

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Inhibidores potenciales de descarboxilasas sobre la síntesis
de ácidos i-Amino-2-Aril ciclopropano carboxílicos y
derivados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Soledad Penades Ullate

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION DE QUIMICAS

T₁
547
PEN

BIBLIOTECA UCM



530012497X

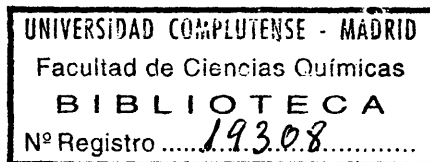
INHIBIDORES POTENCIALES DE DESCARBOXILASAS.-

SOBRE LA SINTESIS DE ACIDOS 1-AMINO-2-ARIL-
CICLOPROPANO CARBOXILICOS Y DERIVADOS.

TESIS

Para optar al grado de Doctor en Ciencias
Químicas, por

SOLEDAD PENADES ULLATE



Sección de Enzimoquímica. Instituto de Química Orgánica General.

CENTRO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA.

MADRID

INDICE

PARTE I

	Pág.
OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO	
Objetivos y justificación del trabajo	1
Aminoácido descarboxilasas	6
Inhibición de descarboxilasas	11
SINTESIS DE ACIDOS 1-AMINO-CICLOPROPANO CARBOXILICOS .	22
Elección de sustituyentes y esquema general de reacciones	30

PARTE II

TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

I. PREPARACION Y PROPIEDADES DE 2-ARIL-(ó ALQUIL)-4-ARILIDEN- OXAZOLIN-5-ONAS	34
1.- Preparación de 2-fenil-(ó metil)-4-arilidén-oxazolin-5-onas	34
a) Espectros UV	40
b) Espectros IR	41
c) Espectros RNM	42
2.- Estereoquímica de 2-fenil-(ó metil)-4-arilidén-oxazolín-5-onas	43
II. PREPARACION DE 1-ARIL-5-FENIL-(ó METIL)-6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)- HEPT-4-EN-7-ONAS	50
a) Espectros UV	55
b) Espectros IR	56
c) Espectros RNM	57

	Pág.
III. APERTURAS DEL ANILLO DE CICLOPROPIL-OXAZOLONA - CON HIDRACINA, ETANOL-ClH, ALCALIS Y ClH ACUOSO .	59
1.- Apertura con hidracina	60
a) Espectros UV	62
b) Espectros IR	63
c) Espectros RNM	63
2.- Apertura con etanol-ClH seco	64
a) Espectros UV	65
b) Espectros IR	66
c) Espectros RNM	66
3.- Aperturas con álcalis diluidos	67
a) Espectros UV	68
b) Espectros IR	68
c) Espectros RNM	69
4.- Aperturas con ácidos fuertes	69
5.- Otras aperturas	73
a) Hidrólisis con AcH/ClH (1/1) en frío ..	73
b) Hidrólisis con EtOH/ClH seco a tempera- tura ambiente	73
c) Hidrólisis ácida con un mol. de H ₂ O por 3 moles de EtOH/ClH seco	74
d) Hidrólisis alcalina con NaOH conc.	74
IV. HIDROGENACIONES DE 1,5-DIFENIL-6-OXA-4-AZASPIRO (4.2)-HEPT-4-EN-7-ONA	76
1.- Hidrogenación con H ₄ BNa	76
2.- Hidrogenación con Zn/AcH	79
3.- Hidrogenaciones catalíticas en presencia de H ₂	79
V. ADICION DE DIAZOMETANO A ACIDOS α-ACETAMIDO CINA- MICOS	82

PARTE III

PARTE EXPERIMENTAL - A. SINTESIS DE PRODUCTOS

I. TECNICAS GENERALES Y ORIGEN DE PRODUCTOS	84
II. PREPARACION DE 2-FENIL-(6 METIL)-4-ARILIDEN-OXAZO- LIN-5-ONAS.	
1.- Preparación de 2-fenil-4-arilidén-oxazolin- 5-onas	85
Método general	85
2-fenil-4-bencilidén-oxazolin-5-ona	86
2-fenil-4-(3-metoxi-4-acetoxi-bencilidén)- oxazolin-5-ona	86
2-fenil-4-(3,4-diacetoxi-bencilidén)-oxazo lin-5-ona	86
2-fenil-4-(1-acetil-indolil (3)-metilén)- oxazolin-5-ona	86
2-fenil-4-(4-acetoxi-bencilidén)-oxazolin- 5-ona	87
2-fenil-4-(3-acetoxi-4-metoxi-bencilidén)- oxazolín-5-ona	87
2-fenil-4-(4-metoxi-bencilidén)-oxazolin- 5-ona	87
2-fenil-4-(4-nitro-bencilidén)-oxazolin-5- ona	87
2-fenil-4-(4-dimetilamino-bencilidén)-oxa- zolin-5-ona	88
2-fenil-4-(3-acetoxi-bencilidén)-oxazolin- 5-ona	88
2-fenil-4-(4-cloro-bencilidén)-oxazolin-5- ona	88
2-fenil-4-(4-metil-bencilidén)-oxazolín-5- ona	89
2.- Preparación de 2-metil-4-arilidén-oxazolin- 5-onas	89
Acetilglicina	89

	Pág.
2-metil-4-bencilidén-oxazolin-5-ona	89
2-metil-4-(4-nitro-bencilidén)-oxazolin-5-ona	90
2-metil-4-(4-metoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona	90
III. REACCIONES DE ADICION DE DIAZOMETANO A 2-FENIL-4-ARILIDEN-OXAZOLIN-5-ONAS	90
Acetil-metilurea	90
Nitrosometilurea	91
Diazometano	91
Preparación de 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-onas	92
Método general	92
1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	92
1-(4-acetoxi-3-metoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	93
1-(3,4-diacetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	93
4-(3-(1-acetil-indolil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona	93
1-(4-acetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	94
1-(4-metoxi-3-acetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	94
1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	94
1-(4-nitro-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	95
4-(1-(4-dimetilamino-fenil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona	95
1-(3-acetoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	95
1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona	95

	Pág.
1-(4-metil-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-ona	96
IV. REACCIONES/ CON DIAZOMETANO DE 2-METIL-4-ARILIDEN- OXAZOLIN-5-ONAS Y DE ACIDOS α -ACETAMIDO CINAMICOS.	96
2-metil-4-(1-fenil-etilidén)-oxazolin-5- ona	96
Δ^1 -pirazolin-4-fenil-5-acetamido-5-carbo- xilato de metilo	97
Δ^1 -pirazolin-4-(4-nitro-fenil)-5-acetami- do-5-carboxilato de metilo	97
Adición de diazometano al ácido α -acetami- do-p-metoxicinámico	98
V. DESCOMPOSICION TERMICA DE LAS Δ^1 -PIRAZOLINAS	99
1-acetamido-2-metil-cinamato de metilo ...	99
1-acetamido-2-metil-p-nitrocinamato de me- tilo	99
VI. PREPARACION DE HIDRACIDAS DE LOS ACIDOS 1-BENZAMI- DO-2-ARIL-CICLOPROPANO CARBOXILICOS	100
Método general	100
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-fenil-ci- clopropano carboxílico	101
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(4-hidro- xi-3-metoxifenil)-ciclopropano carboxílico	101
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(3,4-di- hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico ..	101
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(4-hidro- xi-fenil)-ciclopropano carboxílico	102
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(4-meto- xi-3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxíli- co	102
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(4-metoxi- -fenil)-ciclopropano carboxílico	102
Hidrácida del ácido 1-benzamido-2-(4-nitro- -fenil)-ciclopropano carboxílico	103

	Pág.
Hidracida del ácido α -hidracin- β -metil-p-nitrocínámico	103
Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico	103
Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxílico	104
Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclopropano carboxílico	104
 VII. PREPARACION DE 1-BENZAMIDO-2-ARIL-CICLOPROPANO	
CARBOXILATOS DE ETILO	104
Método general	104
1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de etilo	105
1-benzamido-2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	105
1-benzamido-2-(4-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	105
1-benzamido-2-(4-metoxi-3-acetoxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	106
1-benzamido-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	106
1-benzamido-2-(4-nitro-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	106
1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	107
1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	107
1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxilato de metilo	107
1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo	107
 VIII. PREPARACION DE ACIDOS 1-BENZAMIDO-2-ARIL-CICLOPROPANO CARBOXILICOS	
Método general	108

	Pág.
Acido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico	108
Acido 1-benzamido-2-(3-metoxi-4-hidroxi-fe nil)-ciclopropano carboxílico	108
Acido 1-benzamido-2-(4-hidroxi-fenil)-ci- clopropano carboxílico	108
Acido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fe nil)-ciclopropano carboxílico	109
Acido 1-benzamido-2-(4-metoxi-fenil)-ciclo propano carboxílico	109
Acido 1-benzamido-2-(4-nitro-fenil)-ciclo- propano carboxílico	109
Acido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclo propano carboxílico	110
Acido 1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclo- propano carboxílico	110
Acido 1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclo- propano carboxílico	110
 IX. APERTURA CON ACIDO CLORHIDRICO DE 1-ARIL-5-FENIL- 6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)-HEPT-4-EN-7-ONAS.....	
Hidrocloruro de la 2-amino-4-fenil- γ -buti rolactona	110
Hidrocloruro de la 2-amino-4-(4-metoxi-fe nil)- γ -butirolactona	111
Benzoilación del hidrocloruro de la 2-ami no-4-(4-metoxi-fenil)- γ -butirolactona ...	111
Hidrocloruro de la 2-amino-4-(4-cloro-fe nil)- γ -butirolactona	112
Hidrocloruro de la 2-amino-4-(4-metil-fe nil)- γ -butirolactona	112
 X. OTROS ENSAYOS DE HIDROLISIS ACIDAS DE 1,5-DIFENIL- 6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)-HEPT-4-EN-7-ONA	
1.- Con acético-clorhídrico 1:1	113
2.- Con etanol-clorhídrico seco	114
3.- Con etanol-ClH-agua (3/1)	114

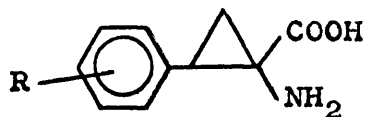
	Pág.
XI. REDUCCIONES DE 1,5-DIFENIL-6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)	
-HEPT-4-EN-7-ONA	114
Reducción con H ₄ BNa	114
Reducción con Zn/AcH	116
Reducción catalítica con C/Pd	117
Reducción con PtO ₂	119
XII. PREPARACION DE ACIDOS α -ACETAMIDO-CINAMICOS p-SUS	
TITUIDOS	119
Método general	119
α -acetamido cinámico	119
α -acetamido-p-nitro-cinámico	120
α -acetamido-p-metoxi-cinámico	121
 PARTE EXPERIMENTAL - B	
 TABLAS EXPERIMENTALES DE ANALISIS CUANTITATIVOS Y ES-	
PECTROS UV, IR Y RNM	122
 CONCLUSIONES	185
 BIBLIOGRAFIA	192

PARTE I

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO.

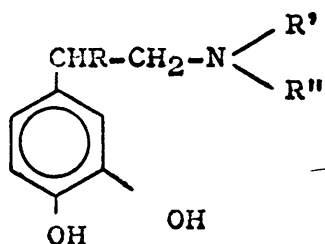
La presente Tesis Doctoral se inició con el objetivo fundamental de preparar, por síntesis adecuada, una serie de derivados del ácido 2-fenil-1-amino-ciclopropano carboxílico, de fórmula general (I), para su estudio posterior "in vitro" e "in vivo", como inhibidores potenciales de ciertas descarboxilasas y posiblemente, como se justificará más tarde, de monoamino oxidasas. De hecho, los compuestos que satisfacen esta condición de inhibidores son de interés potencial por sus aplicaciones terapéuticas como agentes psicofarmacológicos e hipotensores, entre otras, a causa de su interferencia en la biosíntesis o metabolismo de las aminas biógenas fisiológicamente activas.



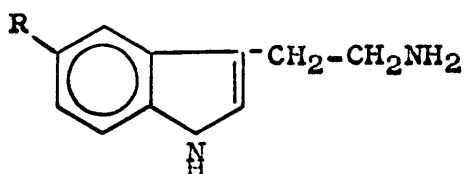
(I)

Estas aminas biógenas, pueden ser clasificadas en tres grupos principales de acuerdo con sus estructuras químicas: 1) Catecolaminas, que contienen una cadena de etilamina unida a un núcleo aromático de catecol; 2) Indoletilaminas, como triptami-

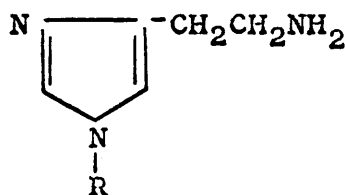
na y serotonina; 3) Histamina y N-metilhistamina, derivados de imidazol.



- a) R = R' = R'' = H Dopamina
- b) R = OH ; R' = R'' = H Norepinefrina
- c) R = OH; R' = H; R'' = CH₃ Epinefrina



- a) R = H Triptamina
- b) R = OH Serotonina



- a) R = H Histamina
- b) R = CH₃ N-metil-histamina

La biosíntesis de estas aminas fisiológicamente activas, que tiene lugar a partir de los correspondientes aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptofano e histidina) supone, - aparte de otras series de reacciones enzimáticas, como hidroxilaciones y/o metilaciones, reacciones de descarboxilación, catalizadas por descarboxilasas; y su metabolismo e inactivación, - reacciones de desaminación oxidativas catalizadas por monoamino oxidasa (MAO).

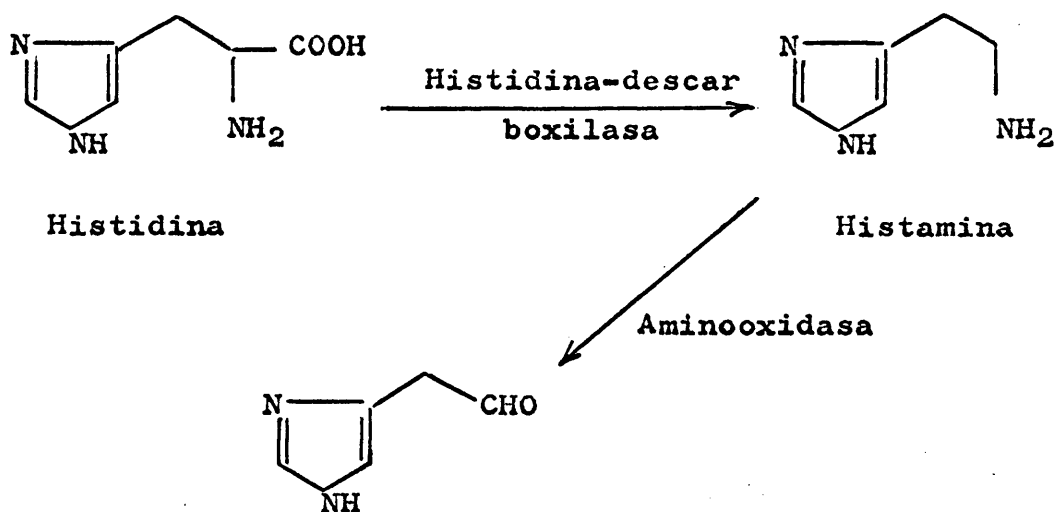
Entre las catecolaminas se encuentran la dopamina, nor

epinefrina y epinefrina (adrenalina). Esta última es una hormona producida en las glándulas adrenales, y juntamente con la serotonina y análogos regula la presión sanguínea y juegan un papel como neurotransmisores en el sistema nervioso central, además de otras funciones, como son el control de las contracciones de los músculos lisos y del ritmo cardiaco.

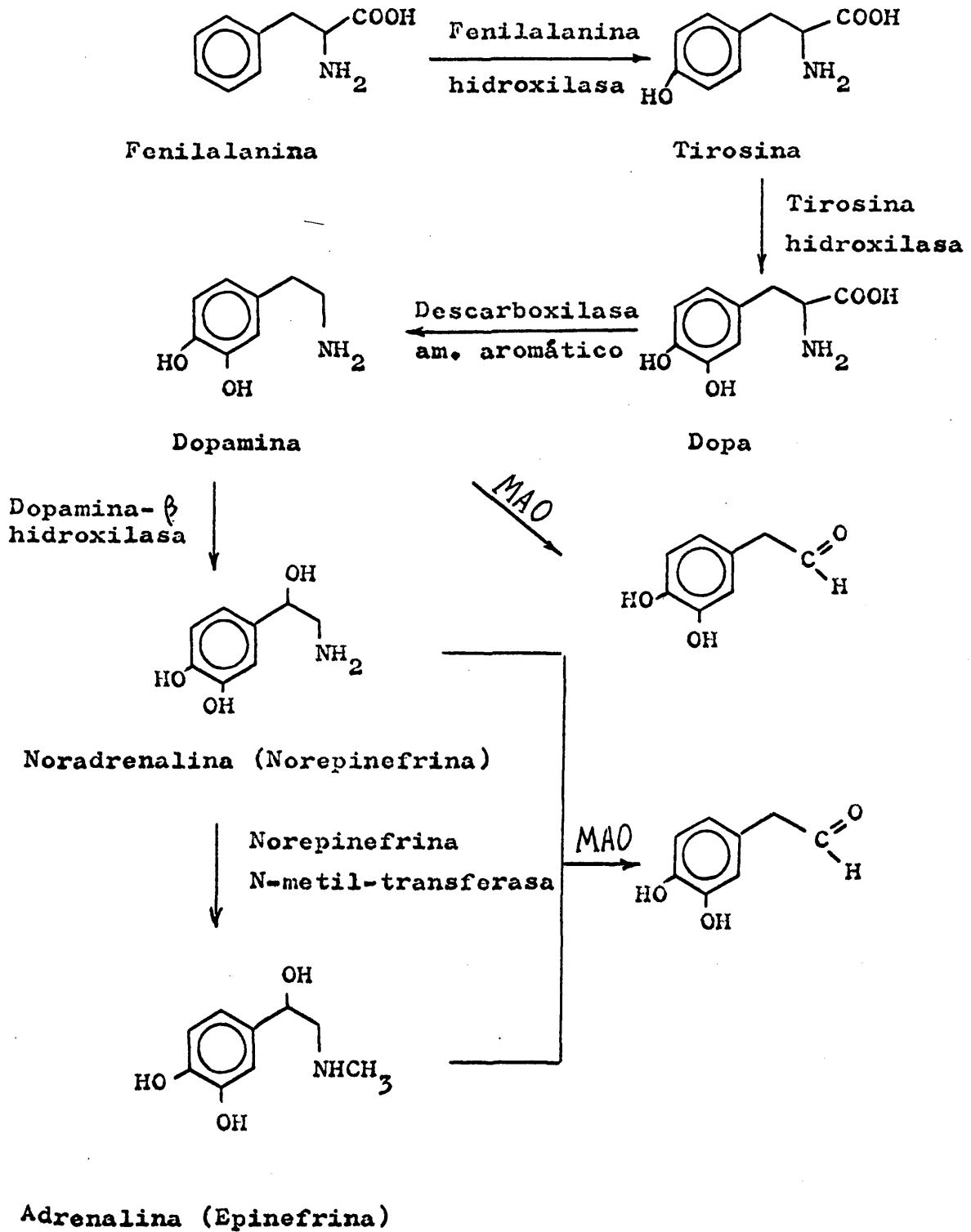
Puede, pues, vislumbrarse la enorme importancia que tiene, poder actuar sobre el metabolismo de estas aminas. En tres puntos fundamentales puede influirse sobre el metabolismo de estas aminas fisiológicamente activas: a) Biogénesis. b) Catabolismo. c) Unión al receptor y almacenamiento.

Nos centraremos, principalmente, en la interferencia con su biogénesis, pero antes conviene que veamos un esquema general de los sistemas enzimáticos que actúan en la formación y posterior degradación de estos tres grupos de aminas biógenas.

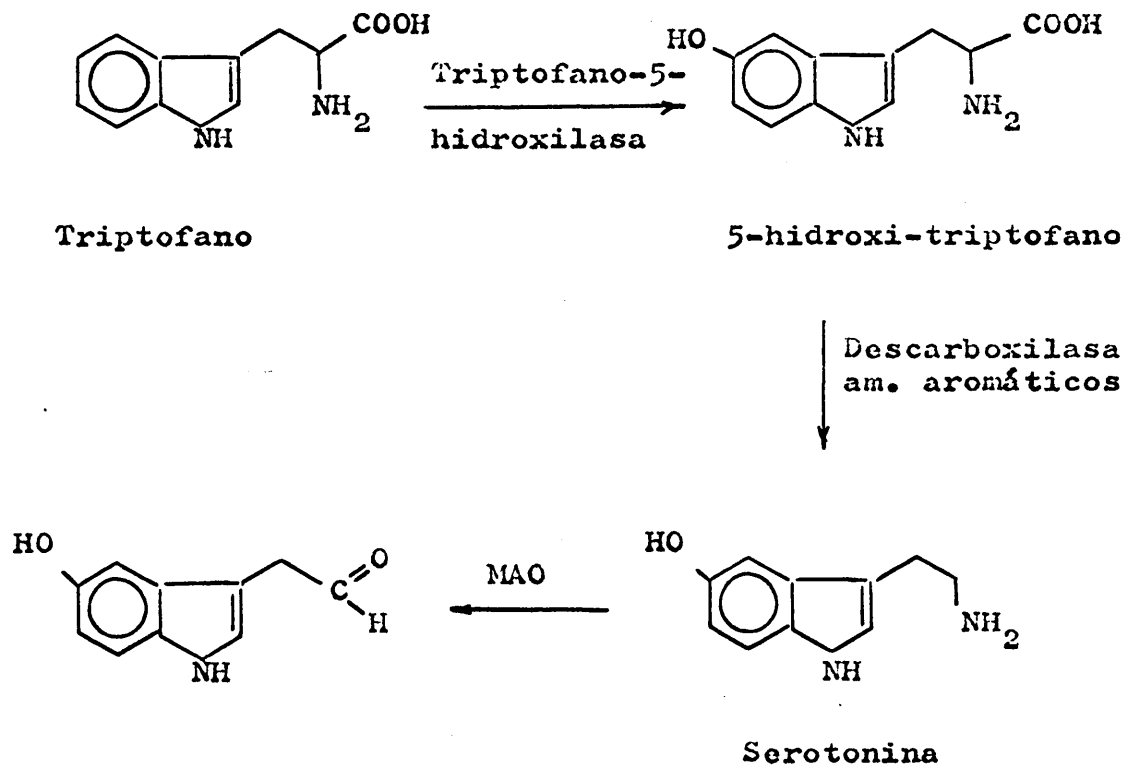
ESQUEMA SOBRE HISTAMINA



ESQUEMA SOBRE CATECOLAMINAS



ESQUEMA SOBRE SEROTONINA



Las enzimas que intervienen en estos procesos son fundamentalmente de tres tipos: hidroxilasas, aminoácidos descarboxilasas y amino oxidasas (MAO). Ellas son las que regulan estas transformaciones bioquímicas, de dónde se deduce que la inhibición del normal funcionamiento de alguna de ellas, produciría una alteración en el nivel normal de aminas biógenas, con los consiguientes efectos sobre la fisiología normal del individuo.

Así pues, la inhibición de descarboxilasas provocaría un descenso del nivel de bioaminas, que se traduce en un efecto sedante e hipotensor. Al contrario, la inhibición de monoamino oxidasa (MAO) impediría la destrucción de aquellas produciendo

un efecto estimulante e hipertensor.

A la vista del importante papel que juegan estas enzimas en las manifestaciones vitales de los individuos, se comprende el interés especial que presenta la posibilidad de interferir su mecanismo de acción mediante sustancias capaces de bloquear su biogénesis o su metabolismo.

La principal meta que se persigue en este trabajo, es la búsqueda de nuevos compuestos, que puedan influir sobre alguna de estas enzimas, y concretamente en nuestro caso sobre las descarboxilasas; por ello, conviene que hagamos una pequeña revisión sobre el conocimiento actual de las mismas, su difusión en los seres vivos, su mecanismo de acción, su especificidad y posibles productos que actuen como inhibidores.

Aminoácido descarboxilasas.

Los primeros trabajos acerca de descarboxilasas se desarrollaron a partir del estudio de las aminas producidas en la putrefacción de las proteínas.

Fué Gale, en 1940 (1) quien demostró que la producción de aminas por bacterias era debido a la acción de descarboxilasas específicas de aminoácidos.

La presencia de glutámico descarboxilasas en plantas superiores, fué descubierta por Okonuki, y la primera de origen animal, la histidina descarboxilasa, fué descubierta por Werle (2) y Holtz (3).

Gale (4), comprobó la presencia de lisina, ornitina, arginina, tirosina, histidina y glutámico descarboxilasas, en un gran número de bacterias, E. Coli, Streptococcus, Costri- - dium, Pseudomonas, etc.

Las descarboxilasas también se hallan ampliamente difundidas en los tejidos de mamíferos, riñón e hígado fundamentalmente, donde se han encontrado las descarboxilasas para histidina, tirosina, fenilalanina, dihidroxifenilalanina y ácido cisteico.

La 3,4-dihidroxifenilalanina descarboxilasa (Dopa des carboxilasa) fué descubierta por Holtz, Heise y Lüdtke en 1938 (5) en tejidos de animales, y actualmente se sabe que esta enzi ma es capaz de descarboxilar otros aminoácidos aromáticos, además de dihidroxifenilalanina, como es el 5-hidroxitriptofano que es el precursor de la serotonina.

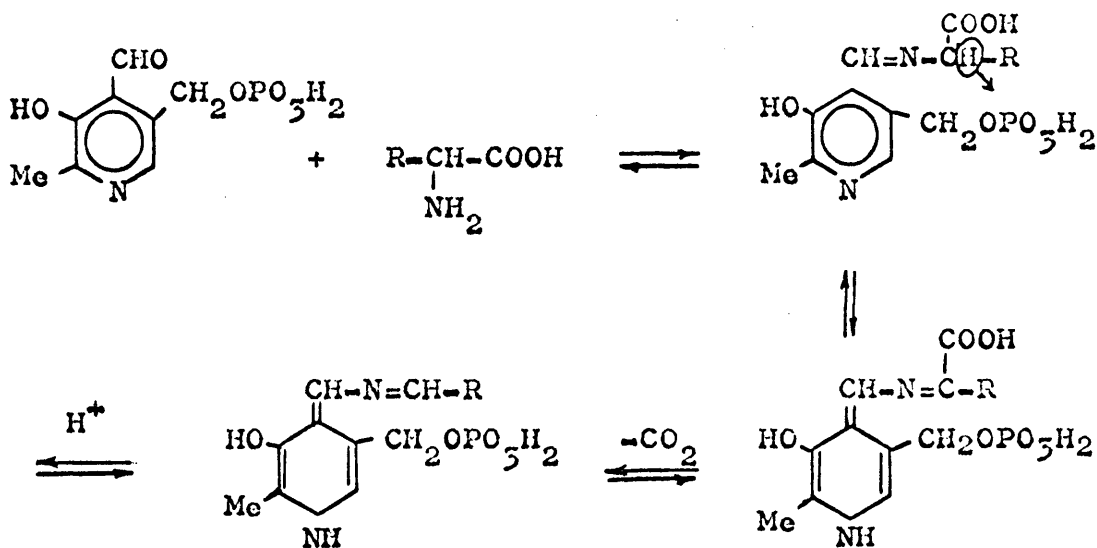
La especificidad de estas enzimas aún es un punto oscuro. La Unión Internacional de Bioquímica (U.I.B.) admite, actualmente, cinco descarboxilasas distintas, pero todavía no han sido rechazados los tres puntos de vista que se presentan respecto a este problema: 1) Individualidad de cada descarboxilasa. 2) Existencia de una sola enzima para todos los aminoácidos aromáticos. 3) Unidad entre Dopa descarboxilasa y 5-OH-triptofano.

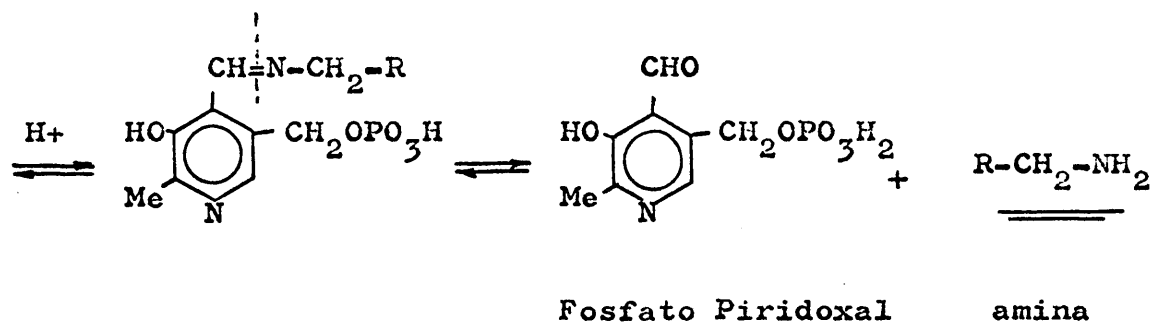
Lovenberg, Weissbach y Udenfriend (6), aceptan la - - existencia de una única enzima, que descarboxila todos los amino ácidos aromáticos y que llamaron "descarboxilasa de L-aminoáci dos aromáticos!"

S.M. Shepherd y D. Mackay (7), en una revisión hecha sobre histidina descarboxilasa, dan cuenta de la existencia de dos clases de enzimas, una que llaman la "histidina descarboxilasa no específica" y que coincide con la "descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos", cuyo pH de acción óptimo es 8-9,5, y otra "histidina descarboxilasa específica", que actúa a pH = 6.

Todas estas enzimas dependen del fosfato de piridoxal como coenzima. Burkhalter (8), ha dado una prueba en favor de esta afirmación separando la coenzima de la histidina descarboxilasa específica de hígado de fetos de ratas y comprobando que la proteína sola era inactiva y consiguiendo que se restaurara la actividad por adicción de fosfato de piridoxal al medio enzimático.

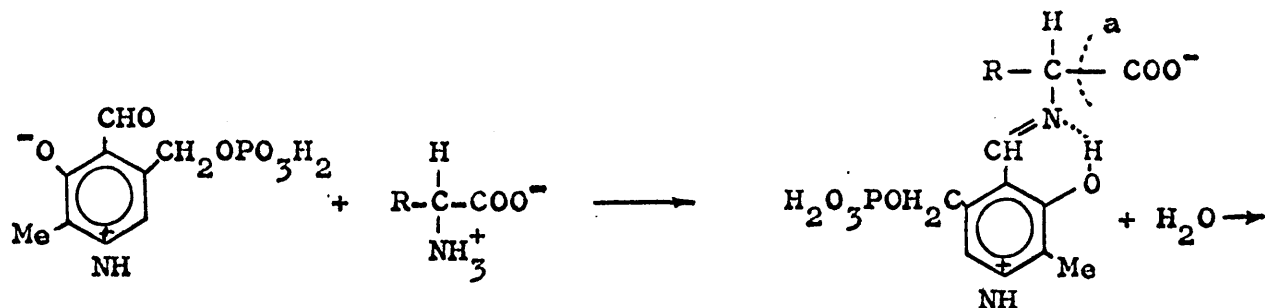
El mecanismo de la descarboxilación enzimática de aminoácidos aromáticos ha sido estudiada por muchos autores. Werle y Koch (9), han sugerido el mecanismo que se da en el esquema siguiente:

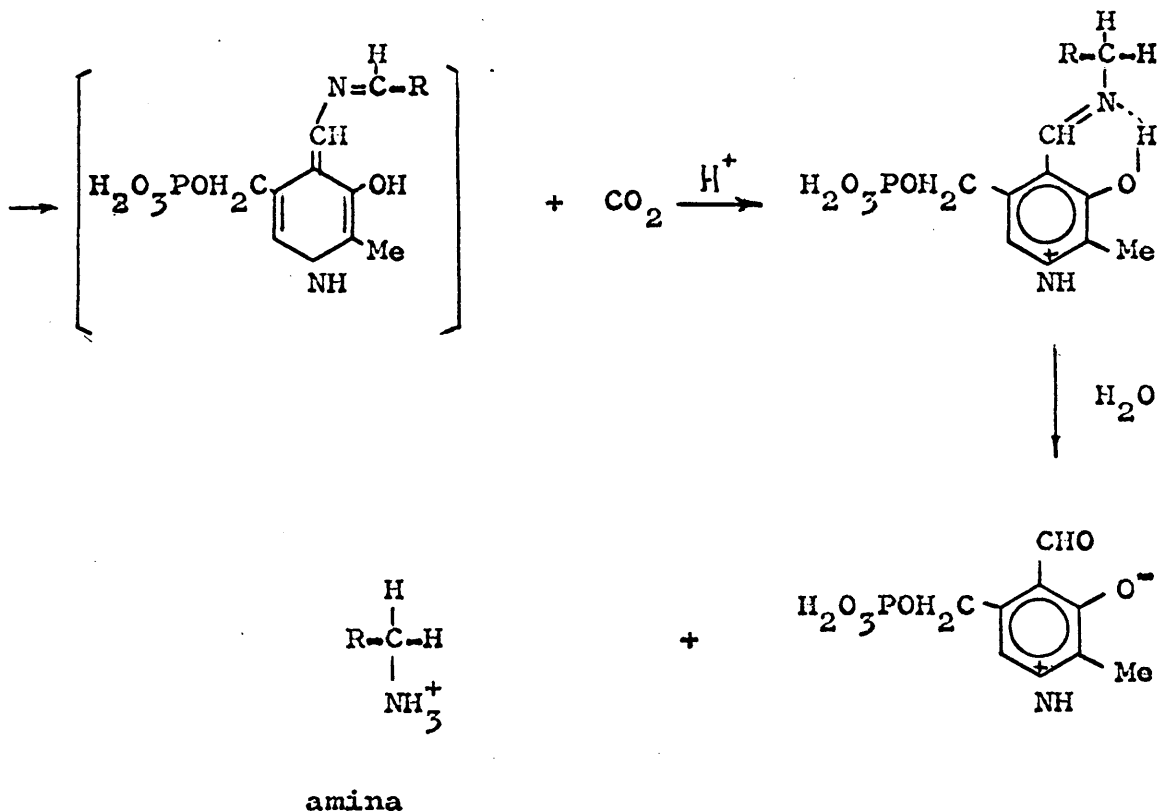




El primer paso es la formación de una base de Schiff entre el grupo aldehído del fosfato de piridoxal y el grupo amino del aminoácido. Esta base pierde el protón en α y posteriormente se descarboxila. El siguiente paso es la captación de otro protón. La hidrólisis recupera de nuevo el fosfato de piridoxal y libera la amina correspondiente. En este mecanismo el hidrógeno en α con respecto al carboxilo del aminoácido se pierde en el paso anterior a la descarboxilación.

Metzler, Ikawa y Snell (10) han propuesto un mecanismo que difiere del anterior en la pérdida del protón en α del aminoácido. Las reacciones se esquematizan a continuación:





El primer paso de este mecanismo, también es la formación de una base de Schiff entre el fosfato de piridoxal y el aminoácido. Su formación se puede seguir por la rápida aparición de color amarillo en el medio de reacción. El siguiente paso es la ruptura del enlace (a) mediante la pérdida de CO₂ para formar un compuesto intermediario, que no ha sido posible aislar, pero que por captación de un protón del medio, da la base de Schiff correspondiente al aminoácido ya descarboxilado. Por último, la hidrólisis libera la amina y se recupera el fosfato de piridoxal.

La distinción entre uno y otro de los mecanismos expuestos ha sido llevada a cabo mediante la realización de descarboxilación en presencia de óxido de deuterio (11) y se ha -

encontrado que la amina resultante sólo contenía un átomo de -deuterio unido al carbono- α , lo cual permite descartar el mecanismo propuesto por Werle y apoyar este último de Snell y co laboradores.

Otro argumento de peso, que confirma el mecanismo de Snell, es la comprobación de que los α -alquil aminoácidos son descarboxilados lentamente "in vivo" para dar las α -alquilaminas (12).

En cuanto a la forma de unirse la coenzima a la apoenzima, parece ser que tiene lugar a través de tres puntos: - grupo fosfato, fenólico y aldehído, este último, a través de - reacción con un grupo ϵ -amino de un resto del aminoácido lisina de la proteína enzimática (13).

Inhibición de descarboxilasas.

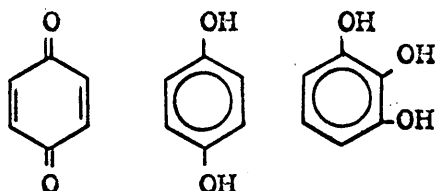
Visto, pues, el mecanismo supuesto de acción de las descarboxilasas, puede ahora especularse sobre qué tipo de productos influyen sobre estas enzimas inhibiendo su actividad.

Los inhibidores conocidos de descarboxilasas pueden agruparse en tres apartados: a) Sustancias que actúan bloqueando el funcionamiento de la coenzima. b) Sustancias que inter-fieren por interacción con la proteína enzimática (apoenzima). c) Otros tipos de inhibición, no muy bien conocidos, o con tipos mixtos de interacción.

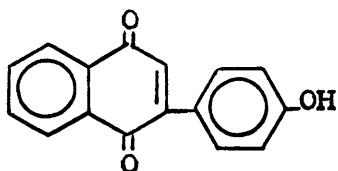
W.G. Clark (14) ha publicado una amplia información

sobre inhibidores de descarboxilasas. A continuación formulamos alguno de los compuestos más importantes.

