

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Síntesis y actividad farmacológica de homólogos cíclicos del
ácido dipropilacético**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Mercedes Martínez Rodríguez

Madrid, 2015

Mercedes Martínez Rodríguez

TP
1982
131



* 5 3 0 9 8 5 8 9 3 6 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-53-041176-x

SINTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE HOMOLOGOS CICLICOS
DEL ACIDO DIPROPILACETICO

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 131/82

© Mercedes Martínez Rodríguez
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-16195-1982

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

SINTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE HOMOLOGOS CICLICOS
DEL ACIDO DIPROPILACETICO

Director: D. MIGUEL FERNANDEZ BRAÑA
Profesor Adjunto de Química Orgánica

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

MERCEDES MARTINEZ RODRIGUEZ

1981

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fué propuesto y dirigido por el Prof. Dr. D. Miguel Fernández Braña, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Hago extensivo éste a los Profs. Drs. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y D. José Luis Soto Cámara, por su acogida en el Departamento de Química Orgánica.

Finalmente deseo agradecer al Departamento de Farmacología de Laboratorios Made, la realización de los ensayos biológicos, así como al Ministerio de Educación y Ciencia, por la beca de Formación del Personal Investigador, y a todos aquellos que de una manera u otra han contribuido a la realización de este trabajo.



III

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	6
II.1. RECEPTORES.	7
II.1.1. Receptores de catecolaminas	12
II.1.2. Acetilcolinesterasa	18
II.1.3. Receptores colinérgicos.	21
II.1.4. Receptores nicotínicos	29
II.1.5. Receptores de analgésicos	33
II.1.6. Receptores de psicofármacos	37
II.2. INFLUENCIA DE LOS FACTORES ESTERICOS EN LA ACTI- VIDAD FARMACOLOGICA.	41
II.2.1. Compuestos simpaticomiméticos.	52
II.2.2. Compuestos parasimpaticomiméticos	54
II.2.3. Estimulantes del crecimiento de las plan- tas	56
II.2.4. Compuestos analgésicos	59
II.2.4.1. Morfinano y análogos	60
II.2.4.2. Petidina y análogos.	61
II.2.4.3. Metadona y análogos.	62
II.2.5. Anticonvulsivantes	62
II.3. ACIDO DIPROPILACETICO	64
III. SINTESIS DE LOS FARMACOS	77

IV

IV. ACTIVIDAD FARMACOLOGICA	102
V. PARTE EXPERIMENTAL.	116
V.1. SINTESIS DEL ACIDO 2,3-DIETILCICLOPROPANCAR-	
BOXILICO (MEZCLA DE ISOMEROS)	117
V.1.1. Síntesis del ácido trans-2-pentenoico	117
V.1.2. Síntesis de trans-2-pentenoato de etilo.	118
V.1.3. Síntesis de 1,3-dibromopentanona-2	119
V.1.4. Síntesis del ácido cis-2-pentenoico	119
V.1.5. Síntesis de cis-2-pentenoato de etilo	120
V.1.6. Síntesis de 1,1-diyodopropano	121
V.1.6.1. Síntesis de la hidrazona del	
propanaldehído	121
V.1.6.2. Tratamiento de la hidrazona	
del propanaldehído con yodo	
y tristilamina	122
V.1.7. Síntesis de dietilzinc	123
V.1.8. Reacción de los ésteres etílicos ,	
insaturados con 1,1-diyodopropano y	
dietilzinc.	123
V.2. SINTESIS DE LOS ACIDOS (±)-2,3-DIETILCICLOPRO-	
PANCARBOXILICO	124
V.2.1. Síntesis de diazoacetato de etilo	124
V.2.2. Síntesis de (±)-2,3-dietilciclopro-	
pancarboxilato de etilo.	125
V.2.3. Purificación y aislamiento de (±)-	
2,3-dietilciclopropancarboxilato de	
etilo	126

V

V.2.4. Hidrólisis de (±)-2,3-distilciclopropancarboxilato de etilo	126
V.2.5. Resolución del ácido (±)-2,3-distilciclopropancarboxílico	127
V.3. SINTESIS DE LOS ACIDOS MESO-2,3-DIETILCICLOPROPANCARBOXILICO	129
V.3.1. Síntesis de cis-3-hexeno	129
V.3.2. Síntesis de los meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico	129
V.3.3. Purificación y aislamiento de los meso-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo	129
V.3.4. Hidrólisis de los meso-2,3-distilciclopropancarboxilato de etilo	130
V.4. SINTESIS DEL ACIDO NORCARANICO	130
V.4.1. Síntesis de ciclohexeno	130
V.4.2. Síntesis de biciclo(4.1.0.)heptano-7-carboxilato de etilo	130
V.4.3. Hidrólisis de biciclo(4.1.0.)heptano-7-carboxilato de etilo	131
V.5. SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIMETILCICLOHEXANCARBOXILICO (MEZCLA DE ISOMEROS)	132
V.5.1. Síntesis de 3,5-dimetil-1-yodociclohexano	132
V.5.2. Síntesis del ácido 3,5-dimetil-	

VI

ciclohexancarboxílico	133
V.6. SINTESIS DEL ACIDO CIS,CIS-3,5-DIMETIL- CICLOHEXAN-CIS-1-CARBOXILICO	133
V.7. REACCION DE 2-ETILCICLOPENTANONA CON TOSMIC	134
V.7.1. Síntesis de tosilmetil formamida	134
V.7.1.1. Síntesis de p-toluen- sulfinato sódico	134
V.7.1.2. Síntesis de N-(tosil- metil)-formamida	135
V.7.1.3. Reacción de N-(tosil- metil)-formamida con oxicloruro de fósforo y trietilamina	136
V.7.2. Síntesis de terbutóxido potásico	137
V.7.3. Reacción de 2-etilciclopentanona con TOSMIC y terbutóxido potásico	137
V.8. REACCION DE CETONAS CICLICAS CON p-TO- LUENSULFONILHIDRACINA Y CIANURO POTASICO	138
V.8.1. Síntesis de p-toluensulfonilhi- dracina	138
V.8.2. Reacción de 2-metilciclohexano- na con p-toluensulfonilhidraci- na y cianuro potásico	139
V.8.3. Reacción de p-toluensulfonilhi- dracina con 2-etilciclopentanona	140

VII

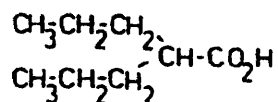
V.8.4. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la 2-etilciclopentanona con cianuro potásico	141
V.8.5. Reacción de p-toluensulfonilhidracina con 3,4-dimetilciclopentanona	141
V.8.6. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la 3,4-dimetilciclopentanona con cianuro potásico	142
V.8.7. Reacción de p-toluensulfonilhidracina con diciticlopropilcetona	142
V.8.8. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la diciticlopropilcetona con cianuro potásico	142
V.9. SINTESIS DEL ACIDO 2-ETILCICLOPENTANOCARBOXILICO	143
V.9.1. Síntesis de adipato de dietilo	143
V.9.2. Síntesis de 2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo	144
V.9.3. Síntesis de 1-etil-2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo	144
V.9.4. Síntesis de 2-etilciclopentanona	145
V.9.5. Síntesis de 2-etil-1-hidroxiciclopentancarbonitrilo	146
V.9.6. Síntesis de 2-etilciclopent-1-en-carbonitrilo	147
V.9.7. Síntesis del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico	148
V.9.8. Hidrogenación del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico	148

VIII

V.10. SINTESIS DEL ACIDO 3,4-DIMETILCICLOPENTANCAR-	
BOXILICO	149
V.10.1. Síntesis de crotonato de isopropilo .	149
V.10.2. Síntesis del ácido polifosfórico . .	150
V.10.3. Síntesis de 3,4-dimetilciclopent-2-	
en-one	151
V.10.4. Síntesis de 3,4-dimetilciclopenta-	
nona	151
V.10.5. Síntesis de 3,4-dimetil-1-hidroxi-	
ciclopentancarbonitrilo	152
V.10.6. Síntesis de 3,4-dimetilciclopent-	
1-en-carbonitrilo	153
V.10.7. Síntesis del ácido 3,4-dimetilci-	
clopent-1-en-carboxílico	153
V.10.8. Hidrogenación del ácido 3,4-dime-	
tilciclopent-1-en-carboxílico	154
V.11. SINTESIS DEL ACIDO 2,2-DICICLOPROPIACETICO .	155
V.11.1. Síntesis de sulfuro de dimetilo . .	155
V.11.2. Síntesis de ioduro de trimetilsul-	
fonio	155
V.11.3. Síntesis de metiluro dimetilsulfo-	
nio, reacción con dicitlopropilce-	
tona	155
V.11.4. Oxidación de los productos obteni-	
dos en V.11.3.	157
VI. CONCLUSIONES	158
VII. BIBLIOGRAFIA	162

I. INTRODUCCION

El ácido dipropilacético (DPA) (I), se ha comercializado en diferentes países en forma de sal sódica (Depakene^R), - para el tratamiento de distintos tipos de epilepsia (1).



I

La epilepsia, es un término global que se usa para - describir un grupo de trastornos convulsivos crónicos, que tienen en común que transcurren en periodos cortos de tiempo, con perturbación de la consciencia o no, pero siempre van asociados a movimientos característicos del cuerpo (convulsiones), y con una descarga del Electroencefalograma (2) anormal y excesiva.

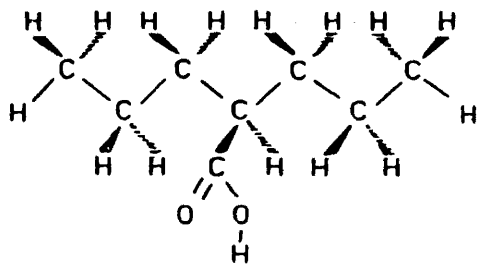
Las manifestaciones más comunes de epilepsia son: el gran mal, el pequeño mal y la epilepsia psicomotora. El gran - mal, que se caracteriza por unas convulsiones mayores, acompañadas de una secuencia de espasmos tónicos de todos los músculos del cuerpo, al que siguen sacudidas convulsivas y una depresión prolongada de todas las funciones centrales. El pequeño - mal se caracteriza por breves ataques de pérdida de consciencia, algunas veces acompañados por una actividad motora convulsiva, y otras con una relajación completa de toda la musculatura. La

epilepsia psicomotora se caracteriza por ataques, en los que el paciente exhibe un comportamiento confuso, a los que acompaña una gran variedad de manifestaciones clínicas.

El ácido dipropilacético y su amida (Depamida^R), se han empleado para el tratamiento de las tres formas indicadas, siendo su aplicación más importante en el pequeño mal. Parece ser que el mecanismo de acción de estos fármacos radica en una inhibición competitiva de la GABA- α -cetoglutaratotransaminasa, produciendo un aumento de los niveles del sustrato, el ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebro (3).

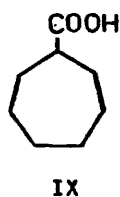
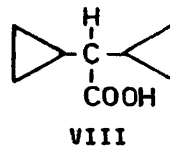
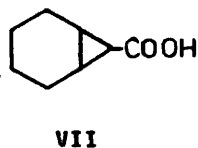
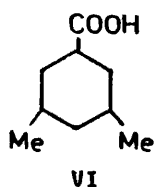
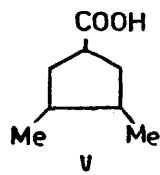
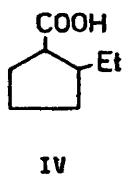
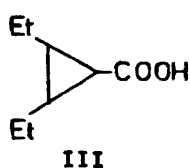
La poca toxicidad de estos compuestos, así como su poder anticonvulsivante, los califican como de un elevado interés desde el punto de vista clínico.

Es lógico considerar que la conformación más estable del DPA, será la que corresponde con una estructura lineal del tipo representado (II), en la que los enlaces C-H están todos alternados.



II

Con vistas a un estudio sobre la topología del receptor del ácido dipropilacético, y de la conformación o conformaciones que puede adoptar este compuesto en la interacción fármaco-receptor, se ha proyectado la síntesis y el estudio farmacológico como anticonvulsivantes de los siguientes ácidos: 2,3-dietilciclopropancarboxílico (III), 2-etilciclopentancarboxílico (IV), 3,4-dimetilciclopentancarboxílico (V), 3,5-dimetilciclohexancarboxílico (VI), norcaránico (biciclo-(4.1.0.)-heptano-7-carboxílico) (VII), 2,2-diciclopropilacético (VIII) y cicloheptancarboxílico (IX).



Dentro de todas las investigaciones que se realizan en el campo de la química médica y de la farmacología molecular, son interesantes los trabajos teóricos y experimentales relacionados con los aspectos conformacionales de las moléculas biológicamente activas, y en especial los relacionados con el diseño de fármacos de propiedades similares.

El diseño de fármacos utilizando aproximaciones conformacionales es una extensa área en la que se incluyen diferentes técnicas; la de la construcción del mapa del receptor, la de los análogos rígidos, y la de "los estudios extratermodinámicos". En todas ellas, los fármacos se diseñan teniendo en cuenta la conformación tridimensional de la molécula biológicamente activa y su interacción con el receptor en la conformación de mínima energía. Según esto los análogos sintetizados pueden ser inactivos si en su interacción con el receptor no pueden conseguir la conformación apropiada.

La técnica de los análogos de conformación restringida, se basa también en aproximaciones conformacionales. De todos los análogos rígidos de un fármaco, solo serán activos los que "encajen" en el receptor. De esta manera comparando las conformaciones posibles del fármaco, con la de los análogos rígidos activos, se pueden sacar conclusiones de la conformación que adopta el fármaco cuando se une al receptor. Se ha descubierto que ciertos fármacos para exhibir una actividad farmacológica deben de tener cierta flexibilidad conformacional (4).

Los análogos rígidos, son generalmente difíciles de sintetizar. Uno de los ejemplos clásicos son las investigaciones realizadas por Horn (4) para la morfina y sus homólogos.

**II. ANTECEDENTES
BIBLIOGRAFICOS**

7

II. 1. RECEPTORES

En los últimos años, el conocimiento de las características de los receptores se ha desarrollado en dos grandes líneas. La primera la constituyen los métodos directos; el receptor se aísla e identifica por técnicas bioquímicas. Pero esto no es factible en numerosos casos por lo cual se recurre a los métodos indirectos: la evaluación de las características esterequímicas y químicas del receptor, se hace en estos casos, estudiando la relación estructura-actividad de agonistas y antagonistas.

Existe una variedad de métodos para diseñar moléculas biológicamente activas, tanto agonistas como sus antagonistas, siendo los más utilizados la modificación de sustancias ya conocidas, el diseño de inhibidores enzimáticos y los denominados - métodos conformacionales. El primero consiste en la síntesis de compuestos análogos a uno cuya actividad es conocida. Esta molécula prototipo puede encontrarse en la naturaleza o provenir de una síntesis. Este método tiene la limitación de que no existen bases teóricas y la actividad o inactividad de los nuevos compuestos sintetizados no puede nunca predecirse a priori.

La segunda categoría, para el descubrimiento de moléculas biológicamente activas es el diseño de inhibidores enzi-

máticos, teniendo en cuenta la interacción específica que se produce entre la enzima y el sustrato. Este método reviste una gran complejidad por lo que se han realizado varias aproximaciones teóricas: el diseño de inhibidores irreversibles y la síntesis de análogos del estado de transición de la reacción, en que la enzima actúa de catalizador.

Los métodos conformacionales tienen especial significación y son objeto de estudio en el presente trabajo de investigación.

Historicamente, la idea de que los fármacos, compuestos orgánicos biologicamente activos, actúan sobre un receptor, fue dada por Langley (5) en 1.878; quien estudiando los efectos opuestos de los fármacos atropina y pilocarpina en la saliva de los gatos, supuso que debería de existir en las células glandulares alguna sustancia capaz de reaccionar con los mismos fármacos, y que el compuesto que se formaría en la reacción, lo haría de tal modo que la masa relativa y la afinidad química por el reflector, sería los factores decisivos.

No obstante fué Ehrlich (6) en 1.910 quien introdujo la palabra receptor. Sus estudios en inmunoquímica y quimioterapia le permitieron definir a los receptores como "grupos químicos que dan una respuesta biológica al unirse con grupos químicos complementarios de los fármacos". Para Ehrlich los receptores serían pequeñas áreas químicamente definidas en las grandes moléculas.

En 1.926, los trabajos de Cushny (7) con sustancias -

que presentan varios estereoisómeros, morfina, atropina y adrenalina, le permitieron establecer que la distribución geométrica o espacial tiene importancia en la interacción con el receptor.

Clark (8) en 1.937 demostró cuantitativamente que la combinación fármaco-receptor sigue la ley de acción de masas. Los fármacos se combinarían con los receptores proporcionalmente a la concentración del fármaco y al número de receptores libres. Esta combinación, generalmente conduce a la formación de un enlace, no necesariamente covalente, entre el fármaco y el receptor específico para cada fármaco. La formación del complejo entre el fármaco y el receptor sería análoga a la de una enzima específica con su sustrato. Los receptores en algunos casos, son enzimas. La acetilcolinesterasa y la dihidrofolatohidrogenasa se han aislado e identificado mediante técnicas bioquímicas.

Normalmente, la farmacodinamia de los receptores suele ser más compleja que lo expuesto anteriormente como en los casos de la adrenalina y la de la acetilcolina, ya que se ha comprobado en estos casos, que los receptores son moderadamente específicos, por lo que para una respuesta biológica positiva se requiere una distribución específica adecuada de los neurotransmisores.

Según Krebs (9), cuando un receptor es una enzima en una secuencia de reacciones enzimáticas, es muy probable que ésta regule dicha serie de reacciones, tal es el caso de la enzima triosafosfatodeshidrogenasa en la glicolisis.

Los receptores no tienen porque ser necesariamente pro

taicos, pero si cualquier molécula, o parte de ésta, que sea vital para el metabolismo de una célula viva. Así las aminoacridinas y análogos se fijan entre las bases púricas y pirimidínicas del ADN al que inactivan. De esto se deduce que estas bases son los receptores de estos fármacos. Las furocumarinas, que sensibilizan la piel humana a la radiación ultravioleta proporcionalmente a la concentración del fármaco, pueden incluirse entre los receptores antes mencionados. Musajo y Rodighiero (10) determinaron que el mecanismo de acción radica en la adición al doble enlace 5-6 de las bases pirimidínicas del ADN.

Se ha demostrado que el ADN, es el receptor clave de las hormonas esteroidicas, ya que la acción de las mismas se inhibe mediante la actinomicina D, inhibidor específico del ADN.

Otros receptores son coenzimas. Así la acción letal del cianuro de hidrógeno en los mamíferos se debe a la reacción de éste con el hierro porfirínico de la citocromooxidasa, la cual bloquea la respiración instantáneamente.

Los trabajos de Koshland en 1.964 (11) demostraron que los sustratos cuando actúan suelen cambiar la conformación de las enzimas. Igual acción tienen las enzimas sobre los sustratos, es decir que receptores y fármacos pueden cambiar de conformación por su acción mutua.

Se conoce que ciertos fármacos, tienen estructuras poco flexibles por lo que gran parte de las mismas pueden ser deformadas por la acción del receptor, reciprocamente un receptor proteico puede alterarse por la acción del fármaco. En algunos casos el fármaco puede tener una acción doble, mediante

la "recreación" de un centro activo en el receptor y su posterior fijación sobre él. Este fenómeno se conoce en la terminología anglosajona por "induced fit".

El conocimiento de la naturaleza de los receptores - proteicos no enzimáticos es bastante insuficiente, pero las técnicas de aislamiento bioquímicas han avanzado mucho en este campo. Así, Miledi (12) aisló en 1.971 los receptores de la acetilcolina y de sustancias relacionadas con ella, hexametonio y otros fármacos colinérgicos.

La mayor dificultad que se presenta es probar que estas proteínas no enzimáticas, son también receptores. Pues si bien tienen una gran especificidad para los fármacos, su comportamiento esta regulado por el flujo de cationes inorgánicos que existe hacia la membrana celular. Actualmente para determinar la naturaleza de los receptores se estan usando técnicas moleculares.

Debido al elevado número de receptores y a sus específicas características se ha considerado conveniente profundizar en el estudio de los receptores más conocidos: catecolaminas, colinérgicos, analgésicos y psicofármacos, a fin de corroborar las investigaciones precedentes.

II.1.1. Receptores de catecolaminas

El primer estudio para relacionar la constitución química con la actividad biológica en las series de feniletilamina y otros fármacos simpatomiméticos, lo realizaron Barger y Dale

en 1.910 (13). Parece ser que la acción directa de la hormona y el transmisor es solo posible en compuestos que presenten grupos hidroxilos en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico como en la noradrenalina, adrenalina, isoprenalina y dopamina.

Para caracterizar los receptores de las catecolaminas, el método correcto sería su aislamiento e identificación. Esto no se ha podido conseguir, por lo que el conocimiento de los receptores se realiza por métodos indirectos tales como el estudio de la relación estructura-actividad de los agonistas y antagonistas de estos fármacos, en varios sistemas biológicos.

En 1.959 Furhgott (14) comprobó que la actividad de la noradrenalina no se modifica por la acción de la monoaminooxidasa.

Se han realizado (15) alteraciones químicas en el esqueleto fundamental de las catecolaminas para estudiar la pérdida o retención de la actividad. Se ha comprobado que el grupo básico es el de mayor importancia, puesto que en la transformación isómera del grupo $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{H}_3$ por CH_3O - se pierde totalmente la actividad.

Las catecolaminas se unen al receptor (13) mediante un enlace iónico, evaluado en unas 10 Kcal/mol, reforzado por un enlace de hidrógeno del grupo β -hidroxilo. Esto se ha comprobado puesto que su ausencia disminuye la actividad.

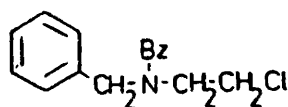
Ahlquist (16) sugirió la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos α y β . Los receptores α estarían relacionados con una acción más rápida de la adrenalina y menor para

la isoprenalina, la actividad de la noradrenalina es intermedia entre las de estas dos catecolaminas, mientras que los receptores β estarían relacionados con respuestas producidas más rápidamente por la isoprenalina y adrenalina, pero en menor grado por la noradrenalina. Así, según Levy y Ahlquist (17), respuestas típicamente α son: la constricción de los vasos sanguíneos, estimulación del útero, y relajación del intestino, mientras que la dilatación de los vasos sanguíneos, la relajación del útero y la producción de taquicardia son respuestas β .

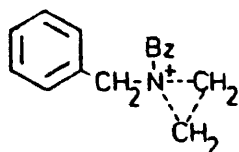
Pratesi (18) estudió los requerimientos espaciales de los receptores α y β . Así la noradrenalina estimula principalmente los receptores α , la N-terbutilnoradrenalina a los β y la adrenalina a ambos, de lo que dedujo que la β -estimulación aumenta cuando se incrementa la cadena hidrocarbonada. Esto puede ser debido al efecto estérico, al aumento del efecto inductivo o a una mayor facilidad para formar enlaces de hidrógeno. También comprobó que los fármacos estimulantes α y β tienen una mayor actividad si son enantiómeros R.

Los receptores α actúan en la musculatura lisa incrementando la permeabilidad de las membranas a los iones inorgánicos (19,20), potasio en el caso del músculo intestinal, mientras que en los otros casos de la musculatura lisa la permeabilidad se extiende al sodio y calcio.

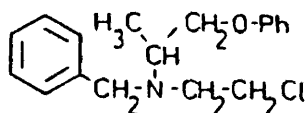
Para conocer las características de los receptores α , se han realizado investigaciones (21) con los antagonistas de las catecolaminas a este nivel, tales como la dibenamina (X) pero cuaternizada como catión dibeniminio (XI). Este catión



X



XI



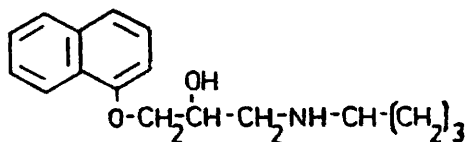
XII

no solo bloquea los receptores α de las catecolaminas, sino que también actúa sobre los de histamina y acetilcolina por lo que su información no es muy precisa. A pesar de esto se emplean α -bloqueantes en terapéutica, por ejemplo la (2-(N-bencil-2-cloroetilamino)-1-fenoxipropano)(XII), un análogo de la dibenamina, se emplea para restablecer la circulación periférica.

Con todos los datos anteriores, Belleau en 1.967 (22) configuró la topología de los receptores α . Supone que debe existir un grupo carboxilo, suposición confirmada posteriormente por él mismo (23) puesto que la actividad de tipo α queda anulada por el agente bloqueante N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-hidroquinoleína que convierte los ácidos carboxílicos en anhídridos. Así el centro α sería una cavidad hidrofóbica en la lipoproteína componente de la membrana plasmática, y las moléculas de catecolaminas se unirían a él formando un enlace entre su grupo amino y el centro aniónico del receptor. Además Belleau (22) supone que las catecolaminas estimulan la ruptura del ATP por la ATPasa en esta cavidad, ya que formarían un complejo con el Cu^{2+} y el ATP, permitiendo la liberación del fosfato activo, y los cationes Cu^{2+} se unirían al grupo β -hidroxilo de las catecolaminas.

La acción de las catecolaminas en los centros β está -

relacionada con el aumento de AMPc en los niveles intracelulares provocando las respuestas biológicas en los tejidos. Esto se debe, según Rall (24), a la facilidad con que las catecolaminas - estimulan a la enzima adenilciclase, que convierte el ATP en AMPc. Se piensa que esta enzima está embebida en la membrana citoplasmática (25) y forma junto al ATP (26) el centro β . Sin embargo - agentes bloqueantes del centro β , como el propanolol (XIII), no lo son de la adenilciclase, enzima que necesita para su activación que las catecolaminas se hayan unido al centro β (27). Así el centro activo y la enzima pueden ser los constituyentes del - receptor.

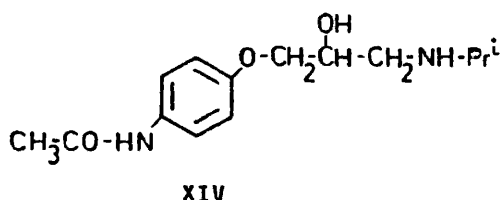


XIII

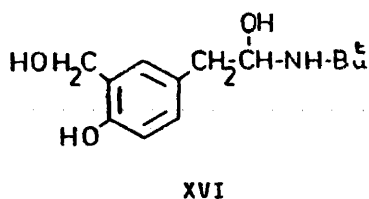
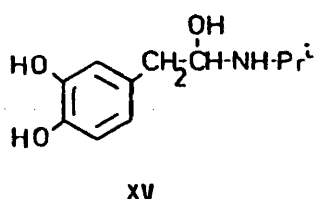
Experimentos fisiológicos han permitido establecer que cuando el AMPc es liberado por las catecolaminas se activa la - enzima fosforilasa, en las células del hígado comienza la glicogénesis, se estimula el corazón y rápidamente se producen los - efectos fisiológicos a los que da lugar la adrenalina. Por esto se suele emplear XIII en el tratamiento de la angina de pecho y arritmias cardíacas.

Según Lands (28) y Dunlop (29), existen dos clases de receptores β . Así la estimulación del músculo cardíaco por las - catecolaminas se atribuye a la acción de éstas sobre los receptores β_1 , mientras que el detrimento en la resistencia vascular en el pulmón se debe a su acción sobre los receptores β_2 . El -

problema que se presenta es distinguirlos claramente. Se hizo un estudio con bloqueantes observandose que el propanolol tiene acción bloqueante β_1 y β_2 , siendo un broncoconstrictor de gran potencia para ser usado en pacientes hipertensos. Los problemas de especificidad quedaron resueltos con la síntesis (29) del practolol (4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)acetanilida) (XIV) que bloquea específicamente a los receptores β_1 y tiene únicamente acción hipotensora.



Las alteraciones moleculares efectuadas en la molécula de isoprenalina (XV) conducen a la obtención del agonista salbutamol (1-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-2-terbutilaminoetanol)(XVI), que actúa exclusivamente en los receptores β_2 , produciendo broncodilatación durante un ataque asmático, pero sin disminuir la actividad taquicárdica β_1 , que es uno de los rasgos más característicos de la terapéutica con isoprenalina.



En 1.970 se realizó un estudio (30) para conocer los requerimientos para los agonistas β_1 , concluyéndose que para que exista actividad biológica es necesario la presencia de un grupo $-OH$ ó $-CH_2OH$ en las posiciones meta y para del anillo bencénico; de un grupo $-OH$ en el átomo de carbono β y un grupo amino primario o secundario en el átomo de carbono α . La presencia adicional de un grupo metilo en el carbono α no causa disminución en la actividad, aunque esta se incrementa con el tamaño del grupo alquilo hasta llegar a cuatro átomos de carbono, y si el grupo amino es secundario.

Este estudio se completó con el análisis de los antagonistas. Estos necesitan también la presencia de un grupo hidroxilo en β y de una cadena hidrocarbonada en el nitrógeno, pero se diferencian en la sustitución del grupo fenilo que puede estar incluso sin sustituir.

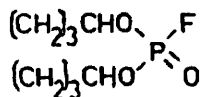
Según esto es lógico pensar (22), que el grupo amino y el hidroxilo, se unen al receptor mientras que los grupos hidroxilos del catecol pueden formar el centro activo. También es posible que en el caso de los centros β se forme un complejo catecolamina- Mg^{2+} -ATP de características análogas al postulado para centros α con el complejo Ca^{2+} -catecolamina-ATP.

II.1.2. Acetilcolinesterasa

La enzima acetilcolinesterasa se ha aislado en estado puro; posee un peso molecular del orden de 260.000. La difracción de rayos X no ha podido resolver totalmente su estructura.

de la serina de la enzima (37), después de esto el grupo imidazol ayuda a la hidrólisis del grupo de la serina acetilada.

