *para*, aumenta la diastereoselectividad. Este resultado concuerda con lo anticipado si una mayor disposición del par de electrones sobre el nitrógeno N(3), favorece el efecto estereoelectrónico $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-E}$. Por otra parte, los grupos electroattractores provocan una menor disponibilidad del par electrónico sobre el nitrógeno N(3), disminuyendo también la diastereoselectividad de la metilación.

PARTE EXPERIMENTAL

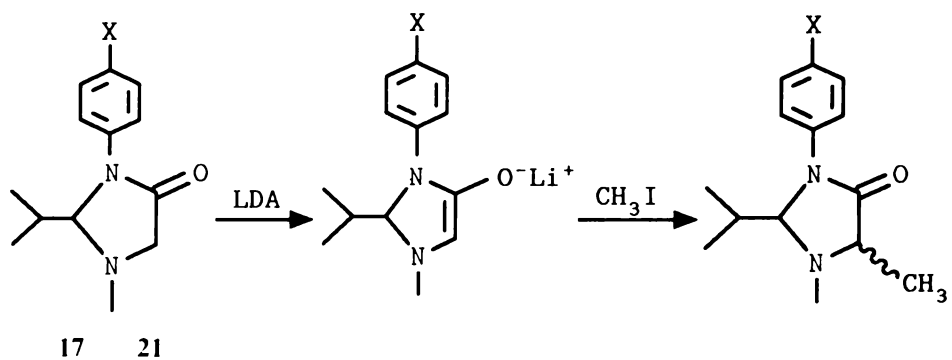
Información general. La cromatografía en capa fina se realizó en placas Merck-DC-F₂₅₄ con indicador de UV. La purificación de los productos se llevó a cabo por sublimación y por cromatografía en columna rápida¹² utilizando sílica gel (0.040-0.063 mm). Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos en los espectrómetros Varian EM-360 (60 MHz), Varian EM-390 (90MHz) y Jeol GSX-270 (270 MHz), los espectros de RMN de ^{13}C en los espectrómetros Jeol FX-90Q (22.49 MHz) y Jeol GSX-270 (67.80 MHz). Los

ESQUEMA IV



X	Comp. Rend. (%)		Comp. Rend. (%)		Comp. Rend. (%)	
OCH ₃	7	80	12	78	17	99
CH ₃	8	41	13	64	18	97
H	9	52	14	88	19	95
Br	10	66	15	69	20	82
NO ₂	11	64	16	61	21	88

ESQUEMA V



X	Rend. (%) a -78°C		Rend. (%) a -20°C	
		<i>trans:cis</i>		<i>trans:cis</i>
OCH ₃	98	93:7	98	86:14
CH ₃	98	92:8	95	86:14
H	95	91:9	95	84:16
Br	95	89:11	98	82:18
NO ₂	a	a	a	a

^a Los enolatos resultaron inestables.

experimentos de doble irradiación (NOE) se realizaron en un espectrómetro Jeol GSX-270 (270 MHz), utilizando en todos los casos tetrametilsilano como referencia interna.

Procedimiento general para la preparación de las bromo arilamidas 7-11. En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 9 mmol de ácido bromoacético disuelto en 30 ml de acetato de etilo. El matraz se sumergió en baño de hielo a 0°C y se adicionaron gota a gota 23 mmol de la arilamina en 30 ml de acetato de etilo. Terminada la adición se agregaron 19 mmol de dicitclohexilcarbodiimida disuelta en la mínima cantidad de acetato de etilo. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se continuó agitando durante una hora a temperatura ambiente. La *N,N'*-dicitclohexilurea formada se filtró y el filtrado resultante se concentró a presión reducida, obteniéndose sólidos en la mayoría de los casos, los cuales se purificaron por sublimación (esquema IV).

(7) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H, CH₃O); 3.94 (s, 2H, CH₂-Br); 6.80 (AA' de AA'BB', J=8.4 Hz, 2H, H_{arom.}); 7.38 (BB' de AA'BB', J=8.4 Hz, 2H, H_{arom.}); 8.05 (a, 1H, NH). ¹³C-RMN (67.80 MHz, CDCl₃) δ 29.48 CH₂Br; 55.48 CH₃O; 114.25 Cm (NH); 127.07 Co (NH); 131.50 Ci (NH); 157.08 Cp (NH); 163.36 C=O.

(8) ¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H, CH₃Ar); 4.03 (s, 2H, CH₂Br); 7.23 (AA' de AA'BB', J=9 Hz, 2H, H_{arom.}); 7.50 (BB' de AA'BB', J=9 Hz, 2H, H_{arom.}); 8.23 (a, 1H, NH). ¹³C-RMN (67.80 MHz, CDCl₃) δ 20.91 CH₃Ar; 29.52 CH₂Br; 120.17 Co (NH); 129.61 Cm (NH); 134.36 Cp (NH); 134.96 Ci (NH); 163.31 C=O.