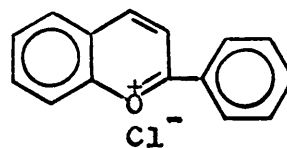
QUINONAS Y POLIFENOLES



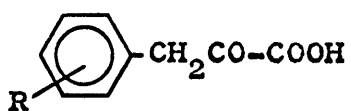
FLAVONAS



ANTOCIANINAS

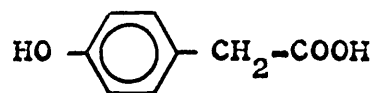


DERIVADOS DE PIRUVICO

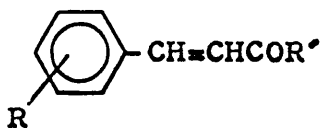


R= 4-OH; H

ACIDOS FENIL-ACETICOS



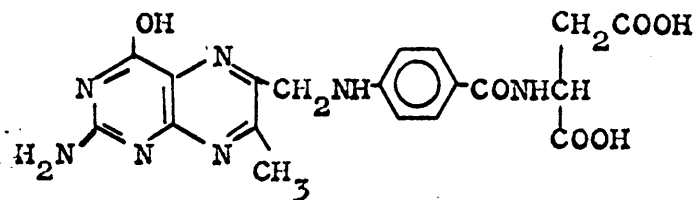
CINAMOIL-DERIVADOS



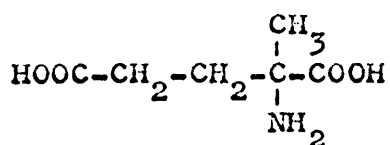
R=3-OH; 3,4-OH

R≠ OH

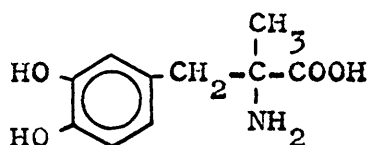
ACIDO 7-METIL-FOLICO



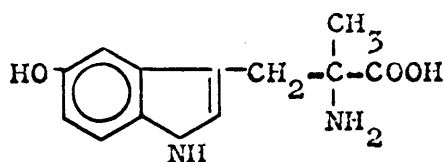
ANALOGOS ESTRUCTURALES DE LOS SUSTRATOS



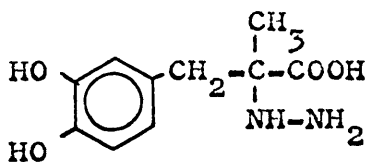
α -metilglutámico



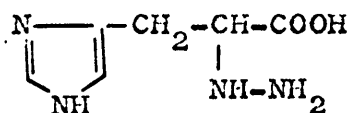
α -metil-Dopa



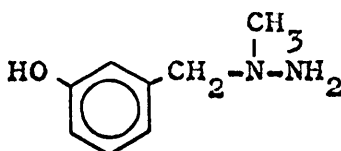
α -metil-5-OH-triptofano



α -Hidracina del α -metildopa



α -hidracin-histidina



N-(m-hidroxibencil)-N-metil-hidracina.

Estos inhibidores, aparentemente específicos de descarboxilasas, se caracterizan por la carencia del protón en el C- α del aminoácido, al igual que los compuestos de fórmula general (I) que son objeto del presente trabajo; por lo tanto, su forma de actuar con respecto a la enzima, podemos considerar que presentará particularidades semejantes.

Por ello, dejaremos a un lado otros tipos de inhibición y nos limitaremos a exponer una breve revisión sobre los α -alquilaminoácidos. G. Clark y Poggrund (15), han publicado una de las más recientes revisiones sobre este tipo de compuestos.

A finales de 1949, el Dr. Marcel Goldengerg, de la Universidad de Columbia, pensó que la inhibición de Dopa descarboxi

lasa por un antimetabolito podría ensayarse en el tratamiento de la hipertensión. Entre los años 1950 y 1953, se llevó a cabo un modesto programa de síntesis de análogos de Dopa y se consiguió el α -metil-Dopa, entre otros compuestos.

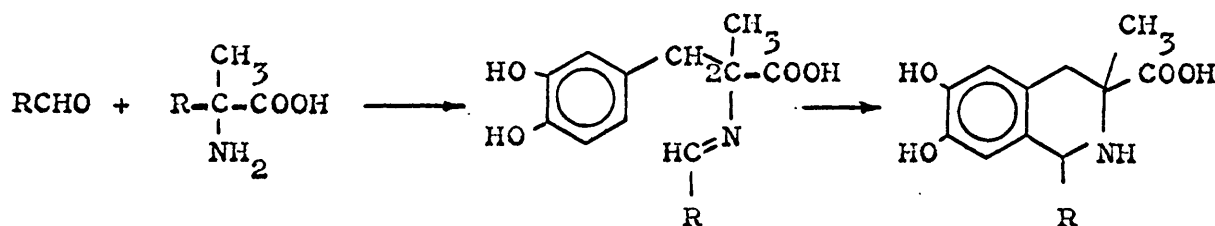
El hallazgo de que α -metil-Dopa era un potente inhibidor de la Dopa-descarboxilasa renocortical, fué llevado a cabo en 1.945 por Sourkes (16). En 1.958 Deugler y Reichel (17) - comunicaron, que el α -metil-Dopa prevenía el efecto de Dopa en varias especies animales, y en 1.960, Oates, Gillespie, Undenfriend y Sjoerdsma demostraron su acción hipotensora en el hombre.

En estos últimos años, se han sintetizado nuevos inhibidores entre ellos α -metil-5-hidroxitriptofano, MK-485, NS-1034 etc..., cuyas estructuras han sido dadas ya anteriormente (véase página 13).

Las pruebas que se han realizado sobre el poder inhibidor de análogos del Dopa han demostrado la importancia de la existencia en el inhibidor de dos grupos fenólicos situados en orto uno con respecto al otro. De acuerdo con esto, el poder inhibidor del α -metil-Dopa disminuye al metilar los grupos fenólicos (18).

El grupo fenólico en meta es de gran importancia y la actividad inhibidora se reduce mucho si este grupo se enmascara o la molécula carece de él. Así, la α -metil-m-tirosina, a concentraciones 5×10^{-3} M, inhibe la Dopa-descarboxilasa en un 95%, m - mientras que la α -metil-m-metoxifenilalanina y α -metil-p-tirosina, a igual concentración, la inhibe sólo un 16-18%.

Los α -alquilaminoácidos no solo pueden actuar como inhibidores por analogía con el sustrato, sino que al igual de otros muchos aminoácidos y aminos, son capaces de reaccionar con el grupo aldehído del fosfato de piridoxal para formar una base de Schiff y ciclar posteriormente a un derivado de tetra-hidroisoquinoleina apareciendo como un inhibidor por desactivación de la coenzima -, sin embargo, en el caso de los α -alquilaminoácidos, esto tiene lugar muy lentamente y a concentraciones en las que el papel de la coenzima no es afectado. (16).

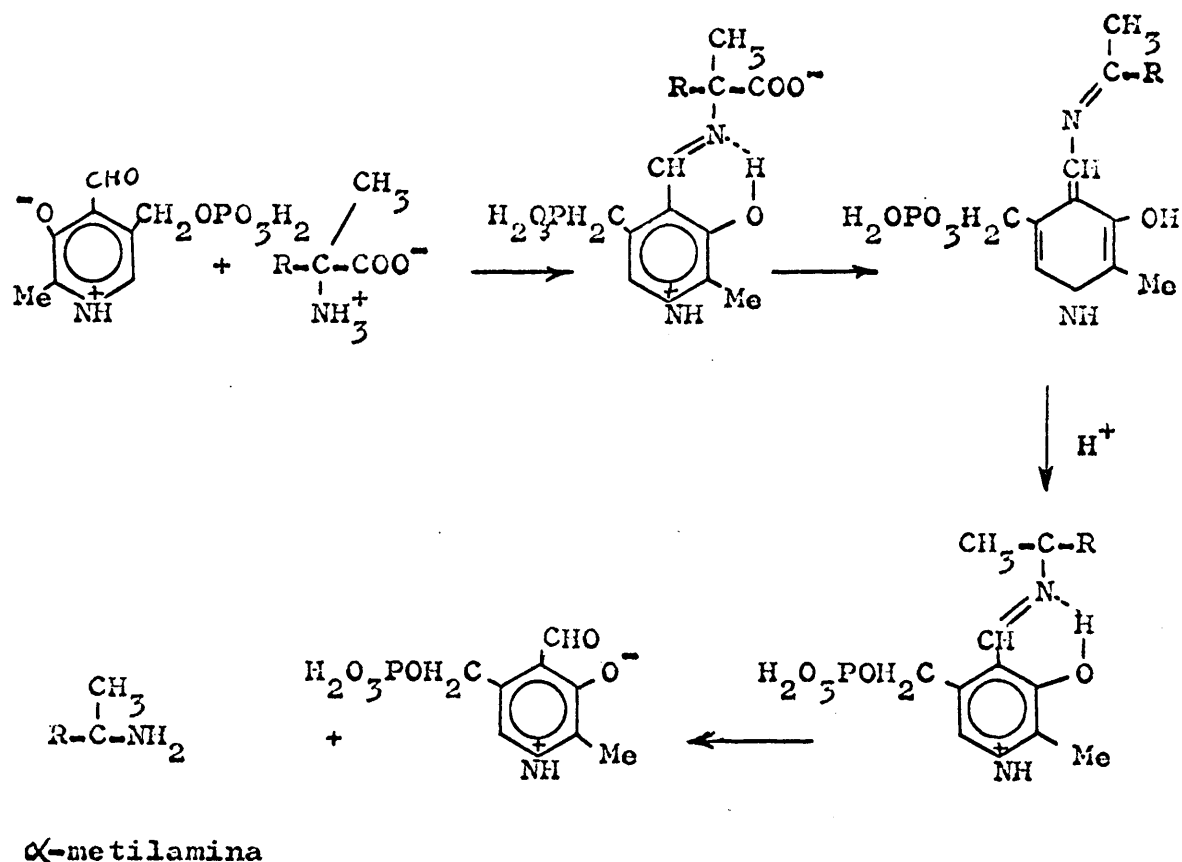


Los α -metilaminoácidos como el α -metil-Dopa, tienen fundamentalmente dos acciones "in vivo": a) Disminuyen la concentración de dopamina, norepinefrina y serotonina cerebrales; pero, en este caso y en el de la norepinefrina, se recupera el nivel primitivo rápidamente, cosa que no sucede con la dopamina. b) Inhiben la descarboxilación del Dopa exógeno.

Estas acciones no son específicas de los α -metilaminoácidos, sino que otros aminoácidos (m-tirosina, o-tirosina, -triptofano, 5-hidroxitriptofano) también las presentan en condiciones similares.

Los primeros estudios realizados en incubaciones duran

te corto tiempo y con medidas monométricas sobre α -metilamino-ácidos, demostraron que estos eran resistentes a la descarboxilación (19); sin embargo más recientemente, los métodos fluorimétricos, más sensibles que los manométricos, han confirmado que su fren descarboxilación, aunque muy lentamente, con formación de mo léculas con una cadena de α -metilamina (20). Esta descarboxilación, confirma el mecanismo propuesto por Westheimer (21) sobre la acción de las descarboxilasas y que está de acuerdo con el de Snell, descrito anteriormente, que apoya la no influencia del -- protón del C- α durante el proceso de descarboxilación.



Las α -metilaminas así formadas en la descarboxilación de α -metilaminoácidos, se ha comprobado que son inhibidores de

la monoamino-oxidasa (MAO), ya que pueden considerarse análogos estructurales α -metilados de las aminas biógenas (catecolaminas, serotonina, histamina etc..).

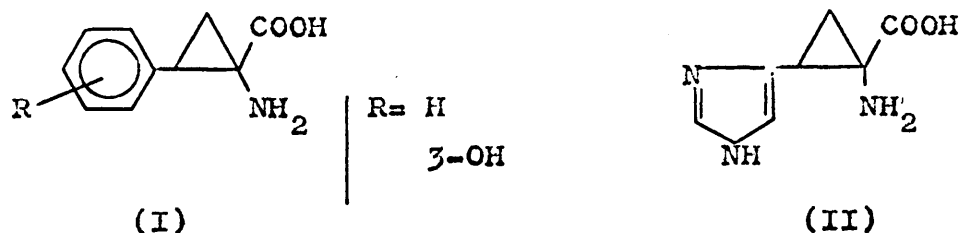
En 1.965, T.L. Sourkes (22), llevó a cabo un amplio estudio sobre la influencia de α -metil-Dopa en el cerebro, confirmando que la máxima actividad de este compuesto para las descarboxilasas, corresponde al isómero L-.

Posteriormente, H.H. Ong, Crevelling y Daly (23), han estudiado la síntesis de 6-hidroxi-dopa y su acción sobre el nivel de norepinefrina. R.H. Bower y J.P. Lambooy (24), han llevado a cabo estudios sobre la especificidad de sustrato de Dopa-descarboxilasa, al introducir un grupo metilo en el anillo de o-tirosina y 2,4-dihidroxifenilalanina, comprobando que la introducción en posición 3, 4 y 6, no impedía que la molécula actuara como sustrato para la enzima, cosa que no ocurría si el grupo metilo se encontraba en posición 5-.

Recientemente, se ha dado un paso más en cuanto a conocimiento de nuevos inhibidores de descarboxilasas de aminoácidos aromáticos, al estudiar, aunque de forma poco extensa, la influencia en la inhibición de la sustitución del grupo metilo en el C- α de los α -metilaminoácidos por un anillo de ciclopropano.

Solamente existen dos publicaciones acerca de estos compuestos como inhibidores de descarboxilasas. Una hecha por A. Pages y A. Burger (25), en la que se da la síntesis del ácido 1-amino-2-(4-imidazolil)-ciclopropano carboxílico (II) y su

poder inhibitor sobre la histidina descarboxilasa de hígado de fetos de ratas, comprobando que era del mismo orden que con α -metilhistidina.



Otra publicación es una patente belga (26), sobre la síntesis de productos que responden a la fórmula general (I) y que han sido estudiados como agentes hipotensores, manifestando ser capaces de liberar y rebajar el nivel de catecolaminas en tejidos.

Pero además, estos ciclopropilaminoácidos, al igual que los α -metilaminoácidos, cuyo mecanismo de descarboxilación ya ha sido explicado, puede pensarse que sean descarboxilados "in vivo" y den lugar a ciclopropilaminas, las cuales es bien conocido que actúan "in vitro" e "in vivo" como potentes inhibidores irreversibles de monoaminooxidasas (MAO) (27).

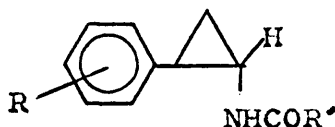
Es interesante comentar en este sentido, un trabajo de Zirkle, Kaiser y col. (28) sobre la síntesis de ciclopropilaminas y sus requerimientos estructurales para que su actividad inhibidora frente a monoamino-oxidasa sea óptima.

Este trabajo apoya también nuestro interés sobre aminoácidos de fórmula general (I), ya que estos compuestos, en el caso de que fueran descarboxilados en el organismo, darían lugar a ciclopropilaminas y justifica más ampliamente la elección de -

este tipo de estructuras y sustituyentes de los compuestos (I) - como trabajo de esta Tesis.

Después de un estudio bastante amplio, en el que se han realizado variaciones estructurales en la molécula de ciclopropilaminas, aquellos autores, encuentran cuatro factores decisivos - para que estos compuestos sean activos frente a monoaminooxidasa:

1. La existencia del anillo de ciclopropano.
2. El grupo amino unido directamente al anillo de ciclopropano.
3. Sustitución en posición 2 del anillo de ciclopropano por grupos de caracter aromático.
4. Ausencia de otros sustituyentes, aunque la acilación del grupo amino por carbetoxi- o carbobenzoxi no disminuye la actividad; es decir, compuestos de fórmula general



Toda la exposición realizada anteriormente, creemos da una justificación del interés que presenta el estudio que nos - hemos propuesto realizar en esta Tesis Doctoral, sobre preparación de ácidos 1-amino-2-aryl-ciclopropano carboxílicos, de fórmula general (I).

Resumiendo, podemos agrupar estas razones de la siguiente forma:

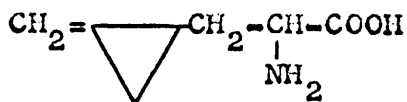
I. Por su analogía con inhibidores de descarboxilasas de aminoácidos aromáticos, ya bien conocidos, como son los α -alquilaminoácidos.

II. Porque, si al igual que los α -metilaminoácidos son descarboxilados "in vivo", daran lugar a ciclopropilaminas, que son potentes inhibidores de las monoaminooxidasas mitocondriales, como se ha comentado anteriormente.

III. Su química apenas está elaborada, y en la actualidad existen muy pocas publicaciones sobre este tipo de compuestos o cualquier otros análogos que soporten en su molécula un anillo de ciclopropano.

IV. Su posible interés como intermediarios en síntesis de péptidos y polipéptidos, y por lo tanto de proteínas químicamente modificadas o como inhibidores de la biosíntesis de las mismas.

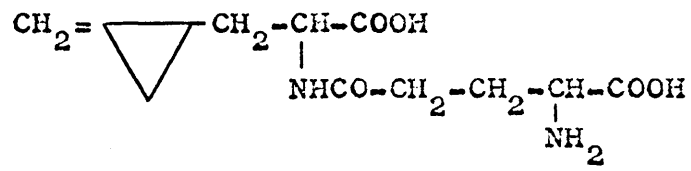
V. Finalmente, su posible interés general como antagonistas de aminoácidos naturales. En este sentido es interesante mencionar aquí las estructuras y propiedades antagónicas de algunos otros ciclopropilaminoácidos conocidos, tales como la hipoglicina A (β -(metilenciclopropil)-L-alanina), la hipoglicina B (γ -L-glutamil- β -(metilenciclopropil)-L-alanina) y la α -(metilenciclopropil)-glicina (29), cuyas fórmulas se dan a continuación:



Hipoglicina A



α -(metilenciclopropil)-glicina



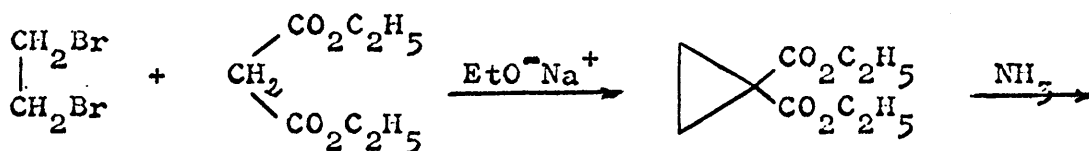
Hipoglicina B

SINTESIS DE ACIDOS 1-AMINO-CICLOPROPANO CARBOXILICOS.

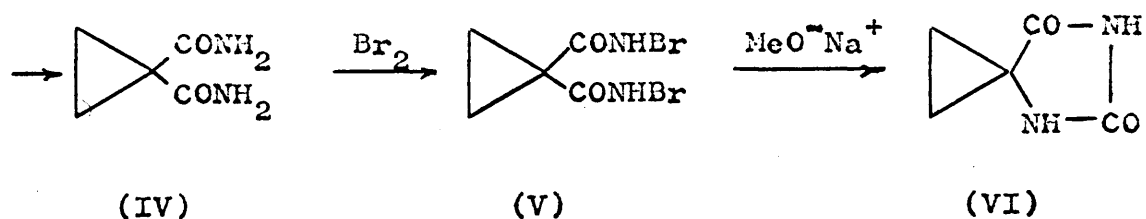
En una revisión bibliográfica llevada a cabo acerca de la síntesis de ácidos 1-amino-ciclopropano carboxílicos, el más sencillo de ellos aparece preparado por vez primera en una publicación de C. Ingold, S. Sako y J. Fied-Thorpe (30), sobre la influencia de sustituyentes en la formación de compuestos heterocíclicos. Esta es la primera vez que aparece descrito el ácido 1-amino-ciclopropano carboxílico, el más sencillo de la serie, no conociéndose todavía como aminoácido natural.

Unos años más tarde, L. F. Burroughs (31), lo aisló a partir de jugo de peras y manzana por cromatografía en columna con resinas cambiadoras de iones y M. L. Vahatulo y A. I. Virtanen (32) lo aislaron de bayas de "cowberry", confirmando ambos, que coincidía con el aminoácido sintetizado por Ingold.

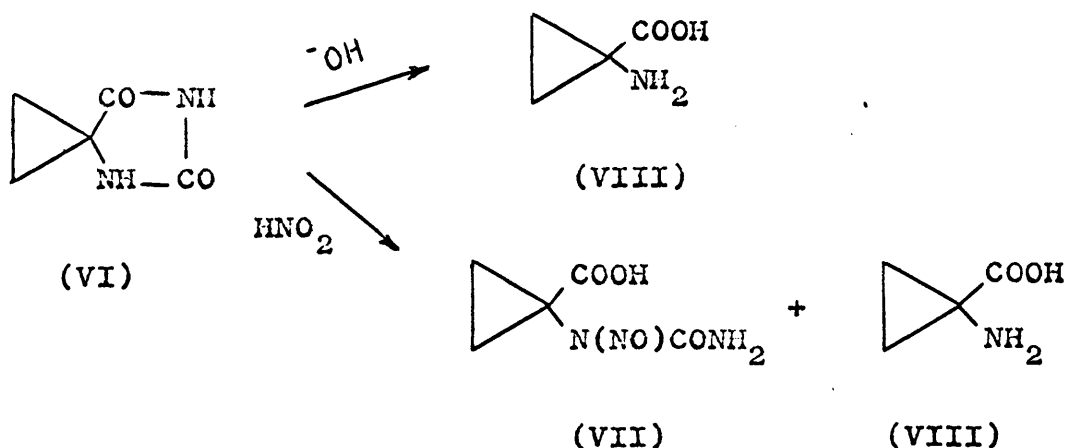
Ingold realiza la síntesis a partir de 1:1-ciclopropandicarboxilato de etilo. Este producto ya había sido sintetizado por Dox y Yoder (33) a partir de dibromo etileno y malonato de etilo en presencia de etilato sódico, basándose en la síntesis ya realizada por Perkin (34), y mejorando el rendimiento de un 27% a un 40%.



(III)



El ester etílico del 1:1-ciclopropanocarboxílico (III) se trata con NH_3 líquido formando la diamida (IV), que con Br_2 y en presencia de álcalis, conduce a la N-bromodiamida (V), la cual cicla, en presencia de metilato sódico, a la hidantoina (VI).



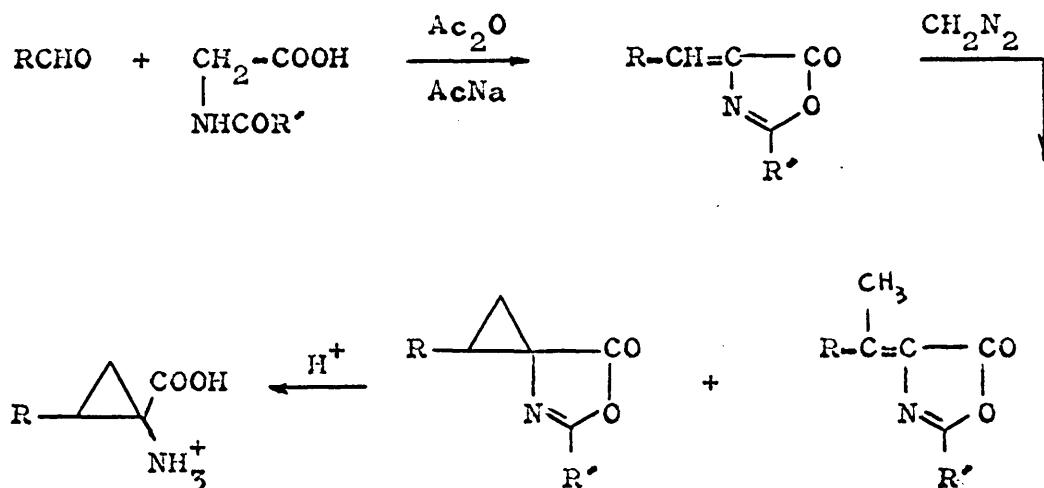
Por último, tratando la hidantoina con álcalis, proporciona el ácido 1-amino-ciclopropano carboxílico (VIII). Cuando - la hidantoina (VI), se trata con ácido nitroso da lugar a dos -- compuestos, un nitrosoderivado (VII) y el ciclopropilaminoácido (VIII).

Posteriormente, L. F. Burroughs (31) lo obtiene (VIII) tratando la idantoina (VI) con NaOH 1N a reflujo durante 21 h. Y más tarde, T. A. Connors y W.C.J. Ross (35) hidrolizaron la

hidantoína con $\text{Ba}(\text{OH})_2$ a presión y a la temperatura de 155°C .

Otro camino posible para la síntesis de ácidos 1-amino-ciclopropano carboxílicos, es el que aparece a partir de los estudios hechos por W.I. Awad y col. (36) y Mustafá y col. (37) sobre la adicción de diazometano a dobles enlaces exocíclicos - a heterociclos, sobre todo del tipo oxazolonas.

El esquema general de esta síntesis puede representarse como sigue:

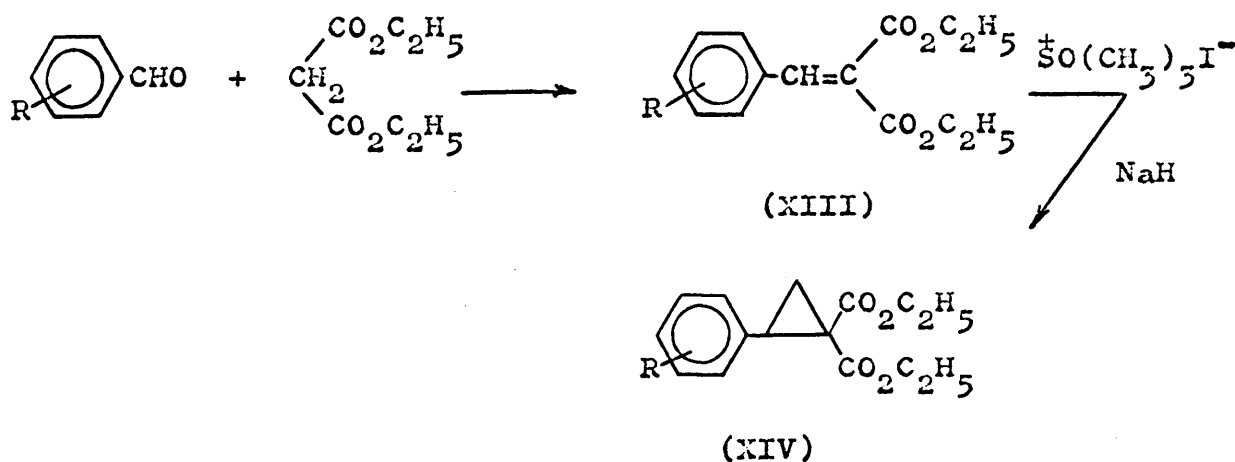


En 1.949, ya existían antecedentes sobre la adicción de diazometano a 2-fenil-4-benciliden oxazolonas (38), obteniéndose un anillo de ciclopropano al adicionarse metileno al doble enlace exocíclico. Una vez formada la espirooxazolona, puede pensarse en abrir su anillo para obtener los ciclopropilaminoácidos correspondientes. Las 2-fenil oxazolonas, que se obtienen, como veremos más adelante, por condensación de un aldehído y ácido

amino-ciclopropano carboxílicos por este método.

En 1.964, aparece la publicación de una patente belga (26), sobre una nueva síntesis de ácidos 2-aryl-1-amino-ciclopropano carboxílicos, en la que se consigue preparar los dos isómeros cis y trans de estos ácidos.

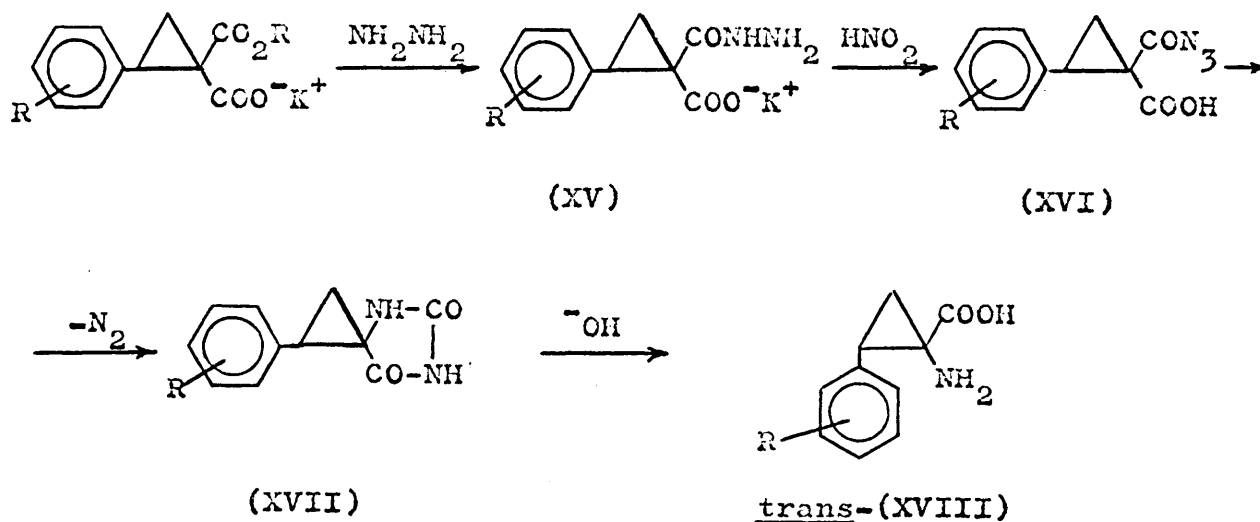
El primer paso en esta síntesis, es la condensación de aldehídos aromáticos con malonato de etilo, en presencia de piperidina y ácido benzoico, obteniéndose así el benzalmalonato de etilo (XIII), después de lo cual se crea el anillo de ciclopropano en la molécula, mediante yoduro de trimetilsulfoxonio y una base fuerte como es el hidruro de sodio. Se obtiene así, el fenilciclopropano dicarboxilato de etilo (XIV). Las reacciones se pueden esquematizar como sigue:



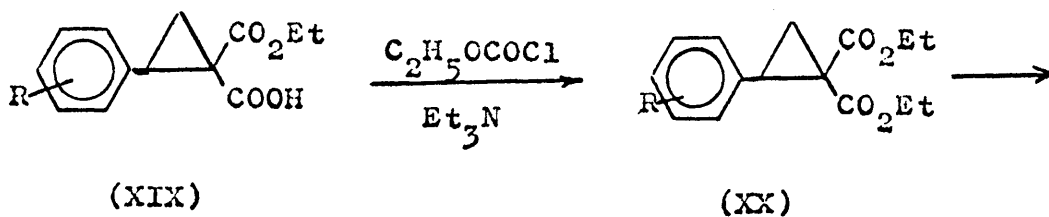
A partir de este diéster (XIV), por distintos tratamientos, se obtienen los isómeros cis o el trans de los ácidos 1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílicos.

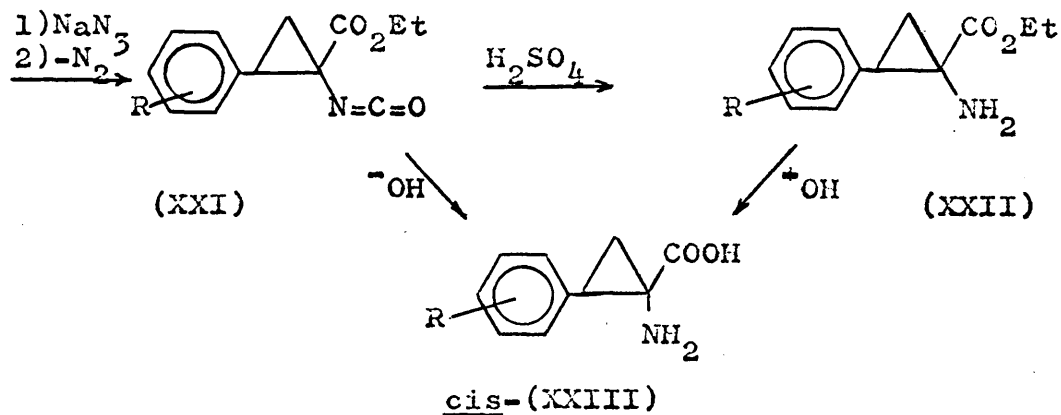
Cuando se quiere obtener el isómero trans, el monoéster en forma de sal potásica, se trata con hidracina, formando-

se la hidracida (XV). Esta, por acción de ácido nitroso se transforma en la azida (XVI), que por calefacción y pérdida de N_2 , da un anhidrido (XVII), que al hidrolizarse en medio alcalino, se transforma en el ácido trans-1-amino-2-aryl-ciclopropano carboxílico (XVIII).



Para obtener el isómero cis, el monoéster del ácido (XIX), se transforma en el isocianato (XXI), el cual en presencia de ácidos da el éster (XXII), que por posterior saponificación conduce al ácido cis-1-amino-2-aryl-ciclopropano carboxílico (XXIII). O bien, el isocianato puede ser tratado directamente con álcalis y dar el ácido cis. A continuación esquematizaremos las reacciones:

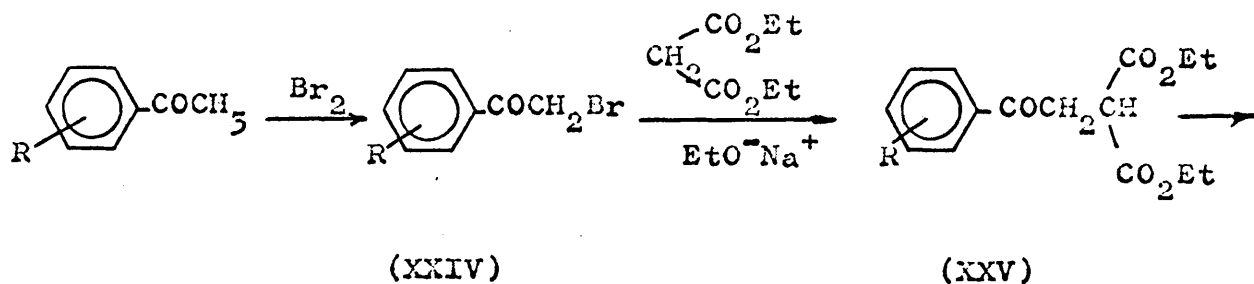


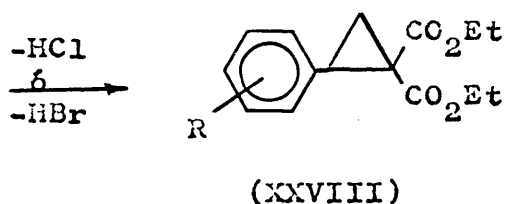
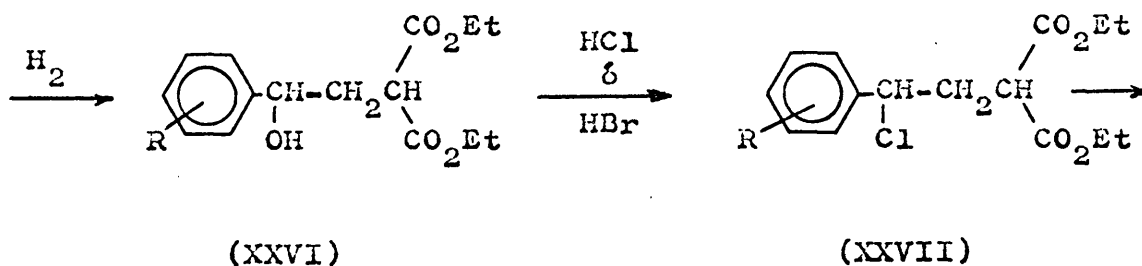


Esta síntesis ha sido aplicada, aparentemente, a compuestos en que R- varía muy ampliamente, pero solo se dan datos y constantes en la mencionada patente, para aquellos casos en que $R = H, 3-OH$.

Teóricamente otros muchos caminos de síntesis se podrían plantear, pero no existen datos experimentales que los apoyen.

Uno de ellos consistiría en utilizar compuestos que ya sostuvieran el grupo fenilo que deseáramos introducir, y conseguir llegar al ciclopropil diester, a partir del cual, se obtendrían los ácidos 1-amino-ciclopropano carboxílicos siguiendo la síntesis de Ingold, ya expuesta. El esquema se puede plantear - como sigue:





El primer paso sería transformar la acetofenona en el derivado bromado (XXIV), el cual por condensación con malonato de etilo, daría el cetodiéster (XXV). Este, por hidrogenación catalítica nos conduciría al alcohol (XXVI), que por tratamiento con ácido clorhídrico o bromhídrico da el derivado halogenado (XXVII), que ciclaría por pérdida de hidrácido para dar un anillo de ciclopropano que soportara un grupo arilo y dos esterres (XXVIII). Una vez conseguido el ciclopropil ester (XXVIII), los siguientes pasos serían igual que en el caso de la síntesis de Ingold, ya expuesta, para el ácido l-amino-ciclopropano carboxílico.

Al comenzar este trabajo, se intentó primero reproducir la síntesis de Ingold. La condensación de malonato de etilo y dibromo etileno daba muy bajos rendimientos.