Por último hay que tener en cuenta que los fosfatos orgánicos que son los inhibidores más potentes no necesitan el centro aniónico. Los agentes acilantes son también inhibidores, ya que la acetilcolinesterasa puede unirse irreversiblemente con ellos (38).



XVII

II.1.3. Receptores colinérgicos

La acetilcolina es el transmisor natural de diferentes clases de centros sinápticos. Actúa en las uniones de los nervios voluntarios con los músculos voluntarios, en las uniones de las sinapsis ganglionares nerviosas con los nervios en el sistema nervioso autónomo y en las terminaciones nerviosas postganglionares como son las del parasimpático. Además, según Curtis (39), actúa en el sistema nervioso central entre las fibras de la raíz de la espina dorsal y las células de Renshaw.

Se sabe que la nicotina mimetiza a la acetilcolina en los dos primeros niveles, mientras que la muscarina actúa en el tercero. Por esto Dale (40) en 1.914 clasificó a los receptores

Lenzinger en 1.971 (31), realizó el análisis de los aminoácidos de los grupos C-terminales de la acetilcolinesterasa observando que hay dos cadenas diferentes, cada una de ellas está presenta dos veces en la molécula, y teniendo ambas el mismo peso molecular.

La acetilcolinesterasa, enzima que hidroliza los grupos éster, se diferencia de las demás esterases en que actúa solo sobre los ésteres que tienen un grupo catiónico a unos 5Å de distancia del oxígeno estereo del grupo éster.

La acetilcolina es un catión permanente cuyo grado de ionización puede modificarse al variar el pH. Las investigaciones en esta área llevaron a Wilson y Bergman (32) a calcular el valor de la constante de disociación del complejo formado por la enzima y la acetilcolina, resultando ser de $2,6 \cdot 10^{-4}$. Así mismo se han realizado observaciones para comprobar la efectividad de la enzima con los cambios de pH. Según esto, la acetilcolinesterasa tiene un grupo básico de $pK_a = 7,2$ debido al anillo de imidazol de un residuo de histidina, y un grupo ácido de $pK_a = 9,3$ de un residuo de tiroxina.

El complejo enzima-sustrato se piensa (33) que está formado por un enlace iónico entre el grupo amonio cuaternario de la acetilcolina y el grupo aniónico de la enzima. Este enlace iónico se produce simultáneamente a uno dipolo-dipolo entre el doble enlace del nitrógeno del anillo de imidazol de la enzima y la fracción de carga positiva en el átomo de carbono del grupo carbonilo del éster.

de la acetilcolina en nicotínicos y muscarínicos.

Cuando la acetilcolina actúa en la sinapsis postganglionares parasimpáticas, lo hace de una manera muy semejante - en todos ellos, produciendo los mismos efectos, aumentando la - permeabilidad de la membrana plasmática a los cationes inorgánicos tanto en la musculatura lisa como en la voluntaria aunque en el primero lo hace más lentamente. Por el contrario, en el - músculo cardíaco la acetilcolina incrementa su polarización.

La acción de la acetilcolina en las sinapsis ganglionares es rápida y paralela a la de las uniones neuromusculares - voluntarias, no obstante la acción de los antagonistas puede ser muy diferente.

Uno de los primeros trabajos, para conocer la naturaleza del receptor, se debe a Bernard en 1.971 (41), que estudió las sinapsis que tienen transmisión colinérgica, pero especialmente las uniones neuromusculares voluntarias. Sus estructuras - son visibles al microscopio óptico, pero su complejidad aumenta al microscopio electrónico. Se han realizado medidas electrofisiológicas completandolas con otras técnicas, no obteniéndose - ningún resultado positivo sobre la naturaleza química de estos - receptores.

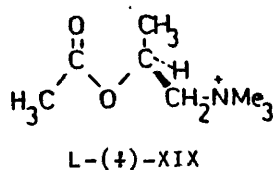
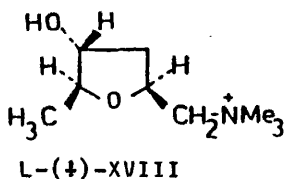
Posteriormente, científicos del instituto Pasteur (42), han aislado estos receptores, utilizando el órgano eléctrico - (electroplax) de la anguila eléctrica *Electrophorus*, homogeneizandolo se sometió a dialisis y, siguiendo técnicas bioquímicas, se llegó a una disolución rica en dos componentes, la acetilcolina - y sus receptores, de la que se separó el receptor por cromato-

grafía sobre Sephadex.

También se ha podido aislar el receptor colinérgico (43) del órgano eléctrico del pez Torpedo Marmorata, utilizando las mismas técnicas (44,45).

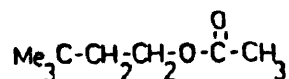
El resultado positivo de estos experimentos indujo a realizar un trabajo análogo con los receptores de los neurotransmisores y de las hormonas. No obstante el trabajo fundamental se realizó para aislar los receptores colinérgicos y el conocimiento del centro activo se ha establecido por métodos indirectos. Así se ha estudiado la relación estructura-actividad con los agonistas que mimetizan la acción de la acetilcolina especialmente en las sinapsis postganglionicas, por ejemplo la muscarina (XVIII).

Según Ellenbroek (46) los receptores para sustancias de transmisión sináptica son muy específicos, así el isómero L de la metacolina (L-acetil- β -metil-colina) (XIX) que mimetiza la acción muscarínica de la acetilcolina es 200 veces menos activo que su enantiomero D. También se ha comprobado que la metacolina tiene una acción muscarínica aún mayor que la de la acetilcolina, pero ninguno presenta acción nicotínica.



Se han investigado las diferencias existentes entre

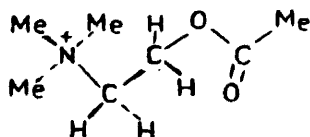
el receptor de la acetilcolina y la enzima acetilcolinaesterasa comprobándose que en el primero no se hidroliza la acetilcolina lo que parece indicar que el receptor no presenta el centro esterásico de la acetilcolinesterasa. Además los sustratos que actúan en la enzima, el acetato de 3,3-dimetilbutilo (XX), raramente activa al receptor, mientras que la muscarina (XVIII), un agonista del receptor, no actúa sobre la enzima.



XX

Burger (47) evaluó la distancia de equilibrio entre el átomo de nitrógeno de la acetilcolina y el grupo cargado negativamente del receptor, y resultó ser de 3,29Å, midiendo las diferencias de energía libre en la interacción receptor-acetilcolina y receptor-XX, que presenta una cabeza isótera no básica contrastando con la de la acetilcolina.

En los últimos años se han determinado las conformaciones de varios agonistas rígidos de la acetilcolina, por cristalografía de rayos X. Con esto se ha podido dilucidar cual de las conformaciones de acetilcolina actúa en el receptor y por consiguiente la estereoquímica de éste. Así Canepa (48), realizó la difracción de rayos X para el bromuro de acetilcolina, cuya proyección en dos dimensiones se muestra en (XXI).



XXI

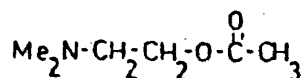
En ésta la distancia interatómica entre un átomo de carbono N-metílico y el oxígeno estereo es de $3,02\text{\AA}$ y de $3,29\text{\AA}$ entre el nitrógeno y este oxígeno. De esto se deduce que los dos átomos de oxígeno son coplanares y que los tres átomos de carbono se encuentran a la derecha de XXI. También se realizó la difracción de rayos X para la molécula de muscarina (49) resultando una conformación análoga, en estado sólido, a la de la acetilcolina.

El conocimiento del receptor muscarínico de la acetilcolina se realizó, indirectamente, con el estudio de la molécula rígida de muscarina (XVIII). Esta tiene ocho estereoisómeros, pero solo el isómero natural, la L-(+)muscarina, tiene una actividad elevada y comparable a la de la acetilcolina. Para que la molécula conserve su actividad es necesario la presencia de un átomo de nitrógeno cuaternario y uno de oxígeno en el anillo, ya que se sustituye por azufre la actividad desaparece. Esto permitió postular a Wasser (50) que la molécula de muscarina se encuentra unida al receptor mediante los átomos de nitrógeno y oxígeno, y aunque tiene poca libertad conformacional, su cadena lateral de trimetilamonio puede moverse dentro del área de la molécula.

Investigaciones posteriores sobre la actividad de análogos determinaron que tipo de modificaciones se podían introducir en las moléculas de acetilcolina y muscarina para que no perdieran la actividad.

Así el catión del acetato de dimetilaminoetilo (XXII), que es el análogo no cuaternizado de la acetilcolina no tiene apenas actividad muscarínica. Según Gloge (51), esto puede expli

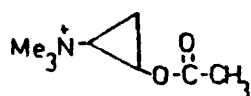
carse teniendo en cuenta que la eficacia de una sustancia es la



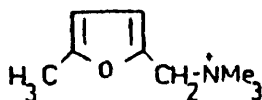
XXII

mezcla de dos factores, actividad intrínseca y afinidad. Así el comportamiento de este análogo se explica por su escasa afinidad, doscientas veces menor que la de acetilcolina, aunque tenga una actividad intrínseca mayor.

El estudio de análogos cíclicos de la acetilcolina tiene un interés mayor, así Chothia (52) determinó por difracción de rayos X las configuraciones de los cuatro isómeros del ioduro de 2-acetoxiciclopropiltrimetilamonio (XXIII). De estos solo el isómero (+)-trans tiene una actividad muscarínica equiparable a la acetilcolina, aunque solo tiene 1% de actividad nicotínica comparado con ella. Por esto se pensó que al menos para la actividad muscarínica, la acetilcolina pudiera adoptar la misma conformación que el isómero (+)-trans de (XXIII).



XXIII



XXIV

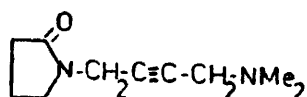
Otro ejemplo de análogos cíclicos es el 5-metil-2-trimetilamoniometilfúrano (XXIV), que presenta (53) igual actividad muscarínica. La difracción de rayos X ha mostrado un gran parecido de XXIV con la muscarina y la acetilcolina.

Dentro de las investigaciones dedicadas a estudiar las modificaciones químicas de estas moléculas, son de gran interés de Robinson (54). Comparó el tamaño de la cabeza cationica de la acetilcolina, $2,41\text{\AA}$, con el radio del catión K^+ , $1,33\text{\AA}$, que esta presente en la superficie del receptor. El tamaño de la cabeza de la acetilcolina es muy grande, por lo que ésta se encuentra restringida a sus zonas de actuación, mientras que el potasio tiene una acción más amplia.

También se comprobó (55), que cuando se aumentaba el tamaño de la cabeza cationica la actividad disminuía. Así las sales de tetrametilamonio son unas cien veces más activas que la acetilcolina, mientras que las series de trimetilamonio y análogos superiores son antagonistas. La afinidad por el receptor aumenta (56) cuando lo hace la cadena alquílica pero la eficacia va disminuyendo al pasar de tetrametilamonio a etiltrimetilamonio, llegando a un máximo en el caso del n-pentiltrimetilamonio. Hay que tener en cuenta que en estos casos las actividades son relativas, ya que el compuesto más activo tiene un 1% de la actividad de la acetilcolina.

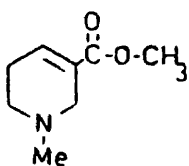
Ing en 1.949 (57), realizó alteraciones en la cabeza catiónica de la acetilcolina. La sustitución de los grupos metilo por hidrógeno o etilo disminuye mucho la actividad parasimpaticomimética. Según todos los resultados, parece ser que los receptores de acetilcolina deben estar unidos con la cabeza catiónica por fuertes enlaces de van der Waals, además debe de existir (58) una depresión de carácter básico delimitada por fuerzas de van der Waals de los carbonos de los cuatro grupos metilo unidos al átomo de nitrógeno.

Según esto las aminas terciarias tendrían una actividad muscarínica muy pequeña. Pero en algunos compuestos si el átomo de nitrógeno es contiguo a un grupo carbonilo u otro cualquiera que ayude a deslocalizar el par de electrones, la actividad se potencia, como en la oxotremorina (XXV).

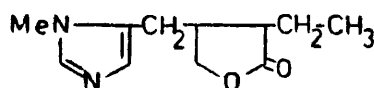


XXV

Otros compuestos que reunirían estas características son la arecolina (51) (XXVI) de actividad intrínseca superior a la de la acetilcolina y la pilocarpina (XXVII), antagonista, que solo posee una moderada acción muscarínica (59).



XXVI

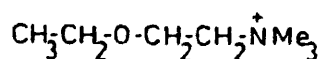


XXVII

Por otra parte, los análogos de la acetilcolina en los que el átomo de nitrógeno se ha sustituido por fósforo o arsénico, presentan una actividad que solo es el 1% de la de la acetilcolina.

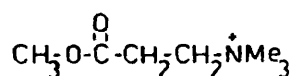
Las primeras investigaciones sobre los requerimientos de la cadena lateral en compuestos análogos a la acetilcolina fueron realizados por Knoefel en 1.939 (60) y completados posteriormente por Ing (57), comprobando que para compuestos de fór-

mula general $R-\overset{+}{N}Me_3$ la actividad era máxima para una longitud de cinco eslabones. Esta regla también es válida si alguno de los eslabones es oxígeno- las formil y propionil-colina tienen actividades muscarínicas- o nitrógeno ya que los esteres nítricos y nitrosos (40) también son activos. Además se comprobó que cuando en la cadena existe un átomo de oxígeno, la actividad máxima la presentan los compuestos que tienen el heteroátomo en la posición tres como en la etocolina (XXVIII). No obstante la actividad es solo de 1-10% de la que presenta la acetilcolina.



XXVIII

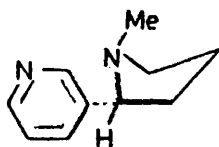
Los análogos que presentan un grupo cetónico en la cadena, presentan una mayor actividad si éste se encuentra en la posición tres (61), como ocurre en la acetilcolina. También se ha investigado compuestos con un grupo éster en esta posición (62) como en el β -trimetilamoniopropionato de metilo (XXIX), de estructura muy parecida a la de la arecolina. Este compuesto, es un sustrato muy pobre de la acetilcolinesterasa ya que no la inhibe sin embargo tiene una gran actividad muscarínica y escasa nicotínica. Por último la oxidación del grupo alcohólico de la muscarina conduce a la muscarona, donde se han potenciado tanto la actividad muscarínica como la nicotínica.



XXIX

II.1.4. Receptores nicotínicos

La nicotina (XXX), según se ha indicado, mimetiza a la acetilcolina en las uniones neuromusculares de los músculos voluntarios y en los ganglios de los nervios simpáticos y para simpáticos. Las uniones neuromusculares son más accesibles en mamíferos envenenados por nicotina, sin embargo en los insectos la nicotina actúa principalmente en los ganglios y en el sistema nervioso central (63), por este motivo la nicotina se ha usado como insecticida.

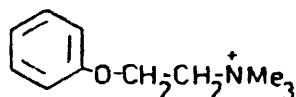


XXX

Para el estudio del receptor se han considerado (64) tanto los requerimientos espaciales como los funcionales para una mayor actividad nicotínica, llegando a la conclusión de que es necesario un anillo de piridina con un sustituyente básico, alifático o no, en la posición tres. También se ha demostrado que un exceso de nicotina bloquea en los ganglios la acción de la acetilcolina (65), siendo difícil de descubrir la naturaleza del receptor.

En términos generales, los requerimientos para la acción nicotínica son mucho menos rígidos que los de la acción muscarínica. Las sales cuaternarias son más eficaces en los receptores nicotínicos que en los muscarínicos. Y así en las series de alquiltrimetilamonio la actividad máxima corresponde a los de n-pentiltrimetilamonio que presentan una actividad ocho veces superior a la de la acetilcolina e idéntica a la de la -

nicotina, cuando actúan con los receptores nicotínicos (66). También muestran una fuerte actividad nicotínica los éteres fe
nólicos de la colina como (XXXI), y muscarínica muy débil.



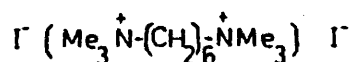
XXXI

Para saber en que conformación actúan estos compues-
tos sobre los centros nicotínicos, se realizó un estudio por -
cristalografía de rayos X de los agonistas y antagonistas nico
tínicos, observándose que ambos actúan con una conformación -
uniforme siendo distinta para cada grupo de compuestos. Así, -
en la mayoría de los agonistas la conformación preferida para
la agrupación $\overset{+}{N}-C-C-O$ es la sinclinal tanto en estado sólido
como en disolución, siendo la conformación que actúa sobre el
receptor nicotínico.

La hipótesis anterior no suele cumplirse cuando el -
átomo de oxígeno se sustituye por azufre o selenio. En estos -
casos la conformación predominante en estado sólido es la anti
periplanar (68). Según Liquori (69) para pasar de la conforma-
ción predominante (gauche) de la acetilcolina a la antiplanar
se necesita una Kcal.

Se ha establecido la relación estructura-actividad -
para una serie de agonistas y antagonistas, aunque para estos
últimos no esté perfectamente definida. Así, se ha estudiado -
los compuestos que bloquean los ganglios encontrándose que la

actividad es máxima en las series de ioduro de polimetileno-bis-trimetilamonio, y particularmente en el caso del hexametonio (XXXII) que presenta seis grupos metilénicos entre las dos cabezas catiónicas (69). Estas moléculas que pueden combi



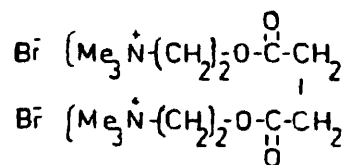
XXXII

narse con dos centros a la vez, deben de tener una afinidad muy alta, siendo las fuerzas de van der Waals las que le unen muy fuertemente al receptor.

En 1.959, Gill (70) calculó las distancias entre los átomos de nitrógeno de una serie homóloga de bloqueantes ganglionares, para esto utilizó un compuesto rígido el ioduro de (p-*o*-bis-trimetilamoniofeniletano), resultando ser de 6,0 a 7,8Å, esta distancia corresponde a unos seis metilenos como ya se observó experimentalmente.

Los antagonistas que actúan en las uniones neuromusculares voluntarias, centro nicotínico, pueden clasificarse dentro de dos grandes grupos. El primero comprendería a los antagonistas como la tubocurarina, que impiden a la acetilcolina la despolarización de la membrana postsináptica, pero que no presentan ninguna actividad en ese centro. El segundo grupo estaría formado por compuestos como el suxametonio (XXXIII) que actúan contra la despolarización de la membrana pero que presentan una actividad análoga a la de la acetilcolina (71). Estos compuestos presentan varios grupos trimetilamonio no impedidos por lo que al menos uno se combina con el

centro aniónico del receptor colinérgico, mientras que la molécula bloquearía el "lugar". Además, estas sustancias presentan una alta especificidad hacia los tres principales receptores,

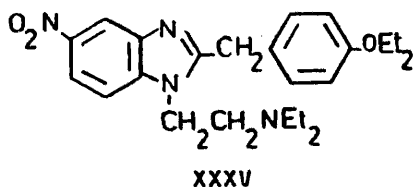
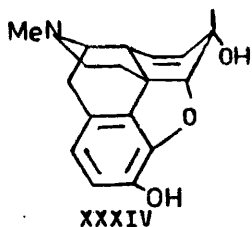


XXXIII

siendo prácticamente inactivos en el receptor postganglionar, actuando en los ganglios y en las uniones neuromusculares. Así mismo se ha encontrado que en las series de suxametonio la actividad máxima se presenta cuando entre los dos grupos de amino cuaternario se encuentran diez átomos de carbono.

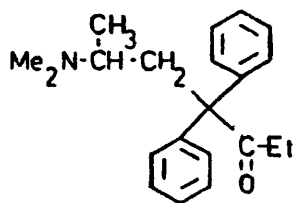
II.1.5. Receptores de analgésicos.

En 1.955 Macay y Hodgkin (72), realizaron un estudio entre la morfina (XXXIV) y sustancias con propiedades analgésicas análogas, encontrando que todas ellas tenían siempre un átomo de carbono "cuaternario", aunque la actividad analgésica no se pierde si en su lugar existe un átomo de nitrógeno terciario, como en la etonitracina (XXXV). Así mismo, se observó que uno de los grupos unidos al átomo central (carbono o nitrógeno), es un anillo aromático. También existe una cadena bás-

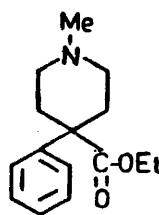


ca del tipo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$ y por último un grupo atrayente de electrones (cetona, éster, doble enlace).

Todas estas características se encuentran en las estructuras de la metadona (XXXVI), petidina (XXXVII) y morfina (XXXIV).



XXXVI

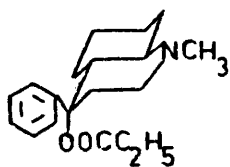


XXXVII

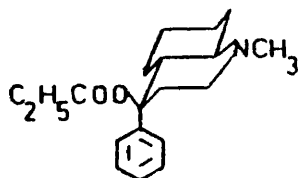
Según Corrodi (73), el hecho de que la petidina sea un analgésico débil, y la metadona potente, podría deberse a que la primera sí presenta estereoisómeros y la segunda no. Finalmente se ha determinado la estereoquímica del carbono C-2 en el anillo de piperidina de la morfina mediante difracción de rayos X (72), comprobándose que está relacionado con la serie D.

Al principio se supuso (74) que todos los anillos aromáticos en todos los analgésicos de síntesis derivados de la petidina, deberían tener una disposición axial aunque en la actualidad esto sea de importancia relativa y todas las representaciones del centro activo del receptor se ha hecho obviando esta premisa. Además todas las técnicas empleadas, difracción de rayos X, RMN y dispersión óptica rotatoria se han aplicado a moléculas rígidas con lo que no se presenta el problema conformacional.

Para comprobar que la acción analgésica es independiente de la disposición del anillo aromático, Smismán y Steinman (75), realizaron la síntesis del 1-metil-4-fenil-trans-decahidro-4-propionoxiquinoleína, que presenta dos isómeros, el axial (XXXVIII) y el ecuatorial (XXXIX). Se aislaron estos isómeros, y se comprobó que tienen la misma actividad analgésica aunque menor que la morfina.



XXXVIII

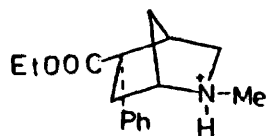


XXXIX

Portoghese (76) realizó una experiencia análoga sintetizando otro par de isómeros rígidos análogos a la petidina. Así obtuvo los dos epímeros, exofenilo (XL) y endofenilo (XLI) del 2-metil-5-fenil-5-carboxi-2-azabicyclo-(2.2.1.)-heptano. Comprobada su actividad como analgésicos se vió que el epímero endofenilo era dos veces más activo que el exo.



XL



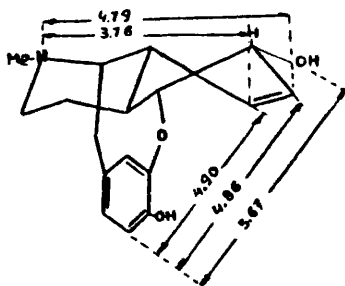
XLI

Estos experimentos, apoyan la teoría de que un cambio en la disposición del anillo aromático no provoca un efecto drástico en la actividad analgésica. Hay que hacer notar que cuando se produce un cambio en la disposición espacial puede producirse un cambio en las propiedades físicas y esto conllevaría un cambio en las respuestas biológicas. La magnitud de este cambio será función de la magnitud del cambio en las propiedades físicas.

Según lo expuesto, los requerimientos espaciales en los analgésicos son muy escasos. Por ejemplo, la distancia entre el centro del anillo bencénico y el átomo de nitrógeno es de aproximadamente 6\AA para el isómero exo y de 4\AA para el endo.

Para evaluar las características dimensionales del receptor de la morfina y compuestos análogos, se ha calculado por difracción de rayos X (77), las distancias entre los grupos en la morfina, codeína y metadona. Los resultados para la morfina se encuentran en la figura de la página siguiente.

Analizando las medidas obtenidas para todos los compuestos se puede deducir que el receptor de los agentes analgésicos tiene unas dimensiones elásticas o no es único.



Una suposición alternativa sería la que contempla que la carga positiva del nitrógeno se deslocalizará en los átomos de carbono vecinos, que sería muy extraño desde el punto de vista químico. Ninguno de los trabajos realizados a propuesto una teoría convincente, pero todas las hipótesis apuntan al hecho de que si se considera un receptor de amplias dimensiones, es muy difícil explicar porque los análogos cíclicos de analgésicos conocidos son inactivos.

II.1.6. Receptores de psicofármacos

Los fármacos para el tratamiento de las alteraciones psíquicas se descubrieron en la década de los cincuenta. Hoy se conocen diversas clases, pero no se saben como actúan. Las investigaciones de Wilhelm (78) le permitieron establecer la relación estructura-actividad de muchos agentes psicoterapéuticos. La mayoría de estos compuestos presentan un esqueleto tricíclico y una cadena con un sustituyente de carácter básico. Parece ser que la topología del esqueleto tricíclico determina el tipo de actividad y la cadena puede modificarla.

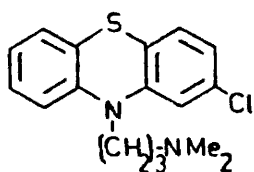
La conformación del esqueleto tricíclico queda determinada por cuatro parámetros estéricos: el ángulo de enlace α , el ángulo de anelación β , el de torsión γ y la distancia interatómica δ . El ángulo de enlace α es la variable que más influye en la actividad farmacológica. Así en una molécula como la fenotiacina o el tioxanteno relativamente planas, $\alpha = 25^\circ$, presentan propiedades neurolépticas, mientras que moléculas con el ángulo superior, tales como, dibenzocicloheptadieno ($\alpha = 55^\circ$), o dibenzodiazepina ($\alpha = 65^\circ$) tienen efectos antidepresivos.

El ángulo de enlace, es el que formarían los planos de dos anillos aromáticos laterales si se proyectasen uno hacia el otro, es cero para las moléculas totalmente planas como el antraceno; el ángulo β es el que formarían por rotación hacia un eje vertical los anillos aromáticos, es cero para el dihidroantraceno, 60° para el dihidrofenantreno y 40° para los tricíclicos con un anillo central de siete eslabones. Por último el ángulo de torsión γ mide cualquier giro de los planos de los dos anillos aromáticos laterales entre sí. La torsión se introduce por la presencia de anillos centrales de siete miembros, varía de cero a veinte grados.

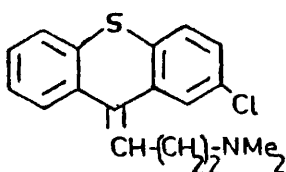
Como ejemplo de agentes psicoterapéuticos cabe citar - la clorpromacina (Largactil)(XLII) una fenotiazina, el clorpropoxiteno (Taractan)(XLIII) un tioxanteno y la amitriptilina (Laroxyl)(XLIV) un dibenzociclohexadieno. Por el contrario los fármacos que se emplean para reducir la ansiedad tienen una estructura química muy diferente como el diazepam (Valium)(XLV).

Hay que tener en cuenta que al término tranquilizan-

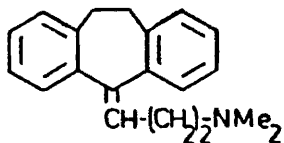
tes es muy amplio ya que se aplica a fármacos antimaniacos, anti ansiedad y a muchos hipnóticos.



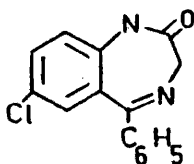
XLII



XLIII



XLIV



XLV

En terminos generales, se ha comprobado que una cadena de tres átomos de carbono conserva los efectos antimaniacos o an tidepresivos del esqueleto original, pero un cambio en la longitud de la cadena, confiere al fármaco propiedades hipnóticas. Se gún Wilhelm (78) estas cadenas tienen libertad para tomar una de terminada disposición cerca del grupo básico terminal (para una actividad antimaniaca) o solapando con el anillo bencénico, para una acción antidepresiva. Estos hechos parecen indicar que en el receptor deben existir pequeñas cavidades para esas dos clases - de acciones biológicas. Los estudios sobre los requerimientos es paciales del receptor se pueden completar observando como la con versión del grupo amino terciario de XLIV en uno secundario me - nos voluminoso, aumenta las propiedades tranquilizantes, mien - tras que la sustitución por un grupo más voluminoso como la N-me

tilpiperazina produce una mezcla de efectos tanto antimaniacos como antidepresivos.

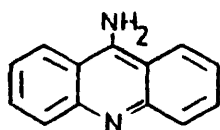
**II. 2. INFLUENCIA DE LOS
FACTORES ESTERICOS
EN LA ACTIVIDAD
FARMACOLOGICA**

Los compuestos biológicamente activos se pueden clasificar desde el punto de vista estructural (79) en dos grandes grupos, los específicos y los no específicos. En el primero se agrupan los que tienen una acción general y poco selectiva en los tejidos o sistemas enzimáticos, como el cloroformo, o como el tricloroetileno. Estos compuestos provocan la misma respuesta biológica con estructuras químicas diferentes, siendo su mecanismo de acción de tipo físico-químico. El segundo está formado por los que actúan en centros del receptor específicos formando complejos reversibles o irreversibles.

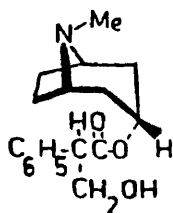
La actividad biológica, que un compuesto produce en un organismo depende del acceso de éste al centro activo y de su reacción en él; por esto puede ser modificada por muchos factores. Los más importantes son: la penetración a través de las membranas celulares, la adsorción específica a las superficies mediante fuerzas de van der Waals, la reactividad química, el grado de ionización, los factores estéricos, etc.