(9) ¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (s, 2H, CH₂Br); 7.20-7.80 (m, 5H, H_{arom.}); 8.28 (a, 1H, NH). ¹³C-RMN (22.49 MHz, (CD₃)₂CO) δ 30.34 CH₂Br; 120.16 Co (NH); 124.82 Cp (NH); 129.60 Cm (NH); 139.56 Ci (NH); 165.45 C=O.

(10) ¹H-RMN (60 MHz, DMSO) δ 3.82 (s, 2H, CH₂Br); 7.30 (m, 4H_{arom.}); 9.08 (a, 1H, NH). ¹³C-RMN (22.49 MHz, DMSO) δ 30.24 CH₂Br; 115.45 Cp (NH); 121.14 Co (NH); 131.59 Cm (NH); 137.93 Ci (NH); 171.09 C=O.

(11) ¹H-RMN (60 MHz, DMSO) δ 4.16 (s, 2H, CH₂Br); 7.83 (AA' de AA'BB', J=15 Hz; 2H, H_{arom.}); 8.22 (BB' de AA'BB', J=15 Hz, 2H, H_{arom.}); 10.97 (a, 1H, NH).

Procedimiento general para la preparación de las amino arilamidas 12-16. En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 10 ml (0.137 mol) de metilamina al 40%. El matraz se sumergió en baño de hielo a 0°C, y se adicionó lentamente y con agitación 0.013 mol de la bromo arilamida correspondiente. El baño se retiró y se continuó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se trató con 13.3 mmol de NaOH, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida (esquema IV).

(12) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (s, 1H, HNCH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃NH); 3.25 (s, 2H, CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 6.73 (AA' de AA'BB', J=8.4 Hz, 2H, H_{arom.}); 7.38 (BB' de AA'BB', J=8.4 Hz, 2H, H_{arom.}); 9.00 (s, 1H, HN-Ar). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 36.69 CH₃NH; 54.84 CH₂; 55.33 CH₃O; 113.94 Cm (NH); 121.36 Co (NH); 130.79 Ci (NH); 156.09 Cp (NH); 169.42 C=O.

(13) ¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (s, 1H, HNCH₃); 2.38 (s, 3H, CH₃Ar); 2.55

(s, 3H, CH₃NH); 3.34 (s, 2H, CH₂); 7.19 (AA' de AA'BB', J=9 Hz, 2H, H_{arom.}); 7.57 (BB' de AA'BB', J=9 Hz, 2H, H_{arom.}); 9.30 (a, 1H, HN-Ar). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 20.64 CH₃Ar; 43.14 CH₃-NH; 61.34 CH₂; 120.33 Co (NH); 129.06 Cm (NH); 133.88 Cp (NH); 134.45 Ci (NH); 168.70 C=O.

(14) ¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (a, 1H, HNCH₃); 2.45 (s, 3H, CH₃NH); 3.30 (s, 2H, CH₂); 7.01 - 7.78 (m, 5H, H_{arom.}); 9.40 (a, 1H, HN-Ar). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 35.93 CH₃NH; 54.35 CH₂; 118.87 Co; 123.31 Cp; 128.19 Cm; 137.18 Ci; 169.53 C=O.

(15) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (s, 1H, HNCH₃); 2.43 (s, 3H, CH₃NH); 3.25 (s, 2H, CH₂); 7.32 (s, 4H, H_{arom.}); 9.12 (a, 1H, HN-Ar).

Procedimiento general para la preparación de las 1-N-metil-2-isopropil-3-aril-1,3-imidazolidín-4-onas 17-21. En un matraz redondo de 250 ml, provisto de una trampa Dean-Stark, barra de agitación y refrigerante, se colocaron 4.13 mmol de la aminoarilamida, 0.47 g (6.5 mmol) de isobutiraldehído y 20 ml de benceno. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo hasta que no destilara más agua (2.5 hr). El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto resultante se recristalizó de hexano: acetato de etilo (80:20) (esquema IV).

(17) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.2 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 0.95 (d, J=6.2 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.53 (s, 3H, CH₃N); 2.98 (A de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 3.62 (B de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 4.36 (m, 1H, H-C(2)); 6.73 (AA' de AA'BB', J=8.8 Hz, 2H, H_{arom.}); 7.23 (AA' de AA'BB', J=8.8 Hz, 2H, H_{arom.}). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 14.54 (CH₃)₂CH; 18.00 (CH₃)₂CH; 31.06 CH(CH₃)₂; 46.06 CH₃N; 59.45 C(5); 88.59 C(2); 114.32 Cm (N); 125.70 Co (N); 129.06 Ci (N); 157.66 Cp (N); 170.78 C=O.