A la vez, se llevaba a cabo, partiendo de acetofenona

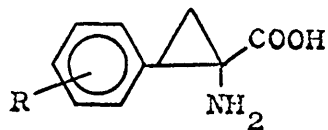
y por el camino arriba expuesto, la síntesis del diester 2-fenilciclopropil-1,1-dicarboxílico (XXVIII), habiendose conseguido llegar al alcohol (XXVI).

Durante la realización de estos trabajos, apareció la publicación, ya citada, de R. A. Pages y A. Burger (25), sobre la obtención del ácido 1-amino-2-(4-imidazolil)-ciclopropano-carboxílico. Su obtención comprendía solo tres pasos (obtención de la oxazolona, adición de diazometano e hidrólisis), con la consiguiente ventaja sobre los otros caminos de síntesis expuestos. Además, en el primer paso, se podía introducir directamente el radical arilo con los sustituyentes adecuados, sin otra mayor complicación.

Por otra parte, los rendimientos eran, en principio, bastantes buenos, haciendo todo esto, que nos inclináramos definitivamente a elegir este camino de síntesis para la obtención de los compuestos que responden a la fórmula general (I), repetidas veces mencionada.

Elección de sustituyentes y esquema general de reacciones.

El objetivo fundamental de este trabajo era obtener compuestos que respondan a la fórmula general (I)



y que, por su analogía con los α -metilaminoácidos, fueran inhibidores de las descarboxilasas de aminoácidos aromáticos y posi

blemente también de monoaminooxidasa, previa descarboxilación - "in vivo".

En la I parte de esta memoria, se han visto los requisitos estructurales de un inhibidor de Dopa-descarboxilasa, como era la existencia de un grupo fenólico en posición meta en el anillo aromático, favoreciéndose esto, por la existencia de otro grupo fenólico en orto con respecto al primero.

Otro factor, que se ha de tener en cuenta para la elección de sustituyentes en el anillo aromático, es que estos compuestos, por descarboxilación "in vivo", pueden convertirse en ciclopropilaminas, y por lo tanto, en inhibidores de monoamino oxidasa. El trabajo de Zirkle, Kaiser y Tedeschi, ya citado (28) sobre ciclopropilaminas como inhibidores de (MAO), nos ha servido de apoyo en esta elección.

Pero además, la química de estos compuestos es bastante desconocida, y es interesante estudiar el efecto de las distintas variaciones estructurales posibles, como es la influencia de sustituyentes de diferente carácter (atrayerente o donador de electrones) en el anillo aromático.

Podemos, pues, clasificar la elección de sustituyentes en dos grandes grupos:

a) Anillo aromático sustituido por grupos fenólicos en distintas posiciones, y en algunos casos enmascarados (metoxi).

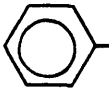
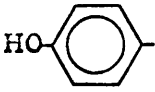
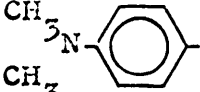
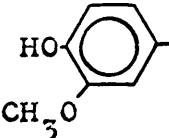
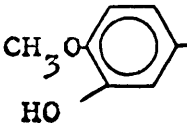
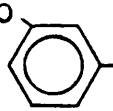
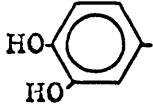
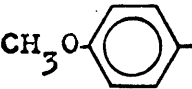
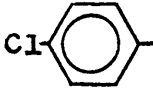
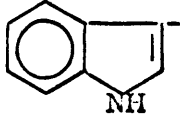
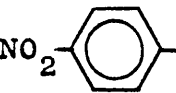
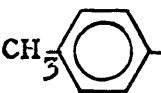
b) Sustitución del anillo por grupos en que varíe ampliamente su capacidad donadora o atrayerente de electrones hacia

el núcleo aromático (CH_3 , CH_3O , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, NO_2 , Cl).

Se ha intentado, además de los casos anteriores, uno en que el anillo aromático bencénico, es sustituido por otro como el del indol en la idea de llegar a un ciclopropil-análogo del triptofano.

Se han elegido, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, una serie de 12 aldehídos aromáticos, que soportan los siguientes radicales:

TABLA I

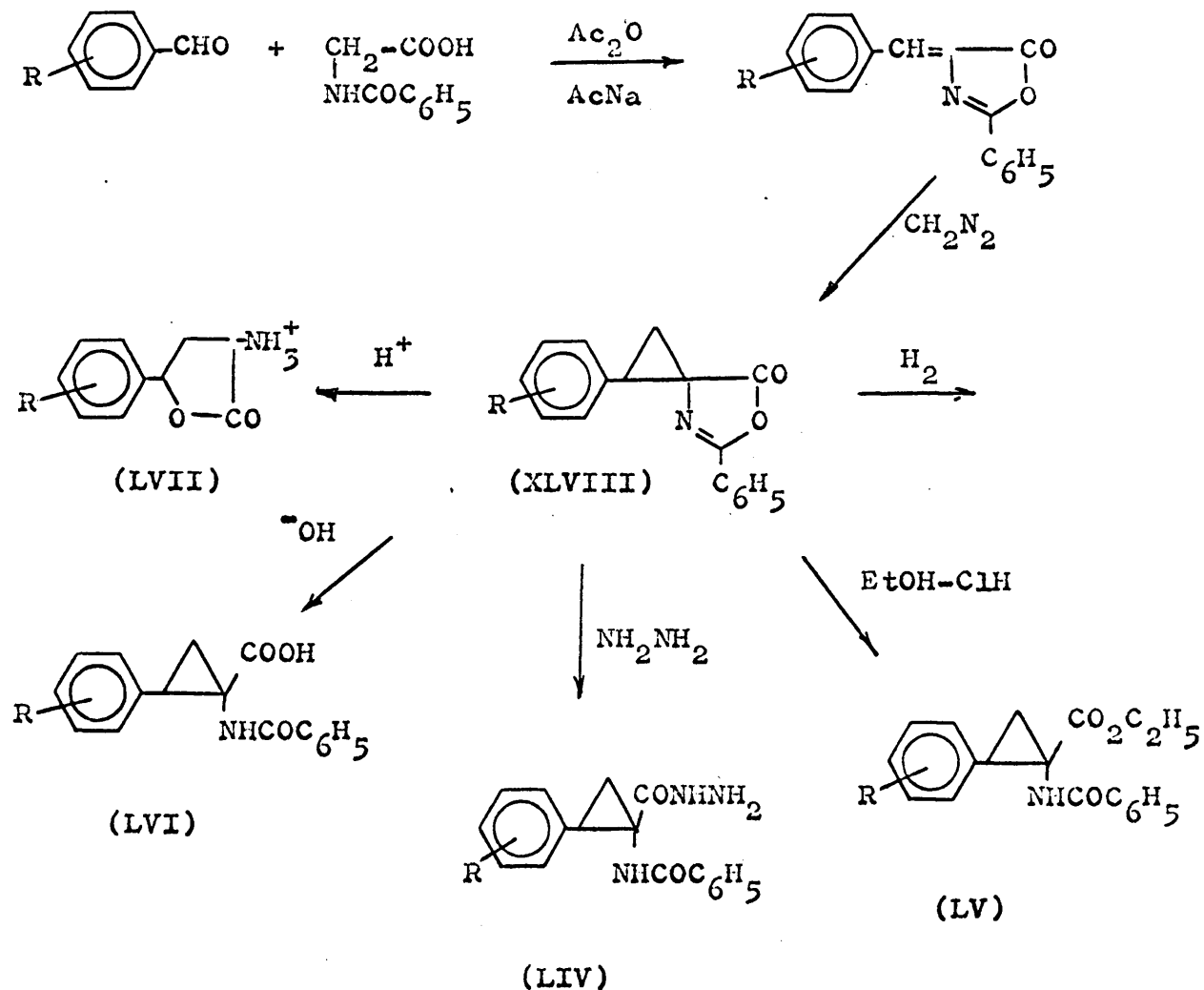
Radicales aromáticos		
		
		
		
		

Estos 12 aldehídos han sido condensados con ácido hipúrico, para dar las 2-fenil-oxazolonas, que por adición de diazometano dan lugar a las espiro-oxazolonas correspondientes, las

cuales han sido objeto de estudio a través de una serie de reacciones.

Tres de ellos (benzaldehído, p-NO₂-benzaldehído y p-CH₃O-benzaldehído) también han sido condensados con acetilgli-cina, obteniéndose las 2-metil-oxazolonas, siguiendo con ellas el mismo proceso que en las anteriores.

A continuación damos un esquema general de las reac-ciones que se han llevado a cabo en el presente trabajo y que en las partes II y III respectivamente de esta Tesis, estudia-remos tanto en sus aspectos teóricos como experimentales:



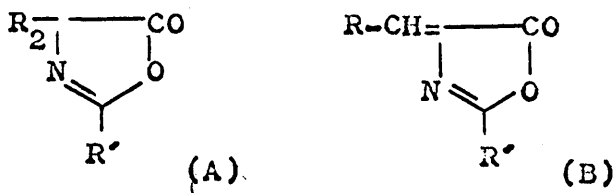
PARTE II

TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

I.- PREPARACION Y PROPIEDADES DE 2-ARIL-(ó ALQUIL)-4-ARILIDEN OXAZOLIN-5-ONAS.

1.- Preparación de 2-fenil-(ó metil)-4-aryliden-oxazolin-5-onas.

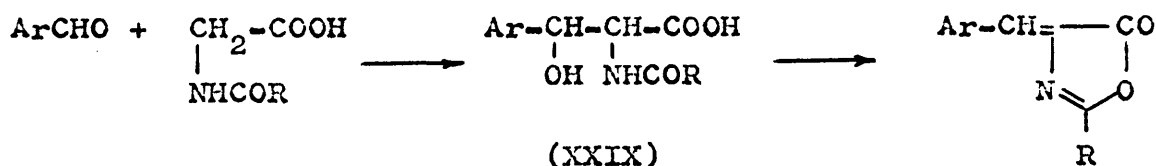
Las oxazolonas pueden considerarse como anhídridos de α -acilaminoácidos, y pueden clasificarse en dos grupos: saturadas (A) e insaturadas (B). Nuestro interés se centra en las insaturadas (B).



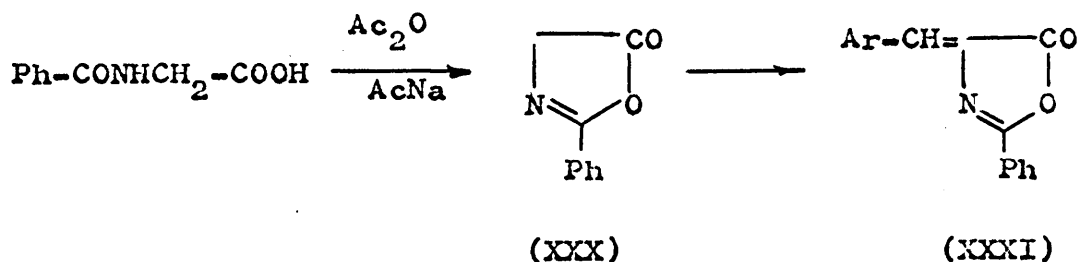
Plöchl (39) fué el primero que preparó una oxazolona insaturada, a partir de la condensación de benzaldehído y ácido hipúrico en presencia de anhídrido acético. Sin embargo, Erlenmeyer y colaboradores (40), fueron quienes estudiaron la aplicación de la reacción a una amplia variedad de aldehídos aromáticos, así como la estructura de estos compuestos, por lo que actualmente este método de preparar oxazolonas se conoce con el nombre de síntesis de Erlenmeyer.

Esta síntesis es la más corrientemente utilizada para obtener oxazolonas insaturadas y puede considerarse como un caso especial de la condensación de Perkin (41).

Erlenmeyer pensó que la reacción marchaba a través del intermediario (XXIX) (42).

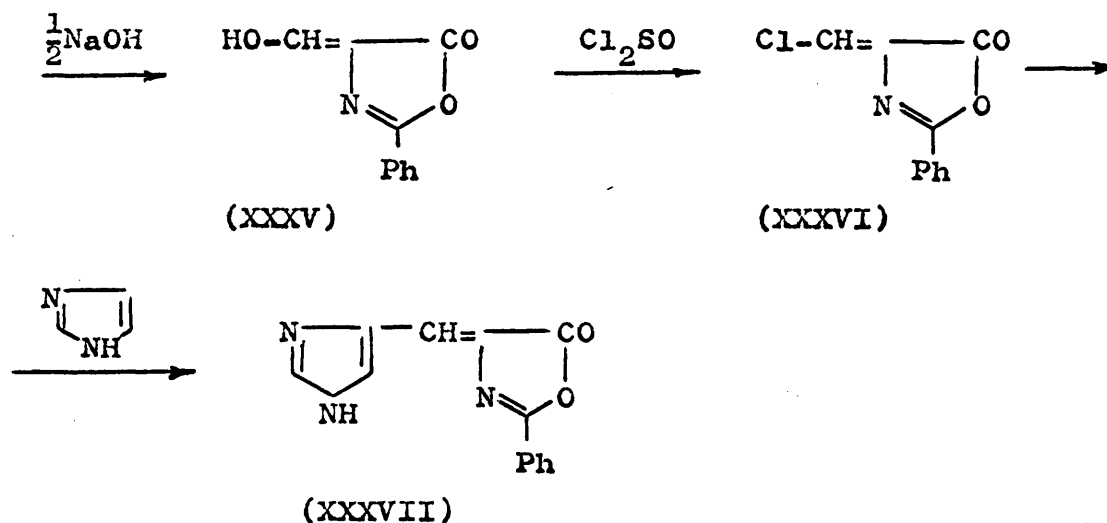


pero más tarde han aparecido pruebas que hacen pensar en la presencia de un grupo metileno activo, lo cual se puede considerar como una prueba de que el ácido hipúrico, se convierte primeramente en su oxazolona (XXX), la cual posteriormente se condensa con el aldehído, para dar la azlactona (XXXI)



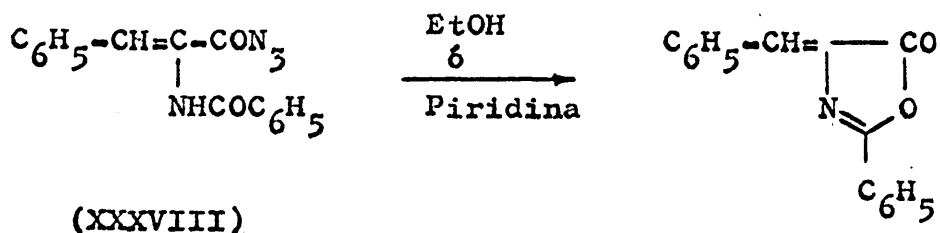
Durante los últimos años, la química de estos compuestos ha sido profundamente estudiada, sobre todo en relación con la química de la penicilina, a la que se le atribuía en principio que soportaba en su molécula un ciclo de oxazolona (43).

Existen varias revisiones acerca de este tipo de compuestos (44), (45), (46), (47).



El ácido hipúrico y el ortoformiato de etilo, se condensan en presencia de Ac_2O para dar la 2-fenil-4-etoximetileno-oxazolin-5-ona (XXXIV), la cual se trata con NaOH 1/2N y da la 2-fenil-4-hidroximetileno-oxazolin-5-ona (XXXV), que por acción del cloruro de tionilo se transforma en la 2-fenil-4-clorometileno-oxazolin-5-ona (XXXVI). Por último esta es capaz de condensar con grupos metilenos activos, como en el caso del imidazol, y dar la oxazolona (XXXVII). Este método no tiene una gran amplitud de aplicación.

4) Las azidas de ácidos α -benzamido cinámicos dan oxazolonas cuando se las trata con piridina o alcohol caliente (43).



Durante la segunda guerra mundial el grupo de investigación de la Merk y el de May y Baker, descubrieron que los haluros de α -acilaminoácidos pueden considerarse como sales de oxazolonas (43).

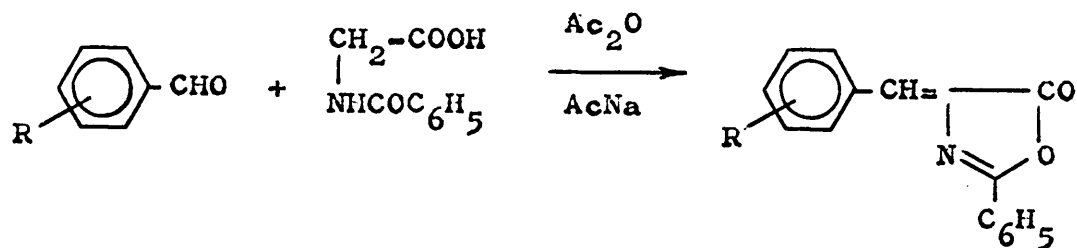
Karrer y Widmer (52), ya habían preparado la 2-fenil-oxazolin-5-ona por acción de diazometano sobre el cloruro del ácido hipúrico. Esto hizo pensar que cualquier agente capaz de transformar un α -acilaminoácido en su haluro, podía esperarse que lo convirtiera en la correspondiente oxazolona. Así lo hace el tribromuro de fósforo, el cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, etc...

Recientemente, se han introducido variaciones en los métodos clásicos de síntesis de oxazolonas. Baltazzi y col. (53), han descrito una mejora a la síntesis de Erlenmeyer, en la que se utiliza anhídrido acético y acetato de plomo en tetrahydrofurano, en lugar de acetato sódico y anhídrido acético. Además, han dado un nuevo método de síntesis, en el que se utiliza, como agente condensante un complejo de SO_3 y dimetilformamida. Este método presenta la variación con respecto a la síntesis de Erlenmeyer, que los grupos OH presentes en el medio de reacción quedan sin acetilar.

En el presente trabajo se ha elegido como camino de síntesis para las 2-fenil-4-ariliden-oxazolin-5-ona, la de Erlenmeyer, ya que además de sus buenos rendimientos en el caso de aldehidos aromáticos, conseguimos acetilar los grupos fenólicos que soportara el anillo aromático, los cuales si no están

protegidos, pueden ser metilados en el paso siguiente, que es la creación de un anillo de ciclopropano por acción de una solución etérea de diazometano.

Podemos esquematizar la reacción como sigue:



Los aldehídos elegidos fueron doce, todos ellos aromáticos y sus radicales están dados en la tabla I. (vease página 32).

Todas las oxazolonas preparadas se han encontrado descritas, algunas ya en 1883, y como ya se ha dicho, su química está muy elaborada, ya que constituyen compuestos muy interesantes como intermediarios en síntesis de aminoácidos y peptidos, además de su enorme reaccionabilidad frente a reactivos tanto electrófilos como nucleófilos.

La síntesis de estas oxazolonas no ha presentado ninguna dificultad. La mayoría han sido obtenidas con muy buenos rendimientos (70-80%), aunque en algún caso han bajado hasta el 50% sobre el rendimiento teórico.

Su caracterización ha sido llevado a cabo por técnicas de microanálisis y espectrografía infrarroja (IR), ultravioleta (UV), y de resonancia nuclear magnética (RNM).

Además de las 2-fenil-oxazolonas, se han preparado tres compuestos correspondientes a las 2-metil-4-ariliden-oxazolin-5-onas, con el fin de estudiar comparativamente la influencia sobre la adicción de diazometano del sustituyente en posición 2, que en el primer caso, por ser un fenilo, da lugar a una fuerte conjugación y en el segundo caso desaparece al introducir el metilo.

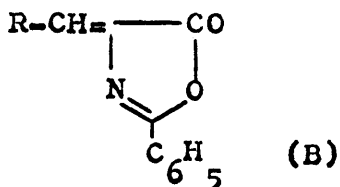
Las 2-metil-oxazolonas preparadas son: 2-metil-4-benciliden-oxazolin-5-ona (54), 2-metil-4-(4-nitrobenciliden)-oxazolin-5-ona (55) y 2-metil-4-(4-metoxil-benciliden)-oxazolin-5-ona (56).

El método seguido para obtenerlas, ha sido prácticamente el mismo, condensando el aldehído con acetilglicina en lugar de ácido hipúrico, en presencia de acetato sódico y anhídrido acético.

La tabla II (pág. 122-123), muestran los resultados de los análisis cuantitativos de todas las oxazolonas obtenidas.

a).- Espectros UV de 2-fenil-(ó metil)-4-ariliden-oxazolin-5-onas.

Las oxazolonas del tipo B absorben fuertemente en la región de 2600-3600 Å.



Sin embargo, existe una variación en estos valores, dependiendo de los sustituyentes exocíclicos y de la conjugación.

La bibliografía (57), da para la 2-fenil-4-benciliden-oxazolin-5-ona, una λ máxima a 363 con un valor para $\epsilon=36000.$, que coinciden con los obtenidos por nosotros, $\lambda = 363$ y $\epsilon=38000.$ Se observa que la introducción de grupos donadores de electrones en posición para del grupo bencilideno de la posición 4 del anillo de oxazolona, desplaza la absorción a longitudes de onda mayores, llegando en algunos casos a la zona del visible ($p\text{-CH}_3\text{O}$, $p\text{-(CH}_3)_2\text{N}$). En el caso de sustituyentes como CH_3 , CH_3COO y Cl , no hay apenas variación en el valor de λ .

En la tabla III (páginas 124-125), se resumen los valores de λ y de ϵ para estas oxazolonas.

b).-Espectros IR de 2-fenil-(ó metil)-4-aryliden-oxazolin-5-onas

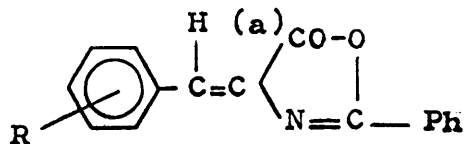
Se han estudiado con amplitud los espectros IR de estas oxazolonas, sobre todo las bandas correspondientes a los enlaces $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{N}$. Todas presentan dos bandas de gran intensidad a 1600 y 1830 cm^{-1} correspondientes a estos dos enlaces (58). - La existencia de otros grupos en la molécula, produce cambios - en la posición de las bandas, pero especialmente sobre la de $\text{C}=\text{O}$. Esta, que corresponde a un $\text{C}=\text{O}$ en un anillo de lactona sale normalmente a valores de 1830 cm^{-1} o más elevados; sin embargo, en general, los valores obtenidos suelen ser más bajos. Esto puede ser atribuido, fundamentalmente a dos efectos: 1º Conjugación con dobles enlaces exocíclicos. 2º Otros efectos electrónicos -

o de transferencia de carga.

La bibliografía (43 pag. 387), da para la 2-fenil-4-benciliden-oxazolin-5-ona, los siguientes valores 1783 cm^{-1} -- (C=O) y 1648 cm^{-1} (C=N), que difieren de los obtenidos por nosotros, 1817 cm^{-1} (C=O) y 1665 cm^{-1} (C=N). La tabla IV (Páginas 126-129) resume las bandas más características de cada una de ellas.

c).- Espectros RNM de 2-fenil-(ó metil)-4-ariliden-oxazolin-5-onas.

Dos partes fundamentales se pueden distinguir en los espectros RNM de estas oxazolonas. Una la región en que aparecen los protones aromáticos ($\tau = 1,5-3$) y el protón (a), y otra a valores de τ más

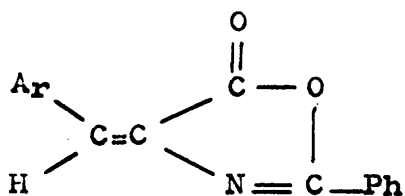


altos, en que aparecen los protones de los radicales -R, de sustituir el núcleo aromático (CH_3COO , CH_3O , CH_3). El problema fundamental en este tipo de compuestos, está en la asignación del protón (a), que coincide con la posición de los aromáticos. Además como veremos más adelante, a partir de él se puede aventurar algo sobre la esteoquímica cis o trans de estas oxazolonas. Las asignaciones y valores de τ de estos compuestos se dan

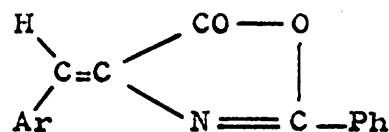
en la tabla V (págs. 130-132).

2.- Estereoquímica de 2-fenil-(6 metil)-4-aryliden-oxazolin-5-onas.

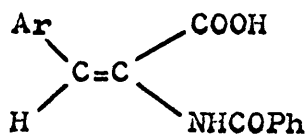
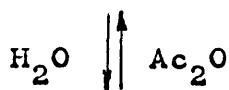
Como es posible teóricamente, a la vista de sus estructuras, las 2-fenil-4-aryliden-oxazolin-5-onas, pueden presentarse en dos formas, isómeros geométricos entre sí. La nomenclatura usual para esta pareja de isómeros, se establece con referencia a los ácidos α -benzoilaminocinámicos, que se obtienen por hidrólisis de las mismas. A su vez los dos isómeros de los ácidos α -benzamido cinámicos, se denominan cis y trans respectivamente, por su relación estereoquímica con los respectivos ácidos cinámicos.



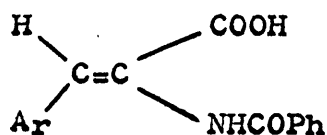
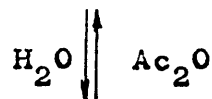
cis



trans



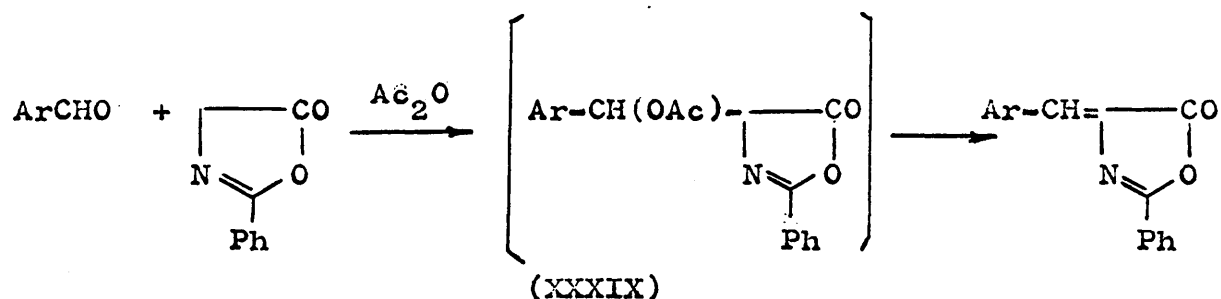
cis- α -benzamido cinámico



trans- α -benzamido cinámico

Diversos autores (59-76) han descrito el aislamiento o la preparación de diferentes pares de azlactonas isómeras. No obstante, la asignación de configuraciones cis o trans, solamente se ha intentado con un número muy limitado de casos, y con resultados contradictorios entre diversos autores (63, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74 y 75).

Generalmente, bajo las condiciones experimentales utilizadas en la preparación de las 2-fenil-4-aryliden-oxazolin-5-onas, esto es, tratando ácido hipúrico y el aldehído con anhídrido acético y acetato sódico, se obtiene solamente uno de los isómeros, denominado comúnmente isómero estable. Estas condiciones favorecen la racemización del intermediario (XXXIX) no aislado, y como consecuencia, sólo se forma o lo hace preferentemente el isómero más estable (68).



No obstante, ocasionalmente, se han obtenido mezclas que han podido ser separadas por cristalización fraccionada (63, 65 y 68).

El isómero estable de la oxazolona puede ser convertido en el lábil por tratamiento con BrH al 48% (66, 73, 74), y esta a su vez en el estable tratándole con piridina (62, 66, 67,

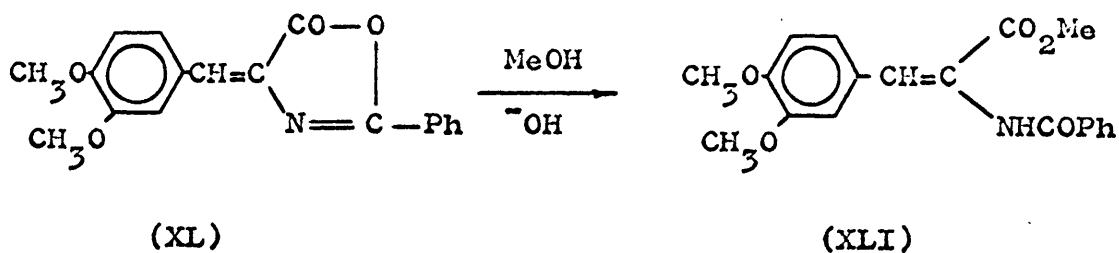
68, 70, 74). A pesar de todo, la situación era confusa, no llegándose a un acuerdo entre a qué isómero -lábil o estable- había que asignar la configuración cis o trans.

Más recientemente, diversos autores (72, 74, 75), han hecho uso de la resonancia nuclear magnética (RNM), con el fin de tratar de resolver la confusa situación en torno a la estereoquímica de las oxazolonas. Sin embargo, en este caso también se ha llegado a resultados contradictorios.

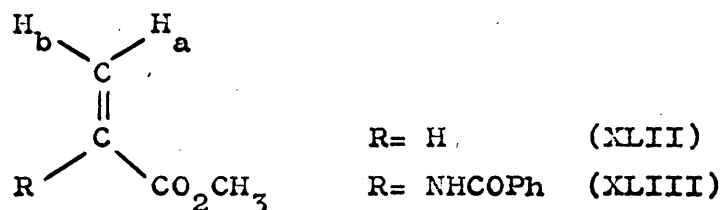
Bocklehurst y col. (74) han llegado a la conclusión, tomando como referencia el H en beta respecto al grupo carbometoxi en el cis y trans cinamato de metilo, que la oxazolona estable posee una configuración cis y la lábil trans.

Estas asignaciones, están de acuerdo con las dadas por Filler y col. (67 y 73) y por Stefanovic y col. (69), pero son justamente las contrarias a las dadas por O'Brien y col. (70) y por Kochetkov y col. (71).

Más recientemente, Mongenstern y col. (75) informan sobre la estereoquímica de los dos isómeros de la 4-(3,4-dimetoxi-benciliden)-2-fenil-oxazolin-5-ona (XL) y de los dos isómeros de α -benzamido-3,4-dimetoxi-cinamatos de metilo (XLI), obtenidos por alcoholisis básica de las respectivas azlactonas.



Si se toma como referencia el espectro RNM del acrilato de metilo (XLII) ($\delta_{H_a}=6,38$; $\delta_{H_b}=5,82$), la introducción de un grupo benzamido en α para dar (XLIII), afecta los desplazamientos químicos de los protones H_a y H_b .



El espectro RNM de (XLII) muestra para estos protones dos señales a $\delta=6,01$ y $6,80$. Con el fin de asignar cuál es cual, hay dos posibilidades.

a) Suponer $\delta_{H_a}=6,01$ y $\delta_{H_b}=6,80$, entonces al pasar de (XLII) a (XLIII) existe para el H_b un $\Delta\delta=+0,98$ y para el H_a $\Delta\delta=-0,37$.

b) Suponer que $\delta_{H_a}=6,80$ y $\delta_{H_b}=6,01$ con lo que $\Delta\delta_{H_b}=+0,19$ y $\Delta\delta_{H_a}=+0,42$.

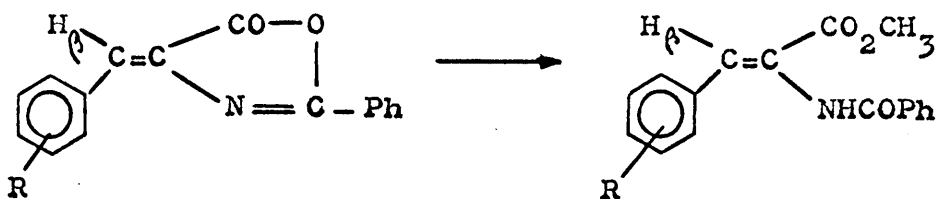
Los autores demuestran que la alternativa (a) es la correcta. Por tanto la introducción del grupo α -benzamido aumenta el desplazamiento químico para H_a , situado en trans respecto a él y rebaja el desplazamiento químico para el H_b situado en cis respecto a él.

Con estos datos y el $\Delta\delta$ producido por la sustitución de H_a ó H_b por un grupo arilo (78) es posible calcular los valores del desplazamiento químico δ para el protón en posición beta en el cis y en el trans α -benzamido cinamatos de metilo

(XLV). Los valores hallados muestran una excelente concordancia con los experimentales, resultando en conclusión que la 4-(3,4-dimetoxi-benciliden)-2-fenil-oxazolin-5-ona estable tiene la configuración trans entre arilo carbonilo, y el isómero lábil - la configuración cis.

Si el razonamiento de Morgenstern y col. (75) es correcto, y no parece existir la menor duda de ello, los dos casos estudiados de las 2-fenil-4-aryliden-oxazolin-5-onas (XLIV) indican que el isómero que se obtiene en la reacción de Erlenmeyer (isómero estable), tiene la configuración trans, mientras que el procedente de la isomerización de aquel con ácido bromhídrico concentrado (isómero lábil), tiene configuración cis.

Ambos isómeros son diferenciables e identificables - por la posición de las señales del \underline{H} en β en el espectro de resonancia, que resumimos aquí para las 2-fenil-4-aryliden-oxazolin-5-onas con estereoquímica conocida (75), así como para los correspondientes α -benzamido cinamatos de metilo, procedentes de su metanolisis.



(XLV)

- a) R=H $\delta H_{\beta}=7,27$ (XLIV); R=H $\delta H_{\beta}=7,28-7,65$
- b) R=3,4-dimetoxi $\delta H_{\beta}=7,15$ (XL); R=3,4-dimetoxi $\delta H_{\beta}=7,44$ (XLI)

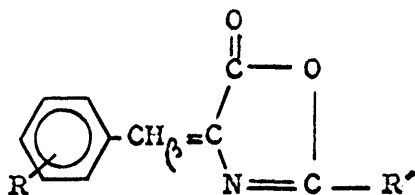


- a) R=H, $\delta_{H\beta}=7,53$ (XLIV); R=H, $\delta_{H\beta}=8,00-7,79$ (XLV)
 b) R=3,4-dimetoxi, $\delta_{H\beta}=7,48$ (XL); R=3,4-dimetoxi, $\delta_{H\beta}=8,00$ (XLI)

Basándonos en este trabajo (75) hemos intentado asignar las configuraciones cis ó trans a las quince oxazolonas preparadas, dependiendo de la posición del protón en β . En casi todas ellas queda bastante claro que poseen configuración trans. El cuadro siguiente resume estos datos.

Desde luego, el establecimiento de estas estructuras no se da como algo definitivo, ya que su plena confirmación, - exige un estudio más profundo de ellas, pendiente de realizar.

Desplazamientos químicos en los espectros RNM para el H en 2-fenil-(ó metil)-4-aryliden-oxazolin-5-onas.



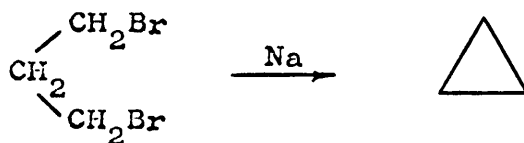
Nº	R	R'	p.f.°C	$\delta_{H\alpha}$	Configuración.
1	H	C ₆ H ₅	165-66	7,27; 7,27(73)	trans
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	190-93	7,17	trans
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	137-38	7,26	trans
4	N-CH ₃ CO-indolil*	C ₆ H ₅	205-07	7,42	cis (?)
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	175-77	7,23	trans
6	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	137-38	7,20	trans
7	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	152-54	7,26	trans
8	4-NO ₂	C ₆ H ₅	238-39	-	-
9	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	211-12	7,25	trans
10	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	146-48	7,10-7,17	trans
11	4-Cl	C ₆ H ₅	192-94	7,33	trans
12	4-CH ₃	C ₆ H ₅	142-44	7,27	trans
13	H	CH ₃	145-46	7,26	trans
14	4-NO ₂	CH ₃	185-87	7,95	cis
15	4-CH ₃ O	CH ₃	115-16	7,15	trans

* En este caso el núcleo aromático bencénico, ha sido sustituido por el núcleo indólico.

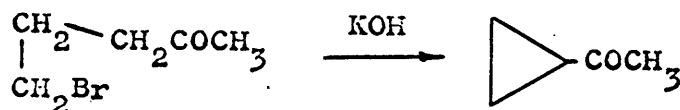
II.- PREPARACION DE 1-ARIL-5-FENIL-(O METIL)-6-OXA-4-AZA-SPI-RO(4,2)-HEPT-4-EN-7-ONAS.