El tamaño y la forma de las moléculas también tienen su influencia en la actividad biológica. En algunas ocasiones para que los fármacos provoquen una respuesta biológica determinada se requieren moléculas planas como la 9-aminoacridina

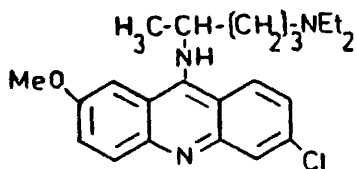
(XLVI), o una estructura tridimensional como en la atropina (XLVII) y a veces una misma molécula presenta las dos posibilidades como la mepacrina (XLVIII) y la nicotina (XXX).



XLVI



XLVII



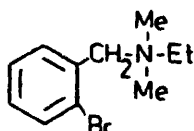
XLVIII

En la serie de aminoacridina se ha observado (80) que debe existir una superficie plana mínima de 38\AA^2 para que estos compuestos tengan su acción antibacteriana.

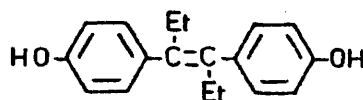
Los requerimientos espaciales, también se ponen de manifiesto si sustituimos en las series de anfetamina, feniletilamina y feniletanolamina, el grupo fenilo por ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En estos casos se produce un detrimento en la actividad (81,82) debido a que disminuyen las fuerzas de van der Waals entre el grupo fenilo y el receptor establecidas en 3 Kcal/mol.

En 1.959, Boura comprobó (83) que si en el bretilio

(XLIX), se sustituía el átomo de bromo por uno de tamaño equivalente como cloro o nitro, la actividad farmacológica no se alteraba. Pero decrecía mucho si se reemplazaba por hidrógeno.



XLIX



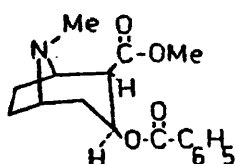
L

El estilbestrol (L), también debe su comportamiento a los efectos estéricos. Se ha comprobado (84), por difracción de rayos X y espectroscopía de UV que para tener actividad estrogénica el ángulo de torsión entre los dos anillos bencénicos debe ser de 60° (cuando los sustituyentes son metilo o etilo).

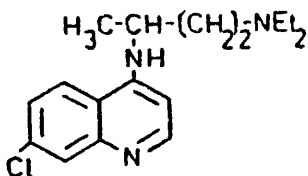
Un caso muy especial de factores estéricos lo presentan las moléculas que tienen un átomo de carbono asimétrico. Cus hny en 1.926 (85), fué el primero en descubrir que las diferencias en las actividades biológicas de los enantiómeros, se debían a que uno de ellos se unía al receptor más fuertemente que el otro.

Algunas veces los isómeros ópticos poseen unas actividades biológicas muy diferentes entre sí. La D(-)-isoprenalina tiene un efecto broncodilatador 800 veces superior a la de su isómero L(+) (86). Análogamente la D(-)adrenalina, isómero natural, es unas veinte veces más activo que su enantiómero (87). Por el contrario el isómero L(+) de la acetil- β -metilcolina es doscientas veces más activo que el D(-).

Pero en otras ocasiones, no se observa gran diferencia en su comportamiento. Los isómeros (+) y (-) de la cocaína (LI), tienen un efecto anestésico local muy semejante (88) y lo mismo ocurre con los efectos antimaláricos (89) de los enantiómeros de la cloroquina (LII). En estos casos, se supone que el fármaco y el receptor solo pueden tener dos puntos de contacto en el átomo de carbono asimétrico o que este átomo no interviene en la formación de los enlaces entre el fármaco y el receptor.

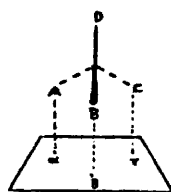


LI

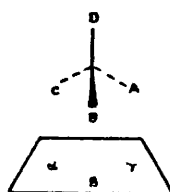


LII

Cuando dos enantiómeros tienen distintas actividades, según la hipótesis de Easson y Stedman (90), el enantiómero más activo deberá unirse al receptor con tres puntos de anclaje del átomo de carbono, figura a, mientras que el isómero menos activo se uniría por dos, figura b.



a



b

Las diferencias en las actividades farmacológicas las presentan tanto los isómeros ópticos como los geométricos, pues

estos tienen distintas propiedades físicas y químicas. Por ejemplo los ácidos cis-2-fenilciclopropanocarboxílico y cis-1,2,3,4-tetrahidro-naftaliden-1-acético tienen una acción para el desarrollo de las plantas, mayor que sus respectivos isómeros trans (91).

Según Beckett (79), los estereoisómeros considerados individualmente pueden exhibir propiedades quirales diferentes, lo que conduciría a una discriminación en sus respuestas biológicas. Estas diferencias pueden estar en la distribución de los isómeros, en las propiedades del complejo fármaco-receptor, o en la fuerza de enlace de los isómeros con la superficie del receptor.

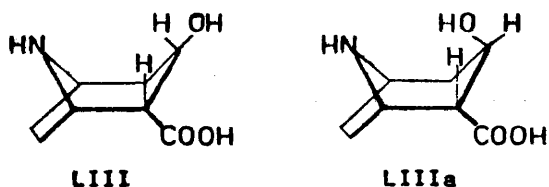
Diferencias en la distribución de isómeros

Dos isómeros presentan efectos biológicos distintos si llegan al centro activo con diferentes concentraciones. En los isómeros ópticos la diferencia en la distribución puede deberse a su combinación con otras sustancias ópticamente activa originando diasterómeros de diferentes solubilidades, con lo que se modificará la penetración en las membranas .

Según Hammick (92) los enantiómeros pueden metabolizarse con diferentes velocidades por ejemplo mediante un sistema enzimático disimétrico, lo que originaría diferentes concentraciones de estos. Así, después de la administración de mepacrina racémica, se detectó en la orina un isómero ópticamente activo, sin duda debido al metabolismo. También se ha demostrado (93) que ciertas enzimas del cerdo hidrolizan los L-aminoácidos más rápidamente que sus enantiómeros.

Se pueden explicar las diferentes distribuciones, suponiendo una adsorción preferencial de un isómero en la superficie del organismo. Porter (94) demostró que ciertos (+) colorantes se adsorben a la lana antes que sus enantiómeros, mientras que Bradley (95) observó que la lana y la caseína adsorbían selectivamente ácido (+)-mandélico y ácido (+)- α -naftilglicólico de disoluciones acuosas de sus correspondientes mezclas racémicas.

Como se indicó, los isómeros geométricos presentan una gran diferencia en las propiedades físicas y químicas lo que afectará a sus distribuciones. Para explicar las diferencias en la actividad hay que tener en cuenta las separaciones espaciales o la accesibilidad de los grupos. Se conoce que el PKa, de la ψ -ecgonina es mayor que el de la ecgonina (LIII), mientras que el PKa de la primera es menor que el de la segunda. Esto puede explicarse teniendo en cuenta la proximidad de los grupos en la molécula de ψ -ecgonina (LIIIa).



Las diferentes configuraciones de los epímeros, pueden también influir en la distribución ya que la reactividad química depende de ellos y así el epicolesterol (OH-axial) se oxida más rápidamente que el colesterol (OH-ecuatorial) (96). La bacteria *Acetobacter Suboxidans* (97) solo oxida a los cicli-

toles que tienen el grupo hidroxilo en disposición axial.

A diferencia de los isómeros ópticos, los geométricos pueden separarse por adsorción en materiales ópticamente inactivos. Estas diferencias en la adsorción pueden ser las responsables de que se encuentren en distintas concentraciones en el centro activo. A veces las diferentes fuerzas de adsorción pueden deberse a las distintas configuraciones de los sustituyentes. Se ha demostrado, por cromatografía, que los esteroides (98) con el grupo hidroxilo en ecuatorial son adsorbidos más fuertemente que los correspondientes epímeros axiales.

Diferencias en las propiedades del complejo fármaco-receptor

Actualmente, muchas de las respuestas biológicas, se atribuyen a la combinación reversible entre el fármaco y uno o más receptores en el tejido o en un sistema enzimático, formando el denominado complejo fármaco-receptor. En él los átomos se unen mediante fuerzas iónicas, enlaces de van der Waals y enlaces de hidrógeno. Una vez formado el complejo se desencadenan las reacciones químicas necesarias para producir la respuesta.

Según Cushny (75), en el caso de dos enantiómeros cada uno estaría unido al receptor con igual fortaleza, pero con orientaciones diferentes. Las diferencias en las actividades serían consecuencia de las diferentes propiedades de los complejos fármaco--receptor. Además, supone que estas dos combinaciones son análogas a dos formas diastereoméricas por lo que tendrán propiedades diferentes. En el caso de la acción constrictora de

los isómeros (+) y (-) de la adrenalina, se considera que solo el más activo, (-) adrenalina, es el que produce la constricción mientras que el menos activo, solo actúa a concentraciones mucho más elevadas que la del otro (99).

En cuanto a los isómeros geométricos esta suposición carece de interés para explicar las diferencias en la actividad biológica ya que si ellos mismos tienen propiedades distintas es lógico pensar que los complejos que formen con el receptor también las tengan.

Diferencias en la unión con la superficie del receptor.

Las diferencias en las actividades biológicas de algunos enantiómeros se pueden explicar, suponiendo que estos se unen a la superficie del receptor mediante tres de los grupos que configuran el átomo de carbono asimétrico. Esta teoría se denomina de los "tres puntos" (vease página 45) y para explicar todos los casos de diferentes actividades biológicas, supone que existen al menos tres posibilidades en el modo de unión de esos tres grupos.

La primera es que los tres átomos son esenciales para que la molécula se una al receptor. Así solo el enantiómero que pueda orientar correctamente los tres grupos es el que presenta actividad, mientras que el otro isómero es inactivo. Pero, éste al no poderse unir con el receptor no antagonizará la acción del isómero más activo ni siquiera si se encuentra en mayor concentración que él.

En la segunda posibilidad, los tres grupos también - están implicados en el enlace con el receptor y así mismo el - isómero menos activo no antagonizará el efecto biológico del - más activo. Sin embargo, si la naturaleza del complejo fármaco -receptor, esta implicada en la actividad biológica, es posi- ble que el menos activo, cuando actúe en altas concentraciones compita con el más activo si se encuentra en menor concentra- ción. De esta forma, si se efectúan ligeras modificaciones en la molécula del isómero más activo se pueden obtener compues- tos de acción antagónica, puesto que podrían unirse al recep- tor correctamente pero les faltaría provocar la serie de reac- ciones que desencadenarían una respuesta biológica. Por ejem- plo, si el grupo N-metilo de un compuesto implicado en una - reacción de N-desmetilación, se sustituye por un N-alilo en - el caso del enantiómero más activo podría fijarse en el recep- tor, pero actuando como antagonista al bloquear el centro ac- tivo. De la misma manera el enantiómero menos activo, actuaría como antagonista débil.

En el tercero de los casos, solo dos grupos estarían directamente implicados en la combinación de la molécula con - el receptor. En las figuras a y b, estos grupos serían los C y O, mientras que el tercero sería por ejemplo un metilo. Si es- te grupo está convenientemente orientado, puede mejorar la com- binación fármaco-receptor, en caso contrario, la dificultaría y en consecuencia los isómeros tendrían propiedades diferentes. Como se observa esto no es análogo a que el isómero menos acti- vo antagonice la acción del más activo.

Según Beckett (79), la sustitución en el último caso

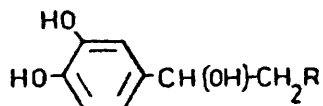
representan los puntos de unión en la superficie del receptor. Además, se puede conocer si los isómeros están unidos a dos centros en el receptor evaluando las diferencias en las distancias entre dos grupos en el isómero. Así Baldrige (99) utilizó las respuestas enzimáticas, de los isómeros *cis* y *trans* de una serie de ciclohexanos para conocer las distancias entre los centros esterásico y aniónico en la superficie de la acetilcolinesterasa.

Seguidamente, se van a explicitar los compuestos de mayor interés agrupados por actividades biológicas, abundando en sus características estereoquímicas.

II.2.1. Compuestos simpaticomiméticos.

Una amina simpaticomimética es un compuesto que se correlaciona por estructura y actividad con la adrenalina o la noradrenalina. Estos fármacos, actúan aumentando la presión sanguínea, acelerando el ritmo cardíaco y actuando sobre la musculatura lisa.

La adrenalina (LIV, R = -NHMe), es uno de los compuestos más importantes de la serie, tiene un átomo de carbono asimétrico, encontrándose (100), que el isómero natural, (-) adrenalina, como se indicó (pag 44) es del orden de 20 veces más activo que el isómero (+).



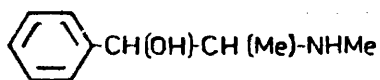
LIV

También los isómeros (-) de la noradrenalina (LIV, R = -NH₂) y de la isoprenalina (LIV, R = -NHisoC₃H₇) presentan una actividad superior a la de sus correspondientes enantiómeros, (101,102). Así mismo cuando en la adrenalina, se sustituye el grupo 3,4-dihidroxifenilo por el 4-hidroxifenilo y en la noradrenalina por fenilo, se obtienen dos compuestos cuyos isómeros (-) presentan mayor actividad que sus enantiómeros (103,104).

Aplicando la hipótesis de Easson y Stedman (pg 45) se puede explicar la diferente actividad de los enantiómeros de la adrenalina, suponiendo que el isómero (-) se hallaría unido al receptor por tres puntos, mientras que al (+) le faltaría el anclaje de algún grupo para que su actividad fuera análoga.

Los estudios configuracionales llevados a cabo por Dalglish (105) en estos compuestos, evidenciaron que la (-) adrenalina y la (-) noradrenalina poseen la misma configuración.

La efedrina (LV) y los compuestos de su serie, poseen unas actividades farmacológicas análogas a las de la adrenalina pero difieren en su acción temporal y en su mecanismo de acción.

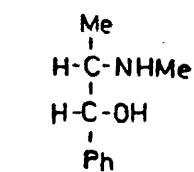


LV

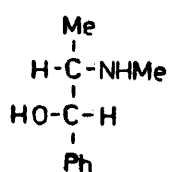
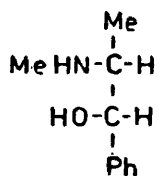
La estereoquímica de la efedrina es más complicada que la de la adrenalina puesto que posee dos átomos de carbono asimétricos. Como en el caso de la adrenalina, entre los diastereómeros, efedrina y Ψ -efedrina, existen notables diferencias -

en la actividad de los diastereómeros (106). El isómero natural es la (-) efedrina siendo tres veces más activo que el (+); mientras que el isómero (+) de la ψ -efedrina es siete veces más activo que su enantiómero.

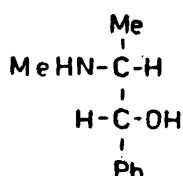
Se han realizado numerosas investigaciones, para establecer las configuraciones de los centros asimétricos de los isómeros (107,108). Observándose que los dos isómeros que tienen las mayores actividades, son aquellos que poseen idénticas configuraciones con respecto al átomo de carbono que soporta el grupo básico. En la figura se pueden ver las representaciones de las configuraciones debidas a Dalgliesh (105).



(-)-efedrina

(+) - ψ -efedrina

(+) -efedrina

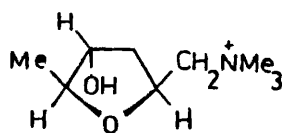
(-) - ψ -efedrina

II.2.2. Compuestos parasimpaticomiméticos.

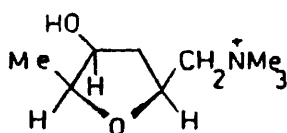
El mediador químico responsable de la transmisión del impulso nervioso a nivel de las terminaciones postganglionares del parasimpático, como se ha indicado anteriormente, es la acetilcolina.

La acción de la acetilcolina a este nivel, es de tipo muscarínico. Este efecto lo poseen además la muscarina y otros compuestos análogos de la acetilcolina como la pilocarpina.

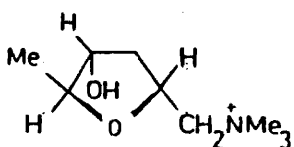
En este tipo de compuestos se observan diferencias en las actividades biológicas de los isómeros. El ejemplo más clásico lo constituye la molécula de muscarina. Esta tiene tres átomos de carbono asimétrico, es decir ocho isómeros ópticamente activos, 4 racémicos denominados muscarina, epimuscarina, alomuscarina y epialomuscarina. Se ha comprobado que la forma dextrógira de la muscarina, (+) muscarina, es la que tiene una actividad mayor.



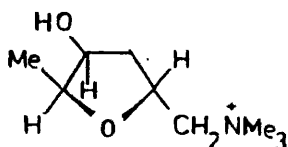
(+)-2S,3R,5R-muscarina



(+)-2S,3S,5R-epimuscarina



(+)-2S,3R,5R-alomuscarina

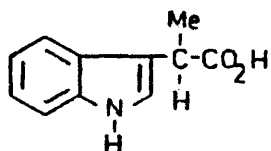


(+)-2S,3S,5R-epialomuscarina

II.2.3. Estimulantes del crecimiento de las plantas

Los compuestos que estimulan el crecimiento de las plantas, auxinas, se encuentran en las células responsables del crecimiento de la planta. En 1.934 K \ddot{u} gl (109), aisló una de estas sustancias identificandola como el ácido (+)- ω -(3- indol)- pro piónico (LVI), que es aproximadamente treinta veces más activo que su enantiómero (110).

Los estudios de la relación estructura-actividad realizados por Koepfli (111), mostraron que para una acción estimulante son necesarios: un sistema de anillos que contenga al menos un doble enlace, una cadena hidrocarbonada que posea un grupo carboxilo u otro fácilmente transformable en él, un átomo de carbono entre el anillo y el grupo carboxilo, y como se verá una particular relación espacial entre ambos.

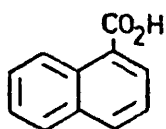


LVI

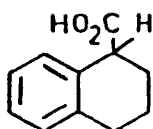
La última condición, tiene un interés especial desde el punto de vista estereoquímico, puesto que sirve para entender la diferente actividad de los isómeros cis-trans. Así, el ácido cis-cinámico es activo mientras que su isómero trans no lo es (112). Los ácidos cis-2-fenilciclopropanocarboxílico y cis-1,2,3,4-tetrahidro-naftiliden-1-acético son compuestos que

estimulan el crecimiento de las plantas, mientras que sus isómeros trans son inactivos (113,114).

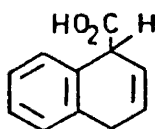
Los modelos moleculares de los compuestos antes mencionados revelan que en el isómero trans, el anillo y el grupo ácido están en el mismo plano, ocurriendo lo contrario en el isómero cis. Veldstra (114,115), cree que el isómero cis debe su actividad a ese factor espacial, explicando la actividad del ácido 1-naftoico (LVII) como resultado de una hidrogenación en la planta al tetrahidroderivado (116) (LVIII).



LVII



LVIII

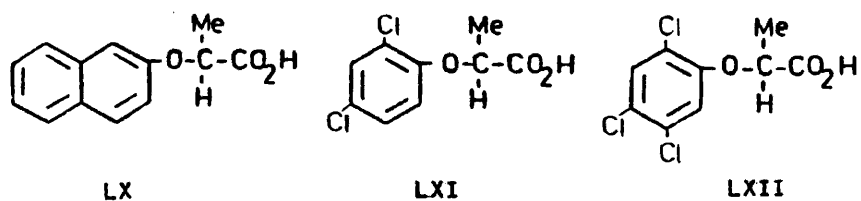


LIX

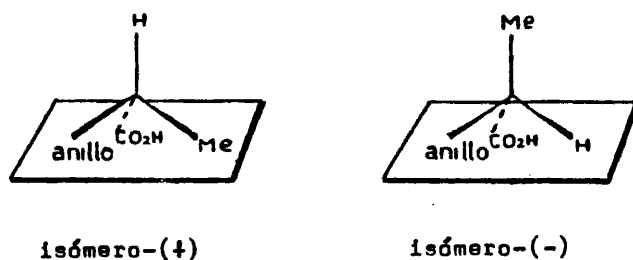
Investigaciones posteriores han demostrado que esa hipótesis no es la más adecuada, puesto que la actividad del racémico (LVIII), reside casi por completo en el isómero (+) (116). Dentro de esta línea de trabajo, Mitsui (117), descubrió que el isómero (+) del ácido 1,4-dihidronaftoico (LIX), es mucho más activo que el (-) que apenas existe en las plantas. Así mismo Wain (118,119) mostró que los isómeros (+) de los ácidos α -(2-naftoxi) (LX), α -(2,4-diclorofenoxi) (LXI) y α -(2,4,5-triclorofenoxi)-propiónicos (LXII) tienen una actividad superior a la de sus correspondientes enantiómeros.

Wain (119) explicó estos resultados por las diferencias en la unión de los enantiómeros con el receptor. También

demostró que como requerimientos espaciales de estos compuestos, además del sistema de anillos y el grupo ácido es necesario un



átomo de hidrógeno en α . Y así los ácidos ariloxiacéticos serían más activos cuando estos "tres grupos" se unan correctamente a la superficie del receptor, como se muestra en la figura:



Esta teoría se ha comprobado, habiéndose establecido una identidad configuracional entre los enantiómeros más activos, demostrando que los isómeros menos activos pueden actuar como antagonistas de los primeros.

La primera demostración fue realizada por Matell (120,121), estudiando la actividad de los isómeros de los ácidos (LXIII) con diferentes sustituyentes, en donde Ar es un grupo aromático, R uno alquílico, y el grupo X puede ser O, S,

NH₂ ó CH₂. Se demostró en todos los compuestos estudiados que sus isómeros más activos ya fueran (+) ó (-) tenían todos una configuración relacionada con la D-alanina.



LXIII

Los estudios de antagonistas, se llevaron a cabo por Wightman (119) quien examinó los ácidos (+)- α -(2-naftoxi) (LX) y (+)-(2,4-diclorofenoxy) propiónicos (LXI) en presencia de - cantidades crecientes de sus respectivos enantiómeros inactivos, encontrando que con una concentración muy elevada, eliminaba la actividad de los isómeros (+). Es decir que los isómeros (-) inactivos, antagonizan la acción de sus enantiómeros (+) (122).

II.2.4. Compuestos analgésicos

En el caso de los analgésicos narcóticos, la morfina (XXXIV) y sus homólogos, se han encontrado correlaciones aceptables entre la actividad farmacológica y la configuración de la molécula.

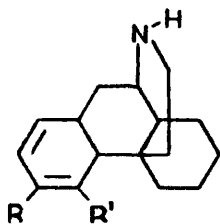
La morfina natural es levógira, mientras que su enantiómero, no presenta casi ninguna actividad analgésica.

A pesar de esto, en algunos de sus derivados como la dihidromorfina no existen diferencias apreciables en las propiedades analgésicas de sus isómeros (123).

Con objeto de eliminar los efectos secundarios de la morfina, se han sintetizado una serie de compuestos en los que sí existen marcadas diferencias en la actividad de sus estereoisómeros. Entre ellos destacan el morfinano, la metadona y otros compuestos relacionados con la petidina como las α y β prodinas. Las características particulares de cada uno de ellos se explicitan a continuación.

II.2.4.1. Morfinano y análogos

El morfinano (LXIV), es un compuesto, cuya molécula puede considerarse como un fragmento estructural de la morfina. Pero en éste los anillos II y III están en cis y todos los sustituyentes son átomos de hidrógeno.



LXIV

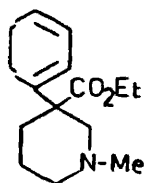
De uno de sus derivados el,3-hidroxi-N-metilmorfina no (Dromoran o racemorfanó), el isómero levógiro, levorfanó, posee una alta toxicidad, aunque mayor actividad analgésica que la mezcla racémica. Mientras que el isómero (-), el dextrofanó, es menos tóxico e inactivo (124). Estas mismas características también se observan en los éteres metílicos del

Dromoran (LXIV, R = OMe, R' = H), pero tanto la mezcla racémica como los enantiómeros por separado, son menos potentes y menos tóxicos que los compuestos con los que están relacionados.

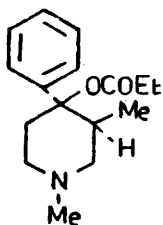
II.2.4.2. Petidina y análogos

La petidina es una molécula que no posee ningún átomo de carbono asimétrico, pero las modificaciones en su esqueleto han conducido a moléculas que lo tienen.

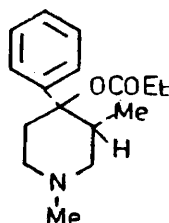
Macdonald y col. (125) han obtenido el racémico nor-isopetidina (LXV) con una cuarta parte de la actividad de la petidina, el isómero (-) presenta la mitad y el (+) es inactivo. Entre los compuestos análogos el que presenta una mayor actividad analgésica es el 1,3-dimetil-4-fenil-4-propionil-oxipetidina. Compuesto con dos isómeros geométricos, en los



IXV



LXVI



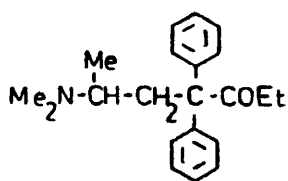
LXVII

que los grupos propioniloxi y metilo están en cis o en trans (126). Los ensayos farmacológicos, muestran que el isómero cis (LXVI) es cinco o seis veces más potente que el trans (LXVII). Posteriormente la forma cis fue resuelta, comprobándose que el isómero (-) es dos veces más activo que su enantiómero (127).

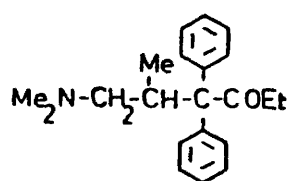
II.2.4.3. Metadona y análogos

La molécula de metadona (LXVIII) tiene un átomo de carbono asimétrico. Su resolución fue realizada por Thorp (128), encontrando que el isómero (-) es la forma más activa. Esto fue corroborado por otras investigaciones (129,130) siendo este isómero unas veinte veces más activo que el (+).

Las investigaciones realizadas por Larsen (131) con los isómeros ópticos de la isometadona (LXIX), muestran unas diferencias de actividad análogas a las de la metadona.



LXVIII



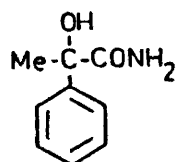
LXIX

II.2.5. Anticonvulsivantes

Existen muy pocos ejemplos, en la bibliografía sobre la influencia de los factores estereoquímicos en la actividad de fármacos anticonvulsivantes. Uno de ellos es la atrolactamida (LXX).

Se ha comprobado que la d-atrolactamida tenía una razón de potencia solo 1,68 veces mayor que el isómero l, lo que preocupó a muchos investigadores dada la mínima diferencia en las

actividades de ambos isómeros. Esta diferencia es fácilmente me-



LXX

dible en términos de la DL_{50} (132), que resultaron ser de 1,86 g/Kg para la mezcla racémica, $1,39 \pm 0,4$ g/Kg para el isómero d, y de $2,33 \pm 0,6$ g/Kg para el l.

Se conoce que la atrolactamida es un anticonvulsivante poco potente, hasta tal punto que para controlar las crisis de los pacientes epilépticos es necesario suministrar 1,5 g de fármaco cuatro veces al día.

Según Pfeiffer (133) en los fármacos poco potentes, como la atrolactamida, la influencia de los efectos configuracionales en la unión con el receptor, es muy pequeña, de ahí que la actividad de los isómeros ópticos, no varíe mucho.

64

II. 3. ACIDO DIPROPILACETICO

El ácido dipropilacético y algunos de sus derivados orgánicos e inorgánicos, se empezaron a emplear por Meunier en 1.964 (134), en función de su actividad terapéutica y de su baja toxicidad, como nuevos fármacos depresores del sistema nervioso central.

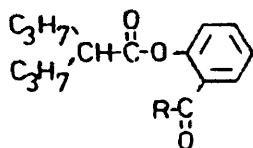
El primer trabajo concerniente al ácido dipropilacético se debe a Oberreit (135) en 1.896. Su síntesis se realizó tratando el ácido dialilacético con ácido bromhídrico y carbonato potásico, pero la actividad farmacológica fue descubierta en el año 1.952 (136) cuando se probó la sal bismútica del DPA, para las afecciones de garganta.

Posteriormente Meunier (134) comprobó que las propiedades terapéuticas del DPA libre o en forma de sal sódica, le hacen utilizable como tranquilizante, relajante del sistema muscular, agente diurético, antiepiléptico, depresor de los centros reguladores de la termogénesis y depresor sobre el sistema nervioso central. De todas estas propiedades la más estudiada es la antiepiléptica (137,138,139). Se ha comprobado la acción anticonvulsivante de la sal sódica del DPA en ratas y conejos con una dosis de 200 mg/Kg frente al cardiazol y electrochoque obteniendo buenos resultados (140); mientras que los ensayos realizados

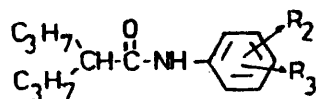
rivados presentan actividad anticonvulsivante, siendo más acentuada en las amidas y en especial en la dipropilacetilurea, posiblemente debido a la presencia en ambos compuestos de un átomo de nitrógeno en la molécula.

Profundizando en estas investigaciones Meunier (143) comprobó que la dipropilacetamida y sus derivados con las - dietilaminoetilamina, terciobutilamina, dietilaminopropilamina, diisopropilaminoetilamina poseían además de actividad depresora del sistema nervioso central, acción neurotrópica. Este neurotropismo se cree que está relacionado con la presencia del grupo N-dipropilacético en las moléculas.

Los ésteres (LXXII) y amidas (LXXIII) del DPA sintetizadas por Benoit-Guyod (144) no presentan propiedades anticonvulsivantes pero sí antipiréticas.