(18) ¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (d, J=7.5 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 0.95 (d, J=7.5 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.35 (s, 3H, CH₃Ar); 2.62 (s, 3H, CH₃N); 3.24 (A de AB, J=16.5 Hz, 1H, H-C(5)); 3.88 (B de AB, J=16.5 Hz, 1H, H-C(5)); 4.55 (m, 1H, H-C(2)); 7.33 (s, 5H, H_{arom.}). ¹³C-RMN (22.49 MHz, DMSO) δ 14.74 (CH₃)₂CH; 17.83 (CH₃)₂CH; 20.48 CH₃Ar; 30.67 CH(CH₃)₂; 45.67 CH₃N; 59.00 C(5); 86.74 C(2); 123.47 Co (N); 129.32 Cm (N); 134.19 Cp (N); 134.79 Ci (N); 169.95 C=O.

(19) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=8.6 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.01 (d, J=8.6 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.55 (s, 3H, CH₃N); 3.27 (A de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 3.91 (B de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 4.63 (m, 1H, H-C(2)); 7.17 - 7.67 (m, 5H, H_{arom.}). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 14.59 (CH₃)₂CH; 18.06 (CH₃)₂CH; 31.17 CH(CH₃)₂; 46.23 CH₃N; 56.67 C(5); 88.32 C(2); 123.81 Co; 125.97 Cp; 129.01 Cm; 136.43 Ci; 170.72 C=O.

(20) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (d, J=7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.60 (s, 3H, CH₃N); 3.18 (A de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 3.80 (B de AB, J=16 Hz, 1H, H-C(5)); 4.61 (m, 1H, H-C(2)); 7.37 (m, 4H, H_{arom.}). ¹³C-RMN (22.49 MHz, CDCl₃) δ 14.49 (CH₃)₂CH; 18.00 (CH₃)₂

CH; 31.06 CH(CH₃)₂; 46.18 CH₃N; 59.45 C(5); 87.89 C(2); 118.00 Cp (N); 124.94 Co (N); 131.98 Cm (N); 135.50 Ci (N); 170.67 C=O.

(21) ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH); 2.00 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.65 (s, 3H, CH₃N); 3.20 (A de AB, J=17 Hz, 1H, H-C(5)); 3.83 (B de AB, J=17 Hz, 1H, H-C(5)); 4.65 (m, 1H, H-C(2)); 7.64 (AA' de AA'BB', J=15 Hz, 2H, H_{arom.}); 8.26 (BB' de AA'BB', J=15 Hz, 2H, H_{arom.}).

Procedimiento general para la alquilación de las imidazolidinonas 17-21. El procedimiento utilizado es el que reportan Juaristi y col.^{13,14}

CONCLUSIONES

Estos resultados muestran que la alta diastereoselectividad en la alquilación de enolatos de litio derivados de las imidazolidinonas, no depende únicamente del impedimento estérico generado por el sustituyente en la posición dos, sino que también son consecuencia del efecto estereoelectrónico de tipo n_N→σ*_{C-E}.

SUMMARY

The alkylation of chiral enolates derived from imidazolidinones **17-21** proceeds with high diastereoselectivity. The available evidence suggests that both steric and stereoelectronic n_N→σ*_{C-E} effects are responsible for the good stereoselectivity.

REFERENCIAS

- Williams, R.M., *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989.
- O'Donnell, M.J., Ed. "α-Amino Acid Synthesis", Tetrahedron Symposia No. 17; Pergamon Press: Oxford, 1988.
- Seebach, D.; Imwinkelried, R.; Weber, Th., In: *Modern Synthetic Methods Vol 4*; Scheffold, R., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1986.
- Schöllkopf; U., *Top. Curr. Chem.*, 1983, **109**: 65-130.
- Evans, D.A.; Weber, A.E., *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**: 6757-6761.
- Williams, R.M.; Sinclair, P.J.; Zhai, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**: 1547-1557 y referencias ahí citadas.
- Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D.D.; Schickli, C.; Weber, Th., *Helv. Chim. Acta*, 1988, **70**: 237-261.
- Seebach, D.; Dziadulewics, E.; Behrendt, L.; Cantoreggi, S.; Fitz, R., *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 1215-1232.
- Deslongchamps, P., In: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, 1983.
- Cieplak, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**: 4540-4552.
- Seebach, D., In: *The Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research. XXXVII. Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry*. Houston, Texas, Nov. 7-9 1983, publicado en los resúmenes del simposio; *Welch Foundation*, Houston, 1984.

12. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.*, 1978, **43**: 2923-2925.
13. Juaristi, E.; Quintana, D.; Lamatsch, B.; Seebach, D., *J. Org. Chem.*, 1991, **56**: 2553-2557.
14. Juaristi, E.; Escalante, J.; Lamatsch, B.; Seebach, D., *J. Org. Chem.*, 1992, **57**: 2396-2398.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para su publicación en julio de 1993.