Existen varios métodos para la creación de un anillo de ciclopropano en una molécula. Fundamentalmente son los siguientes:

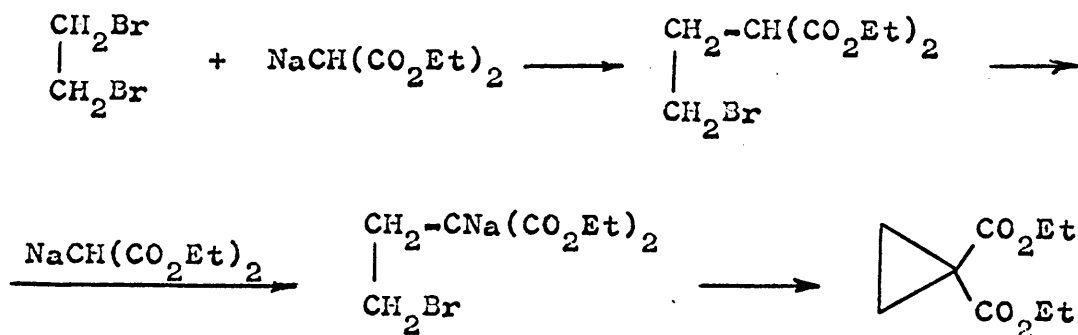
1) A través de una reacción intramolecular de Wurtz



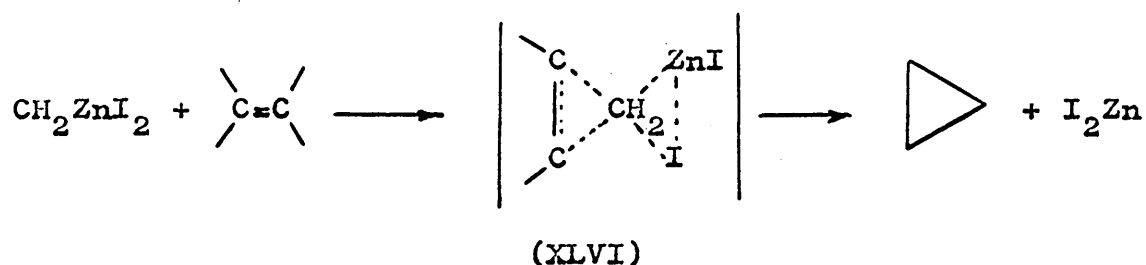
2) Por dehidrohalogenación intramolecular



3) Por reacción de sodio malonato de etilo con dihalogenuros vecinales



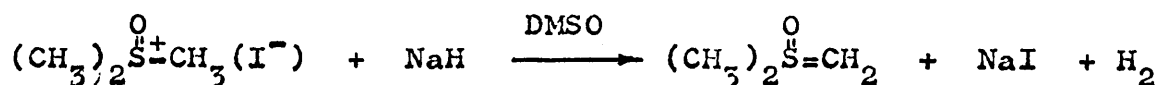
4) A través de la reacción de Simmons y Smith (79). Estos autores encontraron que el yoduro de metileno reacciona con el par Zn/Cu en éter, dando una solución que después de filtrar no contenía Cu, la cual reacciona con olefinas creando anillos de ciclopropano. Esta reacción es cis estereoespecífica

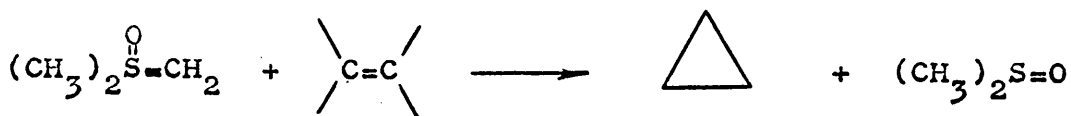


Simmons y Smith, suponen la formación del intermedio (XLVI), el cual sufre una eliminación 1,3 de I_2Zn y da el ciclopropano. Este mecanismo también ha sido apoyado por Hoberg (80).

Sin embargo, más tarde Furukawa y col. (81), han rebatido la teoría de este intermediario, suponiendo que las especies activas son R-Zn-CHRI y $\text{Zn}(\text{CHR}'\text{I})_2$ y no las propuestas por Simmons y Smith.

5) Por reacción de dobles enlaces con yoduro de trimetilsulfoxonio y una base fuerte NaH (82).

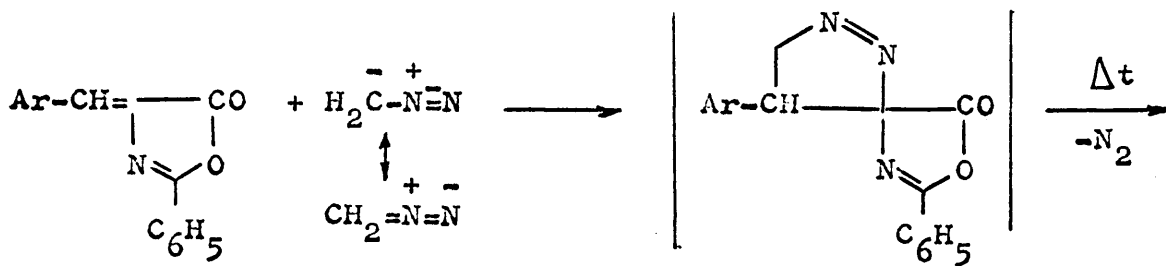




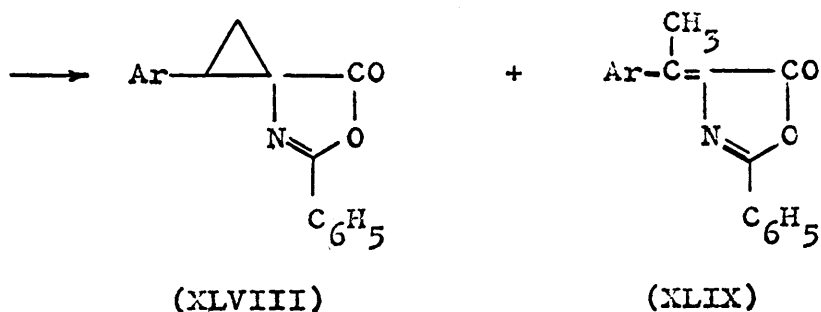
6) Por descomposición de pirazolinas. Estas pueden prepararse a partir de esteres α, β -insaturados por adición de diazometano o hidrazina.

Este último método es el que hemos utilizado para crear el anillo de ciclopropano en las 2-fenil-(ó metil)-4-ari liden-oxazolin-5-onas, ya que existían antecedentes en la bibliografía sobre este tipo de adicciones (36) (37) (25).

La adición de diazometano a esteres α, β -insaturados, fué observada por Buchner en 1888 (83). La bibliografía (84) estudia ampliamente la adición de diazometano a esteres α, β -insaturados a temperatura ambiente. Se supone que la adición pasa por una fase de Δ^1 -pirazolinas (XLVII), que en algunos casos han sido aisladas y en otros se han isomerizado a las Δ^2 -pirazolinas:



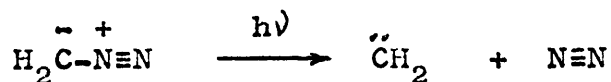
(XLIX)



Posteriormente, por calefacción o fotólisis, las pirazolinas descomponen con desprendimiento de N_2 dando el ciclopropil-derivado (XLVIII) o el metil derivado (XLIX) o una mezcla de los dos.

La adición de diazometano a esteres α, β -insaturados, parece ser que corresponde a una adición 1,3 dipolo a un doble enlace, según el esquema arriba expuesto.

Otro mecanismo que explica la formación de metil y ciclopropil-derivados, es la termólisis o fotólisis de diazometano dando lugar a un carbeno:



El carbeno originado puede dar lugar a reacciones de inserción a enlaces C-C ó C-H pudiéndose así explicar la formación de una mezcla de ciclopropil y metil derivados. Sin embargo, esta reacción requiere la presencia de luz o calor y la adición de diazometano a nuestras oxazolonas, se ha llevado a cabo siempre a temperatura ambiente.

En el caso de las 2-fenil-oxazolonas que hemos preparado, nunca se han conseguido aislar las pirazolinas, estas se descomponían en el medio de reacción, dando los ciclopropil y los metil-derivados. En algunos casos se ha conseguido aislar los dos derivados (XLVIII, XLIX). En la mayor parte, solo hemos obtenido el ciclopropil-derivado y en dos casos (oxazolonas del indol-3-aldehído y p-dimetilamino benzaldehído) solo el metil derivado.

La reacción ha ido de manera distinta en el caso de las 2-metil-4-ariliden-oxazolín-5-onas. Solo en el caso de las 2-metil-4-benciliden la reacción ha marchado bien, obteniéndose como único producto de adición el metil derivado. En el caso de la 2-metil-4-(4-NO₂-benciliden) y 2-metil-4-(4-metoxi-benciliden) la reacción era muy compleja y seguida por cromatografía en capa fina sobre silica gel, han aparecido de 6 a 8 manchas dependiendo de la concentración de la muestra. Esta dificultad, nos ha llevado a estudiar más ampliamente la reacción de adición en los tres casos de las 2-metil-oxazolonas, y sus resultados se discutirán más adelante en el apartado V (pág. 82).

La reacción de adición ha marchado con rendimientos no muy altos, pocas veces se ha llegado a un 50% de ciclopropil-derivado.

Ya que metil y ciclopropil derivados tienen igual análisis cuantitativos, la diferenciación entre sus estructuras ha de llevarse a cabo por técnicas espectroscópicas. Los espectros IR de ambos son muy parecidos, por lo que hay que recurrir a las

técnicas de ultravioleta (UV) y de una forma definitiva a los espectros RNM.

El ciclopropil derivado presenta en RNM un sistema ABX muy característico, mientras que el metil derivado, en la misma región presentará un singlete debido al metilo. En la sección que corresponde al estudio de RNM de estos compuestos se darán más detalles sobre ellos.

La mezcla de ciclopropil y metil derivados, normalmente se han separado por cristalización fraccionada, solo en el caso del ciclopropil-derivado correspondiente al p-metil-benzaldehído ha habido que recurrir a la cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente benceno.

a).- Espectro UV de 1-aril-5-fenil-(6 metil)-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-onas.

Una valiosa ayuda para diferenciar entre las estructuras de metil (XLIX) y ciclopropil (XLVIII) derivado son los espectros UV de estos compuestos.

En el caso de los metil derivados obtenidos, el espectro UV no varía mucho de la oxazolona de partida ($\lambda_{\text{máx}}=375-250 \text{ m}\mu$), ya que se sigue conservando la conjugación entre el grupo arilo y el anillo de oxazolona.

Para los aril-ciclopropanos existe un estudio bastante reciente (85) (86) sobre el efecto de la conjugación del anillo de ciclopropano. El trabajo concluye, que esta conjugación

es detectable en el UV si el grupo cromóforo arilo tiene capacidad de retirar electrones.

En los ciclopropil derivados aquí obtenidos, los máximos de absorción aparecen a longitudes de onda menores que en los metil-derivados, desapareciendo la banda que en estos aparece a $\lambda=390-355 \text{ m}\mu$ y mostrando un solo máximo de absorción hacia $\lambda=260 \text{ m}\mu$.

Las tablas VIII y IX resumen todos estos datos (págs. 135-136).

b).- Espectros IR de 1-aril-5-fenil-(ó metil)-6-oxa-4-azaspiro-(4.2)-hept-4-en-7-onas.

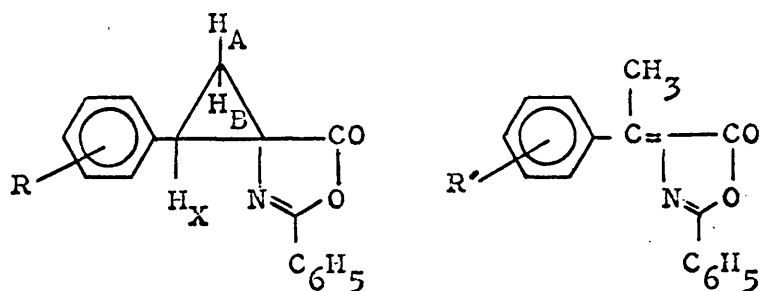
Fundamentalmente, en estos productos se nos planteaba el problema de distinguir entre dos estructuras, ciclopropil (XLVIII) y metil derivado (XLIX) que es posible se formen en la adición de diazometano. Los espectros IR pueden ayudar a dilucidar entre estas dos estructuras, pero no de una forma definitiva como lo hacen los espectros de RNM. Sin embargo, dos datos apoyan la aparición del anillo de ciclopropano en el espectro IR. El primero es la desaparición de la banda debido al enlace C=C en la región $1550 \text{ a } 1660 \text{ cm}^{-1}$, aunque la existencia de esta banda en algunos casos no excluye el que se haya formado el anillo. El segundo dato es la aparición de una banda característica del anillo de ciclopropano entre $1020-1050 \text{ cm}^{-1}$. En todos los casos en que se ha formado el anillo de ciclopropano aparece, o bien, si ya existía en la oxazolona primitiva, ésta se acentúa,

cosa que no ocurre en los metil-derivados (XLIX).

Aparte de esto, siguen apareciendo en todos los compuestos la banda de lactona característica del anillo de oxazolona.

En las tablas X y XI (págs. 137-141), se dan los datos de estos espectros.

c).- Espectros RNM de 1-aryl-5-fenil-(ó metil)-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-onas.



Los espectros RNM de los productos obtenidos en la adición de diazometano nos da claramente la naturaleza del derivado formado.

En el caso del anillo de ciclopropano aparece claramente un sistema ABX mucho más complejo que el caso del metil-derivado en que aparecerá una señal sin desdoblar debido al metilo.

La bibliografía (36) (37), ha estudiado el espectro RNM de algunos de estos compuestos. El protón X aparece a valores de $\tau = 6,5-7,0$, bastante desdoblados, ya que los protones A y B lo desdoblan con valores de J distintos. Los protones A y B

aparecen a valores de $\tau=7,0-8,0$ con desdoblamientos muy complejos, ya que son desdoblados por el protón X, y a su vez entre sí. Normalmente, el valor de las constantes de acoplamiento es $J_{AX}=8$ cps, $J_{BX}=10-11$ cps. El valor de J_{AB} puede variar desde 5,0 cps hasta 0 en algunos casos.

Teóricamente, el protón X debe aparecer como un cuadruplete (1:1:1:1). Los protones A y B deben de dar dos cuadrupletes, pero en algunos casos, estos pueden aparecer solapados dando a veces un doblete deformado como ocurre en el caso en que $R=4-NO_2$ y 4-Cl.

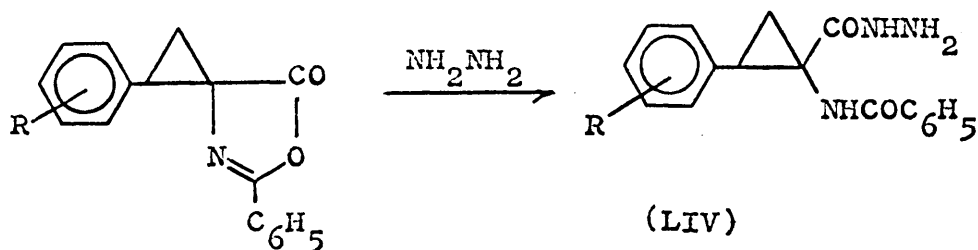
Las tablas XII y XIII resumen los datos de los ciclopropil y metil derivados (págs. 142-146).

III.- APERTURAS DEL ANILLO DE CICLOPROPIL-OXAZOLONA CON HIDRACINA, ETANOL-ClH, ALCALIS Y ClH CONCENTRADO.

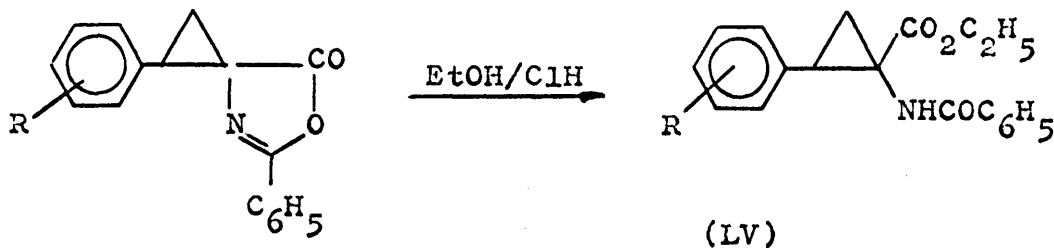
Muchas de las oxazolonas obtenidas, han sido ampliamente estudiadas frente a distintos reactivos y la bibliografía es muy extensa en datos sobre aperturas del ciclo de oxazolona frente a hidracina, amoniaco, ácidos fuertes, bases, etc. Sin embargo, existe muy poca información sobre oxazolonas que lleven a la vez un anillo de ciclopropano.

Fundamentalmente, cinco han sido las formas de abrir el anillo de oxazolona:

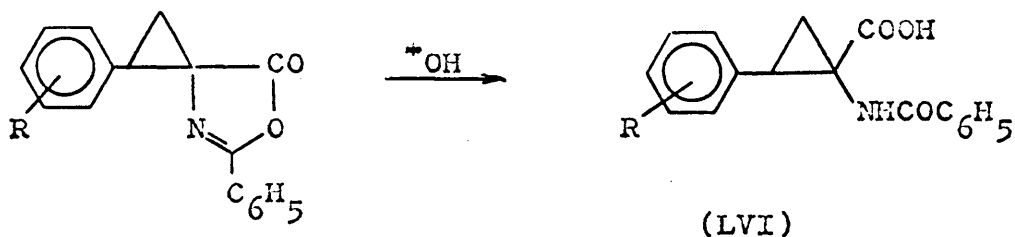
1) Tratamiento con hidrato de hidracina para dar las correspondientes hidracidas (LIV).



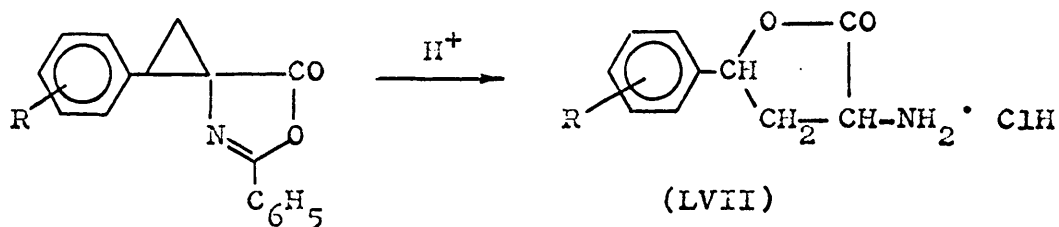
2) Tratamiento con etanol-ClH seco, obteniéndose los correspondientes esterres (LV).



3) Tratamiento con álcalis diluidos, obteniéndose, por posterior acidificación, los ácidos (LVI)



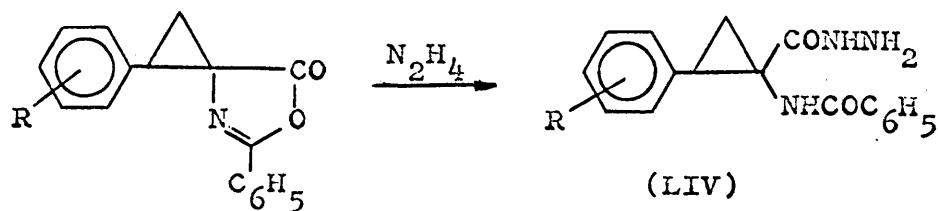
4) Tratamientos con ácidos fuertes para intentar obtener los aminoácidos de fórmula general (I), pero en estos casos solo se han podido aislar las lactonas de fórmula (LVII).



5) Tratamiento con distintos reductores (H₄BNa, H₂, Zn/AcH) dando en cada caso compuestos distintos.

1.- Apertura con hidracina.

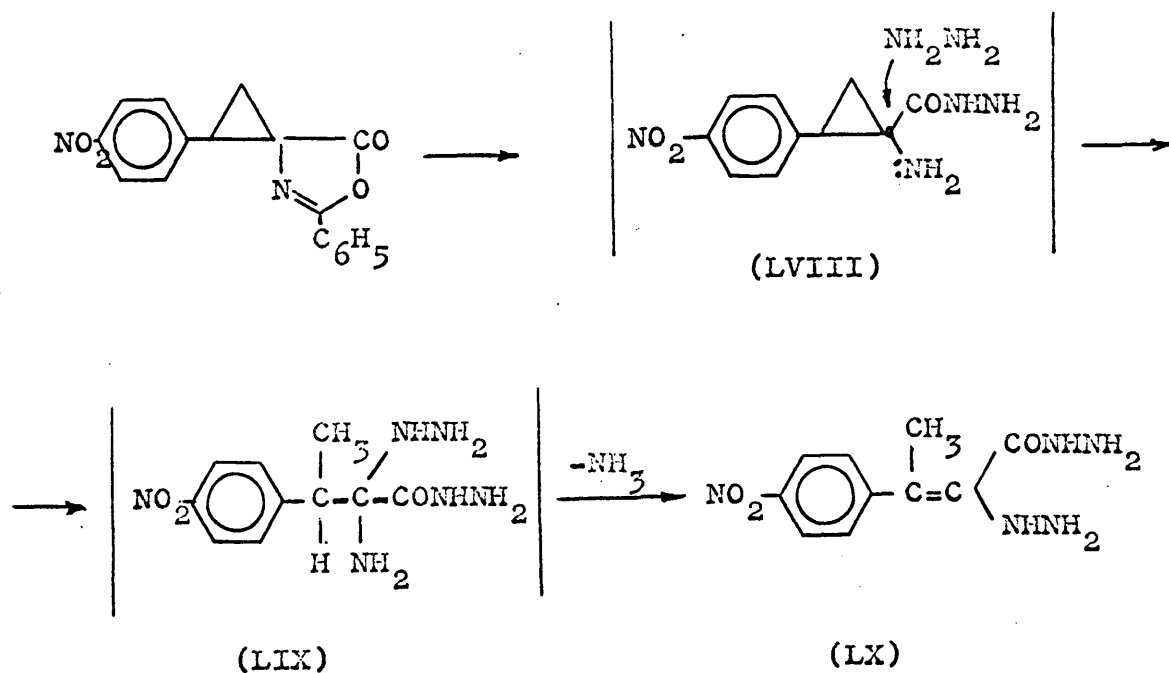
Todas las ciclopropil-oxazolonas han sido tratadas con hidracina, directamente o en solución alcohólica. La reacción ha marchado con buenos rendimientos, en general, obteniéndose las hidracidas esperadas (LIV)



excepto en el caso de $R=4\text{-NO}_2$, donde se ha aislado un producto anormal (LX), siendo la reacción muy violenta. El establecimiento de la estructura de (LX), se ha realizado por métodos analíticos y espectroscópicos.

En principio, el análisis cuantitativo de esta sustancia no correspondía con el de la hidracida de fórmula general (LIV), esto nos hizo pensar en la posibilidad de una apertura anormal. El espectro IR también apoyaba esto, pero fué la resonancia nuclear magnética la que nos permitió establecer la estructura definitiva.

Primeramente, al observar el espectro, sorprende la desaparición de las señales debidas al anillo de ciclopropano y la aparición de un singlete a $\tau=7,20$, que integraba 3 H y correspondía a un CH_3 , pero además aparecían dos señales a $\tau=5,80$ y $\tau=2,80$ correspondientes a dos tipos distintos de NH_2 . Esto nos hizo pensar en la posible eliminación del grupo $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-}$; en efecto, la integral correspondiente a los protones aromáticos, así lo confirmó, apareciendo solo 4 H en lugar de 9 H. Apoyándonos en todo esto, se ha intentado dar una explicación mecanística a la formación del compuesto (LX). Las reacciones que han tenido lugar se suponen que son las siguientes:



El primer paso parece ser que es la apertura del anillo de oxazolona para formar la hidracida eliminando a la vez el grupo benzoilo, dando un intermediario (LVIII) que no ha sido posible aislar, éste es atacado de nuevo por otra molécula de hidracina en el C cuaternario del anillo de ciclopropano dando el intermediario (LIX), en que ha sido abierto el anillo. Posteriormente hay una eliminación de NH₃ dando la hidracida del ácido α-hidracin-β-metil-p-nitrocínámico (LX).

La hidracida normal (LIV) de este compuesto se consigue disolviendo la ciclopropil-oxazolona en etanol y añadiendo hidrato de hidracina, todo en frío.

a).- Espectros UV de hidracidas de 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxílicos.

Si los sustituyentes en el núcleo aromático no cam-

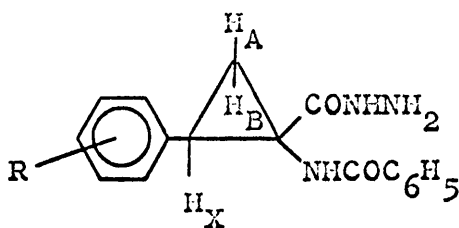
bian, o apenas lo hacen, el carácter eléctrico del anillo (R=H, CH₃, Cl) aparece en el espectro de estos compuestos una sola - banda hacia 224-228 mμ. Pero, si el núcleo está sustituido por grupos atrayentes o donadores de electrones, entonces aparece - una banda más pequeña entre 270-280 mμ. Comparando estas absor- ciones con las de los esteres etílicos correspondientes, se com- prueba que son muy parecidos en cuanto a la posición de las - bandas, aunque la absorción en el caso de los esteres es un po- co menor. La tabla XV (pág. 149) resume los datos de absorción UV de todas las hidracidas.

b).- Espectros IR de hidracidas de 1-benzamido-2-aril-ciclopro- pano carboxílicos.

La aparición de una banda hacia 3300. cm⁻¹ y la desapa- rición de la banda carbonílica hacia 1750-1800 cm⁻¹ nos indica si el ciclo de oxazolona ha sido abierto y transformado en la - correspondiente hidracida, apareciendo entonces la banda C=O en posiciones características de las amidas (1650 cm⁻¹).

La tabla XVI (págs. 150-153) es un resumen de los da- tos tomados de los espectros IR de todas las hidracidas obteni- das.

c).- Espectros RNM de hidracidas de 1-benzamido-2-aril-ciclopro- pano carboxílicos.



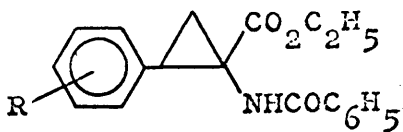
Característico de estos espectros es la conservación del agrupamiento debido al anillo de ciclopropano ABX, que aparece a valores de τ de 6,5-7,5 y 8-8,5. La introducción de sustituyentes en el núcleo aromático influye mucho sobre los doblamientos de los protones A y B, apareciendo a veces como un simple doblete y otras con una mayor complejidad. Además aparecen claramente las señales debidas a los protones NH y NH₂, ya que al ser hechos los espectros en (CD₃)₂SO se impide un intercambio con el disolvente. En la tabla XVII (págs. 154-157) se reúnen los datos de RNM de todas las hidracidas.

2.- Apertura con etanol-ClH seco.

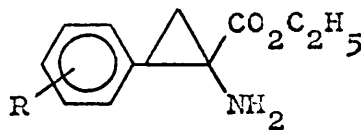
Cuando las ciclopropil oxazolonas se tratan con etanol-ClH se abre el anillo de oxazolona dando el ester etílico correspondiente (LV).

El rendimiento de la reacción ha variado con respecto a los sustituyentes que soporte el grupo arilo. Cuando R era OH el rendimiento de la reacción bajaba. Seguida la reacción por cromatografía en capa fina sobre sílica gel GF254 y como eluyente cloroformo-metanol (4/1), aparecían dos manchas, una en el origen que se colorea con ninhidrina, lo que indica la existencia de un grupo NH₂, y otra de mayor R_f que corresponde al ester. La aparición de la primera mancha junto con un olor característico a benzoato de etilo, hace pensar que simultáneamente a la formación del ester, hay ruptura del enlace -NH-CO-

para dar el amino ester (LXI), sin embargo este último no ha podido ser aislado.



(LV)



(LXI)

En todos los casos el producto obtenido ha sido el ester (LV). En aquellos casos en que R era acetilo, se han desacetilados, excepto en el caso de R=3-AcO-4CH₃O. La bibliografía (36) dá alguna apertura de este tipo.

La tabla XVIII (pág. 158) resume los análisis cuantitativos y puntos de fusión de todos los esteres obtenidos.

a).- Espectros UV de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilato de etilo.

La banda de mayor intensidad en estos espectros aparece hacia 220-230 m μ igual que en el caso de las hidracidas, aunque su absorción es más pequeña que en estas. Cuando el núcleo arilo en 2 está sustituido por grupos que hagan variar la naturaleza electrónica del anillo, aparece además una pequeña banda hacia 270-280 m μ .

La tabla XIX (pág. 159) resume todos los datos de absorción UV de estos esteres.

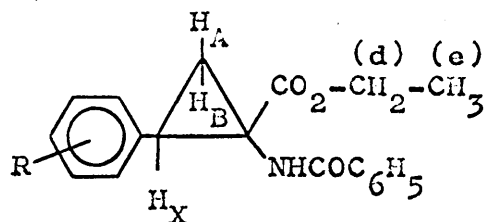
b).- Espectros IR de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilatos de etilo.

Tres bandas características presentan estos compuestos: la de tensión NH hacia 3300 cm^{-1} , tensión C=O de tipo ester hacia $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ y la de C=O amida entre $1620-1650\text{ cm}^{-1}$.

Ellas ayudan a confirmar la formación de esteres (LV) a partir de las ciclopropil-oxazolonas.

La tabla XX (págs. 160-163) resume los datos de espectros IR de los esteres obtenidos.

c).- Espectros RNM de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilatos de etilo.



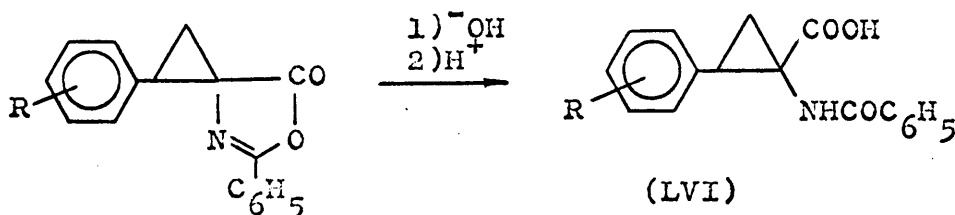
La apertura del ciclo de oxazolona y su esterificación hace que el sistema ABX, que en la mayoría de los casos aparecía como un triplete deformado debido a la parte del protón X y un único multiplete debido a los protones A y B, se resuelva en estos casos mucho más, apareciendo los protones A y B claramente separados como dos cudripletos. La asignación de cual es A y cual es B es algo confusa, ya que J_{AX} y J_{BX} son aproximadamente iguales, sin embargo, en algunos casos, difieren ligeramente - correspondiendo $J_{AX}(\text{trans})$ un valor más pequeño que a $J_{BX}(\text{cis})$.

Basándose en esto, parece ser que el protón B, sale a valores de τ más bajos que el A.

Los protones (d) y (e) aparecen como un cuatriplete y un triplete respectivamente. En la tabla XXI (págs. 164-167) se dan los datos detallados de los espectros RNM de estos esteres.

3.- Aperturas con álcalis diluidos.

Otra de las aperturas llevadas a cabo, ha sido la hidrólisis alcalina (NaOH alcoholica al 5% ó Na_2CO_3 al 4%) de las ciclopropil-oxazolonas:



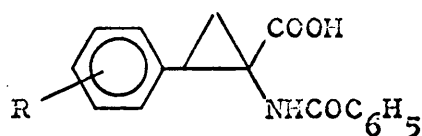
Todas ellas, excepto el caso de $\text{R} = 4\text{-NO}_2$ y $\text{R} = 3,4\text{-AcO}$, han dado los ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano caboxílicos (LVI) con muy buenos rendimientos.

En el caso de $\text{R} = 4\text{-NO}_2$, el ácido se obtuvo en la hidrólisis ácida, no pudiéndose aislar por hidrólisis alcalina. En el caso de $\text{R} = 3,4\text{-di-AcO}$ no ha podido ser obtenido el ácido ni en la hidrólisis alcalina ni en la ácida.

La tabla XXII (pág. 168) da los análisis cuantitativos y los puntos de fusión de todos los ácidos obtenidos.

a).- Espectros UV de los ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxílicos.

Podemos distinguir en los espectros UV de estos compuestos dos tipos distintos: uno en que aparece una sola banda hacia 220-230 $m\mu$, como es el caso en que el grupo arilo, o no tiene sustituyentes o los que tiene no influyen sobre el carácter electrónico del núcleo ($R = H, CH_3, Cl$).



En el otro grupo aparecen dos bandas, una como la anterior hacia 220-230 $m\mu$, y otra, que a veces aparece como un hombro hacia 270-280 $m\mu$, que hace pensar en una conjugación en la molécula debido seguramente, a los grupos atrayentes de electrones que elevan el carácter de doble enlace del anillo de ciclopropano.

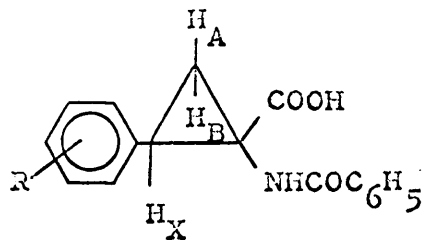
La tabla XXIII (pág. 169), resume los datos UV de todos los ácidos obtenidos.

b).- Espectros IR de los ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxílicos.

La banda hacia 2600 cm^{-1} muy ancha, es la que caracteriza la presencia del grupo carboxilo, junto con la tensión NH a 3250 cm^{-1} y la banda de tensión del grupo C=O hacia 1700 cm^{-1} . Las demás bandas son características de la sustitución aromática, o de los sustituyentes que soporte el grupo arilo.

La tabla XXIV (págs. 170-173) reúne los datos IR de estos compuestos.

c).- Espectros RNM de los ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropa-
no carboxílicos:



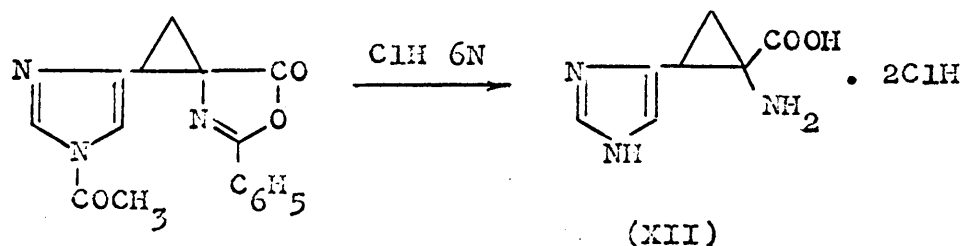
Todos los espectros han sido hechos en CF₃-COOH. La existencia del sistema ABX sigue poniéndose de manifiesto. La parte X aparece como un triplete deformado, pero la parte A y B aparece muy compleja, ya que los desplazamientos químicos de A y B son muy parecidos e interfieren unos desdoblamientos con otros.

La tabla XXV (págs. 174-176) resume los valores de y J de estos ácidos.

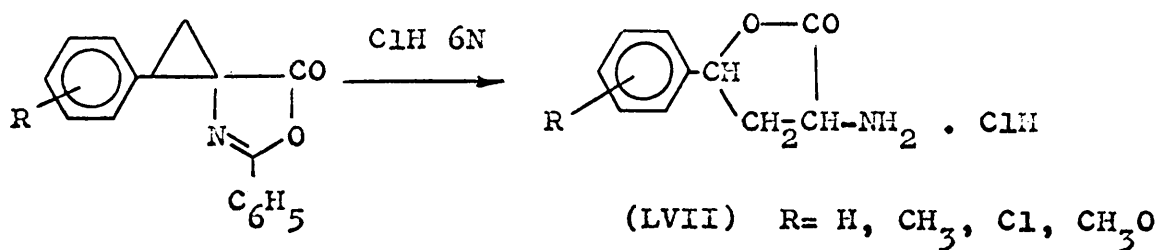
4.- Aperturas con ácidos fuertes.

Un intento para obtener los aminoácidos de fórmula - general (I) (pág. 1) ha sido la hidrólisis ácida de las ciclopropil-oxazolonas con ClH 6N, basándonos en un trabajo de Burger, ya citado (25), en que partiendo del ciclopropil derivado

del imidazol llegaba al ácido 1-amino-2-(4-imidazolil)-ciclopropano carboxílico (XII) mediante una hidrólisis ácida.

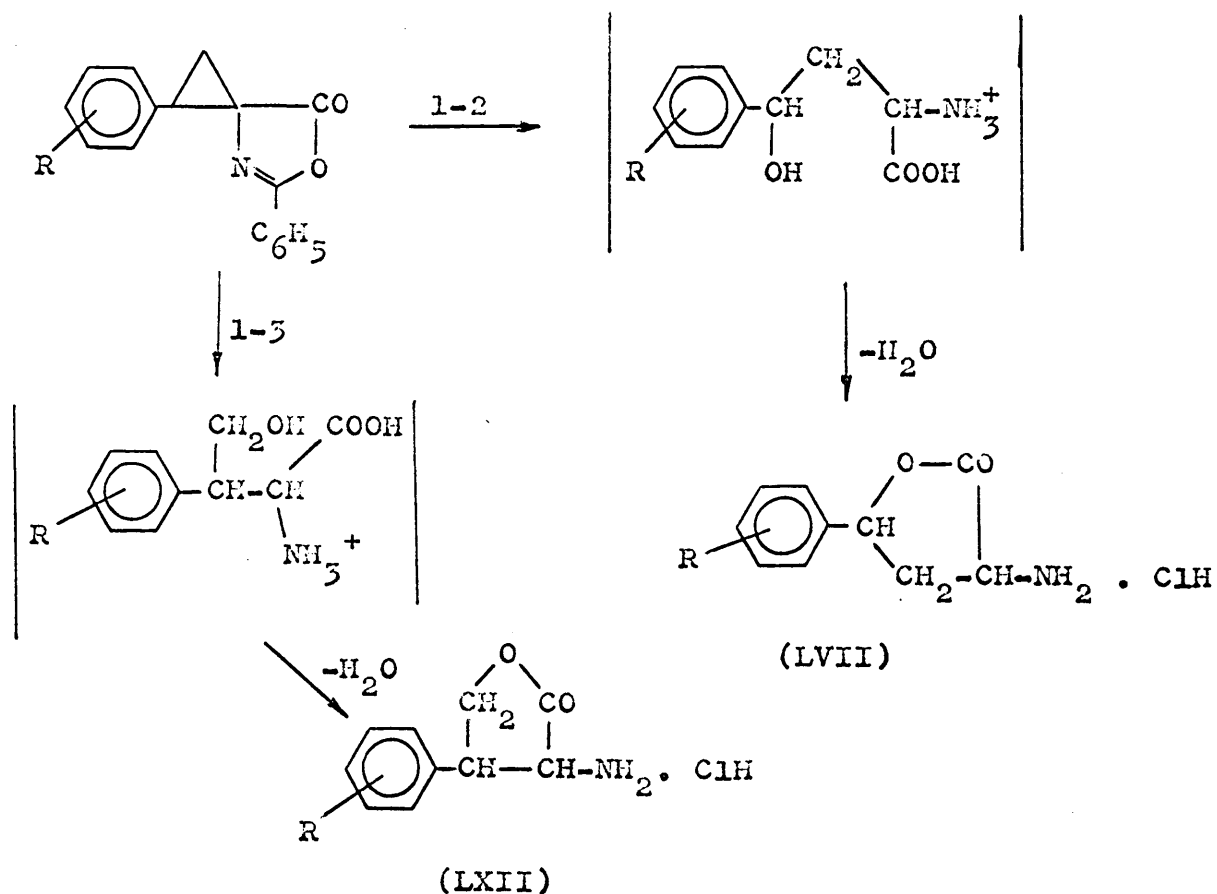


Siguiendo este esquema se ha hecho la hidrólisis ácida de todos los ciclopropil-derivados preparados. Los resultados, en los diez casos estudiados, no han sido los esperados. En cuatro casos se ha obtenido un producto que resultaba de la apertura del anillo de ciclopropano y correspondía a la lactona (LVII) y en los seis restantes se han obtenido mezclas de aspecto polimérico de donde no ha sido posible aislar ningún producto puro.