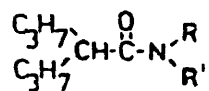
LXXII



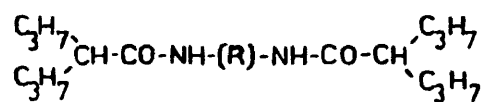
LXXIII

En 1.968 el mismo investigador completó sus trabajos sintetizando cerca de setenta compuestos entre amidas y ésteres

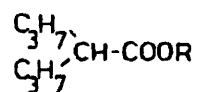
del tipo (LXXIV al LXXX); de las cuales una treintena son convulsivantes, una minoría poseen propiedades anticonvulsivantes, cuatro tienen propiedades hipnóticas y seis son tranquilizantes débiles (145).



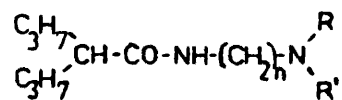
LXXIV



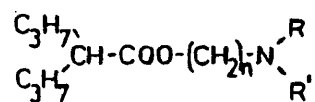
LXXV



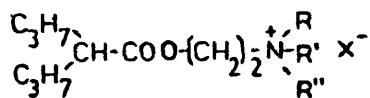
LXXVI



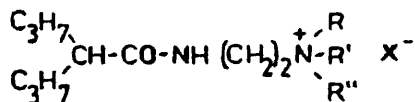
LXXVII



LXXVIII

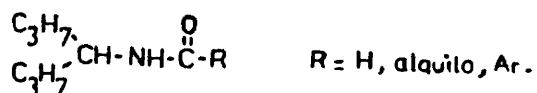


LXXIX

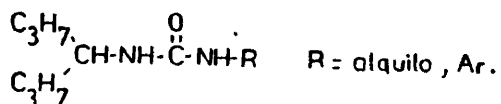


LXXX

En 1.972 (146), se estudió la influencia de la sustitución de la cadena -CO-NH- de la dipropilacetamida por -NH-CO- (LXXXI) y -NH-CO-NH- (LXXXII). Se sintetizaron para ello veintitres derivados homólogos pero en ninguno de los casos, las modificaciones estructurales han conducido a resultados favorables en la actividad. Puesto que los compuestos de la serie (LXXXI), apenas si la poseen, mientras que los de la (LXXXII) son menos tóxicos y poseen propiedades sedantes.

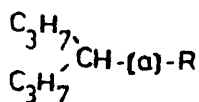


LXXXI



LXXXII

Dentro de las investigaciones sobre derivados del ácido dipropilacético, se ha realizado (147) la síntesis de amidas y ureas de la 2-propilpentilamina, con objeto de ampliar el trabajo realizado anteriormente por Benoit (146), al aumentar la cadena base de 1-propilbutilo en un átomo de carbono. De esta forma se obtuvieron las series (LXXXIII) y (LXXXIV).



LXXXIII $\alpha = -\text{CH}_2\text{NH-CO-}$ $\text{R} = \text{H, alquilo, Ar.}$

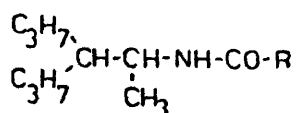
LXXXIV $\alpha = -\text{CH}_2\text{NH-CO-NH-}$ $\text{R} = \text{alquilo, Ar.}$

Realizadas las pruebas farmacológicas, se encontró que las amidas carecían de propiedades anticonvulsivantes, mientras que la poseían algunas ureas cuyo átomo de carbono fuera fácilmente condensable. Se observó en términos generales un aumento en las propiedades antipiréticas y sedantes y una acción tranquilizante menor.

Con vistas a completar el estudio de la influencia de las modificaciones del esqueleto fundamental de las moléculas de la serie, Benoit (148) sintetizó diecisiete amidas (LXXXV) y ureas sustituidas (LXXXVI) de la 1-metil-2-propilpentilamina.

Comparando la actividad farmacológica de estas dos series con las (LXXXI), (LXXXII) y (LXXXIII), (LXXXIV) se en-

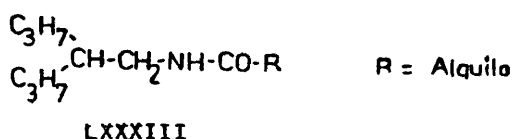
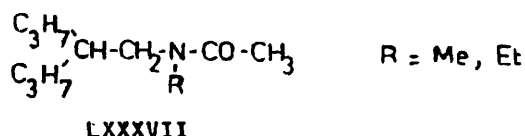
contró una potenciación de las propiedades antipiréticas y tran



LXXXV R = alquilo, Ar.

LXXXVI R = -NH-R'
= -NH-Ar

quilizantes, lo que implica que la ramificación de un metilo adicional es favorable en este aspecto. En general, estos compuestos poseen escasas propiedades anticonvulsivantes y solo una amida relacionada la N-(1-metil-2-propilpentil)acetamida tiene propiedades apreciables. Este trabajo fue completado por los mismos autores en 1.974 (149) al realizar la síntesis de las amidas terciarias (LXXXVII) y secundarias (LXXXIII) derivadas de la 2-propilpentilamina.

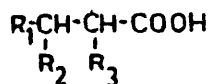


Comparando las propiedades farmacológicas se observó que las amidas del tipo (LXXXVII) y (LXXXIII) y especialmente

cuando $R = Me$, son las que exhiben un mayor poder anticonvulsivante. Lo que indica que solo las moléculas con estructuras ramificadas poseen esta propiedad.

Dentro de otro orden de modificaciones en la molécula del DPA, se han sintetizado (150) una serie de alcoholes con la cadena de 1-propilbutilo, pero ninguno de ellos exhibió propiedades anticonvulsivantes y solo tres de ellos son sedantes débiles.

Con objeto de mejorar el prototipo, en 1.975 se realizaron (151) las síntesis y test farmacológico de una serie de ácidos dialquilalcanoicos (LXXXIX), sus precursores de síntesis, los ácidos β -hidroxilados e insaturados, y alguno de sus derivados (amidas y ésteres). Así se han sintetizado ácidos inferiores a catorce átomos de carbono, sustituidos en las posiciones dos y tres como el 3-propilhexanoico (dipropilpropiónico) y 5-propiloctanoico (dipropilvalérico).



LXXXIX

Estudiados juntos los dos grupos de ácidos y midiendo su actividad anticardiazólica a 0,9 mM/Kg, se comprobó que ambos tenían una actividad anticonvulsivante comparable a la del prototipo. Además, el ácido dipropilbutírico poseía una mayor acción sedante. Los ensayos de toxicidad, revelaron que ninguno de los ácidos sintetizados era tóxico a 400 mg/Kg a excepción del dibutilpropiónico y dipropilvalérico que presentaban

respectivamente entre 100-70% de mortandad.

El estudio de las amidas revela que estas son poco tóxicas a 400 mg/Kg excepto la dipropilbutiramida (90% de mortandad), mientras que la dipropilpropionamida es alrededor del 20%. Las amidas de la serie dialquilalcanoica son menos activas que la dipropilacetamida en el test de la estriquina y del cardiazol, mientras que las amidas de la serie etilénica son más interesantes. Así la 3-propil-3-hexen-amida tiene un espectro farmacológico análogo a la Depamida, y la 3-propil-2-hexen-amida es más activa que esta.

Los alcoholes derivados de los ácidos dialquilalcanoicos son poco tóxicos y salvo en el caso del dipropilpentanol, que tiene una acción más intensa, el resto de los alcoholes tiene una actividad anticonvulsivante análoga a la de los ácidos correspondientes.

Los ésteres de los alcoholes precedentes no presentan propiedades farmacológicas importantes. Solo los ésteres carbónicos tienen actividad tranquilizante aunque inferior a la del meprobamato.

Por último, y en relación con este trabajo, Tailander ha realizado un estudio sistemático sobre la conformación de las moléculas antes reseñadas en estado sólido, mediante refracción de rayos X (152). Así, se ha podido comprobar que la dietilpropionamida y la dipropilpropionamida muestran, contrariamente a los derivados del DPA, los dos grupos alquilo no simétricamente orientados, con relación al plano del grupo amida.

De todo lo expuesto anteriormente se puede deducir

que:

- Los derivados del DPA tales como la amida, ureas y ésteres alquílicos presentan actividad anticonvulsivante.

- Las amidas N-fenil sustituidas y los ésteres fenólicos no presentan ninguna propiedad anticonvulsivante, pero si antipirética.

- Las amidas secundarias derivadas del DPA, tienen un poder anticonvulsivante muy escaso, exhibiendo propiedades hipnótica y tranquilizante.

- La sustitución del grupo $-CO-NH_2$ en la dipropilacetamida por el $-NH-CO-NH-$, hace que la actividad anticonvulsivante decrezca si bien aparecen propiedades sedantes.

- El aumento de un átomo de carbono en las moléculas anteriormente citadas hace que las amidas pierdan la actividad anticonvulsivante, mientras que una minoría de ureidos la conserven. En cualquiera de estos dos casos, aparece un aumento en las propiedades antipirética y tranquilizante.

- La introducción en las moléculas anteriores, de un grupo metilo en α en la cadena hidrocarbonada unida al nitrógeno amídico o un grupo ureido, no modifica las propiedades anticonvulsivantes, potenciando las propiedades antipirética y tranquilizante.

- La presencia de un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno de las amidas N,N-dialquil sustituidas derivadas de

la 2-propilpentilamina, hace que se potencie la actividad anticonvulsivante. Lo que indica que solo las estructuras ramificadas poseen esta propiedad.

- Ninguno de los ácidos dialquilalcanoicos sintetizados poseen una actividad superior a la del DPA. La duración de la acción anticonvulsivante, aumenta cuando el número de átomos de carbono entre la ramificación y el grupo carboxílico permite una β -oxidación.

- La presencia de dobles enlaces en los ácidos dialquilalcanoicos disminuye moderadamente la actividad.

- La presencia de una función alcohol secundario o terciario en la molécula, disminuye la actividad sin llegar a suprimirla.

- Al reemplazar el grupo carboxilo por una función alcohol primario, no afecta sensiblemente a la actividad. Pero ésta desaparece si el grupo carbinol se esterifica.

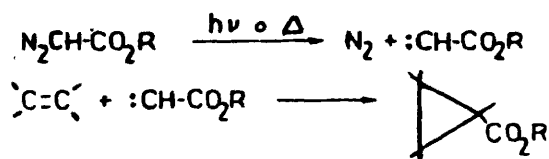
Por tanto, para que una molécula de este tipo presenten actividad anticonvulsivante es necesario la existencia de dos cadenas alquílicas, de aproximadamente la misma magnitud, contiguas a un grupo carboxilo, amida, etc. El nitrógeno del grupo amida o el oxígeno del grupo ácido no debe estar unido a la cadena hidrocarbonada. La presencia de dobles enlaces en ésta disminuye la actividad, que desaparece totalmente cuando la molécula presenta un grupo fenilo formando una amida secundaria o un éster.

Así pues, y a pesar de todas las modificaciones realizadas en la molécula del DPA, no se ha encontrado ninguna molécula superior al prototipo frente al pequeño mal.

Los ácidos 2,3-dietilciclopropanocarboxílico y norcaránico, son derivados ciclopropánicos. En la bibliografía existen principalmente 3 métodos para la obtención de ciclopropanos:

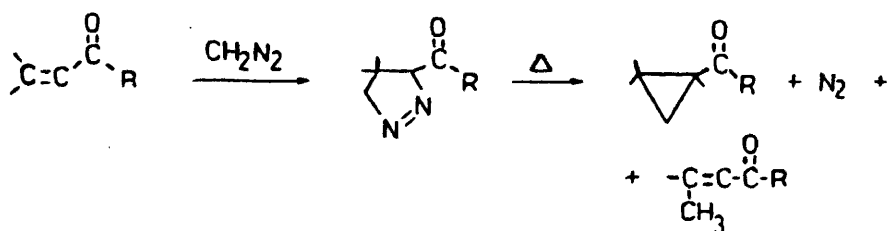
- Inserción de carbenos a enlaces C-C insaturados.
- Reacción de olefinas con diyodometano en presencia del par Zn/Cu.
- Reacción de olefinas con diyodometano en presencia de dietilzinc.

El primer método consiste en la adición de compuestos diazoalquílicos (153) o dihalocarbenos (154) a olefinas. La reacción de diazoésteres con olefinas, conduce a carbetoxiciclopropanos, por pérdida del nitrógeno del diazoéster por la acción de la luz o del calor.



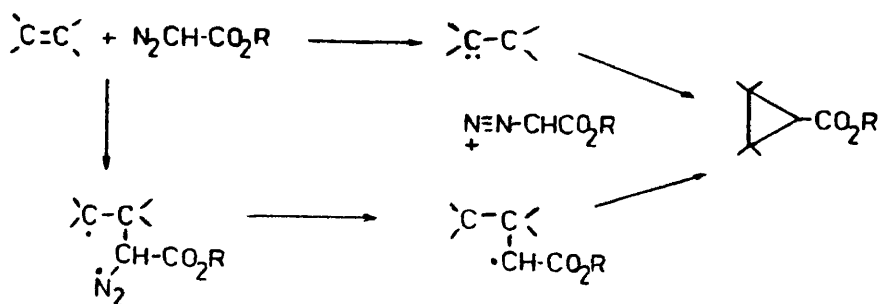
La adición de diazometano al enlace olefínico de cetonas (155) o ésteres α, β insaturados (156,157) en condiciones

fotoquímicas conduce a pirazolonas, que por pérdida de nitrógeno da lugar a mezclas del correspondiente derivado ciclopropánico y del β -metil análogo del ester o de la cetona respectivos.



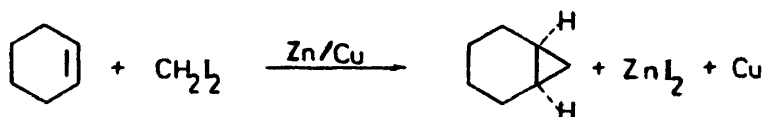
La reacción de diazometano con olefinas simples, inducida por la luz, da una gran cantidad de isómeros, difícilmente separables, junto con el ciclopropano deseado (158).

Finalmente, la formación del enlace puede tener lugar entre el átomo de carbono en α del diazoacetato de etilo y un átomo de carbono de la olefina. El cierre del diradical resultante con pérdida de nitrógeno podría formar el segundo enlace del ciclopropano.

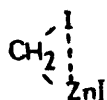


Los metales y sus sales catalizan la descomposición de los diazoésteres (159,160). Nozaki y col. (161), obtuvieron ciclopropanocarboxilatos ópticamente activos, a partir de olefinas por descomposición del diazoacetato de etilo con complejos de cobre ópticamente activos. Esto indica, que el catalizador no actúa solamente liberando al carbeno, sino que puede enlazarse tanto con éste como con el diazoacetato. En general, este método no es satisfactorio para la adición estereoespecífica de un grupo metileno a una olefina porque el rendimiento es muy bajo y junto con el ciclopropano se obtienen fumarato y maleato de dietilo, subproductos de dimerización del carbeno.

Estos problemas se obvian con el segundo método para la obtención de ciclopropanos, que consiste en el tratamiento de la olefina con diyodometano en presencia del par Zn/Cu. Este método fue desarrollado por Simmons y Smith (162), quienes tomando como olefina de partida el ciclohexeno, obtuvieron el biciclo-(4.1.0.)heptano con un rendimiento del 50%.



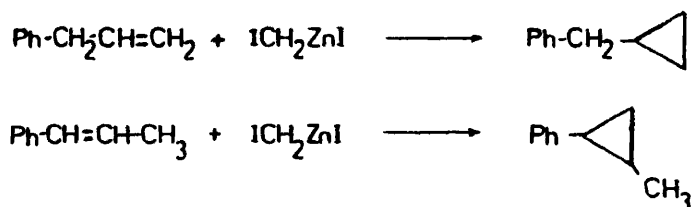
Parece ser que el reactivo atacante sería el ioduro de iodometilzinc:



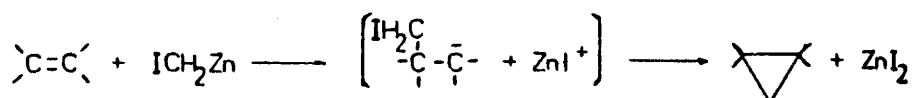
Con este método se obtienen rendimientos reproducibles

en un gran número de compuestos olefínicos, pero no reaccionan los ésteres y cetonas α , β -insaturados.

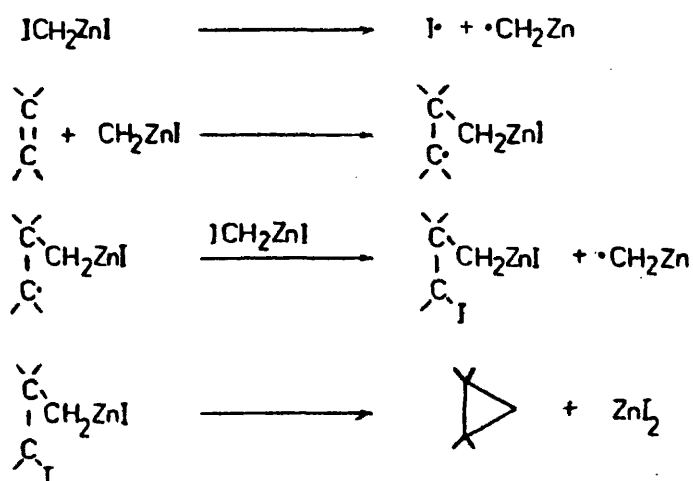
Los mismos autores han comprobado (162) que en la reacción solo los dobles enlaces son atacados por el reactivo y - que no se forma ciclopropanos de transposición a partir de olefinas susceptibles de transposición protónica. Tal es el caso - del 3-fenilpropeno-1 y del 3-fenilpropeno-2.



La función del cobre es meramente catalítica. Además, la reacción transcurre estereoespecíficamente y se ve favorecida tanto en rendimiento como en velocidad por la presencia en el doble enlace de grupos de elevada densidad electrónica. Pero la influencia de los efectos estéricos en la reacción no es predecible en muchas ocasiones. Por todo esto, se cree que un mecanismo posible sería:



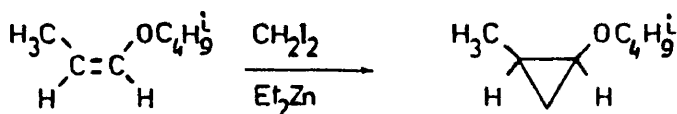
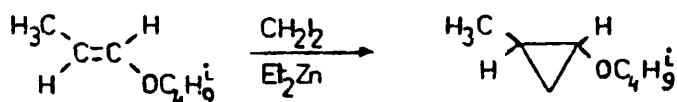
Otro mecanismo propuesto (162) consiste, en la disociación homolítica del ioduro de yodometilzinc:



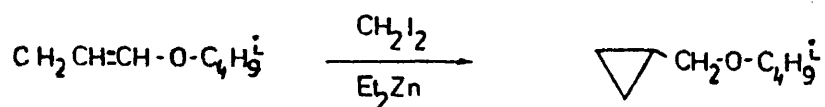
Pero este mecanismo se rechazó teniendo en cuenta que la reacción es selectiva y estereoespecífica.

El tercer método para la síntesis de ciclopropanos - fue desarrollado por Furukawa y Kawabata (163). Consiste en el tratamiento de la olefina con diyodometano en presencia de dietilzinc. El mecanismo de esta reacción podría estar relacionado con el propuesto para la reacción de Simmons-Smith. Pero ésta - es mucho más rápida y es aconsejable especialmente, en el caso de olefinas polimerizables.

La obtención de ciclopropanos, es según este método - estereoespecífico y así a partir del cis o trans-propenilisobutileter se obtiene únicamente el cis o trans-1-metil-2-isobutoxiciclopropano respectivamente:



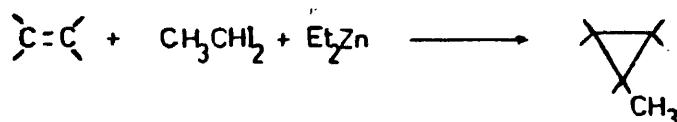
Además en el caso de olefinas susceptibles de sufrir reacciones de transposición siempre se obtiene el derivado ciclopropánico y nunca el producto de transposición:



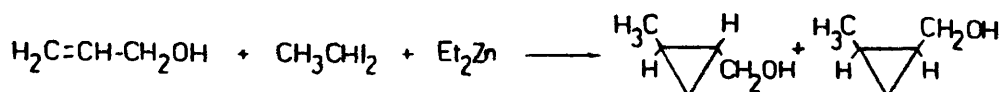
Se ha comprobado que los factores que más influye en la reacción son, los sustituyentes donadores de electrones unidos al carbono olefínico, que aumentan el rendimiento y la velocidad, y los disolventes polares que lo disminuyen al coordinarse con el intermedio de la reacción e impedir la formación del derivado ciclopropánico.

En 1.969, Nishimura y Kawabata (164), extendieron la reacción anterior para la obtención de metilciclopropanos mediante la reacción de olefinas con 1,1-diyodoetano y dietilzinc. Esta síntesis es también estereoespecífica, y al igual que en la reacción con yoduro de metileno y dietilzinc, los sustituyentes

donadores de electrones aumentan el rendimiento y la velocidad de la reacción.



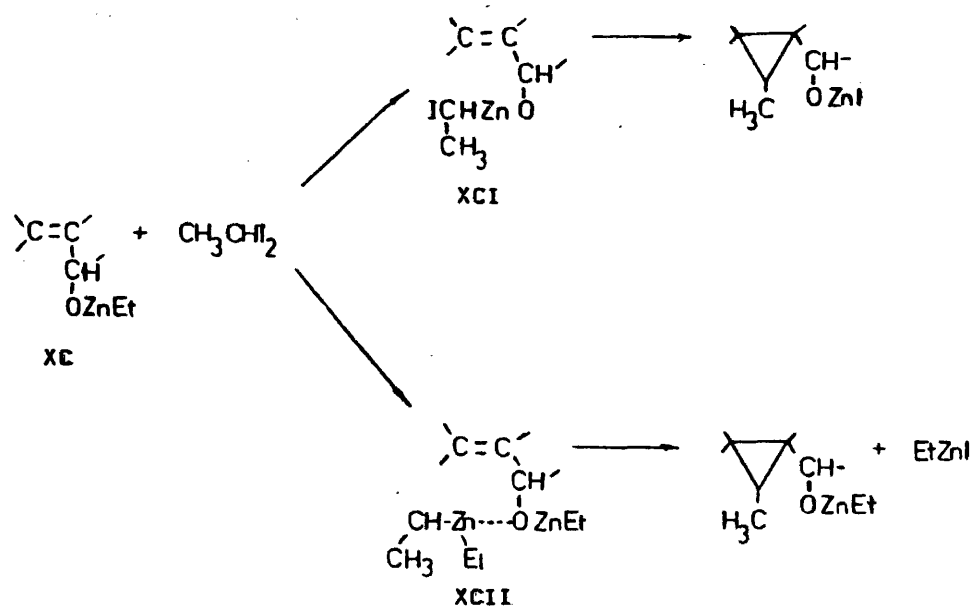
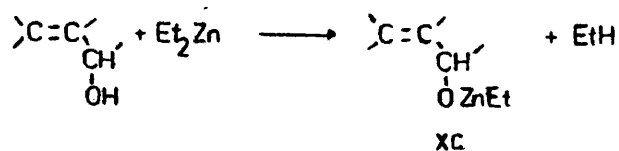
La observación experimental, ha demostrado que la reacción con dietilzinc favorece preferentemente la formación del isómero sin, como en el caso de los éteres insaturados. Pero en el caso de los alcoholes insaturados la relación anterior se invierte. Esto indica, que el grupo metilo introducido a partir del 1,1-diyodoetano favorece la posición trans, respecto al grupo hidroxilo.



En el año 1.977 Kawabata y col. (165) estudiaron, los aspectos estereoquímicos de la reacción concluyendo que la reacción es estereoespecífica y cuando no existen grupos hidroxilos en la olefina, a partir de una cis o trans, se obtiene el derivado ciclopropánico, cis y trans respectivamente, con respecto a los sustituyentes de la original. A partir de olefinas con grupos hidroxilo, se obtiene el isómero exo o trans, en una mayor proporción que el correspondiente endo o cis.

El mecanismo propuesto para explicar el curso estérico de la reacción sugiere un primer paso en el que el dietilzinc se

coordina con el grupo hidroxilo de la olefina. Este producto intermedio (XC), dará lugar a otros dos intermedios diferentes según las condiciones de reacción. En el primer caso, la transferencia del etilideno es intramolecular y ocurriría a través de (XCI); en el segundo la transferencia será estereoespecífica y -quasi intramolecular, vía (XCII).

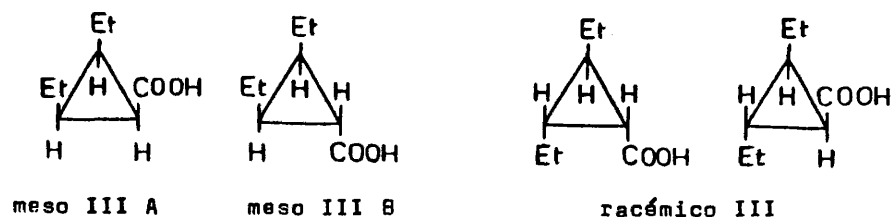


Los dos intermedios XCI y XCII, conducirían a una configuración idéntica, entre el anillo ciclopropánico y el grupo -hidroxilo. Por lo tanto el isómero obtenido cis o trans respecto al grupo hidroxilo, es independiente de las condiciones de reacción.

Se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica para estudiar la reacción de obtención de etilciclopropanderivados mediante la reacción anteriormente expuesta, no encontrándose ningún antecedente bibliográfico.

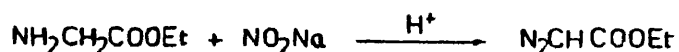
Todos los ácidos objeto de este estudio presentan varios estereoisómeros. Para obviar dificultades se pensó realizar una síntesis no selectiva de los mismos y efectuar las correspondientes pruebas biológicas. De los compuestos que resultaran activos realizar las síntesis selectivas, o bien separar los estereoisómeros, lo que permitiría esclarecer cual o cuales de todos los isómeros posibles presentan mayor actividad biológica. De esta manera puede establecerse cual es la relación entre la estereoisomería y la actividad biológica.

Así del ácido 2,3-dietilciclopropanocarboxílico (III) - existen cuatro estereoisómeros posibles:



El método de síntesis que se ha seguido fue la reacción de ciclopropanación descrita por Walbrick (166), que hace reaccionar la olefina con diazoacetato de etilo y sulfato de cobre. El catalizador fue sustituido por cobre en polvo a la vista de los mejores rendimientos. La hidrólisis posterior de los ésteres ciclopropánicos suministra los ácidos correspondientes.

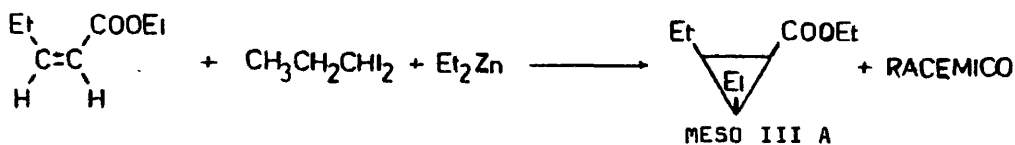
El diazoacetato de etilo se sintetizó a partir del 2-aminoacetato de etilo con nitrito sódico y ácido sulfúrico en presencia de acetato sódico (157).



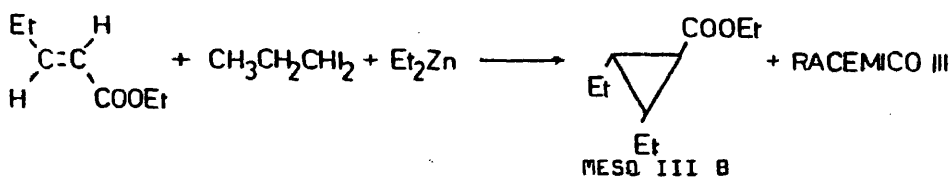
En primer lugar se partió de una olefina que nos permitiera obtener el ácido racémico. Se utilizó el trans-3-hexeno. La reacción de ciclopropanación en presencia de cobre condujo a la mezcla de los ésteres. La cromatografía gaseosa analítica (CGL) del producto de la reacción, utilizando una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W 60-80, 2m, 1/8", a 120°, reveló la existencia de fumarato de dietilo, que se separó de los ésteres ciclopropánicos por tratamiento con una disolución de permanganato potásico al 1%. Los ésteres ciclopropánicos así obtenidos se hidrolizaron en medio básico obteniendo la mezcla de los dos ácidos isómeros.

Para determinar que estereoisómero, de los cuatro posibles es el más activo, así como al objeto de optimizar el método sintético utilizado hasta el momento, se ha intentado la síntesis de los ácidos 2,3-dietilciclopropanocarboxílico utilizando un método estereoespecífico. Según se vió en la introduc-

ción bibliográfica, Nishimura (164) sintetizó metilciclopropanos mediante la reacción de una olefina con 1,1-diyodoetano - en presencia de dietilzinc. Partiendo del cis-2-pentenoato de etilo y 1,1-diyodopropano en presencia de dietilzinc se obtendrían los estereocisómeros meso A y racémico.

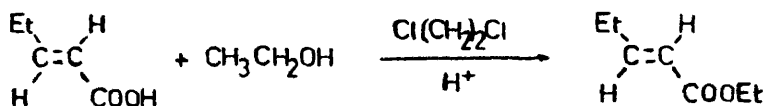


Mientras que si se partiera del trans-2-pentenoato de etilo obtendríamos en las mismas condiciones el meso B más el racémico:



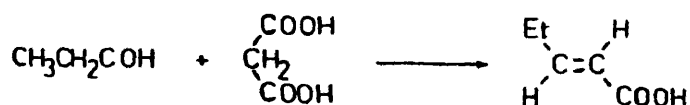
En cualquiera de los dos casos anteriores, la hidrólisis posterior suministraría los ácidos correspondientes.