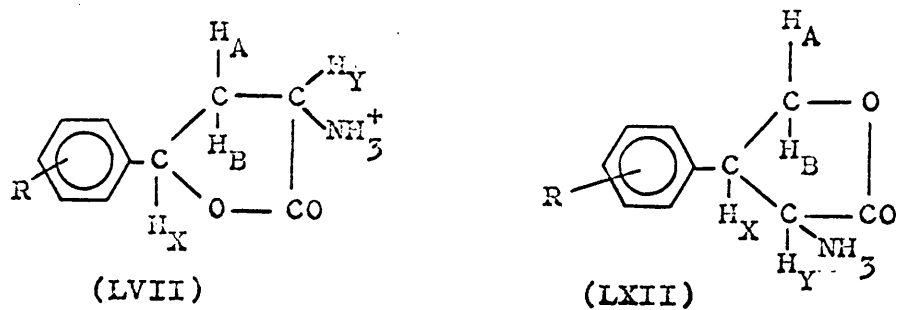


El hecho de que el anillo de ciclopropano abra, puede sorprender en principio, sin embargo este tipo de apertura de ciclopropanos por ácidos ha sido estudiado ya en la bibliografía (86).

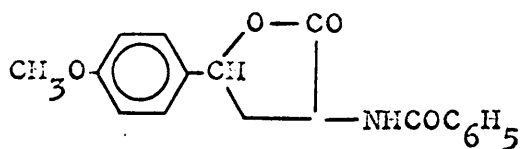
La apertura del anillo de ciclopropano puede ocurrir de dos formas fundamentalmente, entre el C₁ y C₂ o entre el C₂ y C₃, según se ilustra en el esquema siguiente:



apareciendo un hidroxiaácido intermediario, que posteriormente, ciclaría dando las lactonas (LXII) ó (LVII). La elección entre las dos estructuras se ha llevado a cabo por resonancia nuclear magnética (RNM).



Comparando las dos estructuras (LXII) y (LVII) se ve claramente, que los protones X, A y B han de tener valores de τ diferentes en una y otra, ya que los grupos vecinales son distintos en cada una de ellas. Los desplazamientos químicos para las lactonas obtenidas coinciden con los calculados para la estructura (LVII). Pero además, la estructura de una de ellas ($R=4\text{-CH}_3\text{O}$) ha sido confirmada por benzoilación de la lactona en piridina, obteniéndose la N-benzoil-lactona (LXIII), cuyo análisis cuantitativo y espectros de IR y RNM han confirmado esta estructura.



(LXIII)

Los análisis cuantitativos de estas lactonas se dan en la tabla XXVI (pág. 177); UV, tabla XXVII (pág. 178); sus espectros IR en la tabla XXVIII (pág. 179) y los de RNM en la tabla XXIX (pág. 180).

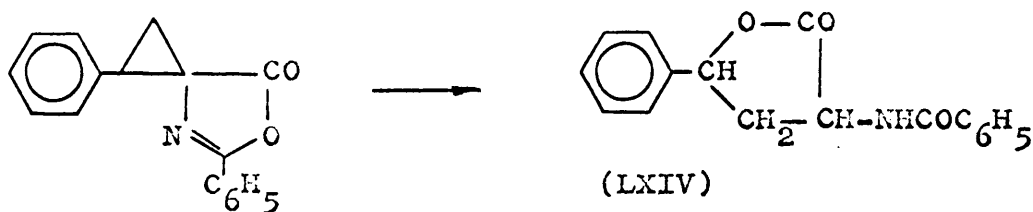
El resto de los ciclopropil-derivados sometidos a hidrólisis con $\text{ClH } 6\text{N}$ ($R= 4\text{-CH}_3\text{COO-3-CH}_3\text{O}$; $3,4\text{-di-CH}_3\text{COO}$; $4\text{-CH}_3\text{-COO}$; $4\text{-CH}_3\text{O-3-CH}_3\text{COO}$; $3\text{-CH}_3\text{COO}$) han dado mezclas que no han podido separarse.

5.- Otras aperturas.

En vista, que la hidrólisis con ClH 6N no nos conducía a los aminoácidos esperados (I), se pensó en variar las condiciones de reacción tanto de concentraciones como de temperatura.

Estas experiencias fueron llevadas a cabo sólo con el 1-fenil-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-ona y los resultados se exponen a continuación.

a). Hidrólisis con AcH/ClH (1/1) en frío.

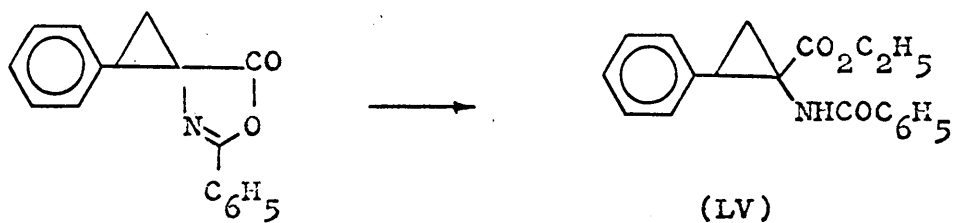


En esta experiencia parece demostrarse que el anillo de ciclopropano en medio ácido acuoso rompe antes que la unión amida. El análisis cuantitativo, el espectro de IR y el de RNM de la lactona (LXIV) confirman esta ruptura.

b). Hidrólisis con EtOH/ClH seco a temperatura ambiente.

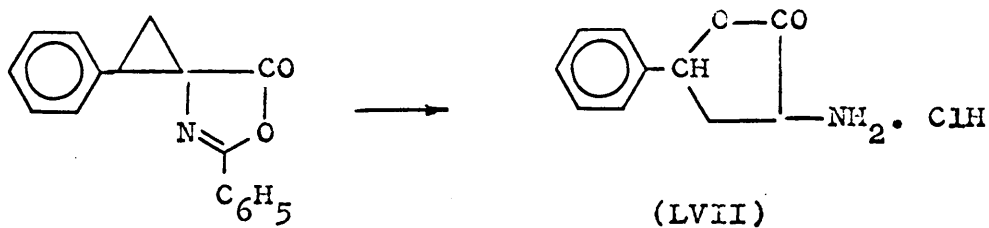
En vista de que la presencia de agua parecía contribuir a la apertura del anillo de ciclopropano, esta experiencia se llevó a cabo en condiciones totalmente anhidras. Se llegó a obtener el ester (LV) ya caracterizado.

Se pensó pues, en forzar las condiciones elevando la temperatura y el tiempo de reflujo, sin embargo, después de 18 horas de reflujo se recuperó el ester (LV).



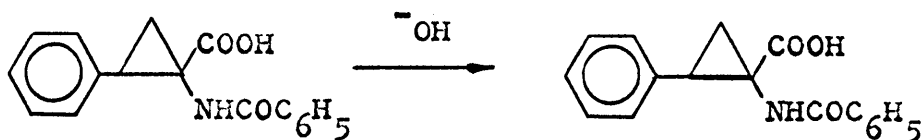
c). Hidrólisis ácida con un mol. de H₂O por 3 moles de EtOH/
ClH seco.

Esta reacción se hizo a reflujo durante 5 h. y se -
obtuvo como producto principal la lactona (LVII) ya caracteri-
zada.



d). Hidrólisis alcalina con NaOH conc..

Como la hidrólisis ácidas no dieron el resultado es-
perado se intentó romper el enlace benzamido mediante una hi-
drólisis básica drástica, poniéndose como producto de partida
no la ciclopropil-oxazolona sino el ácido 1-benzamido-2-fenil-
ciclopropano carboxílico.



Después de 48 h. de reflujo se recuperó el ácido de partida que ya había sido caracterizado.

IV. HIDROGENACIONES DE 1,5-DIFENIL-6-OXA-4-AZASPIRO (4.2)-HEPT-4-EN-7-ONA.

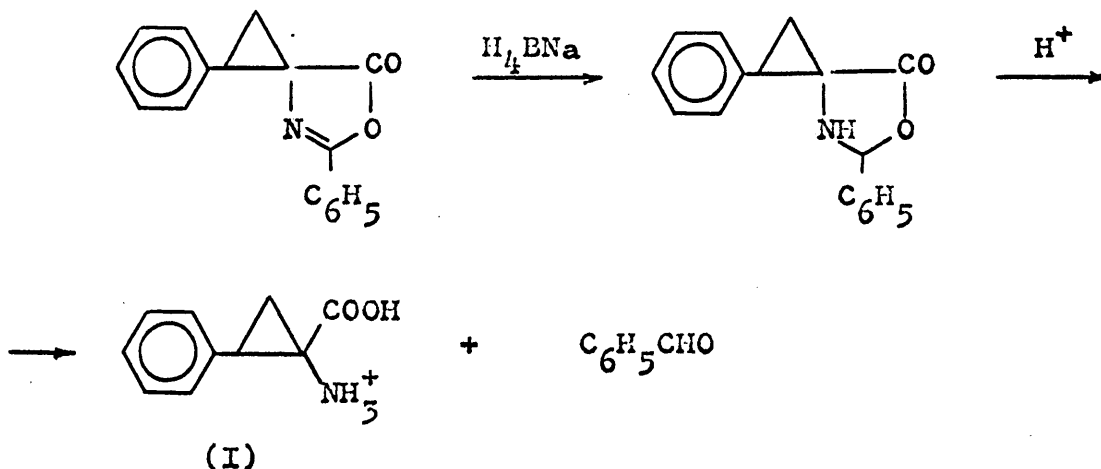
Los fracasos en las hidrólisis ácidas para obtener los aminoácidos de fórmula general (I) nos han llevado a intentar otras rutas de obtención, pensándose en posibles hidrogenaciones que permitieran abrir el anillo de oxazolona y eliminar después el grupo benzamido.

Estos intentos podemos agruparlos en tres partes:

1. Hidrogenaciones con H_2 BNa
2. Hidrogenación con Zn/AcH
3. Hidrogenaciones catalíticas con C/Pd y PtO_2 .

1.- Hidrogenación con H_2 BNa.

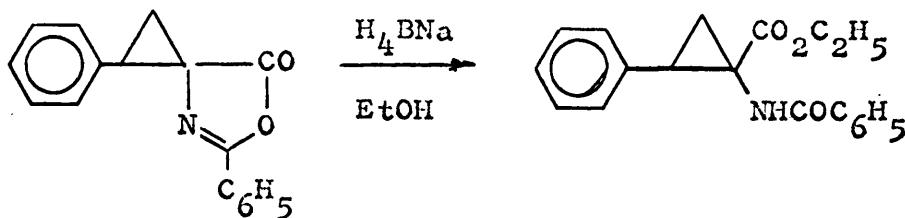
La hidrogenación con H_2 BNa se pensó que nos conduciría al compuesto (LXV) por hidrogenación del enlace C=N según el esquema siguiente:



Posteriormente, por una hidrólisis suave en medio ácido obtendríamos el aminoácido (I) y benzaldehído.

Sin embargo, en las dos experiencias realizadas, una en etanol absoluto y otra en dioxano, no se han obtenido los productos esperados.

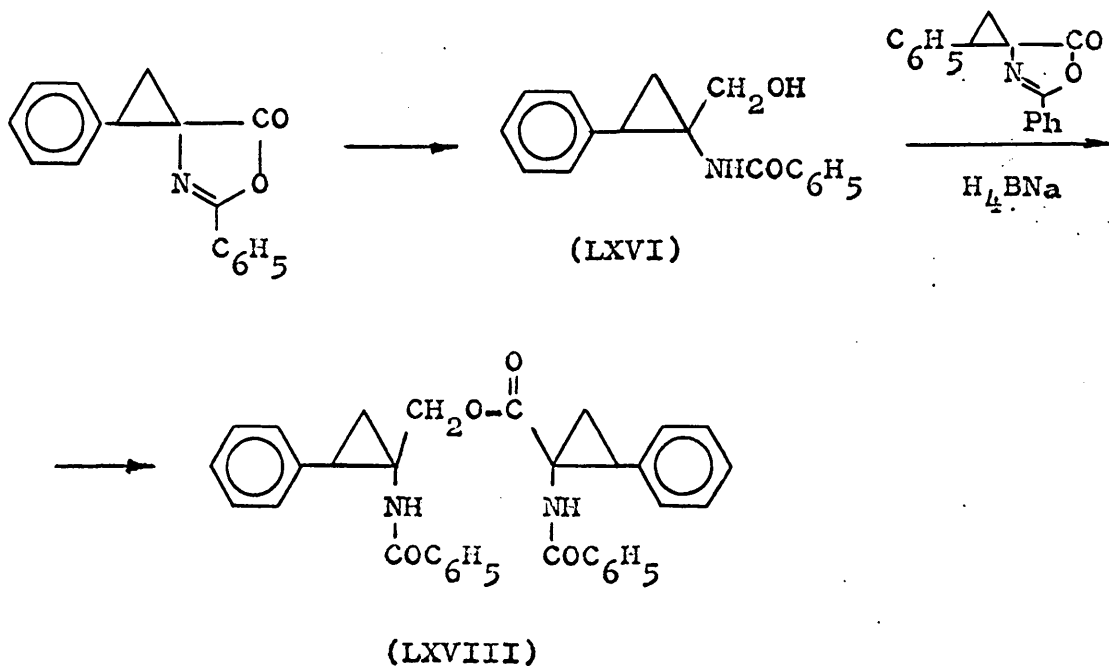
En el primer caso, la hidroborcación en etanol, ha conducido al ester etílico del ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico, que ya había sido identificado, comportándose la reacción como una esterificación catalizada por bases (H_4BNa).



En la segunda experiencia llevada a cabo en dioxano, en dos pruebas distintas, se aislaron como productos en mayor proporción, dos totalmente distintos, cuyo análisis coincidía, pero no así los puntos de fusión y espectros IR y RNM.

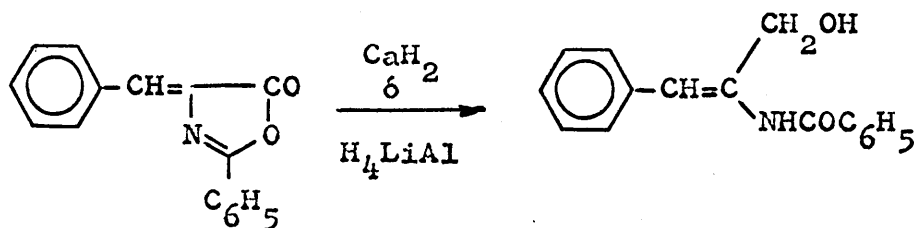
Mediante un estudio más detallado de la reacción, se llegó a la conclusión de que ambos se formaban en el mismo medio y que uno de ellos (LXVII) era el producto de reacción del otro (LXVI) con la ciclopropil-oxazolona que queda en el medio mediante una catálisis básica debida al H_4BHa , dando un producto de elevado punto de fusión con las características de un es-

ter. El otro producto de p.f.=115°C tenía las características de un alcohol y su estructura ha sido confirmada por análisis cuantitativos y espectros IR y RNM. Las reacciones que se suponen tienen lugar se esquematizan a continuación:



El producto (LXVII) también ha sido confirmado por su análisis cuantitativo y espectros IR y RNM.

La aparición del alcohol (LXVI) es un poco extraña, sin embargo, la bibliografía (87) da ya antecedentes parecidos, aunque no con H_4BNa sino con H_4LiAl ó CaH_2 , según la siguiente reacción:

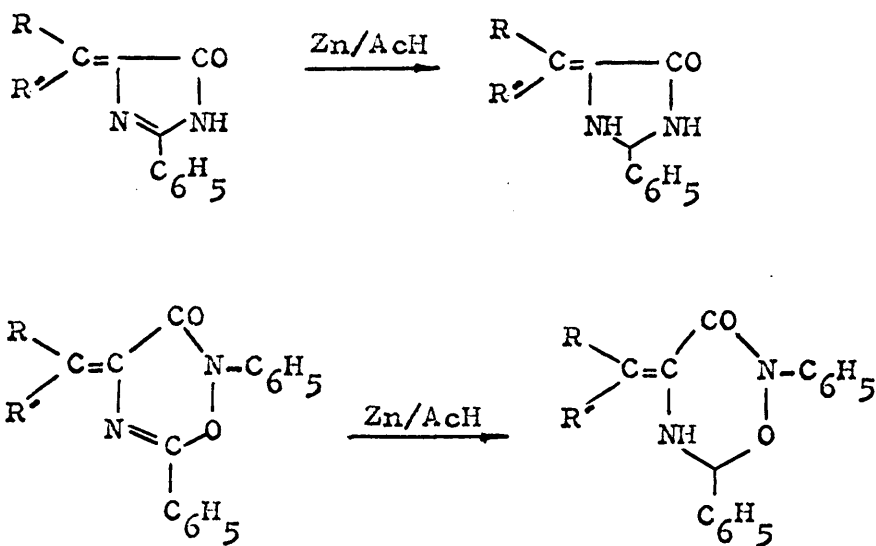


Los datos analíticos y espectroscópicos de (LXVI) y

(LXVII) se dan en la parte experimental.

2.- Hidrogenación con Zn/AcH.

Otro intento de obtener compuestos del tipo (LXV) ha sido la hidrogenación con Zn/AcH de la 1-fenil-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro (4.2)-hept-4-en-7-ona, basándose en un trabajo de A. Mustafá y col. (88) aplicados a los ejemplos siguientes:



Sin embargo, en nuestro caso no se obtuvieron los compuestos del tipo (LXV), sino el ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico (LVI) que ya había sido identificado por nosotros.

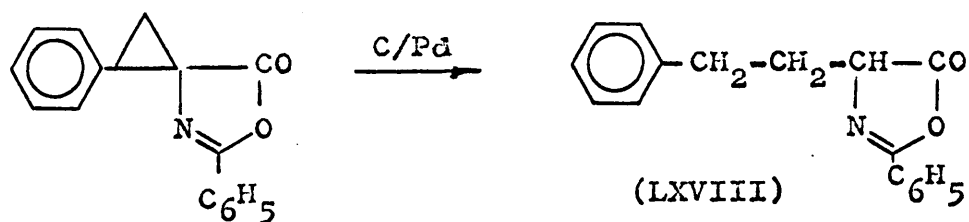
3.- Hidrogenaciones catalíticas en presencia de H₂.

Se han llevado a cabo utilizando como catalizadores

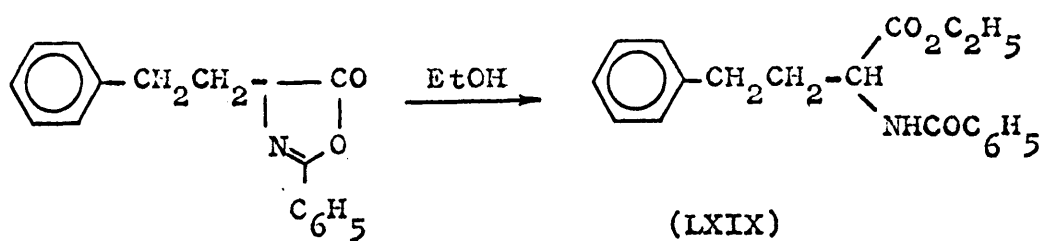
C/Pd y PtO₂ y como disolvente dioxano. Las experiencias realizadas solo han sido con la 1-fenil-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona.

En este caso era posible esperar una apertura del anillo de ciclopropano ya que la bibliografía (89) da ejemplos de este tipo de hidrogenaciones en que se obtenían una mezcla de productos con el anillo abierto o conservándose, dependiendo de las condiciones y del catalizador empleado.

La primera hidrogenación catalítica se llevó a cabo en dioxano utilizando C/Pd como catalizador. El producto que se obtiene es el correspondiente a la apertura del anillo de ciclopropano (LXVIII) por ruptura 1-2

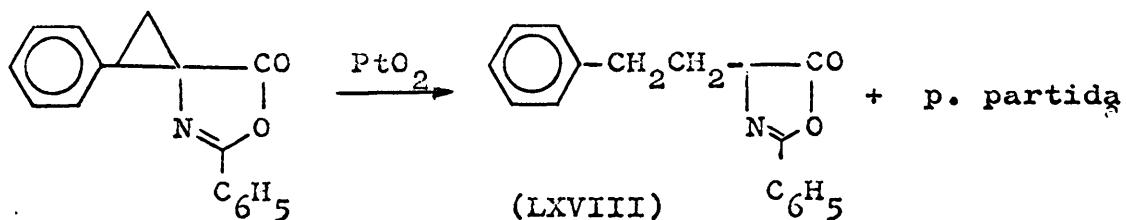


Si (LXVIII) se recristaliza de etanol, abre con mucha facilidad el ciclo de oxazolona dando el ester etílico -- (LXIX).



Para obtener el (LXVIII), es necesario evitar el contacto con disolventes polares.

La segunda hidrogenación se realizó en presencia de PtO_2 como catalizador y en dioxano, seguida la reacción por cromatografía en capa fina de sílica gel, se vió que la reacción llegaba a un estado estacionario en el que aparecían dos manchas, una que coincidía con el producto de partida y otra cuyo R_f era idéntico al del producto obtenido por hidrogenación con C/Pd (LXVIII).

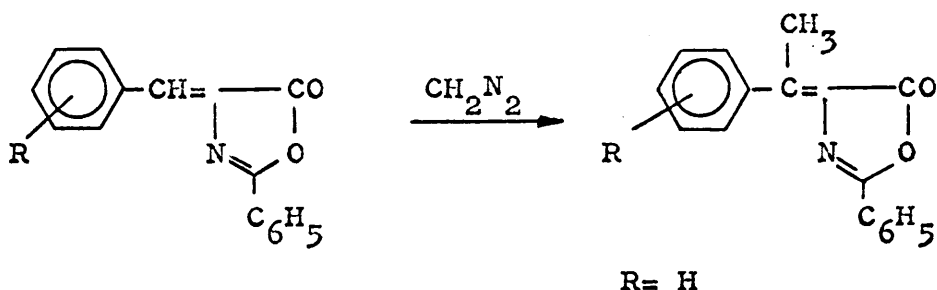


Analizada la mezcla se obtenía aproximadamente un 50% de cada uno de ellos. Forzando las condiciones de hidrogenación (elevación de la temperatura, adición de ácido acético a la mezcla) se llegaba a los mismos resultados.

Los datos analíticos y espectroscópicos de estos compuestos se comentan en la parte experimental.

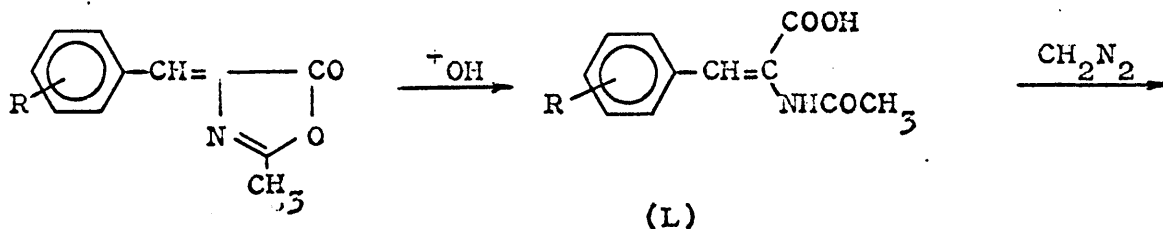
V. ADICION DE DIAZOMETANO A ACIDOS α -ACETAMIDO CINAMICOS.

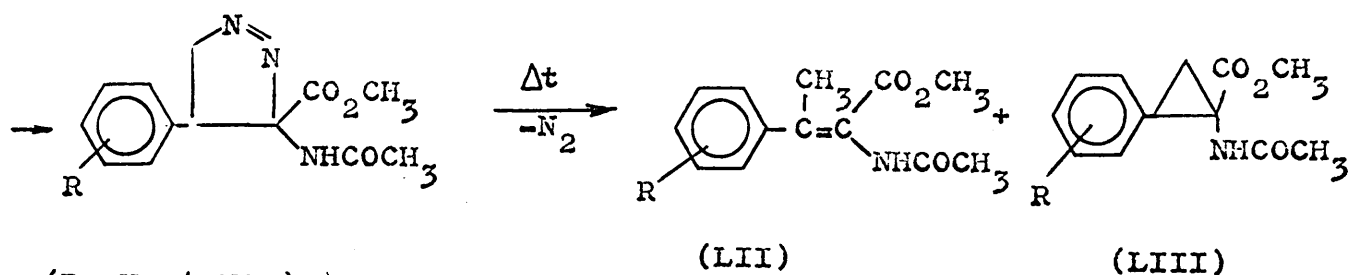
Ya se ha visto en el apartado II de esta parte, que la adición de diazometano a las 2-metil-4-aryliden-oxazolin-5-ona, seguía un curso totalmente distinto al caso de las 2-fenil-4-aryliden-oxazolin-5-ona y que de los tres casos estudiados ($R=H, 4-NO_2, 4-CH_3O$) se obtenía en el caso de $R=H$ solo el metil derivado y en los otros dos no se consiguió aislar ningún pro



ducto puro debido a la complejidad de la mezcla de reacción.

En vista de estos problemas, se decidió estudiar más ampliamente la reacción y se pensó que a través de algunas modificaciones en la molécula, se podría conseguir que la adición de diazometano marchara por otro camino. Para ello se ha llevado a cabo la apertura alcalina de estas oxazolonas obteniéndose los ácidos α -acetamidos cinámicos (L) a los que se les ha adicionado diazometano, consiguiéndose en dos casos ($R=H, 4-NO_2$), aislar las Δ -pirazolininas (LI) correspondientes y estables, las





(R= H, 4-NO₂)

cuales se han descompuesto termicamente dando lugar en el caso de R=H al metil derivado (LII) casi exclusivamente, y en el caso de R=4-NO₂ a una mezcla de metil-derivado (LII) y ciclopropil-derivado (LIII) en la relación aproximada de un 60/40%.

Los ácidos α -acetamidos cinámicos están descritos en la parte experimental, donde se dan todos sus datos analíticos y espectroscópicos.

Los datos analíticos y espectros UV, IR y RNM de las Δ^1 -pirazolininas se reunen en las tablas XXX, XXXI, XXXII y -- XXXIII respectivamente (págs. 182-184).

PARTE III

PARTE EXPERIMENTAL - A

SINTESIS DE PRODUCTOS

I. TECNICAS GENERALES Y ORIGEN DE PRODUCTOS.

Todos los aldehídos de partida utilizados en el presente trabajo son comerciales de la casa Fluka AG, Buchs SG. - La benzoilglicina es también comercial de la casa Doesder.

Para los sistemas cromatográficos se ha utilizado en el caso de capa fina sílica gel GF₂₅₄ y para columna sílica gel 0,05-0,20 mm, ambas de la casa E. Merck. Las placas de cromatografía en capa fina, se han preparado a partir de una papilla - de 25 g. de sílica gel GF₂₅₄ y 55 cc. de agua, extendiéndose mediante un preparador de placas Shaga y dejándolas secas en estufa a 80°C. Su revelado se ha llevado a cabo con una lámpara de luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 350 m μ , y en los casos en que se esperaba la aparición de un grupo NH₂ también con ninhidrina.

Los espectros IR, han sido hechos en Nujol y en un aparato 137-E de la Perkin Elmer y con muestras bien secas.

Los espectros UV, se han llevado a cabo en un aparato 350 de Perkin Elmer, utilizando como disolventes cloroformo para todas las oxazolonas y ciclopropil oxazolonas y etanol para el resto de los productos obtenidos.

Los espectros RNM están todos realizados en un aparato R-10 a 60 Mc de la casa Perkin Elmer y utilizando como patrón tetrametilsilano, con muestras de productos seco de unos 60 mg.

Los puntos de fusión de los productos obtenidos se han determinado en tubo capilar en un aparato Thiele, estando las - muestras secas a vacío sobre pentóxido de fósforo y a la temperatura de 60-80°C, salvo fusión a éstas o a temperaturas más ba-

jas, o descomposición.

Los análisis elementales y espectros UV, IR y RNM de los productos preparados aparecen en la PARTE EXPERIMENTAL-B, Tablas II a XXXIII (págs. 122-184).

II. PREPARACION DE 2-FENIL-(6 METIL)-4-ARILIDEN-OXAZOLIN-5-ONAS

1.- Preparación de 2-fenil-4-ariliden-oxazolin-5-onas.

Método general:

Todas las oxazolonas han sido preparadas según F.L. Pyman (89a), por el siguiente método general.

0,026 mol. de aldehído, 4,5 g. (0,026 mol.) de ácido hipúrico y 2,5 g. (0,03 mol.) de acetato sódico anhidro en 10-20 cc. de anhídrido acético, se calientan en baño de agua. Al poco tiempo o se ha disuelto la mezcla o bien se forma un gran precipitado. Se sigue calentando durante una hora más, tras lo cual se deja enfriar la mezcla y una vez fría se tritura en agua y hielo, para destruir el exceso de anhídrido acético. Se filtra y se lava varias veces con agua fría y por último con una mezcla fría del alcohol y agua al 50% hasta eliminar el olor a acético. Se seca al aire. Los rendimientos oscilan entre un 70-80%.

Los datos analíticos de todas las oxazolonas se dan en la tabla II (págs. 122-123). Sus espectros UV en la tabla III (págs. 124-125) y los infrarrojos (IR) y espectros de resonancia nuclear magnética (RNM) en las tablas IV (págs. 126-129) y V (págs. 130-132), respectivamente.

2-fenil-4-bencilidén-oxazolin-5-ona: (90)

Se ha preparado por el método general utilizando 5 g. de benzaldehído, 9 g. de ácido hipúrico, 5 g. de acetato sódico anhidro y 20 cc. de anhídrido acético. Se obtienen 10 g. de un sólido amarillo que recrystaliza de etanol p.f.=164-165°C; p.f. bibl.=164-165°C. El rendimiento es del 80%. Análisis, tabla II, nº 1; UV, tabla III, nº 1; IR, tabla IV, nº 1 y RNM, tabla V, nº 1.

2-fenil-4-(3-metoxi-4-acetoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (91)

Según método general, 4 g. de vainillina, 4,5 g. de ácido hipúrico, 2,5 g. de acetato sódico en 10 cc. de anhídrido acético. Se obtiene un sólido amarillo que recrystaliza de etanol con un p.f.=190-193°C; p.f. bibl.=194-195°C. Análisis tabla II, nº 2; UV, tabla III nº 2; IR, tabla IV nº 2; RNM, tabla V nº 2.

2-fenil-4-(3,4-diacetoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (92)

7 g. de aldehído protocatótico (3,4-dihidroxibenzaldehído), 8,8 g. de ácido hipúrico y 4,9 g. de acetato sódico en 30 cc. de anhídrido acético se calientan en baño de agua durante unas dos horas. La mezcla de reacción una vez fría, se tritura con agua-hielo y se extrae varias veces con eter. La solución etérea se seca con Cl_2Ca y se evapora a sequedad, quedando un sólido amarillo que se recrystaliza de etanol. Rendimiento 50%. El p.f.=137-139°C. Análisis tabla II nº 3; UV, tabla III nº 3; IR, tabla IV nº 3; RNM, tabla V nº 3.

2-fenil-4-(1-acetil-indolil (3)-metilén)-oxazolin-5-ona: (93)

Según el método general. Se utilizan 10 g. de indol-

3-aldehído, 14 g. de ácido hipúrico, 5,5 g. de acetato sódico y 25 cc. de anhídrido acético. Se obtiene un producto amarillo de p.f.=205-207°C; p.f.bibl.=205-206°C. Análisis, tabla II nº 4; UV, tabla III nº 4; IR, tabla IV nº 4; RNM, tabla V nº 4.

2-fenil-4-(4-acetoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (94)

Según el método general. Se utilizan 12,2 g. de p-hidroxibenzaldehído, 16,2 g. de ácido hipúrico y 9 g. de acetato sódico en 30 cc. de anhídrido acético. Se obtienen 22 g. de un sólido amarillo (70%) de p.f.=174-175°C, que recristaliza de etanol. El p.f. bibl.=172-174°C. Análisis, tabla II nº 5; UV, tabla III nº 5; IR, tabla IV nº 5; RNM, tabla V nº 5.

2-fenil-4-(3-acetoxi-4-metoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (95)

Según el método general; 11,7 g. de isovainillina, 13,5 g. de ácido hipúrico y 7,5 g. de acetato sódico en 30 cc. de anhídrido acético. Se obtiene un sólido amarillo, que recristaliza de etanol-dioxano. Rendimiento 70%. p.f.=137-138°C; p.f. bibl.=134-136°C. Análisis, tabla II nº 6; UV, tabla III nº 6; IR, tabla IV nº 6; RNM, tabla V nº 6.

2-fenil-4-(4-metoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (96)

17,5 g. de anisaldehído (p-metoxibenzaldehído), 22,5 g. de a. hipúrico y 12,0 g. de acetato sódico en 30 cc. de anhídrido acético, se tratan según el método general y se obtiene un sólido amarillo, que recristaliza de etanol, p.f.=152-154°C; p.f. bibl.=156-158°C. Análisis, tabla II nº 7; UV, tabla III nº 7; IR, tabla IV nº 7; RNM, tabla V nº 7.

2-fenil-4-(4-nitro-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (97)

19,5 g. de p-nitrobenzaldehído, 22,5 g. de a. hipúrico

y 12,5 g. de acetato sódico anhidro en 30 cc. de anhídrido acético, se tratan según el método general. Se obtiene 26 g. de un sólido amarillo, que recristaliza de acetona-dioxano; p.f.=238-239°C. Rendimiento 70%. Análisis, tabla II nº 8; UV, tabla III nº 8; IR, tabla IV nº 8; RNM, tabla V nº 8.

2-fenil-4-(4-dimetilamino-bencilidén)-oxazolin-5-ona:

Según el método general. Se utilizan 19,5 g. de p-dimetilaminobenzaldehído, 22,4 g. de ácido hipúrico y 12,5 g. de acetato sódico en 30 cc. de anhídrido acético. Se obtienen 22 g. (55%) de un sólido rojo que recristaliza de benceno p.f.=211-213°C. Análisis, tabla II nº 9; UV, tabla III nº 9; IR, tabla IV nº 9; RNM, tabla V nº 9.

2-fenil-4-(3-acetoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (98)

10 g. de 3-hidroxibenzaldehído, 13,2 g. de ácido hipúrico y 7,3 g. de acetato sódico y 30 cc. de anhídrido acético, se tratan según el método general. Se obtiene un sólido amarillo, que recristaliza de etanol p.f.=146-148°C; p.f. bibl.=145-148°C. El rendimiento es de 65%. Análisis, tabla II nº 10; UV, tabla III nº 10; IR, tabla IV nº 10; RNM, tabla V nº 10.

2-fenil-4-(4-cloro-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (99)

Según el método general. 18 g. de p-clorobenzaldehído, 22,5 g. de ácido hipúrico y 12,0 g. de acetato sódico y 30 cc. de anhídrido acético. Se obtienen 26 g. (70%) de un sólido amarillo que recristaliza de acetona-benceno, p.f.=192-194°C; p.f. bibl.=195°C. Análisis, tabla II nº 11; UV, tabla III nº 11; IR, tabla IV nº 11; RNM, tabla V nº 11.

2-fenil-4-(4-metil-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (100)

15 g. de p-toluilaldehído (p-metilbenzalaldehído), 22,5 g. de ácido hipúrico, 12,5 g. de acetato sódico y 30 cc. de anhídrido se tratan según el método general. Se obtiene un sólido amarillo que recristaliza de etanol, p.f.=142-144°C; p.f. bibl.= 141-142°C. El rendimiento es de un 70%. Análisis, tabla II nº 12; UV, tabla III nº 12; IR, tabla IV nº 12; RNM, tabla V nº 12.

2.- Preparación de 2-metil-4-arilidén-oxazolin-5-onas.

Acetilglicina: (101)

En un erlenmeyer, con agitación, se colocan 25 g. de glicina y 100 cc. de agua. La mezcla se agita hasta que la glicina esté disuelta. Se añaden entonces 71,6 g. de anhídrido acético del 95% (ó 67,45 g. del 100%) y se sigue agitando. La mezcla se calienta al reaccionar y algo de acetilglicina precipita. A los 20 min. se separa y se deja enfriar en refrigerador. El precipitado se filtra y se lava con agua-hielo, se seca a 100-110°C. El p.f.=205°C coincide con el dado en la bibliografía. El rendimiento es del 90%.

2-metil-4-bencilidén-oxazolín-5-ona: (54)

39 g. de benzaldehído (0,36 mol.), 28 g. de acetilglicina, 15 g. de acetato sódico anhídrido y 67 g. de anhídrido acético, se calientan en baño maria hasta total disolución. Se hierve a reflujo durante 1 h. y se deja enfriar. La masa sólida se trata con agua-hielo (100cc.) y se filtra y seca al aire. Se obtienen 30 g. de un sólido amarillo de p.f.=145°C que coincide con la bibliografía. Análisis, tabla II nº 13; UV, tabla III nº 13; IR, tabla IV nº 13; RNM, tabla V nº 13.

2-metil-4-(4-nitro-bencilidén)-oxazolín-5-ona: (55)

8,0 g. de p-nitrobenzaldehído, 2,2 g. de acetato sódico anhidro, 4,7 g. de acetilglicina y 10 g. de anhídrido acético se calientan en baño de agua durante una h. La masa sólida que se forma se deja enfriar y después se tritura con agua-hielo y se filtra secándose al aire. Se obtiene un sólido amarillo que se recristaliza de etanol-benceno con un p.f.=185-187°C; p. f. bibl.=185-186°C. Análisis, tabla II nº 14; UV, tabla III nº 14; IR, tabla IV nº 14; RNM, tabla V nº 14.

2-metil-4-(4-metoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona: (56)

24,4 g. de anisaldehído, 14 g. de acetilglicina, 7,5 g. de acetato sódico anhidro y 33 g. de anhídrido acético, se calientan en baño de agua 1 h. hasta disolución. La mezcla se deja enfriar y la masa sólida se tritura en agua-hielo, quedando un aceite que solidifica al dejarlo en refrigerador. Se obtiene un sólido amarillo de p.f.=115-116°C; p.f. bibl.=114°C. El rendimiento es de 30%. Análisis, tabla II nº 15; UV, tabla III nº 15; IR, tabla IV nº 15; RNM, tabla V nº 15.

III. REACCIONES DE ADICION DE DIAZOMETANO A 2-FENIL-4-ARILIDEN-
OXAZOLIN-5-ONAS.

Acetil-metilurea: (102)

A una disolución de 59 g. (1 mol.) de acetamida en 88 g. (0,55 mol.) de Br₂ en un erlenmeyer de 4 l., se agrega gota a gota y agitando a mano una disolución de 40 g. (1 mol.) de NaOH en 160 ml. de agua. La mezcla de reacción resultante se calienta en baño maria hasta que comience la efervescencia (hay

que tener cuidado porque a veces la reacción puede ser violenta y salir la mezcla disparada). Se corta la calefacción hasta que la efervescencia haya pasado, después de lo cual se continúa calentando 2 ó 3 min. más. La cristalización del producto a partir de la disolución amarilla o roja suele comenzar inmediatamente y se completa enfriando en baño de hielo durante una hora. El peso de la acetyl-metilurea obtenida por filtración y secado al aire es de 49 g. a 52 g. (84%). p.f.=169-170°C.

Nitrosometilurea: (102)

Una mezcla de 49 g. de acetyl-metilurea y 50 ml. de ClH conc. se calientan agitando hasta que aparentemente no se disuelva más sólido, se continúa la calefacción 2 ó 3 minutos. Después de lo cual, se diluye con un volumen igual de agua y se enfria por debajo de 10°C con un baño de hielo. Se agrega lentamente y con agitación una solución saturada y fría de 38,0 g. de NO_2Na en 55 ml. de agua. La mezcla se deja en baño de hielo durante varios minutos. Se filtra la nitrosometilurea y se lava con unos 10 ml. de agua helada. Se seca al aire y se obtiene 33 a 36 g. de un sólido de p.f.=123-124°C.

Diazometano: (103)

10,3 g. de nitrosometilurea se agregan poco a poco sobre 100 cc. de éter que forman una capa sobre 50 cc. de disolución de potasa cáustica al 40% fuertemente enfriada. La reacción se efectúa en un matraz erlenmeyer de cuello ancho y en vitrina, alejado de todo tipo de fuego, ya que el diazometano es tóxico y explosivo. Es preciso agitar continuamente y mantener la temperatura a 5°C. Pasados 5 minutos después de la última adición de nitrosometilurea, la reacción queda terminada y se decanta la solución etérea de color amarillo. La solución acuosa se lava con un poco de éter y toda la disolución etérea se seca con unas lentejas de KOH durante tres horas. La disolución

hay que conservarla en sitio fresco y es conveniente utilizarla en seguida. Esta solución contiene aproximadamente 2,65 g. de diazometano (0,06 moles).

Preparación de 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas.

Método general: (36)

0,024 moles de la correspondiente oxazolona disuelta en cloroformo o dioxano, se mezclan con solución etérea de diazometano en exceso (obtenidos a partir de 20,6 g. de nitrosometilurea y 60 cc. de KOH al 40%, que dan 5,3 g. (0,12 mol.) de diazometano). La mezcla se deja durante la noche a temperatura ambiente y en condiciones anhidras. El disolvente se separa a vacío a temperatura ambiente o calentando ligeramente, y se obtiene una masa gomosa la cual se trata con acetato de etilo - hasta que se disuelva totalmente; si queda algún residuo, se filtra y separa. La disolución se evapora a sequedad y el residuo, se recristaliza de etanol normalmente y se deja en nevera. Se obtiene un sólido blanco que se recristaliza del disolvente adecuado. Los análisis cuantitativos de los compuestos obtenidos y sus espectros UV, IR y RNM se dan en las tablas VI (pág. 133); VIII (pág. 135); X (pág. 137); y XII (pág. 142), respectivamente.

1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona: (37)

A 5,0 g. de la correspondiente oxazolona disuelta en dioxano, se le añade un exceso de solución etérea de diazometano a temperatura ambiente, según el método general. Se obtiene 1 g. de un sólido blanco (20%) que recristaliza de etanol p.f. =143-145°C; p.f. bibl.=142-143°C. Análisis, tabla VI nº 1; UV, tabla VIII nº 1; IR, tabla X nº 1; RNM, tabla XII nº 1. Al repetir la experiencia el rendimiento ha mejorado a un 40%,

1-(4-acetoxi-3-metoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

A 5,0 g. de la correspondiente oxazolona disuelta en dioxano se le añade solución etérea de diazometano en exceso, según el método general. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de etanol p.f.=133-134°C. Rendimiento 35%. Análisis, tabla VI nº 2; UV, tabla VIII nº 2; IR, tabla X nº 2; RNM, tabla XII nº 2.

De las aguas etanólicas del producto anterior, se recupera un sólido de color amarillo que recristaliza de alcohol-acetona; p.f.=168-170°C y que corresponde al metil derivado 4-(1-(4-acetoxi-3-metoxi-fenil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona. Análisis, tabla VII nº 1; UV, tabla IX nº 1; IR, tabla XI nº 1; RNM, tabla XIII nº 1.

1-(3,4-diacetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

Se disuelven en cloroformo 4,5 g. de la correspondiente oxazolona y se le añade solución etérea de diazometano, según el método general. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de etanol p.f.=181-182°C. Rendimiento 50%. Análisis, tabla VI nº 3; UV, tabla VIII nº 3; IR, tabla X nº 3; RNM, tabla XII nº 3.

4-(3-(1-acetil-indolil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona:

A 5,0 g. de la correspondiente oxazolona disuelta en dioxano, se le añade solución etérea de diazometano, según el método general. Se consigue aislar 0,5 g. de un sólido naranja de p.f.=198-199°C y que corresponde al metil-derivado no pudiéndose aislar el ciclopropil-derivado. Análisis ver tabla VII nº 2; UV, tabla IX nº 2; IR, tabla XI nº 2; RNM, tabla XIII nº 2.

1-(4-acetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona: (104)

A 20,0 g. de oxazolona disuelta en dioxano se le añade un exceso de solución etérea de diazometano, según el método general. Se obtienen 12 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol p.f.=150-152°C; p.f. bibl.=147°C. Análisis, tabla VI nº 4; UV, tabla VIII nº 4; IR, tabla X nº 4 y RNM, tabla XII nº 4.

1-(4-metoxi-3-acetoxifenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

A 10 g. de oxazolona disuelta en cloroformo se le añaden un exceso de solución etérea de diazometano, según el método general. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de etanol-acetona de p.f.=162-164°C. El rendimiento de ciclopropil derivado es muy bajo, ya que se forma también un producto amarillo que no ha podido ser aislado. Análisis, tabla VI nº 5; UV, tabla VIII nº 5; IR, tabla X nº 5; RNM, tabla XII nº 5.

1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)hept-4-en-7-ona: (104)

A 8 g. de la correspondiente oxazolona disuelta en cloroformo se le añade solución etérea de diazometano en exceso según el método general. Se obtienen 3 g. (35%) de un sólido blanco que recristaliza de etanol p.f.=126-128°C. La bibliografía da dos puntos de fusión distintos p.f. bibl.=137-138°C. (104) y p.f. bibl.=124°C. (36). Análisis, tabla VI nº 6; UV, tabla VIII nº 6; IR, tabla X nº 6; RNM, tabla XII nº 6.

De las aguas etanólicas de obtener el ciclopropil derivado se obtiene por evaporación, un sólido amarillo de p.f.=118-120°C, que corresponde al metil-derivado, 4-(1-(4-metoxifenil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona. Análisis, tabla VII

nº 3; UV, tabla IX nº 3; IR, tabla XI nº 3; RNM, tabla XIII nº 3.

1-(4-nitro-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

25 g. de la correspondiente oxazolona, se disuelven en dioxano lo más posible y se añade solución etérea de diazometano según el método general. Se obtiene 10 g. de un sólido blanco, que recristaliza de alcohol-dioxano, p.f.=178-180°C. Análisis, - tabla VI nº 7; UV, tabla VIII nº 7; IR, tabla X nº 7; RNM, tabla XII nº 7.

4-(1-(4-dimetilamino-fenil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona:

20 g. de la correspondiente oxazolona, se disuelven en dioxano y se le añade un exceso de solución etérea de diazometano, según el método general. La cristalización del producto es costosa y el rendimiento muy bajo. Se obtiene un sólido rojo de p.f.=182-185°C, que recristaliza de benceno-etanol. Análisis tabla VII nº 4; UV, tabla IX nº 4; IR, tabla XI nº 4; RNM, tabla XIII nº 4.

1-(3-acetoxi-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

A 20 g. de la correspondiente oxazolona disuelta en dioxano, se le añade solución etérea de diazometano en exceso, según el método general. Se obtienen 10 g. de un sólido blanco recristalizable de alcohol con unas gotas de acetona. p.f.=154-155°C. Análisis, tabla VI nº 8; UV, tabla VIII nº 8; IR, tabla X nº 8; RNM, tabla XII nº 8.

1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

20 g. de la correspondiente oxazolona disueltos en dioxano,

xano, se mezclan con solución etérea de diazometano en exceso, según el método general. Se obtiene un sólido ligeramente amarillo que debe evitarse poner en contacto con etanol, ya que abre el anillo de oxazolona. Se recristaliza de benceno y da un sólido blanco de p.f.=143-145°C; p.f. bibl.=126°C (36). Análisis, tabla VI nº 9; UV, tabla VIII nº 9; IR, tabla X nº 9; RNM, tabla XII nº 9.

1-(4-metil-fenil)-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

10 g. de la correspondiente oxazolona se disuelven en dioxano y se le añaden un exceso de solución etérea de diazometano. Se evapora a sequedad la mezcla, después de haberla dejado durante una noche, y queda una masa sólida amarilla, que en cromatografía en capa fina sobre gel de sílice y benceno como eluyente, da dos manchas que se revelan por luz ultravioleta. Se separa la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice y como eluyente benceno, se obtienen dos sólidos, uno amarillo de p.f.=120°C y que corresponde al metil-derivado, 4-(1-(4-metil-fenil)-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona. Análisis, tabla VII nº 5; UV, tabla IX nº 5; IR, tabla XI nº 5; RNM, tabla XIII nº 5.

El segundo producto es un sólido blanco de p.f.=152°C y que corresponde al ciclopropil-derivado. Análisis, tabla VI nº 10; UV, tabla VIII nº 10; IR, tabla X nº 10; RNM, tabla XII nº 10.

IV. REACCIONES CON DIAZOMETANO DE 2-METIL-4-ARILIDEN-OXAZOLIN-5-ONAS Y DE ACIDOS α -ACETAMIDO CINAMICOS.

2-metil-4-(1-fenil-etilidén)-oxazolin-5-ona:

10 g. de 2-metil-4-benciliden-oxazolin-5-ona, se disuelven en dioxano y se le añaden exceso de solución etérea de diazometano, dejando la mezcla en condiciones anhidras durante la noche. Se evapora el disolvente a sequedad y queda un sólido ligeramente amarillo, que recrystaliza de etanol absoluto procurando evitar el contacto con el agua, ya que el anillo de oxazolona abre muy facilmente. Se obtiene un sólido blanco de p.f.= 117°C, que corresponde al metil-derivado. Análisis, tabla VII nº 6; IR, tabla XI nº 6; RNM, tabla XIII nº 6.

Siguiendo este mismo procedimiento, se estudió la reacción de diazometano con la 2-metil-4-(4-metoxi-bencilidén)-oxazolin-5-ona y la 2-metil-4-(4-nitro-bencilidén)-oxazolin-5-ona. En ambos casos la reacción condujo a una mezcla compleja de productos, que no pudo fraccionarse.

Δ^1 -pirazolin-4-fenil-5-acetamido-5-carboxilato de metilo:

6 g. de ácido 1-acetamido cinámico (pág. 119) suspendidos en dioxano se mezclan con solución etérea de diazometano en exceso y se abandona durante la noche. Se evapora el disolvente a sequedad y queda un sólido blanco, que recrystaliza de etanol, p.f.=161-163°C y corresponde a la pirazolina. Análisis, tabla XXX nº 1; UV, tabla XXXI nº 1; IR, tabla XXXII nº 1; RNM tabla XXXIII nº 1.

Δ^1 -pirazolin-4-(4-nitro-fenil)-5-acetamido-5-carboxilato de metilo:

8 g. de ácido 1-acetamido-p-nitrocínámico (pág. 120), se suspenden en 250 cc. de dioxano y se le añaden un exceso de disolución etérea de diazometano y se deja durante la noche. La solución clara, se evapora a sequedad, quedando un aceite claro que se recrystaliza de etanol. Se ayuda la cristalización raspando con varilla y precipita un sólido blanco (6,5 g.), que re

cristaliza de etanol-agua; p.f.=150-155°C (d). Análisis tabla XXX nº 2; UV, tabla XXXI nº 2; IR, tabla XXXII nº 2; RNM, tabla XXXIII nº 2.

Adición de diazometano al ácido α -acetamido-p-metoxicinámico:

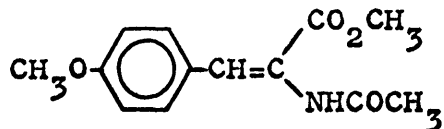
4 g. del ácido correspondiente (pág. 121) se suspenden en dioxano con agitación y se le añaden un exceso de solución etérea de diazometano y se deja durante la noche. El exceso de diazometano se destruye con unas gotas de ácido acético y la solución se evapora a sequedad, quedando un aceite que recristaliza de etanol-agua, obteniéndose un sólido blanco de p.f.=140°C, cuyo análisis cuantitativo y espectros IR y RNM indican que corresponde al ester metílico del ácido 1-acetamido-p-metoxicinámico.

Análisis para $C_{13}H_{15}NO_4$. Calculado= 62,80% C; 6,03% H; 5,64% N
Hallado = 62,81% "; 6,09% "; 5,34% "

Espectro IR:

3100 cm^{-1} tensión NH; 1725 cm^{-1} tensión C=O ester; -
1650 cm^{-1} tensión C=O amida; 1600 cm^{-1} tensión C=C; 1250 cm^{-1}
tensión C-O ester.

Espectro RNM: CCl_3D



τ =2,55 doblete deformado 4 H; 2 H aromáticos, 1 H NH, 1 H CH=C
 τ =3,18 doblete, J=9,0 cps; 2 H aromáticos.

τ =6,21 singlete 6 H; 2 CH_3O-

τ =7,95 " 3 H; CH_3CO-

V. DESCOMPOSICION TERMICA DE LAS Δ^1 -PIRAZOLINAS.

1-acetamidi-2-metil-cinamato de metilo:

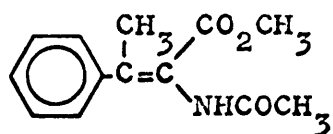
6 g. de la Δ^1 -pirazolin-4-fenil-5-acetamido-5-carboxi-
lato de metilo, se colocan en un matraz de 50 cc. y se calientan
en baño de silicona a vacio. A 160°C hay evolución de N₂, termi-
nada la cual, queda un residuo aceitoso, que se deja enfriar y se
tritadura en etanol. Aparece un sólido blanco que recristaliza de
agua; p.f.=134-135°C. La cromatografía en capa fina sobre silica
gel, refleja la existencia de otro producto contaminante, pero
en muy baja proporción.

Análisis para C₁₃H₁₅NO₃. Calculado: 66,95% C; 6,43% H; 6,00% N
Hallado : 66,70% "; 6,37% "; 6,27% "

Espectro IR:

3230 cm⁻¹ tensión NH; 1720 cm⁻¹ tensión C=O ester; -
1650 cm⁻¹ tensión C=O amida; 1525 cm⁻¹ II banda amida; 1250 cm⁻¹
tensión C-O; 705-750 cm⁻¹ monosustitución aromática.

Espectro RNM: CCl₃D



$\tau=2,65$	singlete	5 H aromáticos
$\tau=3,13$	"	1 H NH
$\tau=6,20$	"	3 H CH ₃ O-
$\tau=7,72$	"	3 H CH ₃ -C=
$\tau=8,16$	"	3 H CH ₃ -CO-

1-acetamido-2-metil-p-nitrocinaamato de metilo:

1 g. de la correspondiente pirazolina (pág. 97), se -
colocan en un matraz de 50 cc. y se calientan en baño de silico-
na y a vacio. A 170°C hay desprendimiento de N₂. Cuando ha cesa-
do la evolución de gas, se deja enfriar y el aceite resultante
se recristaliza de etanol-agua, dando un sólido ligeramente ama-
rillo, que vuelto a recristalizar da un sólido de p.f.=129-130°C.

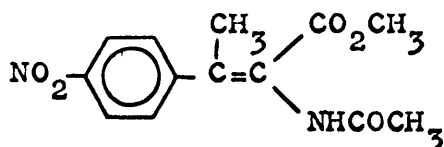
La cromatografía en capa fina en cloroformo-metanol (50/3), refleja la existencia de dos productos, uno en mayor proporción - que otro. Por RNM se comprueba que corresponde a una mezcla de 70% de metil derivado y un 30% de ciclopropil derivado.

Análisis para $C_{13}H_{14}N_2O_5$: Calculado: 56,11% C; 5,03% H; 10,07% N
Hallado: 56,26 "; 5,06 "; 10,69 "

Espectro IR:

3300 cm^{-1} tensión NH; 1720 cm^{-1} tensión C=O ester; -
1650 cm^{-1} tensión C=O amida; 1510 cm^{-1} II banda de amida; 1255
 cm^{-1} tensión C-O ester; 855 cm^{-1} 1,4-disustitución aromática.

Espectro de RNM: CCl_3D



$\tau=1,85$; doblete 2 H aromáticos
 $\tau=2,60$; doblete 2 H aromáticos
 $\tau=2,95$; singlete 1 H NH
 $\tau=6,16$; " 3 H \underline{CH}_3O
 $\tau=7,65$; " 3 H $\underline{CH}_3-G=$
 $\tau=8,20$; " 3 H \underline{CH}_3CO

VI. PREPARACION DE HIDRACIDAS DE LOS ACIDOS 1-BENZAMIDO-2-ARIL-CICLOPROPANO CARBOXILICOS.

Método general:

1 g. de la correspondiente ciclopropil oxazolona disuelta en alcohol o bien directamente se trata con unos 5 cc. de hidracida anhidra o de hidrato de hidracina. La mezcla se calienta ligeramente procurando que todo el sólido quede disuelto y se deja enfriar en nevera. Si precipita un sólido se separa,

y para recuperar el resto, se evapora a sequedad quedando un sólido blanco que recristaliza de etanol y de elevado punto de fusión. Así se han preparado los siguientes compuestos, cuyos datos analíticos están en la tabla XIV (págs. 147-148); UV, tabla XV (pág. 149); IR, tabla XVI (págs. 150-153); RNM, tabla XVII (págs. 154-157).

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico:

1 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente se tratan con exceso de hidrato de hidracina según método general. Al enfriar precipita un sólido blanco (1 g.) que recristaliza de etanol p.f.=230°C. Análisis, tabla XIV nº 1; UV, tabla XV nº 1; IR, tabla XVI nº 1; RNM, tabla XVII nº 1.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente se tratan con hidracina según el método general. Se obtienen 0,9 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol; p.f.=210°C. Análisis, tabla XIV nº 2; UV, tabla XV nº 2; IR, tabla XVI nº 2; RNM, tabla XVII nº 2.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1,5 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se disuelven en etanol absoluto (10 cc.) y se le añaden 3 cc. de hidracina anhidra. Se calientan en baño de agua hasta disolución y entonces se evapora a sequedad. Queda un residuo aceitoso de difícil cristalización. Se trata con agua y se deja en nevera y se ayuda la cristalización rascando con varilla. Pre-

precipita un sólido blanco que recrystaliza de agua; p.f.=158-159 °C. Análisis, tabla XIV nº 3; UV, tabla XV nº 3; IR, tabla XVI nº 3; RNM, tabla XVII nº 3.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se tratan según el método general, pero al enfriar la disolución no precipita nada. Se evapora a sequedad y se trata con benceno caliente y alcohol. Precipita un gel que se destruye. Se filtra y se vuelve a recrystalizar de etanol-agua. Se obtiene un sólido blanco de p.f.=225-226°C. Análisis, tabla XIV nº 4; UV, tabla XV nº 4; IR, tabla XVI nº 4; RNM, tabla XVII nº 4.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-metoxi-3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

0,8 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente se le añaden 4 cc. de hidracina anhidra, habiendo un ligero calentamiento y disolución de la oxazolona. Se abandona durante la noche y se evapora a sequedad ayudándose con metanol benceno. El residuo blanco de p.f.= 210-215°C se recrystaliza de etanol y se obtiene un sólido de p.f.=230-232°C. Rendimiento 0,7 g. Análisis, tabla XIV nº 5; UV, tabla XV nº 5; IR, tabla XVI nº 5; RNM, tabla XVII nº 5.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general. Se evapora a sequedad la disolución y queda un sólido blanco de p.f.=193-194°C, que se recrystaliza de etanol, dando un p.f.=195-196°C. Rendimiento 0,8 g. Análisis,

tabla XIV nº 6; UV, tabla XV nº 6; IR, tabla XVI nº 6; RNM, tabla XVII nº 6.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-nitro-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se disuelve lo más posible en 10 cc. de etanol, y en frío se le añaden 4 cc. de hidrato de hidracina, se agitan, siempre en frío, y en seguida se forma una pasta que se filtra y se lava con alcohol, p.f.=215-218°C (d). Esta hidracida no puede ser calentada en absoluto, ya que se descompone con mucha facilidad. Análisis, tabla XIV nº 7; UV, tabla XV nº 7; IR, tabla XVI nº 7; RNM, tabla XVII nº 7.

Si la reacción se lleva a cabo sin disolvente y con hidracina anhidra, ocurre una reacción muy violenta, dando lugar a una hidracida, no esperada, que se describe a continuación.

Hidracida del ácido α -hidracin- β -metil-p-nitrocínámico:

A 1 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente se le añaden 4 cc. de hidracina anhidra. La reacción es muy violenta y se colorea intensamente. Se deja enfriar y se le añade agua quedando una pasta amarilla. Se evapora el disolvente a sequedad ayudándose con benceno y queda un residuo amarillo que se recristaliza de etanol; p.f.=174-175°C. Vuelto a recristalizar da un p.f.=177-178°C. El producto puro pesa 0,5 g. Análisis, - tabla XIV nº 8; UV, tabla XV nº 15; IR, tabla XVI nº 8; RNM, - tabla XVII nº 8.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de ciclopropil-oxazolona correspondiente, se tra

ta con hidracina según el método general. Se evapora la mezcla a sequedad y el residuo se trata con etanol (la mínima cantidad). Se deja enfriar y precipita un sólido blanco que recristaliza de etanol, p.f.=225-226°C. Análisis, tabla XIV nº 9; UV, tabla XV nº 9; IR, tabla XVI nº 9; RNM, tabla XVII nº 9.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata con hidracina según el método general. Se obtienen 1,3 g. de un sólido blanco, que recristaliza de etanol, p.f.=225-226°C. - Análisis, tabla XIV nº 10; UV, tabla XV nº 10; IR, tabla XVI nº 10; RNM, tabla XVII nº 10.

Hidracida del ácido 1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general con hidracina. Se obtiene un sólido de aspecto de gel que recristaliza de agua hirviendo a la que se añaden unas gotas de etanol, dejándolo enfriar muy lentamente. Precipitan agujas blancas de p.f.=205-206°C. Análisis, tabla XIV nº 11; UV, tabla XV nº 11; IR, tabla XVI nº 11; RNM, tabla XVII nº 11.

VII. PREPARACION DE 1-BENZAMIDO-2-ARIL-CICLOPROPANO CARBOXILATOS DE ETILO.

Método general:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se disuelve con agitación en 10 cc. de etanol absoluto y se le añaden de 0,5-1 cc. de etanol-ClH seco. (10 N). Se agitan con calefacción suave (baño de agua), hasta que el producto se haya disuelto. Se deja enfriar y se evapora a sequedad y el residuo, normalmente, se recristaliza de etanol-agua.

Los rendimientos de esta reacción no han sido muy buenos y los datos de todos los esteres obtenidos se recogen en las tablas XVIII (pág. 158), XIX (pág. 159), XX (págs. 160-163), XXI, por lo que se refiere a sus análisis y espectros UV, IR, y RNM, respectivamente.

1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de etilo: (36)

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata según el método general. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de benceno y que se vuelve a recristalizar de etanol-agua. p.f.=166-167°C; p.f. bibl.=163°C. Análisis, tabla XVIII nº 1; UV, tabla XIX nº 1; IR, tabla XX nº 1; RNM, tabla XXI nº 1.

1-benzamido-2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general. Se obtiene un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua. p.f.=145°C. Análisis, tabla XVIII nº 2; UV, tabla XIX nº 2; IR, tabla XX nº 2; RNM, tabla XXI nº 2.

1-benzamido-2-(4-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se

trata según el método general. Se evapora parte del etanol. El residuo se deja en nevera hasta que precipita un sólido blanco, que se recrystaliza de etanol-agua. p.f.=155°C. Análisis, tabla XVII nº 3; UV, tabla XIX nº 3; IR, tabla XX nº 3; RNM, tabla XXI nº 3.

1-benzamido-2-(4-metoxi-3-acetoxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general. Se obtiene un sólido pegajoso que se recrystaliza dos veces de etanol-agua. p.f.=144-146°C. Análisis, tabla XVIII nº 4; UV, tabla XIX nº 4; IR, tabla XX nº 4; RNM, tabla XXI nº 4.

1-benzamido-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general. Se obtienen 0,5 g. de un sólido blanco que recrystaliza de agua-etanol. p.f.=156-157°C. Análisis, tabla XVIII nº 5; UV, tabla XIX nº 5; IR, tabla XX nº 5; RNM, tabla XXI nº 5.

1-benzamido-2-(4-nitro-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil oxazolona correspondiente, se trata según el método general. La disolución toma un color rojizo y una vez evaporada a sequedad, el residuo se recrystaliza dos veces de etanol-agua. p.f.=190-192°C. Análisis, tabla XVIII nº 6; UV, tabla XIX nº 6; IR, tabla XX nº 6; RNM, tabla XXI nº 6.

1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata según el método general, obteniéndose un sólido blanco que recrystaliza de etanol-agua. p.f.=113-115°C. Análisis, tabla XVIII nº 7; UV, tabla XIX nº 7; IR, tabla XX nº 7; RNM, tabla XXI nº 7.

1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata según el método general. Se obtiene un g. de un sólido blanco que recrystaliza de etanol, p.f.=180-182°C. Análisis, tabla XVIII nº 8; UV, tabla XIX nº 8; IR, tabla XX nº 8; RNM, tabla XXI nº 8.

1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxilato de metilo:

Cuando 1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se hierve en metanol y se deja enfriar, se obtiene el metil-ester de p.f.=177°C.

Análisis para $C_{18}H_{16}NO_3Cl$. Calculado: 65,65% C; 4,86% H; 4,25% N
Hallado : 65,36% "; 4,92% "; 4,03% N
UV, tabla XIX nº 10; IR, tabla XX nº 10; RNM, tabla XXI nº 10.

1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclopropano carboxilato de etilo:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se trata según el método general. Se obtiene un residuo blanco que se recrystaliza de etanol. p.f.=157-158°C. Análisis, tabla XVIII nº 9; UV, tabla XIX nº 9; IR, tabla XX nº 9; RNM, tabla XXI nº 9.

VIII. PREPARACION DE ACIDOS 1-BENZAMIDO-2-ARIL-CICLOPROPANO CARBOXILICOS.

Método general: (36)

0,003 mol. de la correspondiente ciclopropil-oxazolona, se calientan con sosa alcohólica al 5% (50 ml.) durante una hora. El alcohol se separa a vacío y al residuo se le añade agua fría hasta disolverlo y se filtra. El filtrado se acidifica con ClH diluido y precipita un sólido blanco que se suele recristalizar de etanol-agua. Los análisis cuantitativos se dan en la tabla XXII (pág. 168); UV, tabla XXIII (pág. 169); IR, tabla XXIV (pág. 170); RNM, tabla XXV (págs. 174-176).

Acido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico: (36)

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata con NaOH alcohólica según el método general y se obtiene 1 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua y de p.f.=240-242°C; p.f. bibl.=240°C. Análisis, tabla XXII nº 1; UV, tabla XXIII nº 1; IR, tabla XXIV nº 1; RNM, tabla XXV nº 1.

Acido 1-benzamido-2-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1,33 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se tratan con NaOH alcohólica según el método general. Se obtiene 1 g. de un sólido blanco, que recristaliza de etanol-agua y de p.f.=225°C (d). Análisis, tabla XXII nº 2; UV, tabla XXIII nº 2; IR, tabla XXIV nº 2; RNM, tabla XXV nº 2.

Acido 1-benzamido-2-(4-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la correspondiente ciclopropil-oxazolona, se trata según el método general y se obtiene 1 g. de un sólido blan

co, que recristaliza de agua y unas gotas de etanol; p.f.=255°C; p.f. bibl.=231-232°C (104). Análisis, tabla XXII nº 3; UV, tabla XXIII nº 3; IR, tabla XXIV nº 3; RNM, tabla XXV nº 3.

Acido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la correspondiente oxazolona, se trata con NaOH según el método general. Al acidificar con ClH precipita una sal inorgánica que se separa por filtración. El filtrado, ácido se deja en nevera y se ayuda la cristalización rascando con varilla. Se obtiene un sólido que recristaliza de agua-etanol; p.f.=208-210°C. Análisis tabla XXII nº 4; UV, tabla XXIII nº 4; IR, tabla XXIV nº 4; RNM, tabla XXV nº 4.

Acido 1-benzamido-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano carboxílico: (104)

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata según el método general y se obtiene 1 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua; p.f.=233°C; p.f. bibl.=255-237°C para el isómero trans. Análisis tabla XXII nº 5; UV, tabla XXIII nº 5; IR, tabla XXIV nº 5; RNM, tabla XXV nº 5.

Acido 1-benzamido-2-(4-nitro-fenil)-ciclopropano carboxílico:

Este ácido no se obtuvo por el método general, sino a partir de una hidrólisis ácida: 3 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se hierven a reflujo con 100 ml de ClH 6N. Al cabo de 40 horas queda un residuo blanco sin disolver. Se deja enfriar la solución y el precipitado se separa por filtración y se recristaliza de etanol; p.f.=250°C (d). La hidrólisis alcalina no da el ácido y la reacción parece muy compleja, no pudiéndose aislar ningún producto. Análisis, tabla XXII nº 6; UV, tabla XXIII nº 6; IR, tabla XXIV nº 6; RNM, tabla XXV nº 6.

Acido 1-benzamido-2-(3-hidroxi-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata con NaOH alcohólica según el método general. Al precipitar con ClH da un aceite, que al dejar enfriar en nevera se solidifica y da un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua; p.f.=235°C (d). Análisis, tabla XXII nº 7; UV, tabla XXIII nº 7; IR, tabla XXIV nº 7; RNM, tabla XXV nº 7.

Acido 1-benzamido-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano carboxílico:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se trata con NaOH según el método general y se obtiene 1 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua; p.f.=245-246°C.- Análisis, tabla XXII nº 8; UV, tabla XXIII nº 8; IR, tabla XXIV nº 8; RNM, tabla XXV nº 8.

Acido 1-benzamido-2-(4-metil-fenil)-ciclopropano carboxílico:

0,8 g. de la correspondiente ciclopropil-oxazolona, se tratan según el método general y se obtienen 0,7 g. de un sólido blanco que recristaliza de etanol-agua; p.f.=255-256°C (d). Análisis, tabla XXII nº 9; UV, tabla XXIII nº 9; IR, tabla XXIV nº 9; RNM, tabla XXV nº 9.

IX. APERTURA CON ACIDO CLORHIDRICO DE 1-ARIL-5-FENIL-6-OXA-4-AZA-SPIRO(4.2)-HEPT-4-EN-7-ONAS

Hidrocloruro de la 2-amino-4-fenil-γ-butirolactona:

1 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente se mantiene a ebullición durante 20 horas, en 15 cc. de ácido acético y 15 cc. de ClH 6N. Se deja enfriar la solución y precipitan agujas

blancas de ácido benzoico. Se filtran y la solución se extrae con varias porciones de benceno para eliminar totalmente el benzoico. La solución acuosa se evapora a sequedad y queda un residuo blanco que se recristaliza de etanol absoluto; p.f.=240°C (d). Análisis, tabla XXVI nº 1; UV, tabla XXVII nº 1; IR, tabla XXVIII nº 1; RNM, tabla XIX nº 1.

Hidrocioruro de la 2-amino-4-(4-metoxi-fenil)- γ -butirolactona:

2 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente en 100 ml. de ClH 6N y un poco de alcohol, para facilitar la disolución del producto, se refluyen durante 12 horas. La solución se evapora a sequedad y se extrae varias veces con benceno caliente para eliminar todo el benzoico formado. El residuo se recristaliza de etanol-agua y da un sólido blanco de p.f.=219-220°C (d). Análisis, tabla XXVI nº 2; UV, tabla XXVII nº 2; IR, tabla XXVIII nº 2; RNM, tabla XIX nº 2.

Benzoilación del hidrocioruro de la 2-amino-4-(4-metoxi-fenil)- γ -butirolactona:

1 g. de la lactona anterior se disuelve en piridina seca y se le añaden, poco a poco, y agitando cloruro de benzoilo. Se deja 1 hora más y se acidifica con ClH diluido, quedando un precipitado aceitoso, que después de mucho tiempo en nevera cristaliza. Se recristaliza de etanol y se obtiene un sólido blanco de p.f.=194-195°C.

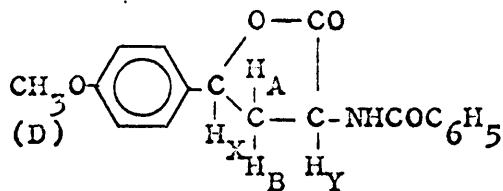
Análisis para $C_{18}H_{17}NO_4$. Calculado: 69,45% C; 5,46% H; 4,50% N
Hallado : 69,16% "; 5,60% "; 4,88% "

Espectro IR:

3333 cm^{-1} tensión NH; 1800 cm^{-1} tensión C=O; 1650 cm^{-1} tensión C=O amida; 1540 cm^{-1} II banda de amidas; 1266 cm^{-1} tensión C-C; 840 cm^{-1} 1,4-disustitución aromática; 698-725 cm^{-1} monosusti-

tución aromática.

Espectro RNM: Piridina



$\tau=4,45$ cuatriplete 1 H (X); $J_{XA}=11,$
cps; $J_{XB}=7,0$ cps.

$\tau=6,34$ singlete 3 H (D)

$\tau=6,9-7,4$ multiplete 2 H (A) y (B).

Hidrocloreuro de la 2-amino-4-(4-clorofenil)- γ -butirolactona:

5 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente en 100 ml. de ClH 6N, se refluyen durante 12 horas. Se deja enfriar y la solución se extrae con benceno para eliminar el benzoico. La solución acuosa se evapora a sequedad y el residuo blanco se recristaliza de etanol; p.f.=248°C. Análisis, tabla XXVI nº 3; UV, tabla XXVII nº 3; IR, tabla XXVIII nº 3; RNM, tabla XXIX nº 3.