La síntesis del trans-2-pentenoato de etilo se realizó mediante la reacción de esterificación del ácido trans-2-pentenoico, siguiendo el método descrito por Clinton y Laskowski (168) en 1.948.

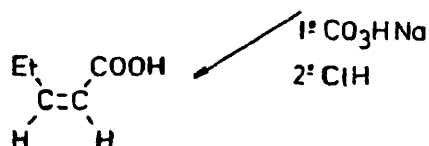
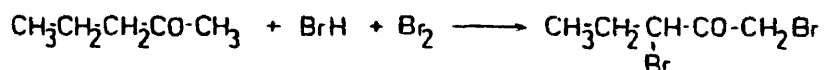


El ácido trans-2-pentenoico se sintetizó por el método descrito por Wu (169) en 1.962, haciendo reaccionar propanal

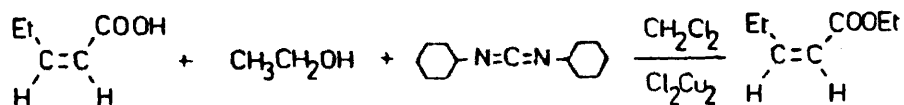
dehído con ácido malónico, en presencia de una mezcla de piridina y piperidina, según el esquema:



En la síntesis del ácido cis-2-pentenoico se siguió el método descrito por Rappe y Adestrom (170), que parte de la 1,3-dibromopentan-2-ona, sintetizada según:

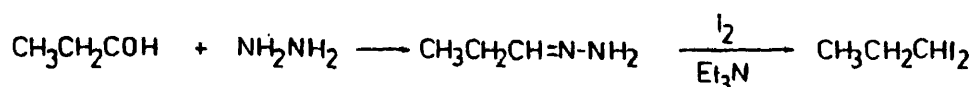


La síntesis del cis-2-pentenoato de etilo se llevó a cabo por el método de Brossi y Baumamm en 1.967 (171), a partir del ácido 2-pentenoico empleando diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro cuproso y etanol, ya que en un ensayo previo con 4-dimetilaminopiridina (171) no se obtuvieron buenos resultados.

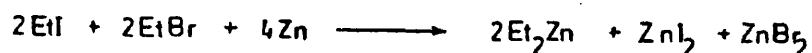


El 1,1-diyodopropano se sintetizó por oxidación de -

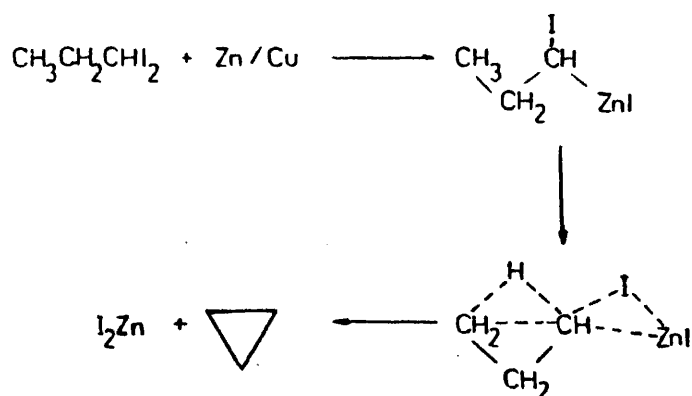
la hidrazona del propanalدهido previamente preparada, con yodo en presencia de una base siguiendo el método descrito por Pross y Sternell en 1.970 (172).



El dietilzinc se obtuvo al hacer reaccionar una mezcla de bromuro e ioduro de etilo con una aleación Zn-Cu al 5% en cobre (173).

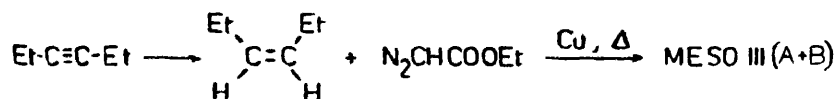


En nuestro caso, se ha modificado el método de Nishimura (164) para estudiar la reacción entre carboxiolefinas y 1,1-diyodopropano no descrito en la bibliografía. Se han realizado experimentos para ver la influencia en la reacción, cuando se aumenta por separado la concentración del derivado diyodado o del dietilzinc, cuando se varía la velocidad de adición del derivado diyodado, cuando se aumenta el tiempo de reacción, no obteniéndose en ningún caso el derivado ciclopropánico deseado y si la olefina de partida. Posiblemente la reacción con un gem diyodoalcano de más de dos átomos de carbono con dietilzinc tenga el inconveniente de producir una reacción entre éste y el dietilzinc, análoga a la que ocurre entre el gem diyodoalcano y el par zinc-cobre (174), con lo cual se recuperaría la olefina inalterada.

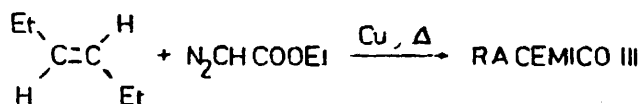


Para subsanar este inconveniente se pensó realizar la reacción de Walbrick (166) con *cis*-3-hexeno, obtenido mediante hidrogenación catalítica de 3-hexino con Pd/Quinoleína (175).

La reacción de esta olefina con diazoacetato de etilo, y cobre en polvo según las condiciones ya descritas, rinde la mezcla de los ésteres *meso* III (A+B).



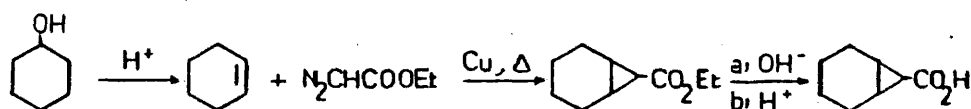
Por otra parte la reacción de *trans*-3-hexeno con diazoacetato de etilo y cobre, como ya se indicó, rinde el éster *racémico* III, cuya hidrólisis conduciría al ácido *racémico*.



Para saber si los isómeros que forman el *racémico* tie-

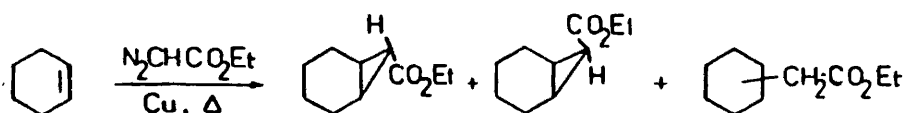
nen igual actividad o no, se procedió a su separación. Esta se realizó mediante el tratamiento del ácido racémico con quinina (166), siguiendo la técnica de recristalizaciones fraccionada. La acidulación posterior suministró los ácidos (+) y (-) por se parado.

La síntesis del ácido norcaránico, biciclo (4.1.0.) - heptano-7-carboxílico, se realizó por ciclación del ciclohexeno con diazoacetato de etilo a la temperatura de ebullición de la olefina y en presencia de cobre en polvo como catalizador. Se obtuvo así el biciclo-(4.1.0.)heptano-7-carboxilato de etilo - cuya saponificación y acidulación posterior rindió el ácido.



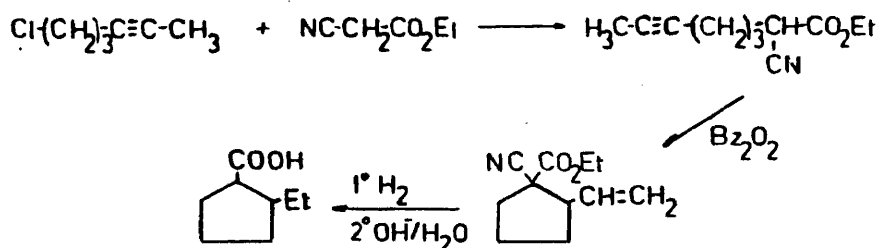
El ciclohexeno se obtuvo mediante la deshidratación - del ciclohexanol con ácido sulfúrico (177), y el diazoacetato - de etilo por el método ya indicado de La Forge (167). La reacción de ciclación se realizó por el mismo método empleado en la obtención del ácido 2,3-dietilciclopropancarboxílico (176), pero modificando la temperatura de calefacción a la de la ebullición de la olefina.

Según Moser (176), cuando esta reacción de ciclopropañación se realiza catalizando con cobre se forma, mayoritariamente, el isómero exo sobre el endo y sobre los productos de inserción.

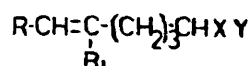


El ácido 2-etilciclopentancarboxílico, aparece descrito por primera vez en el año 1.909, en que Zelinsky (178) desarrolla un trabajo sobre su constante de disociación.

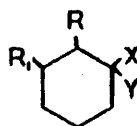
En 1.962, Julia y James (179) sintetizaron el ácido en una secuencia de reacciones, en la primera de las cuales el cianacetato de etilo se condensa con 1-cloro-4-hexino dando lugar a 2-ciano-6-octinoato de etilo, compuesto que se cicla por la acción del peróxido de benzoilo, originando el 2-vinil-1-cianociclopentancarboxilato de etilo con un 65% de rendimiento. La hidrogenación y saponificación de este compuesto origina el ácido 2-etilciclopentancarboxílico.



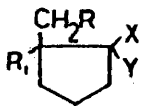
Posteriormente Julia (180) obtiene este ácido mediante una reacción de ciclación también con peróxido de benzoilo a partir de:



observando que solo se producía la reacción de ciclación si los sustituyentes R y R₁ eran hidrógeno o metilo, en nuestro caso - particular R₁ sería hidrógeno y R metilo. La reacción de ciclación conduce en la mayoría de los casos a una mezcla de ciclohexanos y ciclopentanos del tipo (XCIII), (XCIV):



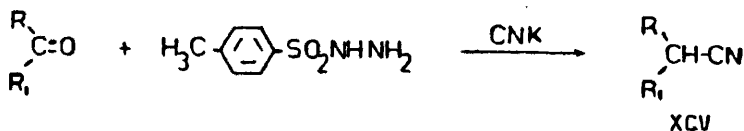
XCIII



XCIV

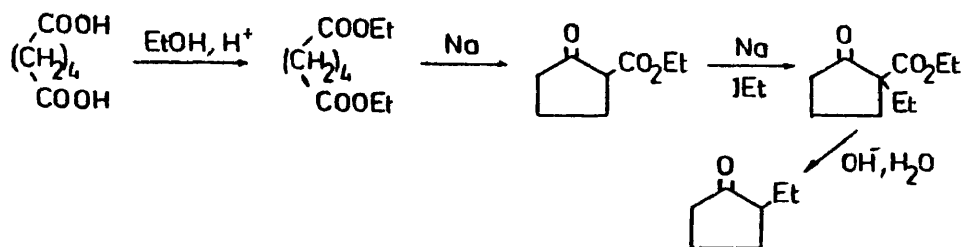
Obteniendo XCIV de forma mayoritaria si el sustituyente X es - carbetoxilo e Y hidrógeno.

Con objeto de mejorar los métodos de síntesis de los ácidos 3,4-dimetilciclopentancarboxílico y 2-etilciclopentancarboxílico, se pensó en una síntesis que partiera de las cetonas 3,4-dimetilciclopentanona y 2-etilciclopentanona respectivamente. La reacción de estas cetonas con p-toluensulfonilhidracina (181) - obtenida por tratamiento del cloruro de p-toluensulfonilo con hidrato de hidracina - y posteriormente con cianuro potásico en etanol daría (XCV) cuya hidrólisis nos proporcionaría el ácido.



Con el fin de poner a punto el método anterior, se tomó como ejemplo la 2-metilciclohexanona, comercial, obteniéndose el 2-metilciclohexancarbonitrilo con buenos resultados.

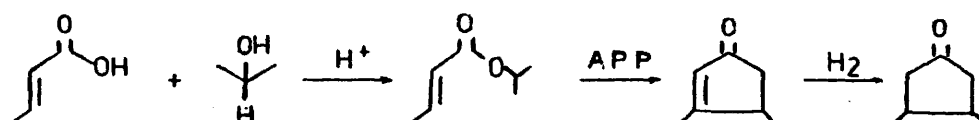
La 2-etilciclopentanona se preparó según la siguiente secuencia de reacciones:



En la que el primer eslabón es la esterificación acetoalcohólica del ácido adípico (182), seguida de una condensación de Dieckman (183) del adipato de dietilo con sodio y benceno, originando el 2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo. La reacción de este compuesto con sodio en tolueno seguida de alquilación con yoduro de etilo (184) rindió el 1-etil-2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo, cuya hidrólisis y descarboxilación permite obtener la 2-etilciclopentanona.

Por otra parte la 3,4-dimetilciclopentanona, se sintetizó a partir de crotonato de isopropilo, obtenido por esterificación del ácido crotonico y alcohol isopropílico en medio ácido. El éster insaturado se trató con ácido polifosfórico (APP)

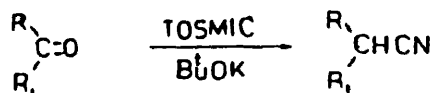
(185), a 100°C, rindiendo la 3,4-dimetilciclopent-2-en-ona cuya hidrogenación catalítica controlada, en presencia de Pd/C al 10% condujo a la cetona buscada.



La 2-etilciclopentanona y la 3,4-dimetilciclopentanona, se trataron con p-toluensulfonilhidracina en etanol, aislandose las p-toluensulfonilhidrazonas correspondientes. La CGL de la mezcla de reacción, mostró que la conversión en nitrilo era en los casos más favorables y después de quince días de calefacción de solo el 30%. Lo que resultó poco práctico desde el punto de vista sintético.

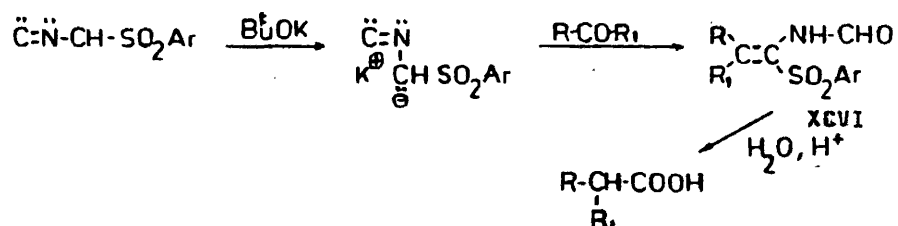
A la vista de estos resultados, se consideraron otros procedimientos para obtener nitrilos y ácidos a partir de cetonas descritos en la bibliografía:

- La reacción propuesta por Oldenzel y col. en 1.977 (186) para la obtención de nitrilos a partir de cetonas usando como reactivos tosilmetil isocianuro (TOSMIC) y terbutóxido potásico:



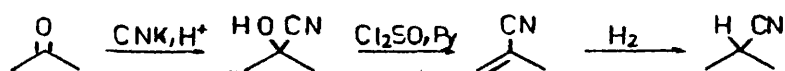
de cuya aplicación a ciclopentanonas no existen antecedentes.

- La reacción desarrollada por Schöllkopf (187), a partir de una cetona, tosilmetil isocianuro y terbutóxido potásico, obteniéndose ácido al tratar el 1-formilamino-1-tosilalqueno (XCVI) intermedio con ácido acético:



Esta reacción y la expuesta anteriormente transcurren vía XCVI, pero se diferencian en que en la segunda el intermedio se descompone por la acción del ácido acético y en la primera no. Por otra parte, esta reacción presenta la ventaja de obtener directamente el ácido, aunque tampoco se ha encontrado referencias en la bibliografía para el caso de ciclopentanonas.

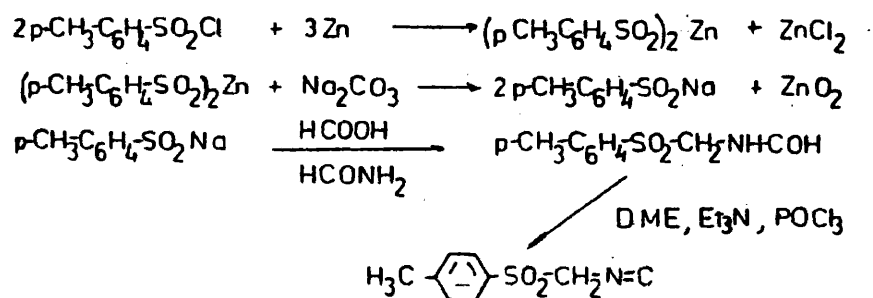
- La obtención de cianhidrinas, según el método clásico (188) tratando la cetona con cianuro potásico y ácido sulfúrico a 50°. La reacción de la cianhidrina con piridina y cloruro de tionilo (188), da lugar al nitrilo insaturado cuya hidrólisis (189) en medio básico e hidrogenación catalítica suministra el ácido buscado.



Se decidió investigar el método de Schöllkopf ya que

formalmente es análogo al primero y presenta la ventaja ya indicada de poder obtener el ácido con un paso menos de reacción.

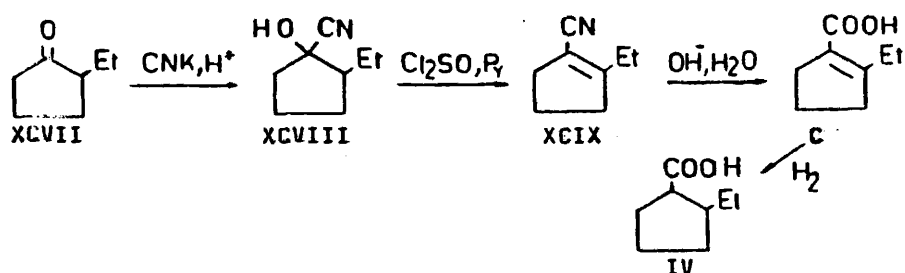
Así, se hizo reaccionar la 2-etilciclopentanona en cantidades equimoleculares con terbutóxido potásico (190) y tosilmetil isocianuro, utilizando como disolvente THF. El tosilmetil isocianuro se obtuvo (191) por tratamiento con oxiclórico de fósforo en dimetoxietano y trietilamina a -5°C de la N-(tosilmetil) formamida preparada a su vez (192) por tratamiento de p-toluensulfonato sódico con formamida y ácido fórmico a 90° durante dos horas. Al p-toluensulfonato sódico (193) se llega por tratamiento del cloruro de p-toluensulfonilo con zinc y posteriormente con carbonato sódico:



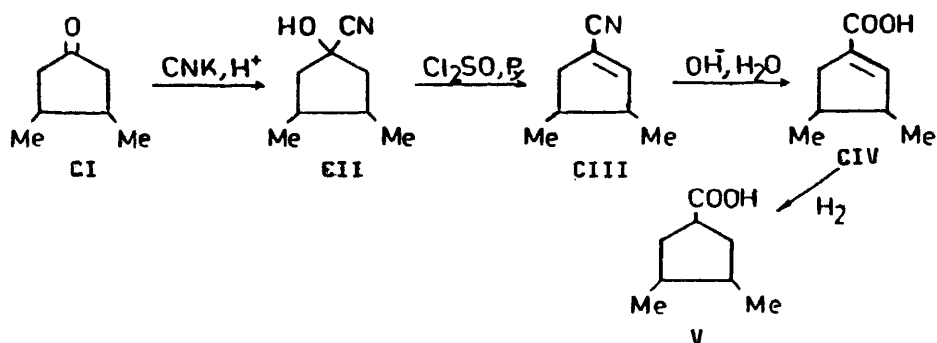
El método condujo a una mezcla de productos no observándose la presencia del ácido cicloalcanónico buscado. Por este motivo, la transformación del grupo cetónico en el nitrilo se realizó vía cianhidrina (188).

La 2-etilciclopentanona (XCVII), con ácido sulfúrico y cianuro potásico origina el 2-etil-1-hidroxiciclopentancarbo-

nitrilo (XCVIII), que se deshidrata a 2-etilciclopent-1-en-carbonitrilo (XCIX) en presencia de cloruro de tionilo y piridina. La hidrólisis del nitrilo insaturado con potasa acuosa conduce al ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico (C) cuya hidrogenación en presencia de Pd/C al 10% da lugar al ácido 2-etilciclopentancarboxílico (IV).

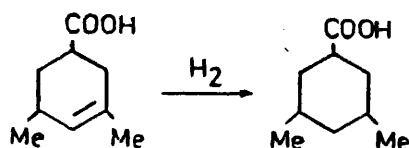


La misma secuencia de reacciones se repitió con la 3,4-dimetilciclopentanona (CI), originando sucesivamente, el 3,4-dimetil-1-hidroxyciclopentancarbonitrilo (CII), el 3,4-dimetilciclopent-1-en-carbonitrilo (CIII), el ácido 3,4-dimetilciclopent-1-en-carboxílico (CIV) y finalmente el ácido 3,4-dimetilciclopentancarboxílico (V).

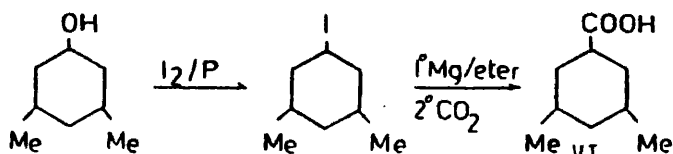


La síntesis del ácido 3,5-dimetilciclohexancarboxílico (VI), fue descrita por primera vez por Knoevenagel (194), - por carbonatación de magnesianos de haluros de 3,5-dimetilciclohexilo.

En 1.927, Braun (195) aisló los isómeros cis y trans de este ácido. El isómero cis fue obtenido en 1.950 (196) por - hidrogenación con óxido de platino del ácido cis,cis-3,5-dimetilciclohex-3-en-cis-1-carboxílico.

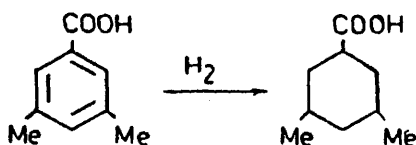


Para su síntesis hemos empleado el primer procedimiento de los descritos, utilizando como sustrato de partida la mezcla de isómeros del 3,5-dimetilciclohexanol, que es comercial; la obtención del 3,5-dimetil-1-yodociclohexano se realizó mediante la sustitución nucleófila con yodo y fósforo rojo (197), que por reacción con magnesio (198) y posterior carbonatación - dió lugar a la mezcla de estereoisómeros de (VI).



Alternativamente, se sintetizó el isómero cis por hidrogenación catalítica con platino Adams (200) del ácido 3,5-di

metilbenzoico.

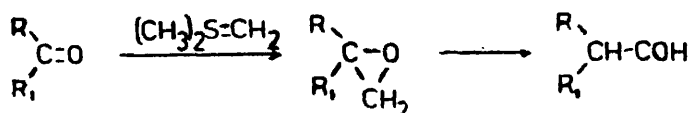


El ácido 2,2-diciclopropilacético (VIII), se intentó obtener, de forma análoga a como se obtuvieron los ácidos 2-etilciclopentancarboxílico y 3,4-dimetilciclopentancarboxílico, transformando la diciclopropilcetona, comercial, en el ácido correspondiente. Así se ensayaron las reacciones de esta cetona - con p-toluensulfonilhidracina en las mismas condiciones ya expuestas (180) obteniéndose la p-toluensulfonilhidrazona, pero - como ocurrió con las 2-etilciclopentanona y 3,4-dimetilciclopentanona, la hidrazona no se descompuso al tratarla con cianuro - potásico. Tampoco fue positiva la reacción de la diciclopropilcetona con ácido sulfúrico y cianuro potásico (187), ya que no se obtuvo la cianhidrina correspondiente sino la cetona de partida inalterada. Otro ensayo de obtención de cianhidrina vía - combinación bisulfítica de la cetona (201) tampoco dió resultado positivo.

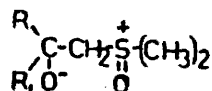
Por todo esto, se ha realizado la síntesis del ácido 2,2-diciclopropilacético por oxidación del 2,2-diciclopropilacetaldehído, obtenido por Gosei en 1.969 al tratar la diciclopropilcetona con metiluro de dimetilsulfonio (202).

En esta reacción se forma en primer lugar un epóxido

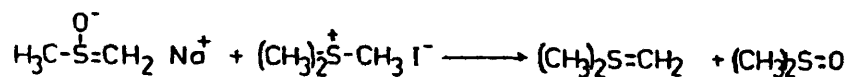
(203) que puede isomerizarse, dependiendo de los sustituyentes, al aldehido:



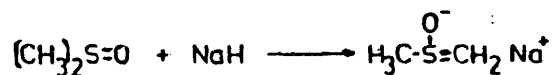
Según Corey (204) el intermedio probable en la reacción de formación del oxirano es:



El metiluro de dimetilsulfonio se sintetizó (204) tratando el dimetilsulfinilcarbanión con yoduro de trimetilsulfonio:



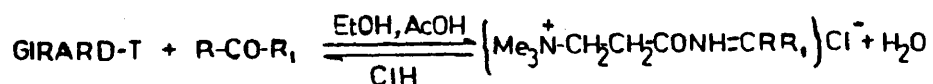
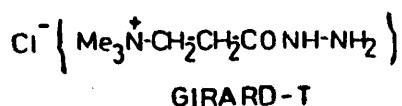
El dimetilsulfinilcarbanión, se obtuvo mediante el tratamiento de dimetilsulfóxido con hidruro sódico:



Por su parte el yoduro de trimetilsulfonio se sintetizó (205) por metilación del sulfuro de metilo que a su vez se obtuvo (206) tratando sulfuro sódico e yoduro de metilo a reflujo.

La reacción entre la dicitlopropilcetona y el metiluro de dimetilsulfonio se llevó a cabo según el procedimiento de

Corey (204) obteniéndose una mezcla de 2,2-diciclopropilacetaldehído y la cetona de partida. La CGL reveló la existencia de dos picos, uno del aldehído (60%) y el otro (40%) de la cetona. Dado que el punto de ebullición de ambos compuestos carbonílicos no permite su separación por destilación, se pensó tratar la mezcla de reacción con el reactivo Girard-T (207), con objeto de separar ambos compuestos carbonílicos, encontrándose que ninguno de los dos reaccionan con el reactivo.



En vista de estos resultados, se oxidó la mezcla de los dos compuestos carbonílicos con permanganato potásico (209) obteniéndose el ácido buscado.

Por último el ácido cicloheptancarboxílico (IX), es comercial.

100

IV. ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Dentro de la farmacología experimental se han propuesto diferentes modelos para la investigación de fármacos anticonvulsivantes. Aún así en la actualidad siguen teniendo vigencia las pruebas clásicas y, particularmente, dos de ellas; la acción frente a las convulsiones provocadas por electrochoques y la acción frente a las convulsiones provocadas por cardiazol. Su inclusión en la investigación básica de nuevos fármacos nos provee de un método sencillo y económico para predecir la actividad antiepiléptica en los nuevos productos de síntesis. Hay que destacar que los términos antiepiléptico y anticonvulsivante son prácticamente sinónimos ya que la importancia clínica y farmacológica de la epilepsia eclipsa a todos los demás estados convulsivos (210).

Las diferentes técnicas de utilización del cardiazol nos proveen de métodos para predecir la actividad potencial frente al pequeño mal o frente al gran mal (211), siendo aplicables a muy diversos animales de experimentación aunque normalmente se aplican a la rata o al ratón. Las técnicas propuestas por Swinyard y col. (212) y Soaje-Echaque (213), utilizan dosis elevadas de cardiazol, entre 60-130 mg/Kg, según que el animal de experimentación sea rata o ratón, y vías extravasculares, subcutánea o intramuscular. En estas condiciones el cardiazol -

produce crisis convulsivas que comienzan con sacudidas de la cabeza y tronco y se caracterizan por accesos clónicos en que el animal pierde la posición normal. Estas crisis convulsivas se producen una o varias veces pudiendose llegar a la muerte del animal. El criterio de actividad anticonvulsivante es la completa protección frente a las convulsiones, o lo que es lo mismo, un determinado fármaco se considerará activo cuando los animales previamente tratados con él no llegan nunca a perder su posición normal. Estos test tienen un valor predictivo para compuestos de utilidad potencial en el pequeño mal (211). Existen otras técnicas en las que el cardiazol se administra a dosis inferiores pero utilizando la vía intravenosa (214,212). En estos casos se produce una crisis convulsiva caracterizada por la extensión tónica de las patas posteriores. La abolición de estas convulsiones tónicas tiene valor predictivo para fármacos potencialmente útiles frente al gran mal.

La inyección intraperitoneal a ratones de 80 mg/Kg de cardiazol, produce crisis clónicas repetidas, y en una cantidad variable de los animales inyectados, convulsiones tónicas e incluso la muerte. Estas modificaciones en la intensidad de los efectos del cardiazol están relacionadas con la edad de los animales, siendo más sensibles los animales adultos que los jóvenes y muy poco sensibles los recién nacidos. Según Ferngren (215) estos resultados están relacionados con los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

El cardiazol actúa sobre las neuronas, acortando el periodo de repolarización del potencial de acción y reduciendo el periodo refractario de las estructuras nerviosas, actuando

practicamente sobre todo el sistema nervioso central. El cardiazol engendra descargas repetitivas en el hipocampo, que se generalizan a todo el sistema nervioso central, y que por las conexiones hipocampo-sistema límbico actúan sobre todos los órganos de inervación vegetativa (216,217,218).

El mecanismo de acción del cardiazol no es totalmente conocido pero, al igual que otros agentes convulsivantes como la microtoxina, está relacionado con el antagonismo del GABA.

El GABA es un neurotransmisor cuya función en el sistema nervioso central es la de modulador-inhibidor, produciendo un aumento de permeabilidad para los iones cloruro (219), con lo que se consigue que el interior de la neurona se haga más electronegativo, alejándose del umbral de descarga. Este aumento de permeabilidad es selectivamente bloqueado por el cardiazol (220) por lo que se le puede considerar un antagonista del GABA. Cabe pues esperar, que cualquier mecanismo que tienda a elevar los niveles de GABA tendría potencial utilidad como anti convulsivante. Así, dentro de los fármacos de acción antiepiléptica se encuentra un grupo cuya propiedad fundamental es elevar los niveles de GABA, ya sea favoreciendo su síntesis como sucede con los derivados de la vitamina B_6 , que favorecen la descarboxilación del ácido glutámico, o evitando su degradación, como sucede con el ácido dipropilacético que inactiva la GABA-transaminasa que por carboxilación seguida de desaminación convierte el GABA en ácido α -cetoglutárico.