Hidrocloreuro de la 2-amino-4-(4-metil-fenil)- γ -butirolactona:

1,8 g. de la ciclopropil-oxazolona correspondiente, se mezclan con 30 ml. de ClH conc., 30 ml. de ácido acético y 30 ml. de agua y se hierven a reflujo. Al cabo de 30 horas todo el sólido se ha disuelto. Se deja enfriar y de la solución precipitan escamas brillantes de p.f.=241-242°C. Se evapora parte del filtrado - y se deja enfriar, precipitando más sólido blanco, que se recristaliza de acético dando un p.f.=241-242°C. La solución acuosa restante, se extrae con benceno para eliminar el benzoico y se evapora a sequedad dando un residuo blanco que se recristaliza de etanol y que coincide con el anterior. Análisis tabla XXVI nº 4; UV, tabla XXVII nº 4; IR, tabla XXVIII nº 4; RNM tabla XXIX nº 4.

X. CTROS ENSAYOS DE HIDROLISIS ACIDAS DE 1,5-DIFENIL-6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)-HEPT-4-EN-7-ONA.

1.- Con acético-clorhídrico 1:1

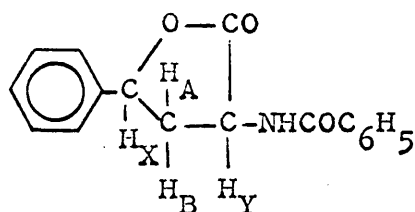
1 g. de ciclopropil-derivado en 15 ml. de AcH y 15 ml. de ClH conc., se agitan en frio durante 1 hora y media. Se diluye la solución con agua y precipita un sólido pastoso que se extrae con benceno. La solución bencénica se extrae con NaOH dil. y después se lava con agua hasta que quede neutra. El benceno se evapora a sequedad y queda un pequeño residuo que se recristaliza de etanol agua p.f.=158-160°C. Los espectros IR y RNM indican que corresponde a la 2-benzamido-4-fenil- γ -butirolactona.

Análisis para $C_{17}H_{15}NO_3$: Calculado: 72,59% C; 5,33% H; 4,98% N
Hallado : 72,81 " ; 5,57 " ; 4,95 "

Espectro IR:

3340 cm^{-1} tensión NH, 1790 cm^{-1} tensión C=O lactona, 1660 cm^{-1} tensión C=O amida, 1550 cm^{-1} II banda C=O amida, 1270 cm^{-1} tensión C-O, 698-704 cm^{-1} y 723-704 cm^{-1} monosustitución aromática.

Espectro RNM: Cl_3CD .



τ =2,8-2,64 dos multipletes 11 H, 10 H aromáticos y 1 H NH.

τ =4,52 cuadrplete (1:1:1:1) 1 H (X),
 $J_{XA}=11,5$ $J_{XB}=5,5$ cps.

τ =4,98 cuadrplete 1 H (Y), $J_{YA}=12,5$
cps, $J_{YB}=7,0$ cps.

τ =6,60-7,05 multiplete 1 H (B)

τ =7,70 cuadrplete 1 H (A), $J_{AY}=12,5$
cps $J_{AX}=11,5$ $J_{AB}=12$ cps.

2.- Con etanol-clorhídrico seco.

1 g. de ciclopropil-oxazolona se ponen en 50 cc. de etanol clorhídrico seco (ION) y se dejan una noche a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y queda un residuo que se extrae con benceno caliente. Al enfriar precipita de la solución bencénica un sólido blanco que recrystaliza de etanol-agua p.f.=166-168°C y que coincide con el ester etílico del ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico. Análisis, tabla XVIII nº 1; UV, tabla XIX nº 1; IR, tabla XXI nº 1; RNM, tabla XXI nº 1.

3.- Con etanol-ClH-agua (3/1)

1 g. de ciclopropil-derivado se tienen a reflujo 5 h. en una mezcla de etanol-ClH seco (ION) - H₂O (3:1) en la relación 3/1. Se evapora a sequedad y el residuo se extrae con benceno para eliminar el posible benzoico y se recrystaliza de etanol. Se obtiene un sólido de p.f.=240°C que coincide con el hidrocloreuro de 2-amino-4-fenil-γ-butirolactona ya identificada. Análisis, tabla XXVI nº 1; UV, tabla XXVII nº 1; IR, tabla XXVIII nº 1; RNM, tabla XXIX nº 1.

XI. REDUCCIONES DE 1,5-DIFENIL-6-OXA-4-AZASPIRO(4.2)-HEPT-4-EN-7-ONA.

Reducción con H₄BNa de 1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

a) 1 g. de ciclopropil-oxazolona se disuelven en 15 cc. de etanol absoluto con agitación en baño de agua entre 50-60°C. Se añaden poco a poco 0,35 g. de H₄BNa; al cabo de 3 h. se des-

truye el exceso de H_4BNa con acético y se deja agitando otras 2 h. La solución se evapora a sequedad y el residuo se extrae con etanol absoluto. Se evapora este y el residuo es 0,8 g. un sólido blanco de p.f.=166-168°C, y coincide con el éster etílico del ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico ya descrito. Análisis, tabla XVIII nº 1; UV, tabla XIX nº 1; IR, tabla XX nº 1; RNM, tabla XXI nº 1.

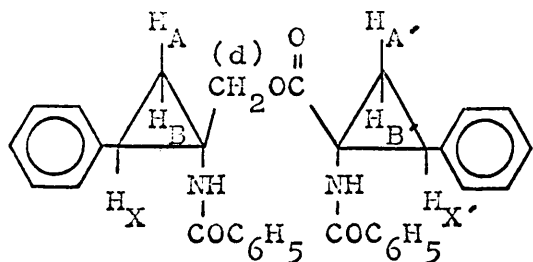
b) 1 g. de ciclopropil-oxazolona se disuelven en 20 cc. de dioxano seco y destilado con agitación y se le añaden 0,55 g. de H_4BNa . Al cabo de 3 h. se destruye el exceso de H_4BNa con acético y la solución se evapora a sequedad. El residuo se extrae con etanol absoluto. Al enfriar precipita un sólido de aspecto de gel muy esponjoso p.f.=225-227°C. Después de varias recristalizaciones se obtiene un producto cuyo análisis es el siguiente:

Análisis para $C_{34}H_{30}N_2O_4$: Calculado: 76,90% C; 5,66% H; 5,29% N
Hallado : 77,10 %; 5,76 %; 5,22 %

Espectro IR:

3290 cm^{-1} tensión NH, 1705 cm^{-1} tensión C=O éster, -
1650 cm^{-1} tensión C=O amida, 1520 cm^{-1} II banda de amidas, 1255 cm^{-1} tensión C-O.

Espectro RNM: CF_5COOH



$\tau=2,65$ singlete ancho 22 H, 20 H aromáticos y 2 H NH.

$\tau=5,18$ singlete ancho 2 H (d) CH_2O-

$\tau=6,30-6,65$ multiplete 2 H (X)

$\tau=7,70-8,55$ varios multipletes 4 H, 2 H (A y A') y 2 H (B y B')

En una segunda experiencia con H_4BNa en dioxano anhidro se ha obtenido un producto que no coincidía con el anterior, y cuyo punto de fusión era de 115°C después de haber sido recri

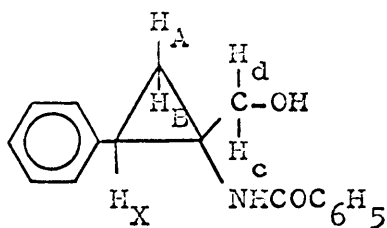
talizado de benceno. Su análisis cuantitativo y espectros IR y RMN confirman que su estructura corresponde al 1-benzamido-1-hidroxi-metil-2-fenil-ciclopropano.

Análisis para: $C_{17}H_{17}NO_2$: Calculado: 76,40% C; 6,36% H; 5,24% N.
Hallado : 76,85% "; 5,97% "; 5,52% ".

Espectro IR:

3250 cm^{-1} tensión OH y NH, 1630 cm^{-1} tensión C=O amida, 1500 cm^{-1} flexión OH y tensión C-O, 1035 cm^{-1} flexión OH y tensión C-O.

Espectro RMN: Cl_3CD



$\tau=2,45$ doblete 10 H aromáticos.

$\tau=3,25$ singlete 1 H NH.

$\tau=5,20$ " 1 H OH.

$\tau=6,13$ cuadrplete 2 H (c) y (d)

$J_{cd}=11,0$

$\tau=7,45$ triplete 1 H (X), $J_{XA}=J_{XB}=9,0$
cps.

$\tau=8,46$ doblete 2 H A y B, $J_{AB}=0$.

La tercera experiencia realizada en idénticas condiciones que las anteriores, ha sido seguida por cromatografía en capa fina (sílica gel GF₂₅₄) utilizando como eluyente mezcla de cloroformo-metanol (50/3), comprobándose la formación de dos productos en el medio de reacción, que coincidían con los dos anteriormente descritos (págs. 115 y 116), aislándose en mayor proporción el dímero de p.f.=225-227°C y en menor el alcohol 1-benzamido-1-hidroxi-metil-2-fenil-ciclopropano.

Reducción con Zn/AcH de 1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

Esta reacción se ha llevado a cabo según A. Mustafá y col. Ann, der Chemie 13 157 (1968) (88).

1 g. de ciclopropil-oxazolona y 2 g. de Zn en polvo en 20 cc. de ácido acético glacial, se calientan en baño de agua. Al cabo de 1/2 h. la solución toma color violeta que no llega a desaparecer. Terminada la reacción, la mezcla da una sola mancha en cromatografía $R_f=0,75$, mientras que el producto de partida - la da a $R_f=0,65$, en metanol como eluyente (placas de sílica gel GF₂₅₄). La solución se filtra en caliente, se lava el Zn con acético caliente y el filtrado color rosado se concentra a vacío y se diluye con hielo. Se separa una sustancia pastosa que después de una noche en nevera endureció a un sólido blanco, quedando - una pequeña parte gomosa. Se filtra y se seca bien p.f.=160-190 °C con $R_f=0,72$. El sólido se extrae en caliente con etanol. Se filtra y se concentra a vacío. En la solución muy concentrada - empieza a cristalizar y se favorece por adición de benceno. Da 0,6 g. de un producto de p.f.=231°C. Recristalizado nuevamente da un p.f.=235-236°C. El análisis y espectro IR demuestran que corresponde el ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico ya caracterizado (pág.108).

Reducción catalítica con C/Pd de 1-fenil-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

1 g. de ciclopropil-oxazolona se disuelven en 20 cc. de dioxano anhidro y se le añade el catalizador y se hidrogena en frío. Cuando ha tomado 140 cc. de H₂ se para la hidrogenación. Se filtra la solución y se evapora a sequedad y el residuo aceitoso se recristaliza de etanol. Se deja en nevera y precipita un sólido blanco p.f.=85-89°C. Recristalizado nuevamente de metanol agua da un p.f.=95-97°C cuyo análisis, IR y RNM corresponde al 2-benzamido-4-fenil-butirato de etilo.

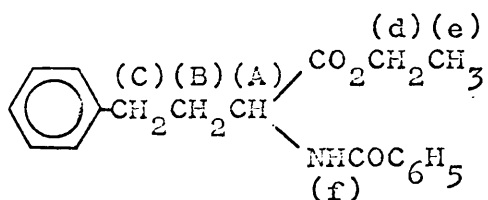
Análisis para: C₁₉H₂₁NO₃. Calculado: 73,20% C; 6,75% H; 4,51% N
Hallado : 73,29 " ; 6,70 " ; 4,76 "

Espectro IR:

3250 cm⁻¹ tensión NH, 1725 cm⁻¹ tensión C=O, 1625 cm⁻¹

tensión C=O amida, 1508 cm^{-1} II banda de amidas, 1205 cm^{-1} tensión C-O $690-720\text{ cm}^{-1}$ monosustitución aromática.

Espectro RNM: Cl_3CD



$\tau=2,25$ multiplete 2 H aromáticos
 $\tau=2,45$ " 5 H "
 $\tau=2,82$ singlete 5 H aromáticos.
 $\tau=3,10$ doblete 1 H NH.
 $\tau=5,15$ triplete 1 H (A), $J_{AB}=6,25$ cps.
 $\tau=5,80$ cuatriplete 2 H (d) $J_{de}=8,5$ cps.
 $\tau=7,28$ triplete 2 H (C), $J_{CB}=7,5$ cps.
 $\tau=7,62-8,0$ multiplete 2 H (B).
 $\tau=8,74$ triplete 3 H (e), $J_{ed}=8,5$ cps.

2-fenil-4-(2-fenil-etil)-oxazolin-5-ona:

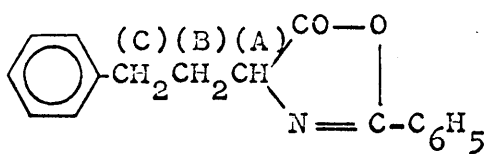
Se repite la experiencia anterior procurando que el producto de hidrogenación catalítica (C/Pd) nunca esté en contacto con etanol, metanol, agua, etc. El residuo de hidrogenar se recristaliza de éter de petróleo.

Análisis para: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Calculado: 76,96% C; 5,66% H; 5,28% N
 Hallado : 76,67% "; 5,47% H; 5,41% "

Espectro IR:

1815 cm^{-1} tensión C=O lactona, 1645 cm^{-1} tensión C=N, 1048 cm^{-1} tensión C-O, $750-698\text{ cm}^{-1}$ monosustitución aromática.

Espectro RNM: Cl_3CD



$\tau=2,0$ multiplete 2 H aromáticos
 $\tau=2,45$ " 3 H "
 $\tau=2,78$ " 5 H "
 $\tau=5,65$ triplete 1 H (A), $J_{AB}=6,5$ cps
 $\tau=7,18$ " 2 H (C), $J_{CB}=7,5$ cps
 $\tau=7,62-8,0$ multiplete 2 H (B).

Reducción con PtO_2 de 1-fenil-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona:

1 g. de ciclopropil oxazolona en dioxano anhidro y como catalizador PtO_2 en frio se ponen a hidrogenar. Cuando ha tomado 125 cc. la cromatografía en capa fina como eluyente cloroformo-metanol (50:3) (sílica gel GF₂₅₄) refleja la existencia de dos productos, uno el de partida y otro de nueva formación. Se añade 1 cc. de AcH y se continúa la hidrogenación. Después de haber tomado un total de 200 cc. siguen apareciendo las dos manchas y la reacción no evoluciona más. La solución se filtra y se evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de etanol. Se obtiene aproximadamente un 50% del producto de partida y de las aguas etanólicas se aísla un sólido blanco que coincide con el 2-benzamido-4-fenil-butirato de etilo que ya ha sido caracterizado anteriormente (págs. 117-118).

XII. PREPARACION DE ACIDOS α -ACETAMIDO-CINAMICOS p-SUSTITUIDOS.

Método general:

2 g. de la correspondiente 2-metil-4-arilidén-oxazolín-5-ona se ponen a reflujo en 100 ml. de solución acuosa de Na_2CO_3 al 4% con agitación y ligera calefacción. Cuando la oxazolona se haya disuelto, se trata con carbón activo y se filtra. La solución fría, se acidifica con ClH diluido y precipita el ácido, -dejándose en nevera para que termine la cristalización.

α -acetamido cinámico: (54)

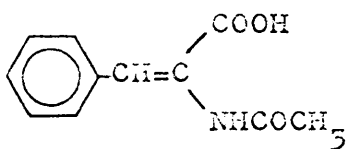
Se prepara por el método general y se obtiene un sólido blanquecino de p.f.=203-204°C; p.f.bibl.=191-192°C.

Análisis para: $C_{11}H_{11}NO_3$. Calculado: 64,59% C; 5,36% H; 6,82% N
Hallado : 64,52% "; 5,41% "; 6,75% N

Espectro IR:

3460 cm^{-1} tensión NH, 2652 cm^{-1} tensión OH ácido, -
1695 cm^{-1} tensión C=O ácido, 1639 cm^{-1} tensión C=O amida 690-
718 cm^{-1} monosustitución aromática.

Espectro de RMN:



$\tau=1,35$ singlete 1 H NH
 $\tau=2,04$ " 1 H CH=
 $\tau=2,50$ " 5 H aromáticos
 $\tau=7,62$ " 3 H CH_3CO

α -acetamido-p-nitro-cinámico: (55)

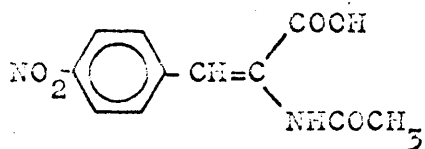
Se prepara por el método general y se obtiene un sólido ligeramente amarillo de p.f.=253=235°C que se recristaliza de agua-etanol; p.f.bibl.=234-235°C.

Análisis para: $C_{11}H_{10}N_2O_5$. Calculado: 52,80% C; 4,00% H; 11,20% N
Hallado : 52,72% "; 4,00% "; 11,08% "

Espectro IR:

3333 cm^{-1} tensión NH, 2564 cm^{-1} tensión OH ácido, 1709 cm^{-1} tensión C=O ácido, 1639 cm^{-1} tensión C=O amida, 1504 cm^{-1} tensión N-O antis., 1342 cm^{-1} tensión N-O sim., 855 cm^{-1} para sustitución aromática.

Espectro RMN:



$\tau=1,65$ doblete 2 H aromáticos y 1 H NH
 $\tau=2,07$ singlete 1 H -CH=
 $\tau=2,28$ doblete 2 H aromáticos
 $\tau=7,68$ singlete 3 H CH_3CO

α -acetamido-p-metoxi-cinámico: (56)

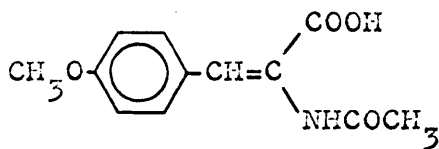
Se prepara por el método general y da un sólido ligeramente amarillo, que se recristaliza de agua con unas gotas de - etanol; p.f.=218-220°C; p.f. bibl.=216°C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{13}NO_4$: 61,27% C; 5,53% H; 5,95% N
Hallado : 61,54% "; 5,64% "; 6,04% "

Espectro IR:

3511 cm^{-1} tensión NH, 2564 cm^{-1} tensión OH ácido, 1695 cm^{-1} tensión C=O ácido, 1639 cm^{-1} tensión C=O amida, 1263 cm^{-1} - tensión C-O eter, 830 cm^{-1} 1,4-disustitución aromática.

Espectro RMN:



$\tau=1,45$	singlete	1 H	NH
$\tau=2,05$	"	1 H	-CH=
$\tau=2,35$	doblete	2 H	aromáticos
$\tau=2,97$	"	2 H	"
$\tau=6,05$	singlete	3 H	CH_3O-
$\tau=7,55$	"	3 H	CH_3CO-

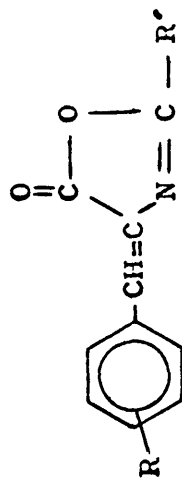
PARTE III

PARTE EXPERIMENTAL - B

TABLAS EXPERIMENTALES DE ANALISIS CUANTITATIVOS Y
ESPECTROS UV, IR, Y RNM.

TABLA II

2-fenil-(6 metil)-4-ariliden-oxazolin-5-ona



Nº	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	H	C ₆ H ₅	164-165	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₂	77,10	4,40	5,60	77,03	4,62	5,40
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	190-193	C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₅	67,62	4,45	4,15	67,60	4,16	4,29
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	137-138	C ₂₀ H ₁₅ N ₂ O ₆	65,75	4,05	3,83	65,78	4,24	3,81
4	N-CH ₃ CO-indolil*	C ₆ H ₅	205-207	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃	72,72	4,25	8,50	72,63	4,28	8,62
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	175-177	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₄	70,02	4,25	4,55	69,87	4,24	4,58
6	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	137-138	C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₅	67,62	4,45	4,15	67,86	4,70	3,87
7	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	153-154	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ O ₃	73,00	4,65	5,02	73,12	4,81	5,30
8	4-NO ₂	C ₆ H ₅	238-239	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₄	65,37	3,40	9,52	65,48	3,70	9,75
9	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	211-213	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	73,97	5,48	9,58	74,16	5,47	9,88
10	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	146-148	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₄	70,02	4,25	4,58	70,30	4,04	4,73

11
12
13

TABLA II (continuación)

Nº	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
11	4-Cl	C ₆ H ₅	192-194	C ₁₆ H ₁₀ NCIO ₂	67,72	3,52	4,94	67,95	3,56	4,94
12	4-CH ₃	C ₆ H ₅	142-144	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,55	4,94	5,32	77,41	5,04	5,66
13	H	CH ₃	145-146	C ₁₁ H ₉ NO ₂	70,58	4,81	7,50	70,42	4,79	7,47
14	4-NO ₂	CH ₃	185-187	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₄	56,89	3,44	12,0	57,05	3,62	12,34
15	4-CH ₃ O	CH ₃	115-116	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	66,35	5,07	6,45	66,62	5,32	6,72

* En este caso el núcleo aromático bencénico ha sido sustituido por un núcleo indólico

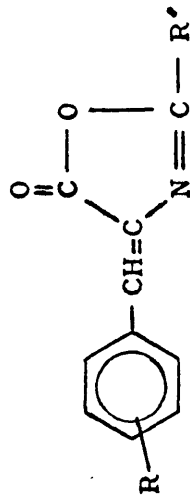
TABLA III

Absorción UV de 2-fenil-(8 metil)-4-ariliden-oxazolin-5onas

Nº	R	R'	λ_{max} (ϵ)	λ_{max} (ϵ)	λ_{max} (h)	λ_{max} (ϵ)
1	H*	C ₆ H ₅	382 (27000)	363 (38000)	347 (h) (29000)	261 (15000)
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	395 (29000)	375 (34500)	-	263 (14500)
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	388 (21700)	368 (29700)	352 (h) (23100)	263 (16500)
4	N-CH ₃ CO-indolil ⁽¹⁾	C ₆ H ₅	-	-	-	262 (13500)
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	388 (31000)	370 (41500)	-	263 (13800)
6	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	-	384 (23000)	-	261 (15800)
7	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	-	387 (41000)	-	261 (14600)
8	4-NO ₂	C ₆ H ₅	-	382 (39000)	-	275 (11500)
9	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	visible	302 (9000)	-	-
10	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	385 (27200)	365 (37500)	349 (29200)	262 (15400)
11	4-Cl	C ₆ H ₅	392 (16500)	370 (22100)	355 (17000)	262 (8050)
12	4-CH ₃	C ₆ H ₅	393 (30100)	373 (57500)	357 (29500)	264 (14500)

TABLA IV

Absorción IR de 2-fenil-(δ metil)-4-ariliden-oxazolin-5-ona



Nº	R	R'	Absorción cm ⁻¹	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	1817 1665 1165 690-755 703-7722	tensión C=O lactona " C=N " C=O monosustitución aromática "
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1840 1770 1655 1160-1275 690-750 838	tensión C=O lactona tensión C=O acetato " C=N tensión C-O eter, ester y lactona monosustitución aromática 1,3,5, sustitución aromática.
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1821 1810 1780 1670 1275 690-710 848-868	tensión C=O lactona " " acetatos " " " C=N " C=O monosustitución aromática 3,4-disustitución aromática
4	N-CH ₃ CO-indolil*	C ₆ H ₅	1800 1725	tensión C=O lactona tensión C=O acetyl

TABLA IV (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
4	N-CH ₃ CO-indolil	C ₆ H ₅	1650 1170-1200 685-708 760	tensión C=N " C=O monosustitución aromática 1,2-disustitución aromática
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1810 1775 1670 1170-1225 702-725 865	tensión C=O lactona " C=O acetato " C=N " C=O monosustitución aromática 1,4-disustitución aromática
6	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1800 1775 1660 1175-1280 704-690 820	tensión C=O lactona " C=O acetato " C=N " C=O monosustitución aromática 1,2,4 trisustitución
7	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1780 1640 1155-1255 684-695 830	tensión C=O lactona " C=N " C=O monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
8	4-NO ₂	C ₆ H ₅	1790 1650 1510 1340 1165 684-743 865	tensión C=O lactona " C=N " N-O antisimétrica " N-O simétrica " C=O monosustitución aromática 1,4-disustitución aromática

TABLA IV (continuación)

Nº	R	R'	Absorción en cm^{-1}	Asignaciones
9	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	1770 1620 1170-1200 680-735 820	tensión C=O lactona " C=N " C-O monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
10	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1790 1750 1640 1160-1205 690-775 805-860	tensión C=O lactona " C=O acetato " C=N " C-O monosustitución aromática 1,3 disustitución aromática
11	4-Cl	C ₆ H ₅	1820 1650 1155 865 693-775 824	tensión C=O lactona " C=N " C-O " C-Cl monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
12	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1760 1640 1155 694-774 860	tensión C=O lactona " C=N " C-O monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
13	H	CH ₃	1765 1650 1590 1260 690-755	tensión C=O lactona " C=N " C=C " C-O monosustitución aromática

TABLA IV (continuación)

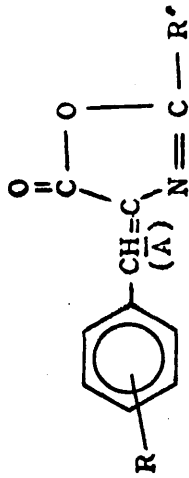
Nº	R	R'	Absorción en cm^{-1}	Asignaciones
14	4-NO ₂	CH ₃	1800-1775	tensión C=O lactona
			1650	" C=N
			1590	" C=C
			1510	" N=O antisimétrica
			1375	" N=O simétrica
1255	" C-O			
829	1,4-sustitución aromática			
15	4-CH ₃ O	CH ₃	1805-1780	tensión C=O lactona
			1650	" C=N
			1600	" C=C
			1260	" C-O
			855	1,4-disustitución aromática

Todos los espectros han sido hechos en nujol.

* En este caso el núcleo aromático ha sido sustituido por un núcleo indólico

TABLA V

Espectros RNM de las 2-fenil-(δ metil)-4-ariliden-oxazolin-5-ona



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	1,82	Multiplete	4 H aromáticos
			2,46	"	6 H "
			2,73	Singlete	1 H (A)
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1,88	Multiplete	3 H aromáticos
			2,42	"	4 H "
			2,83	Singlete	1 H (A)
			2,85	Multiplete	1 H aromático
			6,05	Singlete	3 H O-CH ₃
7,66	"	3 H CO-CH ₃			
3	3,4-CH ₃ CO	C ₆ H ₅	1,85	Multiplete	3H aromáticos
			2,20-2,65	Multipletes	5 H "
			2,74	Singlete	1 H (A)
			7,66	"	3 H CO-CH ₃
			7,69	"	3 H "
4	N-CH ₃ CO-indolil*	C ₆ H ₅	1,00-2,70	Varios multipletes	11 H 10 aromáticos y 1 H (A).
			7,24	Singlete	3 H CO-CH ₃
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1,77	Multiplete	4 H aromáticos

TABLA V (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
5	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	2,41	Multiplete	3 H aromáticos
			2,78	"	2 H "
			2,77	Singlete	1 H (A)
			7,68	"	3 H CH ₃ COO
6	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1,87	Multiplete	3 H aromáticos
			2,42	"	4 H "
			2,70-3,00	"	1 H "
			2,80	Singlete	1 H (A)
			6,08	"	3 H CH ₃ O
			7,64	"	3 H CH ₃ COO
7	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1,72	Multiplete	4 H aromáticos
			2,74	"	3 H "
			2,74	Singlete	1 H (A)
			2,94	Doblete	2 H aromáticos para
			6,05	Singlete	3 H CH ₃ O
8	4-NO ₂	C ₆ H ₅	-	-	-
9	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₂	1,83	Multiplete	4 H aromáticos
			2,47	"	3 H "
			2,72	Singlete	1 H (A)
			3,25	Doblete	2 H aromáticos para
6,90	Singlete	6 H (CH ₃) ₂ N			
10	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1,88	Multiplete	4 H aromáticos
			2,23-2,88	Varios multipletes	5 H "
			3,83	Singlete	1 H (A)
			7,66	"	3 H CH ₃ COO

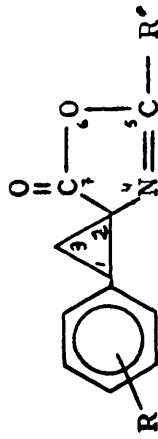
TABLA V (continuación)

Nº	R	R'	Valores	Multipl. J (cps)	Asignaciones
11	4-Cl	C ₆ H ₅	1,65	Multiplete	4 H aromáticos
			2,35	"	5 H "
			2,66	Singlete	1 H (A)
12	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1,93	Multiplete	4 H aromáticos
			2,53	"	3 H "
			2,73	Singlete	1 H (A)
			2,88	"	2 H aromáticos
			7,65	"	3 H CH ₃
13	H	CH ₃	1,74	Multiplete	2 H aromáticos
			2,48	"	3 H "
			2,76	Singlete	1 H (A)
			7,59	"	3 H CH ₃
14	4-NO ₂	CH ₃	1,62	Doblete J=9,0	2 H aromáticos para
			2,02	Singlete	1 H (A)
			2,22	Doblete J=9,0	2 H aromáticos para
			7,59	Singlete	3 H CH ₃
15	4-CH ₃	CH ₃	1,92	Doblete J=9,0	2 H aromáticos para
			2,84	Singlete	1 H (A)
			3,03	Doblete J=9,0	2 H aromáticos para
			6,11	Singlete	3 H CH ₃
			7,61	"	3 H CH ₃

Todos los espectros se han hecho en Cl₃CD, excepto el nº 8 y 14 que se han realizado en piridina y trifluoracético respectivamente.

TABLA VI

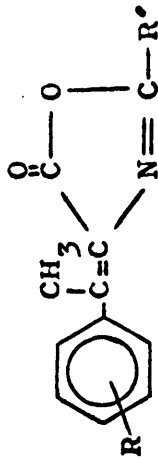
1-aril-5-fenil-6oxa-4-azaspiro(4.2)hept-4-en-7-ona



Nº	R	R'	P. F. °C	Fórmula	Calculado			Hallado		
					Ĉ	H	N	C	H	N
1	H	C ₆ H ₅	143-145	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,6	6,40	5,30	77,47	6,12	5,70
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	133-135	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	68,34	4,84	3,98	68,13	4,58	4,25
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	181-182	C ₂₁ H ₁₇ NO ₆	66,49	4,48	3,66	66,34	4,76	3,44
4	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	152-153	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	71,00	4,68	4,37	70,81	4,88	4,71
5	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	162-163	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	68,34	4,84	3,98	68,65	5,05	4,20
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	126-128	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,72	5,12	4,74	73,52	5,18	4,99
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	178-180	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	66,23	3,89	9,21	66,55	4,18	9,57
8	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	154-155	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	71,00	4,68	4,37	70,88	4,43	4,09
9	4-Cl	C ₆ H ₅	143-145	C ₁₇ H ₁₂ NClo ₂	68,57	4,08	4,70	68,60	4,25	4,92
10	4-CH ₃	C ₆ H ₅	152-153	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77,97	5,41	5,05	78,17	5,71	5,14

TABLA VII

4-(1-(aril)etiliden)-2-fenil-(6 metil)-oxazolin-5-ona

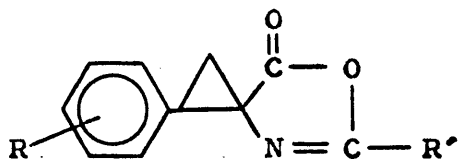


No	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	168-170	C ₂₀ H ₁₇ N ₁ O ₅	68,34	4,84	3,98	68,60	5,10	4,18
2	N-CH ₃ CO-indolil (1)	C ₆ H ₅	198-199	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	73,25	4,65	8,13	72,99	4,79	8,04
3	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	118-120	C ₁₈ H ₁₅ N ₁ O ₃	73,72	5,12	4,74	74,06	5,24	4,95
4	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	182-185	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	74,50	5,88	9,15	74,36	6,08	9,07
5	4-CH ₃	C ₆ H ₅	120-122	C ₁₈ H ₁₅ N ₁ O ₂	77,97	5,41	5,05	77,72	5,62	5,19
6	H	CH ₃	117-118	C ₁₂ H ₁₁ N ₁ O ₂	71,64	5,47	6,96	71,81	5,35	6,76

(1) El núcleo aromático bencénico ha sido sustituido por un núcleo indólico

TABLA VIII

Absorción UV de 1-aryl-5-fenil-6-oxa-4-azspiro(4.2)hept-4-en-7-ona

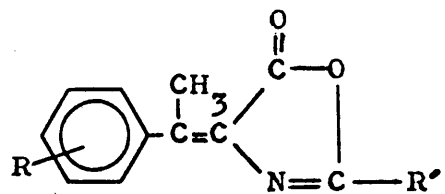


Nº	R	R'	Valores λ en $m\mu$ y (ϵ)
1	H	C ₆ H ₅	223 (18000)
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	263 (17500)
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	264 (19600)
4	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	264 (19500)
5	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	267 (20000)
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	266 (15400)
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	262 (21000)
8	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	264 (17000)
9	4-Cl	C ₆ H ₅	265 (18800)
10	4-CH ₃	C ₆ H ₅	264 (17600)

Todos los espectros han sido hechos en Cl₃CH

TABLA IX

Absorción UV de 4-(1-(aril)etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-ona

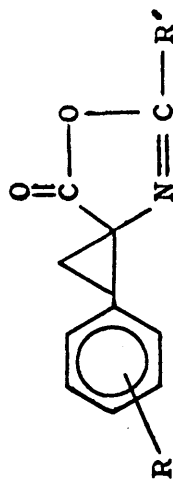


Nº	R	R'	Valores de λ en $m\mu$ y de (ϵ)	
1	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	355 (22700)	248 (13050)
2	N-CH ₃ CO-indolil ⁽¹⁾	C ₆ H ₅	390 (18800)	296 (18500)
3	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	375 (25800)	250 (13050)
4	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	301 (14400)	246 (16400)
5	4-CH ₃	C ₆ H ₅	355 (24600)	249 (12200)

Todos los espectros estan hechos en Cl₃CH.

TABLA X

Absorción IR de 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)hept-4-en-7-ona



Nº	R	R'	Absorción cm ⁻¹	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	1820 1650 1255 1020 700-769	tensión C=O lactona " C=N " C-O vibración anillo de ciclopropano monosustitución aromática
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1810 1775 1650 1250 1200 1040-1020 710-732 870	tensión C=O lactona " C=O ester " C=N " C-O lactona " C-O ester vibración anillo aromático monosustitución aromática 1,2,4-trisustitución aromática
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1825 1780 1649 1225 1208 1030 702-725	Tensión C=O lactona " C=O ester " C=N " C-O lactona " C-O ester vibración anillo de ciclopropano monosustitución aromática

TABLA X (continuación)

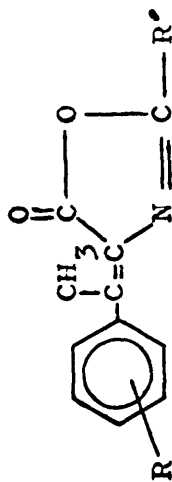
Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
4	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1820 1755 1630 1225 1210 1020 695-760 855	tensión C=O lactona " C=O ester " C=N " C=O lactona " C=O ester vibración anillo de ciclopropano monosustitución aromática 1,4-disustitución aromática
5	3-CH ₃ COO-4-CH ₃	C ₆ H ₅	1815 1775 1640 1230 1210 1270 1025 705-729 825	tensión C=O lactona " C=O ester " C=N " C=O lactona " C=O acetato " C=O eter arílico vibración anillo de ciclopropano monosustitución aromática 1,2,4 sustitución aromática
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1790 1620 1235 1020 690-725 873	tensión C=O lactona " C=N " C=O lactona vibración de anillo de ciclopropano monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática

TABLA X (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	1790	tensión C=O lactona
			1620	" C=N
			1500	" N-O antisimétrica
			1325	" N-O simétrica
			1245	" C-O lactona
			1010	vibración anillo de ciclopropano
698-750	monosustitución aromática			
850	1,4 disustitución aromática			
8	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1800	tensión C=O lactona
			1750	" C=O ester
			1635	" C=N
			1250	" C-O ester
			1200	" C-O lactona
			1015	vibración anillo de ciclopropano
			687-750	monosustitución aromática
			780-875	1,3 disustitución aromática
9	4-Cl		1800	tensión C=O lactona
			1640	" C=N
			1240	" C-O lactona
			1019	vibración anillo de ciclopropano
			689-710	monosustitución aromática
878	1,4 disustitución			
10	4-CH ₃		1780	Tensión C=O lactona
			1615	" C=N
			1235	" C-O lactona
			1010	vibración anillo de ciclopropano
			690-718	monosustitución aromática
868	1,4 disustitución aromática			

TABLA XI

Absorción IR de 4-(1-(aril)etiliden)-2-fenil-oxazolin-5-ona



Nº	R	R'	Absorción cm ⁻¹	Asignaciones
1	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1760 1620 1600 1220 1250 1280 685-703	tensión C=O lactona " C=N " C=C " C-O lactona " C-O acetato " C-O eter arílico monosustitución aromática
2	N-CH ₃ CO-indolil (1)	C ₆ H ₅	1770 1700 1610 1215 698-750	tensión C=O lactona " C=O " C=N " C-O lactona monosustitución aromática
3	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	1770 1630 1600 1300 1255 831	tensión C=O lactona " C=N " C=C " C-O eter arílico " C-O lactona 1,4 disustitución aromática

TABLA XI (continuación)

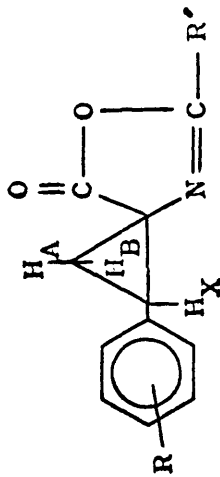
Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
4	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	1750	tensión C=O lactona
			1615	" C=N
			1540	" C=C
			1220	" C-O lactona
			702	monosustitución aromática
824	1,4 disustitución aromática			
5	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1775	tensión C=O lactona
			1640	" C=N
			1190	" C-O
			698	monosustitución aromática
			820	1,4 disustitución aromática
6	H	CH ₃	1770	tensión C=O lactona
			1650	" C=N
			1240	" C-O
			695-765	monosustitución aromática

141

(1) El núcleo aromático bencénico ha sido sustituido por un núcleo indólico.
 Todos los espectros están hechos en nujol.