El ácido dipropilacético antagoniza experimentalmente las convulsiones provocadas por el electrochoque y cardiazol (137,221), siendo ineficaz frente a las convulsiones inducidas

por estriquina y picrotoxina. Posiblemente por esta razón, unos autores relacionan la utilidad clínica del ácido dipropilacético con el incremento de los niveles de GABA (222), mientras que otros consideran que dichos efectos son debidos a que el ácido dipropilacético ejerce un papel regulador sobre intercambios iónicos alterados en la enfermedad epiléptica (223).

En el presente trabajo nos proponemos estudiar las propiedades anticonvulsivas de diversos homólogos del ácido dipropilacético en el test del cardiazol.

Para realizar los ensayos farmacológicos, se han utilizado ratones albinos I.C.R. Swiss, hembras entre 23 y 27 gramos de peso; no tomando pesos superiores para evitar en lo posible las variaciones de sensibilidad al cardiazol (215). Todos los productos ensayados se administraron a dosis de 50 ó 200 mg/Kg por vía intraperitoneal en un volumen de 0,25 ml/animal disueltos en hidróxido sódico y a un pH comprendido entre 7 y 7,5. Treinta minutos después de la administración de los productos los animales recibieron una inyección de cardiazol a la dosis de 80 mg/Kg en un volumen de 0,25 ml/animal disuelto en agua destilada por vía intraperitoneal. Se observaron las reacciones de los animales en los siguientes treinta minutos anotando el número de animales que al final de los mismos habían presentado las siguientes respuestas: convulsiones clónicas, convulsiones tónicas y/o muerte. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el test de χ^2 de pares.

Se realizaron cuatro bloques de experimentación, cuyos

resultados se expresan en tablas independientes: en el primero se ensayaron los ácidos: dipropilacético (DPA), 2,3-dietilciclopropancarboxílico racémico (\pm III), 2,3-dietilciclopropancarboxílico dextrógiro (+III) y 2,3-dietilciclopropancarboxílico levógiro (-III). En el segundo se ensayaron los ácidos: dipropilacético (DPA), 3,5-dimetilciclohexancarboxílico, mezcla de isómeros (VI), 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclopentancarboxílico (IV) y meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico (meso III). En el tercer bloque se ensayaron los ácidos: 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclopentancarboxílico (IV) y 3,4-dimetilciclopentancarboxílico (V). En el cuarto bloque se ensayaron los ácidos: norcaránico (VII) y cicloheptancarboxílico (IX).

Los resultados obtenidos para estos bloques de experimentos se encuentran reflejados en las tablas I, II, III y IV - respectivamente.

Como se observa en la tabla I, de los ácidos (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (\pm III), (-)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (-III) y (+)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (+III) tan solo el último fue capaz de disminuir significativamente la tasa de convulsiones clónicas mientras que tanto el (+)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (+III) como el (-)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (-III) disminuyeron la tasa de convulsiones tónicas. Los tres redujeron la tasa de muertes, al igual que el DPA. Según la bibliografía (137,222), el DPA debe disminuir la tasa de convulsiones clónicas y tónicas. En nuestros resultados se encuentra efectivamente una disminución de la tasa de convulsiones, tanto clónicas como tónicas, pero que no llega a ser significativa (los valores de χ^2 con control son 3,243 para convul-

siones clónicas y 1,558 para convulsiones tónicas). Esta falta de significación la atribuimos por una parte a la sensibilidad del lote utilizado y por otra al tamaño de la muestra. Como no se han encontrado diferencias significativas entre ninguno de los fármacos podemos presumir que tanto el ácido (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (\pm III), como el (+)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (+III) y el (-)-2,3-dietilciclopropancarboxílico (-III) presentan prácticamente la misma actividad anticonvulsivante.

En la tabla II se muestran los resultados concernientes a los ácidos 3,5-dimetilciclohexancarboxílico (VI), 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclopentancarboxílico (IV) y meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico (meso III) comparados con el DPA. En este caso y al ser el tamaño de la muestra mayor el DPA ha mostrado un patrón de respuesta que se ajusta a la bibliografía consultada, disminuyendo significativamente la tasa de convulsiones clónicas y tónicas. El ácido 2-etilciclopentancarboxílico (IV) no mostró ninguna actividad de interés y el 3,5-dimetilciclohexancarboxílico (VI) disminuyó significativamente la tasa de aparición de convulsiones clónicas pero de forma también significativamente menor que el DPA. Como por otra parte no fue capaz de disminuir de forma apreciable la tasa de convulsiones tónicas se concluye que su actividad es menor que la del DPA. Los ácidos 2,2-diciclopropilacético (VIII) y meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico (meso III) disminuyeron significativamente la tasa de convulsiones clónicas y tónicas de forma que no fue significativamente diferente del DPA por lo que se puede concluir que su actividad frente al cardiazol es del orden de la presentada por el DPA.

En la tabla III se muestran los resultados obtenidos con los ácidos 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclopen-tancarboxílico (IV) y 3,4-dimetilciclo-pentancarboxílico (V) - realizados a 50mg/Kg. En este caso, se observa que a esta dosis los ácidos empleados no modificaron significativamente la acción del cardiazol. Como ya se vió el ácido 2,2-diciclopropilacético (VIII) tiene una actividad anticonvulsivante menor que la del DPA. Para comprobar si el ácido 3,4-dimetilciclo-pentancarboxílico (V) exhibía una respuesta análoga a aquél, se - realizó una experiencia frente al electrochoque de los ácidos 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclo-pentancarboxílico (IV) y 3,4-dimetilciclo-pentancarboxílico (V). Para ello se administraron los productos en volumen constante de 0,25 ml/animal y a los treinta minutos se les hizo pasar por dos series - de electrochoque en las condiciones que refleja la tabla V. El número de animales que presentaron convulsiones clónicas, convulsiones tónicas y/o muerte se recoge en la tabla VI. Este ex-perimento se ha realizado para una muestra muy pequeña, aún - así, se puede concluir que tanto el ácido 3,4-dimetilciclo-pentancarboxílico (V) como el ácido 2-etilciclo-pentancarboxílico (IV) son inactivos.

En la tabla IV se muestran los resultados para los - ácidos norcaránico (VII) y cicloheptancarboxílico (IX). De - ella se deduce que en las condiciones ensayadas el ácido norca-ránico (VII) presentó una actividad anticonvulsivante signifi-cativa frente a las convulsiones tónicas provocadas por el car-diazol, mientras que el ácido cicloheptancarboxílico resultó - ser totalmente inactivo.



TABLA I

Test de Cardiazol 80 mg/Kg i.p. (ratón)

Tratamiento	n	Número de animales que presentaron		
		Conv. Clónicas	Conv. Tónicas	Muerte
Control	20	20	5	7
DPA 200 mg/Kg	20	17	2	1*
±III 200 mg/Kg	20	17	2	1*
-III 200 mg/Kg	13	12	0*	0*
+III 200 mg/Kg	14	11*	0*	0*

Test de χ^2 : Significación estadística con control: * $P < 0,05$
 Significación estadística con DPA: ninguno de -
 los productos ensayados mostró diferencias esta-
 disticamente significativas.

TABLA II

Test de Cardiazol 80 mg/Kg i.p. (ratón)

Tratamiento	n	Número de animales que presentaron		
		Conv. Clónicas	Conv. Tónicas	Muerte
Control	40	38	9	8
DPA 200 mg/Kg	40	22**	1	1*
VI 200 mg/Kg	29	23*⊕	4	3
VIII 200 mg/Kg	19	13**	0*	1
IV 200 mg/Kg	20	17⊕	2	3
mesoIII 200mg/Kg	15	9**	0*	0

Test de χ^2 : Significación estadística con control: * $P < 0,05$;
 ** $P < 0,01$.
 Significación estadística con DPA: ⊕ $P < 0,05$.

TABLA III

Test de Cardiazol 80 mg/Kg i.p. (ratón)

Tratamiento	n	Número de animales que presentaron	
		Convulsiones	Muerte
Control	10	10	1
VIII 50 mg/Kg	10	10	1
IV 50 mg/Kg	10	10	3
V 50 mg/Kg	10	10	1

Realizado el test de χ^2 de pares, ninguno de los tratamientos utilizados, modificó significativamente la acción del cardiazol.

TABLA IV

Test de cardiazol 80 mg/Kg i.p. (ratón)

Tratamiento	n	Número de animales que presentaron		
		Conv. Clónicas	Conv. Tónicas	Muerte
Control	10	9	6	4
VII 50 mg/Kg	10	10	1*	1
IX 50 mg/Kg	10	9	6	4

Test de χ^2 : Significación estadística con control: *P < 0,05.

TABLA V

Test de electrochoque

	Nº. p.p.s.	duración de cada pulso	Tensión	Duración
1ª exp.	80 pps	2 ms	30 V	0,15
2ª exp.	100 pps	3 ms	80 V	0,35

TABLA VI

Test de electrochoque

Tratamiento	Número de animales que presentaron		
	Conv. Clónicas	Conv. Tónicas	Muerte
Control	10/5	10/9	10/3
VIII 50 mg/Kg	10/5	10/6	10/4
IV 50 mg/Kg	10/5	7/6	10/5
V 50 mg/Kg	10/5	8/8	10/4

Realizado el test de χ^2 de pares, ninguno de los tratamientos utilizados antagonizó el efecto del electrochoque.

En resumen el ácido dipropilacético es un anticonvulsivante activo frente a las convulsiones inducidas por cardiazol. Se han ensayado comparativamente con el ácido dipropilacético los ácidos (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (±III), - (+)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (+III), (-)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (-III), 3,5-dimetilciclohexancarboxílico (VI), 2,2-diciclopropilacético (VIII), 2-etilciclopentancarboxílico (IV) y los meso-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (meso III) frente a las convulsiones cardiazólicas. Los resultados obtenidos indican que los ácidos meso-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (meso III) y 2,2-diciclopropilacético (VIII) muestran análoga propiedad que el DPA frente al cardiazol. Los ácidos - (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (±III), (+)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (+III) y (-)-2,3-dietilciclopropanocarboxílico (-III) muestran análogas propiedades entre ellos que parecen ser del orden de la presentada por el DPA. Así mismo los ácidos 2-etilciclopentancarboxílico (IV) y 3,4-dimetilciclopentancarboxílico (V) no presentan ninguna actividad de interés, mientras que los realizados con los ácidos norcaránico (VII) y cicloheptancarboxílico (IX) muestran como el primero tiene una actividad anticonvulsivante significativa, aunque posiblemente inferior al ácido dipropilacético.

11.

V. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no se han corregido. Los espectros IR se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257. Los espectros de RMN se han realizado con un espectrómetro Varian T-60A (60 MHz). Los espectros de masas se han registrado en un Varian Mat 711. La cromatografía gaseosa analítica se realizó en un Hewlett-Packard 5750 equipado con detector de ionización de llama y empleando nitrógeno como gas portador.

V.1. SINTESIS DEL ACIDO 2,3-DIETILCICLOPROPANCARBOXILICO (MEZCLA DE ISOMEROS).

V.1.1. Síntesis del ácido trans-2-pentanoico.

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, equipados con tubos de cloruro cálcico, se ponen 20 g (0,3 moles) de propionaldehído y se le agrega con agitación 31,23 g (0,3 moles) de ácido malónico, 1 ml de piperidina y 50 ml de piridina anhidra. Se deja agitando durante 36 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales, el producto de reacción se vierte sobre 65 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de hielo picado. Se extrae con éter y los extractos estereos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío se destila el aceite residual, p.e. = 105°C/20 mm (99°C/10 mm (169)). Rendimiento: 20 g (66%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W,

60-80, 2m, 1/8", t = 150°C

Espectro IR: ν = 3500-2500 (OH); 1690 (C=O); 1650 (C=C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,0 (t, 3H₅, CH₃); 2,2 (m, 2H₄, CH₂); 5,7 (t, 1H₂, CH); 6,9 (m, 1H₃, CH); 11,7 (s, 1H₁, COOH) ppm.

V.1.2. Síntesis del trans-2-pentenoato de etilo

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, se ponen 46,6 g (0,36 moles) de ácido trans-2-pentenoico, 15,9 ml de etanol absoluto, 21,8 ml de 1,2-dicloroetano anhidro y 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta a reflujo con agitación, durante 15 horas al cabo de las cuales se lava el producto de reacción, sucesivamente, con una solución de bicarbonato sódico al 10% y agua, después la solución de 1,2-dicloroetano se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, se destila el aceite residual, p.e. = 48°C/11 mm (157°C/745 mm - (168)). Rendimiento: 30 g (60%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 150°C.

Espectro IR: ν = 1720 (C=O); 1650 (C=C); 1180 (C-O) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,1 (m, 6H, 2CH₃); 2,2 (m, 2H₄, CH₂); 4,1 (c, 2H, O-CH₂); 5,7 (d, 1H₂, CH); 6,9 (m, 1H₃, CH) ppm.

V.1.3. Síntesis de 1,3-dibromo-2-pentanona

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se ponen 31,5 g (0,3 moles) de pentanona-2 y 36,5 ml de ácido bromhídrico, se enfría a 0°C con agua-hielo. Se agrega lentamente, por el embudo de adición, y con agitación 112 g (0,7 moles) de bromo. Se lava la mezcla de reacción con 75 ml de agua. La fase orgánica se destila inmediatamente, p.e. = 95°C/15 mm - (91°C/13 mm (170)). Rendimiento: 35,5 g (50%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por-CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: $\nu = 1755(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,0(\text{t}, 3\text{H}_5, \text{CH}_3)$; $2,0(\text{m}, 2\text{H}_4, -\text{CH}_2)$; $4,2(\text{d}, 2\text{H}_1, \text{CH}_2)$; $4,6(\text{t}, 1\text{H}_3, \text{CH})$ ppm.

V.1.4. Síntesis del ácido cis-2-pentenoico

En un matraz de dos bocas de 1 l de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se ponen 12,1 g (0,05 moles) de 1,3-dibromo-2-pentanona, 33,6 g (0,04 moles) de bicarbonato sódico y 500 ml de agua. La mezcla de reacción se agita hasta valor constante en la valoración con ácido clorhídrico 0,5 N, utilizando naranja de metilo como indicador, se extrae con éter y los extractos etereos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se destila el aceite residual, p.e. = 39-41°C/0,4 mm (40°C/0,4 -

mm (170)). Rendimiento: 4 g (80%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, - 60-80, 2m, 1/8", t = 80°C.

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1690(C=O); 1640(C=C) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CO): δ = 1,1(t, 3H₅, CH₃); 2,6(c, 2H₄, - CH₂); 5,6(m, 1H₃, CH); 6,1(m, 1H₂, CH); 8,7(s, 1H₁, COOH) ppm.

V.1.5. Síntesis de cis-2-pentenoato de etilo

Método A

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 2,28 g (20 mmoles) de ácido cis-2-pentenoico en 20 ml de diclorometano anhidro, 1,20 mg de 4-dimetilaminopiridina y 60 ml de etanol absoluto; se enfría a 0°C y se añaden a la mezcla 4,12 g (18 moles) de dicitclohexilcarbodiimida. Se mantiene agitando a 0°C durante 5 minutos y después a -20°C durante 3 horas.

La dicitclohexilurea que precipita se filtra y al filtrado se le añade diclorometano, si aparece precipitado se vuelve a filtrar. Después la solución se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N y con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. Obteniéndose trazas de cis-2-pentenoato de etilo.

METODO B

En un matraz de 100 ml de capacidad, se ponen 11,7 g - (52 mles) de dicitclohexilcarbodiimida, 3,6 g de etanol absoluto y 0,05 g de cloruro cuproso, se deja reposar durante cinco días perfectamente tapado, al cabo de las cuales se añaden 50 ml de diclorometano. Esta mezcla se agrega lentamente sobre una disolución de 5 g (43,8 mmoles) de ácido cis-2-pentenoico en 50 ml de diclorometano, se agita durante cuatro horas. Se filtra para eliminar la dicitclohexilurea, que haya precipitado junto con el catalizador. El filtrado que todavía presenta cantidades de dicitclohexilurea, se disuelve en la menor cantidad posible de benceno y se cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y benceno como eluyente. El producto obtenido se destila a presión reducida, p.e. = 130°C/0,5 mm, obteniéndose 3 g (46%) de cis-2-pentenoato de etilo.

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1710 (C=O); 1650 (C=C); 1185 (C-O) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,3 (m, 6H, 2 CH_3); 1,8 (m, 2 H_4 , - CH_2); 4,2 (c, 2H, O- CH_2); 5,8 (d, 1 H_2 , CH); 6,3 (m, 1 H_3 , CH) ppm

V.1.6. Síntesis de 1,1-diyodopropano

V.1.6.1. Síntesis de la hidrazona del propanaldehído

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, pro-

visto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico, se ponen 20 g de hidrazina al 80% en 20 ml de etanol. Por el embudo de adición se agrega lentamente una disolución de 10 g (0,17 moles) de propanaldehído en 20 ml de etanol manteniendo una fuerte agitación. Al terminar la adición se destila la mezcla de reacción para eliminar el etanol. La hidrazona del propanaldehído destila a 75°C/250 mm de presión obteniéndose 12 g (97%).

V.1.6.2. Tratamiento de la hidrazona del propanaldehído con yodo y trietilamina.

En un matraz de tres bocas de 1 l de capacidad provisto de un motor de agitación mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, equipados con tubos de cloruro cálcico, se ponen 10 g (0,14 moles) de la hidrazona obtenida en el paso anterior, en 30 ml de éter y 70 ml de trietilamina, a la que se agrega poco a poco y a temperatura ambiente una disolución saturada de yodo en éter hasta que cese el desprendimiento de nitrógeno y persiste el color del yodo.

La mezcla se diluye con 200 ml de éter y se lava, sucesivamente, con una disolución al 5% de tiosulfato sódico, de ácido clorhídrico 3 N y carbonato sódico al 5%. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, una vez eliminado el disolvente a vacío se destila el aceite residual, p.e. = 78-80°C/10 mm (92-95°C/30 mm(172)). Rendimiento: 20g (48%).

Espectro IR: $\nu = 800$ (C-I) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,0$ (t, $3\text{H}_3, \text{CH}_3$); $2,36$ (c, 2H_2 ,

CH₂); 5,0(t,1H₁,CH)ppm.

V.1.7. Síntesis de dietilzinc

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, embudo de adición y - atmósfera de nitrógeno, se introducen 130 g de una aleación - zinc-cobre, al 5% en cobre. Lentamente se van adicionando 78 g (0,5 moles) de yoduro de etilo y 54,4 g (0,5 moles) de bromuro de etilo. Se pone en marcha el agitador y se calienta a reflujo para iniciar la reacción. Una vez iniciada, se desconecta - la calefacción y se agita durante media hora. Después de enfriar el matraz, se destila en corriente de nitrógeno. Se obtienen 50 g (81%) p.e. = 110°C/750 mm (115-120°C/760 mm (173)).

V.1.8. Reacción de los esteres etílicos α,β -insaturados con 1,1-diyodopropano y dietilzinc

Método general

En un matraz de tres bocas de 100 ml de capacidad, - provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, embudo de adición, tapón de goma y atmósfera de nitrógeno. Se introducen, sucesivamente, con una jeringa el éster α,β -insaturado disuelto en 20 ml de tolueno anhidro, el dietilzinc disuelto en 30,5 ml de tolueno, a la mezcla se le agrega lentamente y con - agitación el 1,1-diyodopropano. Se agita la mezcla durante 48 - horas en atmósfera de nitrógeno, al cabo de las cuales aparece

un precipitado blanco pulverulento y se agrega ácido clorhídrico diluido y a continuación la fase orgánica se lava, sucesivamente, con una disolución diluida de bicarbonato sódico y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, se elimina el disolvente y se destila. En todos los ensayos realizados, variando las condiciones, se obtiene un producto cuyo IR coincide con el de la olefina de partida, la CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 160°C de la masa de reacción, revela la existencia del producto de partida y pequeños picos de descomposición.

V.2. SINTESIS DE LOS ACIDOS (\pm)-2,3-DIETILCICLOPROPANOCARBOXILICO

V.2.1. Síntesis de diazoacetato de etilo

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se ponen 56,0 g de 2-aminoacetato de etilo y 0,28 g de acetato sódico en 58,7 ml de agua, con el matraz enfriado exteriormente con hielo y con agitación constante se va adicionando una solución fría de 42,0 g de nitrito sódico en 58,7 ml de agua, seguido de 33,3 ml de éter. La temperatura debe permanecer a 20°C, después se agrega lentamente 6,67 ml de ácido sulfúrico diluido. Se agita la mezcla durante 20 minutos.

La masa de reacción se pasa a un embudo de decantación y se separan las fases, la fase acuosa se retorna al ma-

traz de reacción y la esterea se lava con una disolución de carbonato sódico al 10%.

La fase acuosa se somete, otra vez, al mismo ciclo de reacción, adicionando esta vez 26,67 ml de éter y 6,67 ml de ácido sulfúrico diluido. Un tercero o cuarto ciclo de reacción puede ser aconsejable si el matraz presenta coloración amarilla.

La fase esterea se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío, controlando la temperatura debido al peligro de explosión del diazoacetato de etilo, del que se obtienen 39,0 g (85%).

V.2.2. Síntesis de (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxilato de etilo

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con tubos de cloruro cálcico, se ponen 40 g (0,8 moles) de trans-3-hexeno y 3,05 g de cobre en polvo, la mezcla de reacción se agita y calienta hasta alcanzar el reflujo de la olefina. Lentamente, una gota cada diez segundos, se agregan 39,0 g (0,4 moles) de diazoacetato de etilo. Cuando la adición se ha terminado se mantiene a reflujo durante dos horas, al cabo de las cuales se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

La masa de reacción se extrae con éter, que se elimina a vacío y se destila el aceite residual, p.e. = 77-85°C/7 mm (63-80°C/10 mm(166)).

Cromatografía: La CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 120°C, reveló - la existencia de cuatro picos, uno de ellos con igual tiempo de retención que el fumarato de dietilo.

Espectro IR: ν = 1720(C=O); 1200(C-O-C) cm^{-1} .

V.2.3. Purificación y aislamiento de los (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxilato de etilo.

En un matraz de 250 ml de capacidad, se ponen 18,6 g de (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxilato de etilo obtenido en el paso anterior, disueltos en 100 ml de éter y se tratan con una disolución de permanganato potásico al 1% (para eliminar el producto olefínico) hasta que no se produzca decoloración. Los extractos estereos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se destila el aceite residual, p.e. = 70°C/10 mm (74°C/13 mm(166)). Rendimiento: 9,3g (50%)

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 120°C.

Espectro IR: ν = 1720(C=O); 1200(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CO): δ = 0,8-1,4(m, 16H, restantes); -4,1(c, 2H, O-CH₂) ppm.

V.2.4. Hidrólisis de (±)-2,3-dietilciclopropanocarboxilato de etilo.

En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de refri

gerante de reflujo se ponen 4 g (0,02 moles) de (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo, 1,57 g (0,04 moles) de hidróxido sódico, 2,2 ml de agua y 17,8 ml de metanol, se calienta a reflujo durante 8 horas, al cabo de las cuales se deja enfriar y se elimina el metanol a vacío. Al residuo se le añade 100 ml de agua y se acidifica hasta pH = 2 con ácido sulfúrico diluido, se extrae con éter y los extractos estereos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se destila el aceite residual, p.e. = 80°C/0,4 mm - (81°C/0,4 mm(166)). Rendimiento: 2,6 g (90%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 120°C.

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1690(C=O) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 0,7-1,6(m,13H,restantes); - 11,5(s,1H,COOH)ppm.

V.2.5. Resolución del ácido (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y agitador magnético, se agrega una disolución de 2,5 g (7,7 milimoles) de quinina en 25 ml de etanol del 95% y 2,0 g (14,0 milimoles) de ácido (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico. La solución, se calienta a reflujo durante 10 minutos, al cabo de los cuales, se diluye con 62,5 ml de etanol del 20%. Se deja enfriar lentamente y se guarda durante la noche en nevera, obteniéndose 4,0 g de diastereóme-

ro blanco que se recrystaliza varias veces de etanol del 60% - hasta que se obtiene 1 g de un sólido de punto de fusión constante de 129-130°C.

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y agitador magnético, se añaden 1,3 g del diasterómero, 5 ml de metanol y 10 ml de una disolución de hidróxido sódico al 4% en metanol y 10 ml de agua. Se calienta durante tres horas a 50°C, al cabo de las cuales, se deja enfriar y se elimina el disolvente por destilación a vacío, se deja enfriar a temperatura ambiente para eliminar el precipitado de quinina. El filtrado se lava varias veces con éter para eliminar las últimas trazas de quinina, se acidula a pH = 2 con ácido sulfúrico del 10%, se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío obteniéndose 0,5 g (25%) del ácido, $(\alpha)_D^{20} = -4,9$ (c 0,041, etanol 95%).

Los filtrados de las dos primeras recrystalizaciones en etanol al 60% se combinaron, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose 1,9 g de diasterómero que se hidrolizaron de forma análoga a la expuesta, obteniéndose 0,8 g (40%) del ácido $(\alpha)_D^{20} = 2,0$ (c 0,00098, etanol 95%).

El filtrado de la tercera recrystalización, se trató de forma análoga a la anterior obteniéndose 0,8 g de diasterómero, cuya hidrólisis rindió 0,5 g (25%) del ácido $(\alpha)_D^{20} = 4,6$ (c 0,0024, etanol 95%).

V.3. SINTESIS DE LOS ACIDOS MESO-2,3-DIETILCICLO- PROPANCARBOXILICOS

V.3.1. Síntesis de cis-3-hexeno

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se ponen 16,5 g (0,2 moles de 3-hexino disueltos en 50 ml de etanol del 95% y 1 g de Pd/quinoleina. A continuación, se hace pasar hidrógeno hasta que se adsorben 0,2 moles. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador, que se lava con etanol. Los extractos orgánicos se secan con carbonato potásico y se destilan. Se obtienen 13,20 g (80%) de cis-3-hexeno, p.e. = 67°C/741 mm (175).

V.3.2. Síntesis de los meso-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo.

Se siguió el mismo método empleado en la reacción para obtener los (±)-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo. No se han observado modificaciones ni en el rendimiento de la reacción, ni en los espectros IR y RMN obtenidos.

V.3.3. Purificación y aislamiento de los meso-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo.

Se realizó según el método ya expuesto para la obten-

ción del (+)-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo puro.

V.3.4. Hidrólisis de los meso-2,3-dietilciclopropancarboxilato de etilo.

Se realizó según el método ya expuesto, no se han encontrado diferencias en los rendimientos. Obteniéndose los ácidos meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico, p.e. = 84°C/0,6 mm.

V.4. SINTESIS DEL ACIDO NORCARANICO

V.4.1. Síntesis de ciclohexeno

En un matraz de 100 ml de capacidad, se introducen 40,0 g (0,4 moles) de ciclohexanol y 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado. El matraz se conecta a una cabeza Claisen con un refrigerante recto y un matraz colector rodeado de hielo. Se comienza a calentar con un baño de silicona. La destilación finaliza cuando en el matraz aparece un residuo amarillento y empieza a oler a anhídrido sulfuroso. El destilado, se satura con sal y el ciclohexeno se decanta de la capa acuosa. Se seca sobre cloruro cálcico anhidro y se fracciona varias veces. En todos los casos se recoge la fracción de p.e. = 80-82°C (83°C (177)). Rendimiento: 26 g (80%).

V.4.2. Síntesis de biciclo(4.1.0.)heptano-7-carboxi-

lato de etilo.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con tubos de cloruro cálcico, se colocan 20,0 g (0,24 moles) de ciclohexeno y 1,6 g de cobre en polvo. La mezcla de reacción, se agita y calienta hasta reflujo suave y entonces se agregan lentamente 23,5 g (0,24 moles) de diazoacetato de etilo. Cuando la adición ha terminado se mantiene a reflujo durante una hora, al cabo de las cuales se deja enfriar a temperatura ambiente.

La masa de reacción se extrae con éter, se seca y se elimina a vacío. El aceite residual, se destila a presión reducida, p.e. = 40°C/0,1 mm. Rendimiento: 20 g (50%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1710(C=O); 1200(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,3(m, 13H, restantes); 1,8(m, 1H, H-C- CO_2Et); 4,1(c, 2H, CH-C- COOEt) ppm.

V.4.3. Hidrólisis de biciclo(4.1.0.)heptano-7-carboxilato de etilo.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y agitador magnético, se colocan 4 g (0,02 moles) de biciclo(4.1.0.)heptano-7-carboxilato de etilo, 1,7 g -

(0,04 moles) de hidróxido sódico, 18 ml de metanol y 5 ml de agua destilada. Se calienta a reflujo durante 8 horas, al cabo de las cuales se deja enfriar y se elimina a vacío el metanol. Al residuo se le añade 100 ml de agua y se acidifica hasta pH = 2 con ácido sulfúrico diluido, se extrae con éter y los extractos estereos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se obtiene un sólido blanco, que se recrystaliza en agua, p.f. = 69°C (71°C (176)). Rendimiento: 2 g (60%).

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1690(C=O) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,2(m, 8H, CH_2); 1,4(m, 2H, $-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH}$); 1,8(d, 1H, $\text{HC}-\text{COOH}$); 11,8(s, 1H, COOH) ppm.

V.5. SINTESIS DE ACIDO 3,5-DIMETILCICLOHEXANOCARBOXILICO (MEZCLA DE ISOMEROS).

V.5.1. Síntesis de 3,5-dimetil-1-yodociclohexano.

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitador magnético y tubo de cloruro cálcico se ponen 42,5 g (0,3 moles) de los 3,5-dimetilciclohexanol isómeros, 4,20 g de fósforo rojo. Lentamente y con agitación se añaden 30 g de yodo. El conjunto se calienta y agita durante cinco horas, al cabo de las cuales se deja enfriar, se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase esterea se lava con tiosulfato sódico y se seca con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío, se destila el aceite residual, p.e. =

64°C/4 mm (93°C/10 mm (197)). Rendimiento: 27,5 g (35%).

V.5.2. Síntesis del ácido 3,5-dimetilciclohexancarboxílico.

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con tubos de cloruro cálcico, se colocan 3 g de magnesio previamente desecado y 100 ml de éter anhidro. Lentamente y con agitación se agregan 27,0 g (0,1 mol) de 3,5-dimetil-1-yodociclohexano. El conjunto se agita y calienta durante dos horas, al cabo de las cuales se deja enfriar, y se vuelca sobre un matraz que contenga 100 ml de éter anhidro saturado de nieve carbónica. Se agita durante 20 minutos, pasado este tiempo, se agrega la cantidad de ácido clorhídrico diluido necesario para hidrolizar la sal básica, se extrae con éter y se seca con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina por destilación a vacío, y el residuo se destila a presión reducida, p.e. = 98°C /3 mm (139°C/15 mm (199)). Rendimiento: 9 g (50%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, -60-80, 2m, 1/8", t = 130°C.

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1750(C=O) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,0(d,6H,2 CH_3); 1,9(m,4H, CH_2 -C-COOH); 2,1(m,1H, HC-COOH); 11,8(s,1H, COOH)ppm.

V.6. SINTESIS DE ACIDO CIS,CIS-3,5-DIMETILCICLOHEXAN-

CIS-1-CARBOXILICO.

En un hidrogenador tipo Parr, se introducen 6,75 (0,05 moles) de ácido 3,5-dimetilbenzoico disuelto en 30 ml de ácido acético glacial y 1,0 g (0,01mol) de platino Adams. Se hidrogena a una presión de 50 psi (3,3 atmósferas) y a temperatura ambiente. La hidrogenación es muy rápida al principio, pero pronto el catalizador se satura por lo que hay que filtrarlo y lavarlo sucesivamente con ácido acético caliente y éter, dejándose al aire durante dos días. Para que la hidrogenación sea total hay que realizar este procedimiento tres veces más. Después de esto, se elimina el ácido acético por destilación a presión reducida y el sólido resultante se recristaliza en metanol-agua, p.f. = 80°C - (75°C (200)). Rendimiento: 4,5 g (70%).

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1750(C=O) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_4C) : δ = 1,0(d,6H,2CH₃); 1,9(m,4H₂H₆, CH₂-C-COOH); 2,1(m,1H₁,HC-COOH); 11,8(s,1H,COOH)ppm.

V.7. REACCION DE 2-ETILCICLOPENTANONA CON TOSMIC.

V.7.1. Síntesis de tosilmetilisocianuro.V.7.1.1. Síntesis de p-toluensulfonato sódico

En un reactor de 2 l de capacidad, provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y tubo aductor de gases, se ponen 300 ml de agua, se agita y se pasa vapor de agua has-

ta que la temperatura alcanza los 70°C. Después se corta el vapor y se agregan 400 g (0,6 moles) de zinc en polvo y lentamente con agitación se van agregando 50 g (0,26 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, elevándose la temperatura. Se continua la agitación 10 minutos más, después se sigue pasando vapor de agua hasta que la temperatura alcanza los 90°C. A continuación se quita el vapor y se añaden 250 ml de una disolución de hidróxido sódico 12 N. Se añade entonces carbonato sódico finamente pulverizado hasta que el pH sea fuertemente alcalino, evitando la formación de espumas. La mezcla se filtra a la trompa. La torta de polvo de zinc sin transformar y de los compuestos de zinc se añade al matraz de reacción junto con 200 ml de agua. Se conecta el agitador y se pasa de nuevo vapor de agua hasta que se empiecen a formar espumas. Entonces se corta el paso de vapor y se continua agitando por espacio de diez minutos. La mezcla se filtra y el filtrado se une a la disolución principal. Las aguas del filtrado se destilan a presión reducida, formando un precipitado de p-toluensulfinato sódico que suele estar mezclado con carbonato sódico. Para separarlo se añade ácido clorhídrico diluido hasta pH ácido. Se extrae con éter, se lava con una disolución de hidróxido sódico 6 N, separándolo de las impurezas inorgánicas. La eliminación del disolvente por destilación a presión reducida permite obtener 24 g (50%) de p-toluensulfinato sódico con dos moléculas de agua.

V.7.1.2. Síntesis de N-(tosilmetil)-formamida.

En un matraz de 1 l de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador magnético se añ

de una mezcla de 26,7 g (0,15 moles) de p-toluensulfonato sódico, 75 ml de agua, 35 ml de disolución de formaldehído al 35%, 68,0 g (60 ml, 1,5 moles) de formamida y 24,4 g (0,53 moles) de ácido fórmico. Se calienta a 90°C durante dos horas, al cabo de las cuales, se deja enfriar a temperatura ambiente, se coloca un baño de hielo y sal y se sigue agitando. Se deja enfriando a -20°C durante toda la noche. Después aparece un sólido blanco que se lava con agua, se disuelve en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el sólido resultante que se utiliza sin purificar en las siguientes reacciones, p.f. = 105-107°C (108-110°C (192)). Rendimiento: 10 g (40%).

Espectro IR: ν = 3260(NH); 1660(C=O); 1590, 1550, 1400(aromáticos); 1340, 1150(SO₂) cm⁻¹.

V.7.1.3. Reacción de N-(tosilmetil)-formamida con oxiclóruo de fósforo y trietilamina.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, embudo de adición y tubo de cloruro cálcico se añaden 3 g (0,01 mol) de N-(tosilmetil)-formamida, 7 ml de dimetoxietano, 3 ml de éter anhidro y 10 ml de trietilamina. El matraz se enfría con un baño de hielo y sal, y entonces se añaden durante una hora 1,4 ml (2,3 g, 0,02 moles) de oxiclóruo de fósforo en 1,7 ml de dimetoxietano, de modo que la temperatura se mantenga entre -5 y 0°C. Después de lo cual la suspensión se vuelve parduzca y se continúa agitando por espacio de otra media hora a 0°C, entonces se añaden 42 ml de agua helada y se

continua agitando media hora más. Entonces aparece un sólido - parduzco que se trata con agua fría, se extrae con benceno y se seca con sulfato magnésico anhidro. La solución de benceno se trata con carbón activo. Después de filtrar y eliminar el benceno por destilación a presión reducida, el sólido resultante se recristaliza en metanol. El tosilmetil isocianuro tiene un p.f. = 110-112°C (113-114 (191)). Rendimiento: 2 g (76%).

Espectro IR: ν = 2160(N=C); 1590, 1400(aromáticos); 1340, 1150(SO₂) cm⁻¹.

Espectro RMN(Cl₃CD): δ = 2,5(s,3H,CH₃); 4,5(s,2H,CH₂); 7,3(d,2H,H₃ y H₅ aromáticos); 7,8(d,2H,H₂ y H₆ aromáticos)ppm.

V.7.2. Síntesis de terbutóxido potásico.

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, - provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, con - tubo de cloruro cálcico, se ponen 162 g (20,5 ml) de alcohol - terbutílico absoluto y lentamente se agregan 9,8 g (0,25 moles) de potasio. Posteriormente se calienta hasta que el potasio se disuelve, 8 horas, y el alcohol residual se elimina a vacío.

V.7.3. Reacción de 2-etilciclopentanona con TOSMIC y terbutóxido potásico.

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, embudo de adición, con tubos de cloruro cálcico,

se ponen 2,24 g (0,02 moles) de terbutóxido potásico y 40 ml de THF al que se le añaden en tres minutos y a -10°C una disolución de 3,9 g (0,02 moles) de tosilmetil isocianuro en 20 ml de THF. Se van añadiendo una disolución de 1,2 g (0,02 moles) de 2-etilciclopentanona en 20 ml de THF manteniendo la temperatura a -10°C y agitándose por un periodo adicional de cinco minutos. Entonces se añaden 1,2 g (0,02 moles) de ácido acético glacial. El disolvente se elimina por destilación a vacío, a temperatura de 25°C . El residuo se trata con 25 ml de agua y la solución acuosa se extrae con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El crudo obtenido se trata con 20 ml de ácido clorhídrico 2 N y se refluje durante 10 horas, al cabo de las cuales, se enfrían y se añaden 30 ml de hidróxido sódico 2 N. Se extrae con éter para eliminar las impurezas que hay presentes. La fase acuosa se ajusta al pH = 1 con ácido clorhídrico, se extrae con éter y se seca con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío, obteniéndose una masa viscosa. El tratamiento con acetato de etilo, permitió su solidificación. El espectro IR no reveló la presencia del grupo carbonilo ni del ácido. Obteniéndose una mezcla de productos no identificables.

V.8. REACCION DE CETONAS CICLICAS CON p-TOLUENSULFONILHIDRACINA Y CIANURO POTASICO.

V.8.1. Síntesis de p-toluensulfonilhidracina.

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de agi-

tador magnético, refrigerante de reflujo, y embudo de adición - se ponen 19,0 g (0,1 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo, - lentamente se agregan 2,56 g (0,1 mol) de hidrato de hidracina al 80%, y 25 ml de benceno. El conjunto se calienta du - rante media hora, al cabo de la cual, se deja enfriar, se elimi - na el benceno por destilación a presión reducida, aislandose un sólido que se recristaliza en benceno, p.f. = 112°C (181). Ren - dimiento: 12,0 g (65%).

Espectro IR: ν = 3390, 3260(NH); 1600, 1490, 1420(aro - máticos); 1310, 1150(SO₂) cm⁻¹.

Espectro RMN(DMSO): δ = 2,5(s,3H,CH₃); 4,2(s,2H,NH₂); 7,2(d,2H,H₃ y H₅ aromáticos); 7,6(d,2H,H₂ y H₆ aromá - ticos); 8,2(s,1H,NH)ppm.

V.8.2. Reacción de 2-metilciclohexanona con p-toluen - sulfonilhidracina y cianuro potásico.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agi - tador magnético, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen: 2,25 g (20 mmoles) de 2-metilciclohexanona, - 4,65 g (25 mmoles) de p-toluensulfonilhidracina y 30 ml de THF anhidro. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente al - cabo de las cuales se elimina el disolvente a presión reducida y al residuo de hidrazona, se le añaden 30 ml de etanol - absoluto y 3,9 g (60 mmoles) de cianuro potásico. El conjunto - se mantiene a reflujo durante 24 horas, al cabo de las cuales - se deja enfriar y se añaden 20 ml de agua junto con 60 ml de - 1,2-dicloroetano. La fase orgánica se separa y se lava sucesi -

vamente con una disolución de bicarbonato potásico al 10%, ácido clorhídrico diluido y agua. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina por destilación a vacío obteniéndose 2,0 g (80%) de 2-metilciclohexanocarbonitrilo, p.e. = 70-72°C/20 mm.

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 110°C.

Espectro IR: $\nu = 2240(\text{C}\equiv\text{N}) \text{ cm}^{-1}$

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,0(\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$; $1,5(\text{m}, 9\text{H}, \text{res- tantes})$; $2,7(\text{s}, 1\text{H}_1, \text{HC-CN}) \text{ ppm}$.

V.8.3. Reacción de p-toluensulfonilhidracina con 2-etilciclopentanona.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitador magnético, y tubo de cloruro cálcico se colocan 2,24 g (20 mmoles) de 2-etilciclopentanona, 4,65 g (25 mmoles) de p-toluensulfonilhidracina y 30 ml de THF. Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, al cabo de las cuales, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido que se recristaliza en benceno-éter de petróleo, p.f. = 150°C y que se identificó como la p-toluensulfonilhidrazona de la 2-etilciclopentanona. Rendimiento: 3,3 g (90%).

Espectro IR: $\nu = 3220(\text{NH})$; 1600, 1490, 1450(aromáticos); $1330, 1170(\text{SO}_2) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 0,9$ (t, 3H, CH_3); 1,6(m, 6H, CH_2); 2,2(m, 3H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$ y CH-C=N); 2,4(s, 3H, Ph-CH_3); 7,2(d, - 2H, H_3 y H_5 aromáticos); 7,2(s, 1H, NH); 7,6(d, 2H, H_2 y - H_6 aromáticos) ppm.

V.8.4. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la 2-etilciclopentanona con cianuro potásico.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico se colocan 3,0 g de la hidrazona, 30 ml de etanol absoluto y 3,9 g (60 mmoles) de cianuro potásico. Se calienta a reflujo y la reacción se sigue por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 110°. Después de quince días de calefacción se observó una conversión del 30%.

V.8.5. Reacción de p-toluensulfonilhidracina con 3,4-dimetilciclopentanona.

Se siguió el mismo procedimiento y estequiometría empleado con la 2-etilciclopentanona, obteniéndose 3,0 g (80%) de p-toluensulfonilhidrazona de la 3,4-dimetilciclopentanona, p.f. = 155°C (benceno-ciclohexano).

Espectro IR: $\nu = 3220$ (NH); 1600, 1490, 1450(aromáticos) 1335, 1170(SO_2) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,0$ (m, 6H, 2 CH_3); 1,6(s, 2H, CH-Me); 2,2(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 2,4(s, 3H, Ph-CH_3); 7,2(d, 2H, H_3

y H₅ aromáticos); 7,2(s,1H,NH); 7,6(d,2H,H₂ y H₆ aromáticos)ppm.

V.8.6. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la 3,4-dimetilciclopentanona con cianuro potásico.

Se emplearon las mismas condiciones de reacción (15 días) y análisis por EGL que el utilizado en V.8.4., obteniendo se una conversión del 30%.

V.8.7. Reacción de p-toluensulfonilhidrazina con dicitlopropilcetona.

Se siguió el mismo procedimiento y estequiometría empleado en V.8.3. y V.8.5., obteniendose 2,8 g (75%) de la p-toluensulfonilhidrazona de la dicitlopropilcetona, p.f. = 160°C - (benceno-éter de petróleo).

Espectro IR: ν = 3220(NH); 1600, 1500(aromáticos); - 1330, 1170(SO₂) cm⁻¹.

Espectro RMN(Cl₃CD): δ = 0,6(m,4H,CH₂); 2,4(s,3H,Ph-CH₃); 7,2(d,2H,H₃ y H₅ aromáticos); 7,6(d,2H,H₂ y H₆ aromáticos); 7,6(s,1H,NH)ppm.

V.8.8. Reacción de la p-toluensulfonilhidrazona de la dicitlopropilcetona con cianuro potásico.

Se emplearon las mismas condiciones de reacción y de análisis que el empleado en V.8.4. y V.8.6., no observándose ninguna conversión.

V.9. SINTESIS DEL ACIDO 2-ETILCICLOPENTANCARBOXILICO

V.9.1. Síntesis de adipato de dietilo.

En un matraz de 2 l de capacidad, provisto de agitador magnético, se introducen 292 g (2 moles) de ácido adípico, 717 ml de etanol absoluto, 360 ml de tolueno anhidro y 1,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Al matraz se le adapta una columna Vigreux y un refrigerante recto. El matraz se introduce en un baño de silicona y se calienta a 115°C. A 75°C comienza a destilar la mezcla azeotrópica etanol-tolueno-agua, continuándose la destilación hasta que se alcanzan los 79°C. El destilado se recoge sobre 60 g de carbonato potásico anhidro, para su secado.

Nuevas cantidades de disolvente se añaden al matraz de reacción, se calienta de nuevo hasta 80°C, destilando el azeotrópo. La esterificación es total y el residuo del matraz se destila a vacío, p.e. = 95°C/1 mm (240°C/760 mm (182)). Rendimiento: 386 g (95%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 160°C.

Espectro IR: ν = 1750(C=O); 1190(C-O-C) cm^{-1}

V.9.2. Síntesis de 2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo.

En un reactor de cuatro bocas de 2 l de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitador mecánico, embudo de adición y tubos de cloruro cálcico se ponen 27 g (1,1 mol) de sodio hilado y 700 ml de benceno anhidro. Con agitación constante se añaden 166 g (0,8 moles) de adipato de dietilo y a continuación 3 ml de etanol absoluto. Comienza una reacción exotérmica, formandose el precipitado de la sal sódica. Se refluje con agitación la mezcla durante 24 horas, al cabo de las cuales se deja enfriar, se acidula al rojo Congo con ácido clorhídrico - (1:1) y se extrae varias veces con benceno. Los extractos bencénicos se lavan con una disolución de bicarbonato sódico saturado, y se secan con sulfato magnésico anhidro. El benceno se elimina por destilación a vacío, el aceite residual se destila, - p.e. = 80°C/3 mm. Rendimiento: 90,8 g (70%), (183).

Cromatografía: Se comprobó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1760 (C=O, grupo éster); 1730 (C=O, grupo cetónico); 1200 (C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,3 (t, 3H, CH_3); 2,2 (m, 6H, 3CH_2); 3,1 (t, 1H, CH); 4,1 (c, 2H, CH_2) ppm.

V.9.3. Síntesis de 1-etil-2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo.

En un reactor de cuatro bocas de 2 l de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitador mecánico, embudo de adición y tubos de cloruro cálcico, se ponen 21 g (0,91 moles) de sodio hilado y 500 ml de tolueno anhidro. Se añaden con agitación 140 g (0,9 moles) de 2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo y se agita durante 12 horas, al cabo de las cuales se agregan 143 g (1 mol) de yoduro de etilo y se refluje durante 4 horas. El producto de reacción se trata con agua y se extrae con tolueno. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro, el tolueno se elimina a vacío. El residuo resultante se destila, p.e. = 70-72°C/2 mm. Rendimiento: 106 g (76%), (184)

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1760 (C=O, grupo éster); 1730 (C=O, grupo cetónico); 1200 (C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 0,9 (t, 3H, CH_3); 1,2 (t, 3H, CH_3 del grupo éster); 2,0 (m, 8H, 4 CH_2); 4,0 (c, 2H, CH_2 del grupo éster) ppm.

V.9.4. Síntesis de 2-etilciclopentanona.

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se añaden 18 g (0,1 mol) de 1-etil-2-oxo-ciclopentancarboxilato de etilo, 8 g de hidróxido sódico y 160 ml de agua. Se refluje durante 6 horas al cabo de las cuales, se deja enfriar y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con éter, y los extractos orgáni-

cos unidos se secan con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se destila, p.e. a 160-162°C/755 mm. Rendimiento: 5 g (30%), (184).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: $\nu = 1740(\text{C=O}); 1120(\text{C-O-C}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN(Cl_3CO): $\delta = 1,0(\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_3); 2,0(\text{m}, 9\text{H}, \text{res-}$
tantes) ppm.

V.9.5. Síntesis de 2-etil-1-hidroxiciclopentancarbo- nitrilo.

En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad - provisto de refrigerante de reflujo, termómetro, agitador magnético y embudo de adición, se ponen 20 g (0,18 moles) de 2-etilciclopentanona, 12 g (0,18 moles) de cianuro potásico y 44,5 ml de agua. El matraz se enfría a una temperatura comprendida entre 0-2°C; se agregan 17,5 g de ácido sulfúrico disueltos en 42,5 ml de agua. La velocidad de adición del ácido debe regularse para que la temperatura se mantenga entre 2-5°C. Terminada la adición, la mezcla se agita hasta alcanzar la temperatura ambiente. Entonces se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se destila, p.e. = 152-154°C/10 mm (93-96°C/1,5 mm (188)). Rendimiento: 14 g (57%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, -

AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 3410(OH); 2215(C≡N) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,0(t, 3H, CH_3); 2,0(m, 9H, CH y CH_2); 3,3(s, 1H, OH) ppm.

V.9.6. Síntesis de 2-etilciclopent-1-en-carbonitrilo

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, embudo de adición con tubos de cloruro cálcico, se añaden 14 g (0,10 moles) de 2-etil-1-hidroxyciclopentancarbonitrilo y 24,5 g de piridina anhidra. Se enfría exteriormente con un baño de hielo, y se agregan lentamente 24,5 g de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas al cabo de las cuales se calienta a 140°C durante 1 hora. Entonces se vierte sobre hielo picado y ácido clorhídrico concentrado, y se extrae con éter. Los extractos etereos se lavan con una disolución diluida de hidróxido sódico y se secan con sulfato sódico anhidro. El éter se elimina a vacío y el residuo se destila, p.e. = 78-80°C/12 mm (85-95°C/21 mm (188)). Rendimiento: 6 g (50%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 3400(OH); 2230(C≡N); 1630(C=C) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,1(t, 3H, CH_3); 2,0(m, 6H, 3CH_2); 2,5(m, 2H, CH_2) ppm.

V.9.7. Síntesis del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo se añaden 3,5 g (0,29 moles) de 2-etilciclopent-1-en-carbonitrilo, 5,3 g de hidróxido potásico y 53,5 ml de agua. Se refluje durante 48 horas al cabo de las cuales, se deja enfriar, se acidula con ácido clorhídrico diluido hasta rojo Congo y se extrae con éter. Los extractos estereos se secan con sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina a vacío y el líquido resultante se destila, p.e. = 86-88°C/0,7 mm. Rendimiento: 3,0 g (75%), (180).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 200°C.

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1690(C=O); 1630(C=C) - cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CO): δ = 1,1(t, 3H, CH_3); 2,0(m, 6H, 3CH_2); 2,5(m, 2H, CH_2); 10,6(s, 1H, COOH) ppm.

V.9.8. Hydrogenación del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico.

En un hidrogenador a presión tipo Parr, se introducen 3 g (0,22 moles) del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico, 75 ml de etanol absoluto y cantidades catalíticas de paladio sobre carbono al 10%. Se hidrogena a una presión de 44 p.s.i. (2,9 atmósferas) y a temperatura ambiente. Cuando cesa la adsorción de

hidrógeno, se filtra el catalizador y se elimina el etanol a vacío. La destilación del líquido resultante rinde 2,2 g (73%) del ácido 2-etilciclopentancarboxílico p.e. = 78°C/0,7 mm.

Análisis

Calculado para $C_8H_{14}O_2$

C.-67,57; H.-9,93

Encontrado

C.-67,46; H.-9,98

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL con una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: $\nu = 3500-2500(OH); 1700(C=O) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN(Cl_3CD): $\delta = 1,8(t, 3H, CH_3); 1,8(m, 10H, \text{restantes}); 10,6(s, 1H, COOH) \text{ ppm}$.

Espectro de masas, m/e(intensidad relativa): 142(M, 5), 124(20), 113(75), 101(25), 95(40), 82(30), 73(100), 70(70), 67(55), 55(60), 44(90).

V.10. SINTESIS DEL ACIDO 3,4-DIMETILCICLOPENTANCARBOXILICO

V.10.1. Síntesis de crotonato de isopropilo.

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de un separador Dean-Stark con refrigerante de reflujo, se ponen 250 ml de benceno, 42,3 g (0,55 moles) de ácido crotonico, 30 g (0,5 moles) de alcohol isopropílico y 10 g de ácido sulfúrico

concentrado. Se calienta a reflujo y el agua formada se elimina. Se enfría, y se agregan 250 ml de éter pasándose a un embudo de extracción. Entonces se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua. Los extractos etereos se secan con sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina a vacío, la destilación del residuo se realiza a presión reducida, p.e. = 146°C/755 mm. Rendimiento: 35 g (77%), (185).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto - por CGL en una columna de UCC sobre 10% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1720(C=O); 1660(C=C); 1190(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,2(d, 6H, CH_3 grupo isopropilo); 1,8(d, 3H, CH_3); 4,9(m, 1H, CH grupo isopropilo); - 5,7(d, 1H, H_β); 6,8(m, 1H, H_α) ppm.

V.10.2. Síntesis del ácido polifosfórico.

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, - provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se añaden 100 ml de ácido fosfórico del - 86% y poco a poco 150 g de anhídrido fosfórico. Al finalizar - la adición se calienta a 100°C hasta obtener una masa homogénea.

V.10.3. Síntesis de 3,4-dimetilcicloent-2-enona.

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, - provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición con tubos de cloruro cálcico, se ponen 30 g de APP, y se añaden con agitación 3,7 g (0,03 moles) de crotonato de - isopropilo. Se calienta durante 1 hora a 100°C, y la mezcla caliente de reacción se vierte sobre hielo picado. La fase acuosa se satura con cloruro amónico, y el producto se extrae con éter; la solución eterea se lava con una disolución de bicarbonato sódico al 10% y posteriormente con agua saturada de cloruro sódico. Los extractos etereos se secan con sulfato magnésico anhidro, destilándose el éter a vacío. El líquido resultante se destila a presión reducida, p.e. = 85-90°C/15 mm. Rendimiento: 2,1 g (67%), (185).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, - AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 1710(C=O); 1680(C=O); 1610(C=C) cm^{-1} .
Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,2(d,3H, CH_3); 2,1(d,3H, CH_3); 2,4(d,1H,CH); 2,8(m,2H, CH_2); 5,8(s,1H, CH_2) ppm.

V.10.4. Síntesis de 3,4-dimetilciclopentanona.

En un hidrogenador tipo Parr, se introducen 2,0 g - (0,02 moles) de 3,4-dimetilciclopent-2-en-ona, 100 ml de etanol absoluto y cantidades catalíticas de paladio sobre carbono al - 10%. Se hidrogena a una presión de 44 psi (2,9 atms) y a tempe-

ratura ambiente. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y se elimina el etanol a presión reducida. La destilación del líquido resultante p.e. = 70-72°C/15 mm. Rendimiento: 1,5 g (74%).

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: $\nu = 1740(\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN(Cl_3CD): $\delta = 1,1(\text{m}, 6\text{H}, 2\text{CH}_3)$; $2,2(\text{m}, 6\text{H}, \text{res- tantes})\text{ppm}$.

V.10.5 Síntesis de 3,4-dimetil-1-hidroxiciclopentancarbonitrilo.

Se utilizó el método descrito para la síntesis de 2-etil-1-hidroxiciclopentancarbonitrilo (V.9.5.), partiendo de 4,5 g (0,041 moles) de 3,4-dimetilciclopentanona, 2,7 g (0,041 moles) de cianuro potásico, 10 ml de agua y 4 g de ácido sulfúrico en 9,4 ml de agua; obteniéndose 2,0 g (36%) de 3,4-dimetil-1-hidroxiciclopentancarbonitrilo, p.e. = 120°C/10 mm.

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: $\nu = 3400(\text{OH})$; $2230(\text{C}\equiv\text{N}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN(Cl_3CD): $\delta = 1,0(\text{t}, 6\text{H}, \text{CH}_3)$; $1,3(\text{d}, 2\text{H}, 2\text{CH})$; $2,0(\text{m}, 4\text{H}, 2\text{CH}_2)$; $4,2(\text{s}, 1\text{H}, \text{OH}) \text{ ppm}$.

V.10.6. Síntesis de 3,4-dimetilciclopent-1-en-carbonitrilo.

Se utilizó el método descrito para la síntesis de 2-etilciclopent-1-en-carbonitrilo (V.9.6.), partiendo de 7,0 g (0,5 moles) de 3,4-dimetil-1-hidroxyciclopentancarbonitrilo, 12,28 g de piridina anhidra y 12,28 g de cloruro de tionilo; obteniéndose 3,5 g (57%), p.e. = 70-72°C/10 mm.

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 140°C.

Espectro IR: ν = 2200(C≡N); 1600(C=C) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): δ = 1,2(m, 7H, 2 CH_3 y CH); 2,4(m, 3H, CH_2 y CH); 6,3(s, 1H, CH) ppm.

V.10.7. Síntesis del ácido 3,4-dimetilciclopent-1-en-carboxílico.

Se utilizó el método descrito para la síntesis del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico (V.9.7.), partiendo de 3 g (0,024 moles) de 3,4-dimetilciclopent-1-en-carbonitrilo, 4,5 g de hidróxido potásico y 45 ml de agua; obteniéndose 2,2 g (63%) del ácido 3,4-dimetilciclopent-1-en-carboxílico, p.e. = 88°C/0,6 mm.

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL en una columna de FFAP 13%, sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, 1/8", t = 200°C.

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1680(C=O); 1620(C=C) -

cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CD): $\delta = 1,0(\text{t}, 6\text{H}, 2\text{CH}_3)$; $1,6(\text{d}, 1\text{H}, \text{CH})$; $2,5(\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2 \text{ y } \text{CH})$; $6,7(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH})$; $10,6(\text{s}, 1\text{H}, \text{COOH})$ ppm.

V.10.8. Hidrogenación del ácido 3,4-dimetilciclopent-1-en-carboxílico.

Se utilizó el método descrito para la hidrogenación del ácido 2-etilciclopent-1-en-carboxílico (V.9.8.), partiendo de 3 g (0,214 moles) de ácido 3,4-dimetilciclopent-1-en-carboxílico, 75 ml de etanol absoluto y cantidades catalíticas de paladio sobre carbono al 10%; obteniéndose 2,2 g (73%), p.e. = $78^\circ\text{C}/0,6 \text{ mm}$.

Análisis

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$

C.-67,57; H.-9,93

Encontrado

C.-67,00; H.-10,32

Cromatografía: Se confirmó la pureza del producto por CGL con una columna de FFAP 13% sobre Chromosorb G, AW-DMCS, 100-120, 2m, $1/8''$, $t = 140^\circ\text{C}$.

Espectro IR: $\nu = 3500-2500(\text{OH})$; $1700(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$

Espectro RMN(Cl_3CD): $\delta = 1,0(\text{t}, 6\text{H}, 2\text{CH}_3)$; $1,4(\text{d}, 2\text{H}, 2\text{CH})$; $2,0(\text{m}, 4\text{H}, 2\text{CH}_2)$; $2,8(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH})$; $10,8(\text{s}, 1\text{H}, \text{COOH})$ ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 142(M,4) 128(12), 124(5), 113(10), 100(15), 86(8), 81(10), 73(40), 70(100), 55(50), 44(40).

V.11. SINTESIS DEL ACIDO 2,2-DICICLOPROPIACETICO

V.11.1. Síntesis de sulfuro de dimetilo.

En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se ponen 180 g (0,75 moles) de sulfuro sódico nonahidratado en 50 ml de agua. Lentamente y con agitación se van agregando 57,5 g (0,4 moles) de ioduro de metilo. Después de la adición se refluje durante tres horas al cabo de las cuales, se deja enfriar, y se destila. El destilado se lava sucesivamente con agua, una disolución de Hidróxido sódico al 10% y agua, secándose con cloruro cálcico. El líquido resultante se destila, p.e. = 37°C/755 mm. Rendimiento: 10 g (38%), (286).

V.11.2. Síntesis de ioduro de trimetilsulfonio.

En un matraz de 250 ml de capacidad se introducen, 8 g de sulfuro de dimetilo y 18,6 g de ioduro de metilo. El matraz se deja reposar bien tapado unas 24 horas, al cabo de las cuales se filtra el sólido y se recrystaliza en etanol. Se obtienen 20 g (75%).

V.11.3. Síntesis de metiluro de dimetilsulfonio y reacción con diciclopropilcetona.

En un matraz de 250 ml de capacidad de tres bocas pro-

visto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo - de adición, con equipo completo para el paso de nitrógeno se ponen 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico y 20 g de dimetilsulfóxido. Se agitan bajo atmósfera de nitrógeno a 75°C, hasta que cesa la evolución de hidrógeno, aproximadamente 30 minutos. La solución se enfría a temperatura ambiente, se diluye con un volumen igual de THF anhidro, y entonces se enfría con un baño de - hielo-sal. Se agrega con agitación, una disolución de 19,8 g - (0,1 mol) de ioduro de trimetilsulfonio en 80 ml de dimetilsulfóxido, en el transcurso de tres minutos. La mezcla se agita durante un minuto más, añadiendose 11,0 g (0,1 mol) de diciticlopropilcetona disuelta en THF. Se agita en un baño de hielo-sal durante 15 minutos al cabo de los cuales, se deja que alcance la temperatura ambiente. Entonces, se diluye con tres volúmenes de agua y se extrae con éter. Los extractos etereos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacio, el líquido resultante se destila - obteniendose 8 g, p.e. = 67°C/15 mm.

Cromatografía: La CGL en una columna de apiezón sobre 20% de Chromosorb W, 60-80, 2m, 1/8", t = 110°C, reveló la existencia de dos picos, uno de ellos la diciticlopropilcetona en una proporción de 6 a 4.

Espectro IR: ν = 1730 (C=O, grupo aldehído); 1680 (C=O, grupo cetónico) cm^{-1} .

Por tanto los productos obtenidos en esta reacción - son el 2,2-diciticlopropilacetaldehído (p.e. = 65-67°C/15 mm, - (202)), y la diciticlopropilcetona de partida en una relación 4 - a 6. Estos productos no pudieron ser separados por destilación,

ni por tratamiento con el reactivo Girard T. Empleandose esta mezcla en la siguiente reacción.

V.11.4. Oxidación de los productos obtenidos en V.11.

3.

En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se añaden 6 g de la mezcla obtenida en V.11.3. y 60 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. Con agitación, se van añadiendo porciones de 2 ml de una disolución acuosa de permanganato potásico al 10% hasta que no se forme más dióxido de manganeso. Entonces se calienta a 60°C para aglomerar las partículas coloidales de dióxido de manganeso; filtrándose en caliente. Una vez fría se extrae con éter para recuperar la diciticlopropilcetona (2 g), y la solución alcalina se acidula con ácido clorhídrico hasta rojo Congo. Entonces se extrae con éter y se seca con sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina a vacío obteniéndose un sólido que recristaliza en etanol-agua, p.f. = 60-62°C. Obteniéndose 1,0 g del ácido 2,2-diciticlopropilacético, (202).

Espectro IR: ν = 3500-2500(OH); 1710(C=O) cm^{-1} .

Espectro RMN(Cl_3CO): δ = 0,4(m,4H,4CH₂); 0,6(m,2H, - 2CH); 1,1(d,1H,H₂); 10,5(s,1H,COOH)ppm.

171

VI. CONCLUSIONES

- 1.- Se han sintetizado ocho ácidos homólogos cíclicos del ácido dipropilacético: 2,3-dietilciclopropanocarboxílico, 2-etilciclopentancarboxílico, 3,4-dimetilciclopentancarboxílico, 3,5-dimetilciclohexancarboxílico, norcaránico y 2,2-diciclopropilacético, con el deseo de conocer la o las conformaciones que adopta el prototipo cuando interacciona con el receptor.
- 2.- Se ha encontrado que el rendimiento de la síntesis de nitrilos por tratamiento de las hidrazonas de cetonas con cianuro potásico en etanol transcurre con mejores rendimientos - con la hidrazona de la 2-metilciclohexanona que con las de la 2-etilciclopentanona, la 3,4-dimetilciclopentanona y la diciclopropilcetona.
- 3.- Se ha encontrado que la diciclopropilcetona no reacciona - con cianuro potásico y ácido sulfúrico para formar la correspondiente cianhidrina. Tampoco forma cianhidrina via - combinación bisulfítica.
- 4.- Se ha encontrado que el método más adecuado para la síntesis de los estereoisómeros del ácido 2,3-dietilciclopropanocarboxílico es la reacción del cis o trans-3-hexeno, con diazoacetato de etilo en presencia de cobre en polvo; puesto que en la reacción de etilciclopropanación con 1,1-diyodopropano, dietilzinc y cis o trans-2-pentenoato de etilo predomina la reacción entre el dietilzinc y el gem-dihalogenuro para dar ciclopropano.

- 5.- Se ha realizado la resolución del ácido (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico en sus dos enantiómeros.
- 6.- Se han realizado ensayos farmacológicos de los nueve homólogos cíclicos del prototipo, frente al cardiazol y en algunos casos frente al electrochoque maximal y minimal, obteniéndose que solo los ácidos (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico, (-)-2,3-dietilciclopropancarboxílico, (+)-2,3-dietilciclopropancarboxílico, meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico, norcaránico, y 2,2-diciclopropilacético, presentan actividades farmacológicas significativas.
- 7.- Los ensayos farmacológicos de los ácidos (\pm)-2,3-dietilciclopropancarboxílico, (+)-2,3-dietilciclopropancarboxílico, (-)-2,3-dietilciclopropancarboxílico y los meso-2,3-dietilciclopropancarboxílico, revelaron que de todos ellos los tres primeros exhibían un perfil farmacológico análogo al del prototipo, y entre ellos el isómero (+) presentaba una actividad ligeramente superior, mientras que la mezcla de isómeros meso presentó una actividad farmacológica inferior a la de los tres isómeros y análoga a la del 2,2-diciclopropilacético.
- 8.- Como la diferencia de actividades del isómero (+), el (-) y el (\pm) es mínima, se puede suponer que la quiralidad de la molécula no interviene en la formación del complejo fármaco-receptor. Sin embargo y dado que la actividad de las formas meso es inferior a la del (+), (-) y (\pm), parece -

que la orientación espacial opuesta entre los sustituyentes alquílicos del fármaco tiene una gran importancia en la unión con el receptor, lo que explicaría también que el ácido norcaránico fuera mucho menos activo. La disposición del grupo ácido no tendría tanta importancia como lo demuestra el hecho de que los isómeros (+) y (-) tengan aproximadamente la misma actividad.

9.- Podría considerarse, a la vista de los datos biológicos citados, que la conformación que adopta el ácido dipropilacético cuando interacciona con el receptor supondría un eclipsamiento entre los CH_2 unidos a CH de la molécula, forzando a los grupos etilo residuales a adoptar una posición alternada.

10.- Sobre la topología del hipotético receptor, cabe considerar la existencia de dos huecos donde se introducirían los grupos etilo en sentido opuesto (enlaces lipófilos) y una zona frontal de Libertad Estérica, donde se situaría el grupo carboxilo, interaccionando con un centro básico.

150

VII. BIBLIOGRAFIA

- (1) H. Schmitt, *Elements de Pharmacologie*, 5^a ed, pg 90, Ed Flammarion Paris, 1973.
- (2) J. Toman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Co, 1969 Cap 13.
- (3) S. Sameer y L. Ciesielki, *Biochem. Pharmacol.*, 1848 (1973)
- (4) A. Horn y J. Rodgers, *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 257-265 (1977).
- (5) J. Langley, *J. Physiol*, 1, 339 (1878).
- (6) P. Ehrlich, J. Morgenroth, *Studies in Immunity*, pag 23, 2^a ed, New York: Wiley (1910).
- (7) A. Cushny, *Biological Relations of Optically Isomeric Substances*, Baltimore: Williams and Wilkins, 1926.
- (8) A. Clark y J. Raventos, *Quart. J. Exp. Physiol*, 26, 375, (1937).
- (9) H. Krebs, *Endeavour*, 16, 125, (1957).
- (10) L. Musajo y G. Rodighiero, *Photochem. and Biol.*, 11, 27, (1970).
- (11) D. Koshland, *Fed. Proc.*, 23,719, (1964).
- (12) R. Mideli y P. Molinoff, *Nature, Lond.*, 229, 554, (1971).

- (13) G. Barger y H. Dale, *J. Physiol.*, 41, 19, (1910).
- (14) R. Furchgott, *Pharmacol., Rev.* 11, 429, (1959).
- (15) A. Kaelin, *Helv. Chim. Acta* 30, 2132, (1947).
- (16) R. Ahlquist, *Amer. J. Physiol.*, 153, 586, (1948).
- (17) B. Levy y R. Ahlquist, *J. Pharmacol.*, 133, 202, (1961).
- (18) P. Pratesi, *Pure Appl. Chem.* 6, 435, (1963).
- (19) D. Jenkinson e I. Morton, *J. Physiol*, 188, 373, (1967).
- (20) E. Bulbring y T. Tomita, *Proc. Roy. Soc. B*, 172, 103, (1969).
- (21) M. Nickerson, *Pharmacol. Rev.* 9, 246, (1957).
- (22) B. Belleau, *Ann. N. Y. Acad. Sci* 139(Art. 3), 580 (1967).
- (23) B. Belleau y V. di Tulio, *Biochem. Pharmacol.*, 18, 1039 (1969).
- (24) T. Rall y E. Sutherland, *Pharmacol. Rev.*, 11, 464, (1959).
- (25) G. Robinson y R. Butcher, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 139(Art. 7) 703, (1967).
- (26) B. Bloom y I. Goldman, *Advances in Drug Res.*, 3, 121,

(1966).

- (27) S. Mayer, *Molecular Properties of Drug Receptor* (ed. Porter, R. and O Connor), London: Churchill (1970).
- (28) A. Lands y A. Arnolds, *Nature, Lond.*, 214, 597, (1967).
- (29) D. Dunlop, R. Sharks, *Brit. J. Pharmacol.*, 32, 201, (1968).
- (30) O. Rosen y J. Erlichman, *Molec. Pharmacol.*, 6, 524, (1970).
- (31) W. Lenzinger, *Biochem. J.*, 123, 139, (1971).
- (32) I. Wilson y F. Bergmann, *J. Biol. Chem.*, 186, 682, (1950).
- (33) D. Davies y A. Green, *Adv. in Enzymology*, 20, 283, (1958).
- (34) I. Wilson in *Enzymes and Drug Action* (ed. J. Mongar, A. de Reuck, London: Churchill, (1962).
- (35) S. Friess, H. Baldrige, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 2482, (1956).
- (36) N. Schaffer y S. May, *J. Biol. Chem.*, 206, 201, (1954).
- (37) I. Wilson y E. Cabib, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 202, (1956).
- (38) F. Bergmann y R. Segal, *Biochem. J.*, 58, 692, (1954).
- (39) D. Curtis y R. Ryall, *Exper. Brain. Research*, 2, 81, (1966).

- (40) H. Dale, *J. Pharmacol.*, 6, 147, (1914).
- (41) E. Barnard y J. Wieckowski, *Nature, London*, 234, 207, (1971).
- (42) M. Kasai y J. Changeux, *J. Membrane Biol.*, 6, 1, 24, 58, (1971).
- (43) R. Mideli y P. Molinoff, *Nature, Lond.*, 229, 554, (1971).
- (44) E. de Robertis, *Science, Pa.*, 171, 963, (1971).
- (45) J. la Torre y G. Lunt, *Proc. Nat. Acad. Sci., Us.*, 65, 716, (1970).
- (46) B. Ellenbroek y J. van Rossum, *Arch. int. Pharmacodyn*, 125, 216, (1960).
- (47) A. Burgen, *Brit. J. Pharmacol. Chemother*, 25, 4, (1965).
- (48) F. Canepa y P. Pauling, *Nature Lond.*, 210, 907, (1966).
- (49) F. Jellinek, *Acta Cryst.*, 10, 277, (1957).
- (50) P. Waser, *Pharmacol. Rev.*, 13, 465, (1961).
- (51) H. Gloge y H. Lüllmann, *Brit. J. Farmacol. Chemother.*, 27, 185, (1966).
- (52) C. Chothia y P. Pauling, *Nature London*, 226, 541, (1970).

- (53) A. Armitage y H. Ing, *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 376, (1954).
- (54) R. Robinson y R. Stokes, *Electrolyte Solutions*, 2ª Ed. London: Butterworths, (1959).
- (55) A. Clark y J. Reventos, *Quart. J. Exper. Physiol.*, 26, 375, (1937).
- (56) R. Stephenson, J. van Rossum, *Brit. J. Pharmacol.*, 11, 379, (1956).
- (57) H. Ing, *Science*, 109, 264, (1949).
- (58) B. Belleau y J. Puranen, *J. Med. Chem.*, 6, 325, (1963).
- (59) J. van Rossum y M. Cornelissen, *Experientia*, 16, 372, (1960).
- (60) G. Alles y P. Knoefel, *Univ. Calif. Publ. Pharmacol.*, 1, 187, (1939).
- (61) H. Ing y P. Kordik, *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 103, (1952).
- (62) W. Bass y F. Schueler, *J. Pharmacol.*, 100, 465, (1950).
- (63) J. Yaeger y S. Munson, *Science*, 102, 305, (1945).
- (64) H. Kamiura y A. Matsumoto, *Agr. Biol. Chem., Tokyo*, 27, 684, (1963).

- (65) R. Barlow y J. Hamilton, Brit. J. Pharmacol., 18, 510, (1962).
- (66) B. Sastry y A. Lasslo, J. Pharmacol., 130, 346, (1960).
- (67) R. Baker y C. Chothia, Nature, Lond., 230, 439, (1971).
- (68) E. Shefter y H. Mautner, Proc., Nat. Acad. Sci. Us., 63, 1253, (1969).
- (69) A. Liquori y A. Damiani, J. Mol. Biol., 33, 445, (1968).
- (70) E. Gill, Proc. Roy. Soc., B, 150, 381, (1959).
- (71) P. Waser, J. Pharm. Pharmacol., 12, 577, (1960).
- (72) M. Macay y D. Hodgkin, J. Chem. Soc., 3261, (1955).
- (73) H. Corrodi y E. Hardegger, Helv. Chim. Acta, 38, 2038, (1955).
- (74) A. Beckett, Arzneimittelforschung(Basel), 1, 455, (1959).
- (75) E. Smissman y M. Steinman, J. Med. Chem., 9, 455, (1966).
- (76) P. Portogliese y A. Mikhail, J. Med. Chem., 11, 219, (1968).
- (77) L. Jung y H. Lami, Bull. Chimie Therap., 391, (1970).
- (78) M. Wilhelm y R. Kuhn, Pharmakopsychiatrie Neuro-psychophar

makologie, 3, 317, (1970).

- (79) A. Beckett y A. Casy, J. Pharm. Pharmacol., 7, 433, (1955).
- (80) A. Albert y S. Rubbo, Brit. J. Exper. Path., 30, 159, (1949).
- (81) A. Burger y R. Standridge, J. Med. Pharm. Chem., 4, 517, (1961).
- (82) A. Burger y R. Standridge, J. Med. Chem., 6, 221, (1963).
- (83) A. Boura y F. Copp., Nature Lond., 184, 70, (1959).
- (84) G. Jeffrey y H. Koch, J. Chem. Soc., 1118, (1948).
- (85) A. Cushny, Biological Relations of Optical Isomeria Substances, Baltimore Williams and Wilkins, (1926).
- (86) F. Luduena y L. Euler, Arch. int. Pharmacodyn, 111, 392, (1957).
- (87) H. Blaschko, Proc. Roy. Soc., B, 137, 307, (1950).
- (88) R. Gottlieb, Arch. exper. Path. Pharmacol., 97, 113, (1923).
- (89) B. Riegel y L. Sherwood, J. Am. Chem. Soc., 71, 1129, (1949).

- (90) L. Easson y E. Stedman, *Biochem. J.*, 27, 1257, (1933).
- (91) H. Veldstra, C. van der Westeringh., *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 70, 1127, (1951).
- (92) D. Hammick y W. Chambers, *Nature, Lond.*, 155,141, (1945).
- (93) J. Fu y S. Birnbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 918, (1953).
- (94) C. Porter y T. Hirst, *J. Am. Chem. Soc.*,41, 1264, (1919).
- (95) W. Bradley y G. Easty, *J. Chem. Soc.*, 499, (1951).
- (96) M. Vavon y B. Jacobowicz, *Bull Soc. Chim. Fr.*,53,581,(1933).
- (97) B. Magasanik y E. Chargoaff, *J. Biol. Chem.*,174, 173,(1948).
- (98) K. Savard, *Recent Progress in Hormone Research*, 9, 197, (1954).
- (99) H. Baldrige y W. McCarville, *J. Am. Chem. Soc.*,77,739,(1955).
- (100) M. Tainter, *J. Pharmacol.*, 40, 43, (1930).
- (101) M. Tainter y B. Tullar, *Science*, 107, 39, (1948).
- (102) A. Lands y H. Ludena, *J. Pharmacol.*, 11, 469, (1954).
- (103) M. Tainter y H. Seidenfeld, *J. Pharmacol.*, 40, 23, (1930).

- (104) R. Alles y P. Knoefel, Univ. Calif. Publications in Pharmacology, 1, 101, (1938).
- (105) C. Dalgliesh, J. Chem. Soc., 3323, (1953).
- (106) S. Chen y F. Wu, J. Pharmacol., 36, 363, (1929).
- (107) K. Frendenberg y E. Schoeffel, J. Am. Chem. Soc., 54, 234, (1932).
- (108) W. Leithe, Ber. dtsh. Chem. Ges., 65, 660, (1932).
- (109) A. Haagen-Smit y W. Went, Z. Physiol. Chem., 228, 90, (1934).
- (110) F. Köggl y P. Verkaaik, Z. Physiol. Chem., 280, 167, (1944).
- (111) J. Koepfli y K. Thimann, J. Biol. Chem., 122, 763, (1938).
- (112) A. Haagen-Smit y W. Went, Proc. Koninkl. Akad. Wetenschap, Amsterdam, 38, 852, (1935).
- (113) H. Veldstra y C. van der Westeringh, Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 70, 1137, (1951).
- (114) H. Veldstra, Enzimologia acta Biocatalytica, 11, 137, (1944).
- (115) H. Veldstra, Biochem. Biophys Acta, 1, 364, (1967).
- (116) H. Veldstra y C. van der Westeringh, Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 70, 1113, (1951).

- (117) T. Mitsui, *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, 25, 186, (1951).
- (118) R. Wain y M. Smith, *Proc. Roy. Soc., (B)*, 139, 118, (1951).
- (119) R. Wain y M. Smith, *Nature, Lond.*, 169, 883, (1952).
- (120) M. Matell, *Stereochemical Studies on Plant Growth Substances* Almquist, and Wiksells, Boktryckeri Ab, Uppsala, (1953).
- (121) M. Matell, *Arkiv FÖr kemi*, 7, 375, (1954).
- (122) R. Wain, *Royal Institute of Chemistry Monograph n° 2*, (1953).
- (123) K. Goto e I. Arai, *Ann.*, 547, 194, (1941).
- (124) K. Fromherz, *Arch int. Pharmacodyn.*, 85, 387, (1951).
- (125) R. Macdonald y G. Woolfe, *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 4, (1946).
- (126) A. Ziering y S. Lee, *J. Org. Chem.*, 12, 911, (1947).
- (127) L. Randall y G. Lehmann, *J. Pharmacol.*, 93, 314, (1948).
- (128) R. Thorp y E. Walton, *Nature London*, 160, 605, (1947).
- (129) C. Boehmühl y G. Ehrhart, *Ann.*, 56, 52, (1948).
- (130) A. Pohland y F. Marshall, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 460, (1949).

- (131) A. Larsen, B. Tullar y B. Elpern, J. Am. Chem. Soc., 70, 4194, (1948).
- (132) C. Pfeiffer y R. Stonglton, Federation Proc., 13, 394 (1954).
- (133) C. Pfeiffer, Science 124, 29, (1956).
- (134) H. Meunier, Brevet Special de medicament (Bulletin Officiel de la Propriete Industriel (B.S.M.) n° 19 (1964).
- (135) E. Oberreit, Ber. 29, 1998, (1896).
- (136) Patente Brit. 6721475, (1962) a Specific. Pharm. Inc.
- (137) H. Meunier y G. Carraz, Therapie, 18, 435, (1963).
- (138) S. Lebreton y G. Carraz, Therapie, 19, 451, (1964).
- (139) S. Lebreton y G. Carraz, Therapie, 19, 456, (1964).
- (140) H. Meunier, Brit. 1077, 039(C1Co7C) (1967).
- (141) G. Carraz y M. Darbon, Therapie, 19, 468, (1964).
- (142) G. Carraz, Therapie, 20, 419, (1965).
- (143) H. Meunier, B.S.M., n° 49, (1965).
- (144) J. Benoit-Guyod y A. Boucherle, Chim. Ther. 2, 49, (1967).

- (145) J. Benoit-Guyod y A. Boucherle, *Chim. Ther.*, 5, 337, (1968).
- (146) M. Benoit-Guyod y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 7, 388, (1972).
- (147) M. Benoit-Guyod y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 7, 393, (1972).
- (148) M. Benoit-Guyod y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 8, 412, (1973).
- (149) M. Benoit-Guyod y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 9, 169, (1974).
- (150) M. Benoit-Guyod y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 8, 419, (1973).
- (151) G. Tailander y J. Benoit-Guyod, *Chim. Ther.*, 10, 453, (1975).
- (152) C. Cohen-Addad y G. D Assenza, *Acta Cryst.*, B 31, 835, (1975).
- (153) R. Huisgen, *Angew Chem.*, 67, 439, (1955).
- (154) W. von E. Boering y A. Koffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6162, (1959).
- (155) L. Smith y W. Ping, *J. Org. Chem.*, 2, 23, (1937).

- (156) K. Amwers y F. König, *Ann.*, 496, 252, (1932).
- (157) L. Owen y H. Somade, *J. Chem. Soc.*, 1030, (1947).
- (158) W. von E. Boering y R. Buttery, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 3224, (1956).
- (159) O. Sieberrad y C. Roy, *J. Chem. Soc.*, 89, 1886, (1967).
- (160) K. Lory y J. Prakt, *Chem.*, 2, 124, (1930)
- (161) H. Nozaki y H. Takaya, *Tetrahedron*, 24, 3655, (1968).
- (162) H. Simmons y R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4256, (1959).
- (163) J. Furukawa y N. Kawabata, *Tetrahedron lett.*, 3353, (1966).
- (164) J. Nishimura y N. Kawabata, *Tetrahedron*, 25, 2647, (1969)
- (165) N. Kawabata y J. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, 42, 18, (1977)
- (166) J. Walbrick y J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2896, (1968).
- (167) S. La Forge, *J. Org. Chem.*, 17, 383, (1952).
- (168) A. Clinton, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3135, (1948).
- (169) H. Wu y E. Goned, *J. Med. Pharm. Chem.*, 5, 792, (1962).
- (170) C. Rappe y R. Adestrom, *Acta Chem. Scan.*, 19, 383, (1965).

- (171) A. Brossi y M. Baumamm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, nº 7, (1978).
- (172) A. Pross y S. Steynell, *Aust. J. Chem.*, 23, 989, (1970).
- (173) C. Noller, *Organic Syntheses* vol. II, pag. 184.
- (174) R. Neuman, *Tetrahedron Letters*, 37, 2541, (1964).
- (175) N. Kenneth y T. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2683, (1941).
- (176) W. Moser, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1135, (1959).
- (177) Gilman-Blatt, *Síntesis Orgánicas*, vol. I pg. 178, Ed. Gustavo Gili, Barcelona, (1950).
- (178) N. Zelinsky y N. Izgaryshew, *Chemischer zentralblatt*, 1909I, 532.
- (179) M. Julia y C. James, *Compt. rend.*, 255, 959, (1962).
- (180) M. Julia y M. Maumy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2415, (1969)(7)
- (181) D. Orere y C. Reese, y *J.C.S. Chem. Comm.*, 280, (1967).
- (182) Gilman-Blatt, *Síntesis Orgánicas*, vol. 1 pg. 123, Ed. Gustavo Gili, Barcelona, (1950).
- (183) R. Cornubert, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 47, 301, (1930).

- (184) F. Case y E Reid, J. Am. Soc. Chim. (4), 50, 3064, (1928).
- (185) J. Conia y M. Lerichevend, Bull. Soc. Chim. Fr., 8, 2981, (1970).
- (186) H. Oldenzief y D. Van Lensen, J. Org. Chem., 42, 3114, (1977).
- (187) V. Schöllkopf, R. Schröder, Angew. Chem., 84, 289, Inter., Ed., 11, 311, (1972).
- (188) A. Smith y D. Baer, J. Am. Chem. Soc., 76, 4564, (1954).
- (189) L. King y Sir R. Robinson, J. Chem. Soc., 36, 465, (1941).
- (190) Organic Syntheses Vol. 23, pag. 42.
- (191) A. Lensen y J. Wildeman, J. Org. Chem., 42, 1153, (1977).
- (192) T. Olijnsma y J. Engbert, Red. Trav. Chim. Pays-Bas, 91, 209, (1972).
- (193) Gilman-Blatt, Vol. I, pag. 478, Ed. Gustavo Gili, Barcelona, (1950).
- (194) E. Knoevenagel, Ann., 297, 162, (1901).
- (195) J. Braun y E. Anton, Berichte, 60, 2446, (1927).
- (196) K. Alder y M. Schumader, Ann., 571, 87, (1950).

- (197) J. Smith, *J. Chem. Soc.*, 738, (1932).
- (198) J. Guevara y O. Ching, *Química de las reacciones Orgánicas*, Ed. Alhambra, pg. 61, (1969).
- (199) Gilman y Zoellner, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 1945, (1931).
- (200) M. Marcel y M. Badoche, *Ann. Chim. (11)*, 17, 180, (1942).
- (201) Gilman-Blatt, *Síntesis Orgánicas*, Vol. 1, pag. 153, Ed. Gustavo Gili, Barcelona, (1950).
- (202) T. Shigeo, *Kyokai Shi*, Japan, 27(5), 444, (1969).
- (203) E. Corey y M. Chaykoswky, *J. Am. Soc.*, 84, 867, (1962).
- (204) E. Corey y M. Chaykoswky, *J. Am. Soc.*, 87, 1353, (1965).
- (205) J. Emeleus y H. Heal, *J. Chem. Soc.*, 11, 1126, (1946).
- (206) T. McAllan y T. Cullum, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3627, (1951).
- (207) A. Vogel, *Text Book of Practical Organic Chemistry*, pag. 976, Ed. Longmans, Londres, (1962).
- (208) A. Girad, y G. Sandulesco, *Helv.*, 19, 1095, (1936).
- (209) S. McElvain, *Caracterización de los compuestos orgánicos*, pag. 195, Ed. Aguilar, Madrid, (1968).

- (210) A. Grollman y E. Grollman, *Pharmacology and Therapeutics*
Ed. Lea and Febiger, Filadelfia, (1970).
- (211) D. Woodbury, *Experimental Models of Epilepsy*, Ed. Raven
Nueva York, (1972).
- (212) E. Swinyard y L. Goodman, *J. Pharmacol. Rev.*, 12, 447,
(1953).
- (213) E. Soaje-Echague, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 138, 224, (1962).
- (214) J. Barnes y V. Marguerite, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 39,
(1961).
- (215) H. Ferngren, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 23, 27, (1965).
- (216) I. Izquierdo y A. Nasello, *Progress in Drug Research*,
221, Birhauser Verlag, (1972).
- (217) J. Lewin y D. Esplin, *J. Pharm.*, 132, 245, (1965).
- (218) D. Esplin, *Mechanisms of action of convulsants, Mecha-*
nisms of Epilepsies, pag. 167, Ed. Little Brown, Boston,
(1969).
- (219) E. Roberts, 7º Congreso Internacional de Farmacología,
pag. 758, Paris, (1978).
- (220) T. Pellman y W. Willson, *Science*, 197, 912, (1977).

- (221) Y. Godin y L. Heiner, J. Neurochem, 16, 869, (1969).
- (222) P. Taberner y T. Adcock, 13º Congreso Internacional de Epilepsia, Pag. 35, Amsterdam, (1977).
- (223) J. Lacolle, y B. Ferrandes, 7º Congreso Internacional de Farmacología, pag. 184, Paris, (1978).