TABLA XII

Espectros RNM de 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4,2)hept-4-en-7-ona



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	2,06	multiplete	2 H aromáticos
			2,59	"	8 H "
			6,79	cuadrplete, $J_{XA}=8,4$, $J_{XB}=10,8$	1 H (X)
			7,68	" $J_{BA}=5$	1 H (B)
			7,83	" $J_{AB}=5,0$	1 H (A)
2	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	2,10	multiplete	2 H aromáticos
			2,60	"	3 H "
			3,00	singlete	3 H "
			6,16	"	3 H CH ₃ O
			6,81	cuadrplete, $J_{XA}=7,8$, $J_{XB}=9,6$	1 H (X)
			7,71	singlete	3 H CH ₃ COO
7,73	multiplete	2 H (A') y (B)			
3	3,4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1,91	multiplete	2 H aromáticos
			2,40	"	3 H "
			2,65	singlete	3 H "
			6,78	cuadrplete $J_{XA}=8$, $J_{XB}=9,0$	1 H (X)
			7,68	singlete	6 H CH ₃ COO
7,65	multiplete	2 H ... (A) y (B)			

TABLA XII (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
4	4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	2,09	multiplete	2 H aromáticos
			2,53-3,03	"	7 H "
			6,82	cuadriplete J _{XA} =8,4 J _{XB} =10,2	1 H (X)
			7,70	singlete	3 H CH ₃ COO
			7,75	multiplete	2 H ... (A) y (B)
5	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,01	multiplete	2H aromáticos
			2,45-2,98	"	6 H aromáticos
			6,17	singlete	3 H CH ₃ O
			6,82	cuadriplete J _{XA} =8,0 J _{XB} ≠9,0	1 H ... (X)
			7,68	singlete	3 H CH ₃ COO
			7,74	multiplete	2 H ... (A) y (B)
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,08	multiplete	2 H aromáticos
			2,65	"	5 H "
			3,15	doble J=9,0	2 H " para
			6,25	singlete	3 H CH ₃ O
			6,85	cuadriplete J _{XA} =7,8 J _{XB} =11,0	1 H ... (X)
			7,76	multiplete	2 H (A) y (B)
			7	4-NO ₂	C ₆ H ₅
2,03	multiplete	2 H "			
2,54	"	5 H "			
6,71	cuadriplete J _{XA} =8,4 J _{XB} =9,0	1 H (X)			
7,62	doble deformado	2 H (A) y (B)			
8	3-CH ₃ COO	C ₆ H ₅			
			2,72	"	7 H "
			6,79	cuadriplete J _{XA} =8,0 J _{XB} =9,0	1 H (X)
			7,72	singlete	3 H CH ₃ COO
			7,70	multiplete	2 H ... (A) y (B)

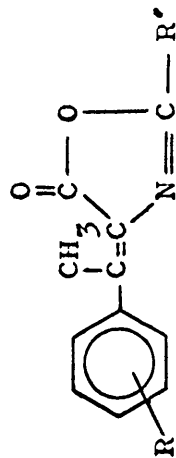
TABLA XII (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
9	4-Cl	C ₆ H ₅	1,96	multiplete	2 H aromáticos
			2,48	"	7 H "
			6,79	cuadruplete J _{XA} =8,0 J _{XB} =11,0	1 H (X)
			7,73	doblete deformado	2 H (A) y (B)
10	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1,92	multiplete	2 H aromáticos
			2,37-2,80	"	7 H "
			6,75	cuadruplete J _{XA} =9,0 J _{XB} =10,0	1 H (X)
			7,62	singlete	3 H CH ₃
			7,65	multiplete	2 H ... (A) y (B)

Todos los espectros han sido hechos en Cl₃CD

TABLA XIII

Espectros RNM de 4-(1-(aril)etiliden)-2-fenil-(6 metil)-oxazolín-5-ona



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplidad-Valores J (cps)	Asignaciones
1	3-CH ₃ O-4-CH ₃ COO	C ₆ H ₅	1,94	multiplete	2 H aromáticos
			2,20-2,90	"	6 H "
			6,08	singlete	3 H CH ₃ O
			7,20	"	3 H CH ₃ -C=
			7,65	"	3 H CH ₃ COO
2	N-CH ₃ CO-indolil (1)	C ₆ H ₅	1,25	multiplete	2 H aromáticos
			1,84	"	3 H "
			2,40	"	5 H "
			7,01	singlete	3 H CH ₃ CO-N
			7,20	"	3 H CH ₃ -C=
3	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,00	multiplete	4 H aromáticos
			2,50	"	3 H "
			2,95	"	2 H "
			6,15	singlete	3 H CH ₃ O
			7,26	"	3 H CH ₃ -C=
4	4-(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	1,93	multiplete	4 H aromáticos
			2,60	"	3 H "
			3,30	doblete J=9,0	2 H "
			7,01	singlete	6 H (CH ₃) ₂ N
			7,28	"	3 H CH ₃ -C=

TABLA XIII (continuación)

No	R	R'	Valores τ	Multipl. Valor J (cps)	Asignaciones
5	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1,98	multiplete	2 H aromáticos
			2,21	dobleto J=9,0	2 H "
			2,60	multiplete	3 H "
			2,78	dobleto J=9,0	2 H "
			7,28	singlete	3 H CH ₃ -C=
			7,62	"	3 H CH ₃ -Ar
6	H	CH ₃	2,18	multiplete	2 H aromáticos
			2,48	"	3 H "
			7,30	singlete	3 H CH ₃ -C=N
			7,74	"	3 H CH ₃ -C=C

-146-

Todos los espectros han sido hechos en Cl₃CD.
 (1) El núcleo bencénico ha sido sustituido por un núcleo indólico.

TABLA XIV

Hidracidas de los ácidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxílicos



Nº	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	H	C ₆ H ₅	230	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	69,15	5,76	14,23	68,99	6,06	14,41
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	210	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄	63,30	5,57	12,31	63,14	5,62	12,05
3	3,4-OH	C ₆ H ₅	158	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	62,41	5,19	12,84	60,85	5,16	12,69
4	4-OH	C ₆ H ₅	225	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	65,59	5,49	13,50	64,43	5,51	13,29
5	3-OH-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	230	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄	63,30	5,57	12,31	63,41	5,39	12,08
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	195	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	66,46	5,84	12,92	66,77	5,95	13,01
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	215	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄	60,00	4,70	16,47	59,76	4,83	16,37
8	4-NO ₂ (1)	-----	177	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	47,80	5,17	27,88	47,43	5,08	27,64
9	3-OH	C ₆ H ₅	227	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	65,59	5,49	13,50	65,86	5,68	13,70

TABLA XIV (continuación)

Nº	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado		Hallado			
					C	H	C	H	N	
10	4-Cl	C ₆ H ₅	225	C ₁₇ H ₁₆ N ₃ ClO ₂	62,00	4,89	12,76	62,19	5,17	13,00
11	4-CH ₃	C ₆ H ₅	205	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	69,90	6,18	13,59	69,65	5,98	13,65

-148-

(1) Este compuesto no responde a la fórmula general de las hidracidas, ya que es la hidracida

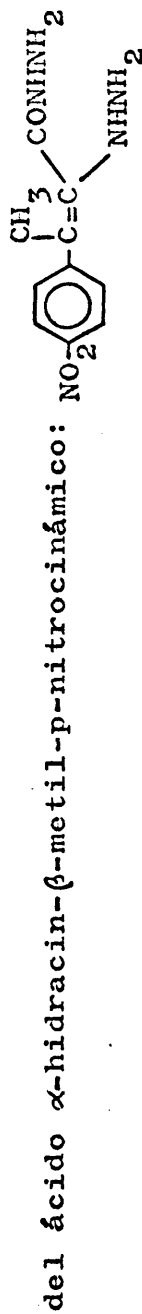
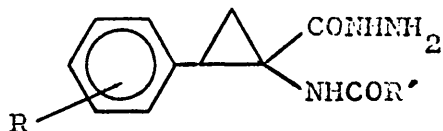


TABLA XV

Absorción UV de las hidracidas de 1-benzamido-2-áril-ciclopropano carboxílicos.



Nº	R	R'	Valores de λ en $m\mu$ y de (ϵ)	
1	H	C ₆ H ₅	224 (20000)	
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	224 (24300)	278 (h) (4650)
3	3,4-OH	C ₆ H ₅	220 (22400)	276 (h) (5900)
4	4-OH	C ₆ H ₅	228 (24100)	
5	3-OH-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	224 (25000)	280 (4550)
6	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	226 (28600)	
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	220 (21600)	278 - (11200)
8	4-NO ₂ ⁽¹⁾	----	265 (19100)	
9	3-OH	C ₆ H ₅	218 (28400)	(h) 270(h) (5300)
10	4-Cl	C ₆ H ₅	223 (34800)	
11	4-CH ₃	C ₆ H ₅	225 (22000)	

Todos los espectros estan hechos en etanol.

(1) Esta hidracida no responde a la fórmula general, su estructura es la siguiente:

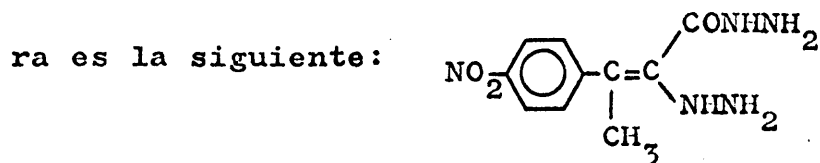
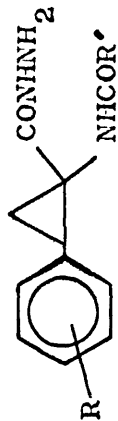


TABLA XVI

Absorción IR de hidracidas de los ácidos 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílicos



Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
1	H	C_6H_5	3280 1650 1570 697-728	tensión NH y NH_2 " C=O amida " C-N y flexión NH monosustitución aromática
2	3-CH_3 4-OH	C_6H_5	3300-3105 1640 1595 1510 1280 1370-1215 692-720	tensión NH y OH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH " C-O éter " C-O y flexión OH monosustitución aromática
3	3,4-OH	C_6H_5	3200 1640 1600 1510 1255 689-732 805-870	tensión NH y OH " C=O amida " C=O " II " C-N y flexión NH " C-O monosustitución aromática 1,2,4 trisustitución aromática

TABLA XVI (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
4	4-OH	C_6H_5	3200 1630 1615 1550 1280-1220 688-709 830	tensión NH y OH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH " C-O y flexión OH monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
5	3-OH-4- CH_3	C_6H_5	3300 1650 1580 1525 1270-1245 695-715 803-869	tensión NH y OH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH " C-O y flexión OH monosustitución aromática 1,2,4 trisustitución aromática
6	4- CH_3	C_6H_5	3300 1645 1600 1506 1250 688-718 850	tensión NH " C=O " C=O " C-N y flexión NH " C=O monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
7	4- NO_2	C_6H_5	3290 1650 1625 1502 1345	tensión NH " C=O amida " C=O " " N-O antisimétrica " N-O simétrica

TABLA XVI (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	695-732 864	monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática
8	4-NO ₂ (1)	---	3300 3110 1640 1570 1498 1330 860	tensión NH " NH " C=O " C-N y flexión NH " N-O antisimétrica " N-O simétrica 1,4 disustitución aromática
9	3-OH	C ₆ H ₅	3150 1625 1580 1525 1300 1240 688-705 800-865	tensión NH y OH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH flexión OH " OH y tensión C-O monosustitución aromática 1,3 disustitución aromática
10	4-Cl	C ₆ H ₅	3300 1650 1600 1510 698-715 840	tensión NH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH monosustitución aromática 1,4 disustitución aromática

TABLA XVI (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
11	4-CH ₃	C ₆ H ₅	3250 3099 1650 1620 1505 692-715 822	tensión NH " NH " C=O amida " C=O " " C-N y flexión NH monosustitución aromática 1,4 disustitución

(1) Este compuesto no responde a la fórmula general de las hidracidas, ya que es la hidracida del ácido α -hidracin- β -metil-p-nitro cinámico:

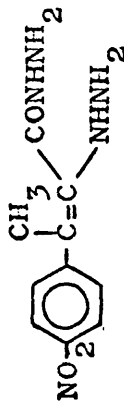
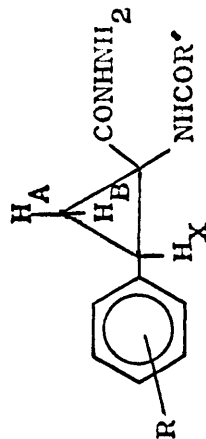


TABLA XVII

Espectros RNM de las hidracidas de ácidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxílico



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones			
1	H	C_6H_5	0,78	singlete	1 H NH-CO			
			1,48	"	1 H NH-CO			
			2,36	multiplete	5 H aromáticos			
			2,68	singlete	5 H "			
			5,64	"	2 H NH_2			
			6,86	triplete $J_{XA} = J_{XB} = 9,0$	1 H (X_3)			
8,20	dobleto " $J_{AB} = 0$	2 H (A) y (B)						
2	3-CH ₃ O-4-OH	C_6H_5	0,95	singlete	1 H NH-CO			
			1,70	"	1 H NH-CO			
			2,60	multiplete	5 H aromáticos			
			3,30	dobleto	3 H "			
			5,72	singlete ancho	2 H NH_2			
			6,39	singlete	3 H CH_2O			
			7,09	triplete $J_{XA} = J_{XB} = 9,0$	1 H (X_3)			
			8,32	dobleto " $J_{AB} = 0$	2 H (A) y (B)			
			3	3,4-OH	C_6H_5	1,05	singlete	1 H NH-CO
						1,35	" ancho	2 H OH
1,85	"	1 H NH-CO						
2,47	multiplete	5 H aromáticos						
3,52	dobleto deformado	3 H "						
6,30	singlete ancho	2 H NH_2						
7,20	triplete $J_{XA} = J_{XB} = 9,0$	1 H (X_3)						

TABLA XVII (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(pps)	Asignaciones			
3	3,4-OH	C ₆ H ₅	8,51	multiplete	2 H (A) y (B)			
4	4-OH	C ₆ H ₅	0,68	singlete	1 H OH			
			0,85	"	1 H NH-CO			
			1,60	"	1 H NH-CO			
			2,32	multiplete	5 H aromáticos			
			2,82	doblete J=9,0	2 H "			
			3,25	"	2 H "			
			5,63	singlete	2 H NH ₂			
			7,02	triplete J _{XA} =J _{XB} =9,0	1 H (X)			
8,28	doblete deformado	2 H (A) y (B)						
5	3-OH-4-CH ₃	C ₆ H ₅	1,08	singlete	1 H NH-CO			
			1,83	"	1 H NH-CO			
			2,52	multiplete	5 H aromáticos			
			3,37	singlete	3 H "			
			5,75	" ancho	2 H NH			
			6,35	"	3 H CH ₂ O			
			7,18	triplete J _{XA} =J _{XB} =8,5	1 H ..3(X)			
			8,30	multiplete	2 H (A) y (X)			
			6	4-CH ₃	C ₆ H ₅	2,33	singlete	5 H aromáticos
						2,44	doblete J=9,0	2 H "
2,76	"	2 H "						
5,93	singlete	3 H CH ₂ O						
6,41	triplete J _{XA} =J _{XB} =9,0	1 H ..3(X)						
7,30-7,88	multiplete	2 H (A) y (B)						
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅				1,90	multiplete	3 H 2 H aromáticos y 1 H NH
						2,50	"	7 H aromáticos

TABLA XVII (continuación)

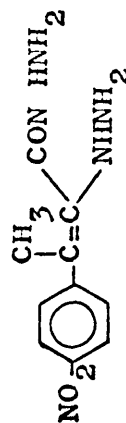
Nº	R	R'	Valores γ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
7	4-NO ₂	C ₆ H ₅	6,30 7,64	multiplete "	1 H (X) 2 H (A) y (B)
8	4-NO ₂ (1)	----	1,39 1,80 2,42 2,80 5,80 7,20	singlete doblete J=8,5 " singlete " "	1 H NH-CO 2 H aromáticos 2 H " 2 H NH ₂ 2 H NH ₂ 3 H CH ₂ -C=
9	3-OH	C ₆ H ₅	0,61 0,78 1,49 2,22 3,19 5,59 6,98 8,19	singlete " " multiplete singlete " tripleto J _{XA} =J _{XB} =9,0 doblete deformado	1 H OH 1 H NH-CO 1 H NH-CO 5 H aromáticos 4 H " 2 H NH ₂ 1 H (X) 2 H (A) y (B)
10	4-Cl	C ₆ H ₅	0,88 1,45 2,45 2,78 5,72 6,90 8,28	singlete " multiplete singlete " tripleto J _{XA} =J _{XB} =8,5 doblete	1 H NH-CO 1 H NH-CO 5 H aromáticos 4 H " 2 H NH ₂ 1 H ... (X) 2 H (A) y (B)

TABLA XVII (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multipl. Valor J (cps)	Asignaciones
11	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1,00 1,67 2,50 2,98 5,76 7,03 7,83 8,32	singlete " " multiplete singlete " " triplete J _{XA} =J _{XB} =9,0 singlete doblete J _{AB} : =0	1 H NH-CO 1 H NH-CO 5 H aromáticos 4 H " 2 H NH ₂ 1 H ... (X) 3 H CH ₃ 2 H ... (A) y (B)

Todos los espectros han sido hechos en (CD₃)₂SO, excepto el nº6 y 7 que lo han sido en CF₃-COOH.

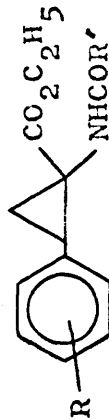
(1) La fórmula de este compuesto no responde a la general, sino que es la siguiente:



hidracida del α -hidracin- β -metil-p-nitrocínámico

TABLA XVIII

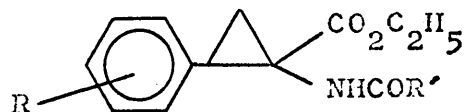
1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxilato de etilo



Nº	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	H	C ₆ H ₅	166-168	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73,60	6,50	4,55	73,90	6,38	4,85
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	145-148	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	67,60	5,91	3,94	67,39	5,92	3,88
3	4-OH	C ₆ H ₅	155-156	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,15	5,84	4,30	70,19	5,94	4,33
4	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	144-146	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆	66,49	5,79	3,52	66,17	5,77	3,52
5	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	156-157	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	70,79	6,19	4,12	71,04	6,27	4,23
6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	190-192	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	64,40	5,08	7,90	64,51	5,21	7,77
7	3-OH	C ₆ H ₅	113-115	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,15	5,84	4,30	69,85	5,82	4,37
8	4-Cl	C ₆ H ₅	180-182	C ₁₉ H ₁₈ NCIO ₃	66,47	5,24	4,08	66,15	5,11	3,83
9	4-CH ₃	C ₆ H ₅	157-158	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	74,30	6,50	4,33	74,22	6,50	4,58

TABLA XIX

Absorción UV de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilato de etilo

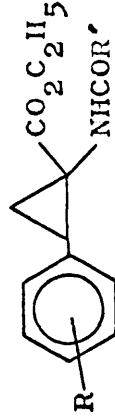


No	R	R'	Valores de $\lambda_{máx}$ en m μ y de (E)	
1	H	C ₆ H ₅	223	(18500)
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	230	(17450) 280 (4050)
3	4-OH	C ₆ H ₅	228	(20200)
4	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	227	(22100) 272 (h) (3310)
5	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	228	(21050) 272 (h) (3210)
6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	220	(15750) 277 (10640)
7	3-OH	C ₆ H ₅	220	(17160) 273 (h) (3030)
8	4-Cl	C ₆ H ₅	224	(22200)
9	4-CH ₃	C ₆ H ₅	224	(19250)

Todos los espectros han sido hechos en etanol.

TABLA XX

Absorción IR de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilato de etilo



Nº	R	R'	Absorción cm ⁻¹	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	3340	tensión NH
			1740	C=O ester
			1650	C=O amida
			1525	C-N y flexión NH
			1270	C-O
			692-718 708-722	monosustitución aromática "
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	3370-3250	tensión NH y OH
			1690	C=O ester
			1650	C=O amida
			1590	C-N y flexión NH
			1320	flexión OH
			1270	tensión C-O
			685-712	monosustitución aromática
			815-865	1,2,4 sustitución aromática
3	4-OH	C ₆ H ₅	3250-3100	tensión NH y OH
			1720	C=O ester
			1625	C=O amida
			1310	flexión OH
			1250 690-720	tensión C-O monosustitución aromática

TABLA XX (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
4	$3\text{-CH}_3\text{COO-4-CH}_3\text{O}$	C_6H_5	3200 1740 1700 1620 1260-1240 690-714 823	tensión NH " C=O ester " C=O acetato " C=O amida " C=O monosustitución aromática 1,2,4 sustitución aromática
5	$4\text{-CH}_3\text{O}$	C_6H_5	3280 1710 1640 1520 1255 690-720 830	tensión NH " C=O ester " C=O amida " C-N y flexión NH " C=O monosustitución aromática 1,4 sustitución "
6	4-NO_2	C_6H_5	3190 1700 1620 1580 1499 1330 1245 687-720 855	tensión NH " C=O ester " C=O amida " C-N y flexión NH " N=O antisimétrica " N=O simétrica " C=O monosustitución aromática 1,4 sustitución "

TABLA XX (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
7	3-OH	C_6H_5	3230 1700 1630 1570 1310 1240 687-710 784-863	tensión NH y OH " C=O ester " C=O amida " C-N y flexión NH " C-O fenol " C-O ester monosustitución aromática 1,3 sustitución "
8	4-Cl	C_6H_5	3240 1710 1620 1555 1245 688-718 835	tensión NH " C=O ester " C=O amida " C-N y flexión NH " C-O ester monosustitución aromática 1,4 sustitución "
9	4-Cl	C_6H_5	3330 1725 1645 1525 1255 688-715 822	tensión NH " C=O " C=O amida " C-N y flexión NH " C-O ester monosustitución aromática 1,4 sustitución "
10	4-Cl (1)	C_6H_5	3200 1690 1640 1525	tensión NH " C=O ester " C=O amida " C-N y flexión NH

TABLA XX (continuación)

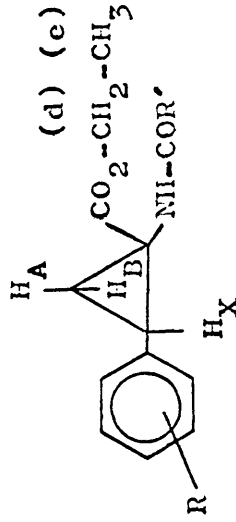
Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
10	4-Cl (1)	C_6H_5	1255 688-715 830	tensión C-O ester monosustitución aromática 1,4 sustitución "

Todos los espectros han sido hechos en nujol.

(1) Este compuesto no es el ester etílico sino el metílico.

TABLA XXI

Espectros RNM de 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxilato de etilo



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	2,76 3,78 5,80 6,95 7,77 8,15 8,76	multiplete singlete cuadruplete J _{de} =7,2 triplete J _{XA} =8,4 J _{XB} =9,0 cuadruplete J _{BA} =6,0 " J _{AB} =6,0 triplete J _{ed} =...7,2	10 H aromático 1 H NH-CO 2 H (d) 1 H (X) 1 H (B) 1 H (A) 3 H (e)
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	2,40 3,05 3,79 5,72 6,13 6,96 7,68 8,20 8,72	multiplete " singlete cuadruplete J _{de} =7,5 singlete triplete J _{XB} =9,0 J _{XA} =8,5 cuadruplete J _{BX} =9 J _{BA} =6,0 " J _{AX} =...8,5 J _{AB} =" triplete J _{ed} =7,5	5 H aromáticos 4 H, 3 H aromáticos 1 H OH 1 H NH-CO 2 H (d) 3 H CH ₃ O 1 H (X) 1 H (B) 1 H (A) 3 H (e)
3	4-OH	C ₆ H ₅	2,43 2,78 3,03 3,64	multiplete doblete J=8,5 " " singlete	5 H aromáticos y 1 2 H aromáticos 2 H " 1 H NH-CO

TABLA XXI (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
3	4-OH	C ₆ H ₅	5,74 6,95 7,70 8,23 8,74	cuadruplete J _{de} =7,0 triplete J _{XA} =8,5 J _{XB} =9,0 cuadruplete J _{BX} =9,0 J _{BA} =6 " J _{AX} =8,5 triplete J _{ed} =7,5	2 H (d) 1 H (X) 1 H (B) 1 H (A) 3 H (e)
4	3-CH ₃ COO-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,43 2,94 3,72 5,73 6,13 6,97 7,70 7,65 8,23 8,73	multiplete " singlete cuadruplete J _{de} =7,5 singlete triplete J _{XA} =8,5 J _{XB} =9,0 singlete cuadruplete " J _{AX} =8,5 J _{AB} =6,0 triplete J _{ed} =7,5	5 H aromáticos 3 H " 1 H NH-CO 2 H (d) 3 H CH ₃ O 1 H (X) 3 H CH ₃ CO 1 H (B) 1 H (A) 3 H (e)
5	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,50 2,68 3,00 3,82 5,73 6,13 6,95 7,70 8,20 8,72	multiplete doblete J=9,0 " singlete cuadruplete J _{de} =7,0 singlete triplete J _{XB} =9,0 J _{XA} =8,5 cuadruplete J _{BA} =6 " J _{AB} =6 triplete J _{ed} =7,0	5 H aromáticos 2 H " 2 H " 1 H NH-CO 2 H (d) 3 H CH ₃ O 1 H (X) 1 H (B) 1 H (A) 3 H (e)

TABLA XXI (continuación)

Nº	R	R'	Valores χ	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	1,73	doblete J=9,0	2 H aromáticos
			2,42	multiplete	7 H "
			3,35	singlete	1 H NH-CO
			5,70	cuadriplete J _{de} =6,5	2 H (d)
			6,71	triplete J _{XA} =J _{XB} =9,0	1 H (X)
			7,72	cuadriplete J _{AB} =...6.0	1 H (B)
			8,03	" J _{AB} =6	1 H (A)
			8,72	triplete J _{ed} =6,5	1 H (e)
			7	3-OH	C ₆ H ₅
3,18	"	4 H " y 1 H OH			
3,53	singlete	1 H NH-CO			
5,83	cuadriplete J _{de} =7,0	2 H (d)			
7,00	triplete J _{XA} =...8,5 J _{XB} =9,0	1 H (X)			
7,82	cuadriplete J _{BA} =6,0	1 H (B)			
8,28	" J _{AB} ="	1 H (A)			
8,80	triplete J _{ed} =...7,0	3 H (e)			
8	4-Cl	C ₆ H ₅			
			2,62	"	4 H "
			3,68	singlete	1 H NH-CO
			5,71	cuadriplete J _{de} =7,0	2 H (d)
			6,89	triplete J _{XA} =...8,5 J _{XB} =9,0	1 H (X)
			7,70	cuadriplete J _{BA} =6	1 H (B)
			8,14	" J _{AB} ="	1 H (A)
			8,72	triplete J _{ed} =...7,0	3 H (e)

TABLA XXI (continuación)

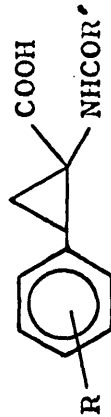
Nº	R	R'	Valores	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones	
9	4-CH ₃	C ₆ H ₅	2,41	multiplete	4 H aromáticos	
			2,75	singlete	5 H "	
			3,85	"	1 H NH-CO	
			5,78	cuadriplete J _{de} =7,0	2 H (d)	
			7,02	tripleto J _{XA} =...8,5 J _{XB} =9,0	1 H (X)	
			7,70	singlete	3 H CH ₃ -Ph	
			7,75	cuadriplete	1 H ..3.(B)	
			8,24	"	1 H (A)	
			8,81	tripleto J _{ed} =...7,0	3 H (e)	
			10	4-Cl ⁽¹⁾	C ₆ H ₅	2,45
2,65	cuadriplete	4 H aromáticos				
3,70	singlete	1 H NH-CO				
6,20	"	3 H CH ₃ -OCO				
6,92	tripleto J _{XA} =J _{XB} =9,0	1 H ..3.(X)				
7,72	cuadriplete.....J _{BA} =6,0	1 H (B)				
8,17	"	1 H (A)				
		J _{AB} =6,0				
		J _{AB} =6,0				

Todos los espectros han sido hechos en Cl₃CD.

(1) En este caso lo que se tiene es el ester metílico y no el etílico.

TABLA XXII

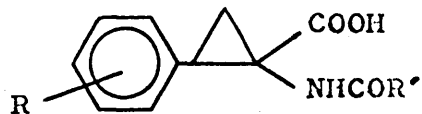
Acidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxilico



No	R	R'	P.F.ºC	Fórmula	Calculado		Hallado			
					C	H	C	H		
1	H	C ₆ H ₅	240	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	72,59	5,33	4,98	72,09	4,99	4,79
2	3-CH ₃ O-4-OH	C ₆ H ₅	225	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	66,05	5,19	4,28	65,78	5,35	4,51
3	4-OH	C ₆ H ₅	235	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄	68,68	5,05	4,71	68,94	5,12	5,03
4	3-OH-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	204	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	66,05	5,19	4,28	65,83	5,10	4,33
5	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	233	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	69,45	5,46	4,30	68,00	5,61	5,43
6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	250	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅	62,57	4,29	8,58	62,37	4,54	8,30
7	3-OH	C ₆ H ₅	235	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄	68,68	5,05	4,71	68,40	5,16	5,02
8	4-Cl	C ₆ H ₅	245	C ₁₇ H ₁₄ NC ₁₀ O ₃	64,76	4,44	4,44	64,78	4,55	4,57
9	4-CH ₃	C ₆ H ₅	255	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	73,22	4,74	5,76	73,07	4,74	5,93

TABLA XXIII

Absorción UV de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano-carboxílicos

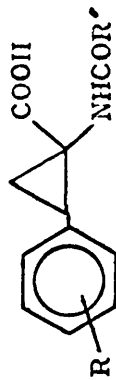


Nº	R	R'	Valores λ en $m\mu$ y de (ϵ)	
1	H	C_6H_5	225 (18000)	- -
2	3- CH_3O -4-OH	C_6H_5	227 (25500)	282 (5500)
3	4-OH	C_6H_5	230 (20900)	277 (2780)
4	3-OH-4- CH_3O	C_6H_5	228 (17700)	283 (4250)
5	4- CH_3O	C_6H_5	233 (22700)	276 (2860)
6	4- NO_2	C_6H_5	221 (17800)	286 (11300)
7	3-OH	C_6H_5	225 (21100)	278 (4450)
8	4-Cl	C_6H_5	227 (22900)	- -
9	4- CH_3	C_6H_5	226 (21300)	- -

Todos los espectros han sido hechos en etanol absoluto.

TABLA XXIV

Absorción IR de los ácidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxílicos



Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
1	H	C_6H_5	3250 2600 1700 1650 1320 1275 700-732 945	tensión NH " OH " C=O ácido " C=O amida " C-O y flexión OH " C-O monosustitución aromática flexión fuera del plano OH
2	3- CH_3 -O-4-OH	C_6H_5	3350 2600 1715 1660 1540 1335 1280 930 695-705 803-875	tensión NH y OH " OH ácido " C=O ácido " C=O amida " C-N y flexión NH " C-O y " OH " C-O flexión OH fuera del plano monosustitución aromática 1,2,4 sustitución aromática
3	4-OH	C_6H_5	3300 2600 1720	tensión NH y OH " OH ácido " C=O "

TABLA XXIV (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
3	4-OH	C_6H_5	1675 1525 1260 955 699-720 845	tensión C=O amida " C-N y flexión NH " C=O flexión OH fuera del plano monosustitución aromática 1,4 sustitución "
4	3-OH-4- CH_3	C_6H_5	3500 3390 3120-2600 1650 1625 1320 1260 915 695-725 810-872	tensión OH " NH " OH ácido " C=O ácido " C=O amida " C=O y flexión OH " C=O flexión OH fuera del plano monosustitución aromática 1,2,4 sustitución aromática
5	4- CH_3	C_6H_5	3300 3000-2550 1700 1675 1525 1290 953 700-725 810	tensión NH " OH ácido " C=O ácido " C=O amida " C-N y flexión NH " C=O flexión OH fuera del plano monosustitución aromática 1,4 sustitución "

TABLA XXIV. (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	3299	tensión NH
			2550	OH ácido
			1680	C=O ácido
			1640	C=O amida
			1500	N-O antisimétrica
			1335	N-O simétrica
			1260	C-O
			944	flexión OH fuera del plano
			694-722	monosustitución aromática
			860	1,4 sustitución
7	3-OH	C ₆ H ₅	3400	tensión NH
			3200	OH fenólico
			2550	OH ácido
			1680	C=O ácido
			1625	C=O amida
			1525	C-N y flexión NH
			1310	C-O y
			1260	C-O
			699-721	monosustitución aromática
			790	1,3 sustitución
8	4-Cl	C ₆ H ₅	3290	tensión NH
			2550	OH ácido
			1680	C=O ácido
			1650	C=O amida
			1280	C-O
			945	flexión OH fuera del plano
			695-722	monosustitución aromática
			845	1,4 sustitución

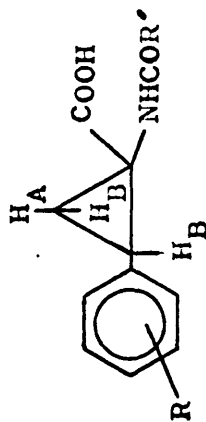
TABLA XXIV (continuación)

Nº	R	R'	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
9	4-CH ₃	C ₆ H ₅	3300 2550 1690 1650 1290 951 699-723 835	tensión NH " OH ácido " C=O ácido " C=O amida " C-O y flexión NH flexión OH fuera del plano monosustitución aromática 1,4 sustitución "

Todos los espectros han sido hechos en nujol.

TABLA XXV

Espectros RNM de los ácidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxílicos



Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
1	H	C_6H_5	2,58	singlete	10 H aromáticos
			2,77	"	1 H NH-CO
			6,48	triplete $J_{XA}=J_{XB}=9,0$	1 H (X)
			7,46	cuadriplete $J_{BX}=9,0$	1 H (B)
			7,77	" $J_{AX}="$ $J_{BA}=6$ $J_{AB}="$	1 H (A)
2	3-CH ₃ O-4-OH	C_6H_5	2,50	multiplete	8 H aromáticos
			2,98	singlete	1 H NH-CO
			6,05	singlete	3 H CH ₃ O
			6,50	triplete $J_{XA}=J_{XB}=9,0$	1 H (\bar{X})
			7,48	cuadriplete $J_{BX}="$	1 H (B)
			7,78	" $J_{AX}="$ $J_{BA}=7,0$ $J_{AB}="$	1 H (A)
			3	4-OH	C_6H_5
2,62	"	1 H NH-CO			
2,72	doblete $J=8,5$	2 H aromáticos			
3,00	"	"			
6,53	triplete $J_{XA}=8,5$ $J_{XB}=9,0$	1 H (X)			
7,54	cuadriplete $J_{XB}="$ $J_{BA}6,5$	1 H (B)			
7,85	" $J_{AX}=8,5$ $J_{AB}="$	1 H (A)			

TABLA XXV (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones			
4	3-OH-4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,52	singlete	5 H aromáticos			
			2,57	"	1 H NH-CO			
			3,00	"	3 H aromáticos			
			6,07	"	3 H CH ₃ O			
			6,57	triplete J _{XA} = J _{XB} = 9,0	1 H (X)			
			7,53	cuadriplete J _{BX} = " J _{BA} = 6,0	1 H (B)			
7,88	" J _{AX} = " J _{AB} = "	1 H (A)						
5	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	2,52	singlete	5 H aromáticos			
			2,60	"	1 H NH-CO			
			2,64	doblete J = 8,5	2 H aromáticos			
			2,94	"	2 H " "			
			6,04	singlete	3 H CH ₃ O			
			6,50	triplete J _{XA} = 8,5 J _{XB} = 9,0	1 H (X)			
			7,52	cuadriplete J _{BX} = " J _{BA} = 6,5	1 H (B)			
			7,82	" J _{AX} = 8,5 J _{AB} = 6,5	1 H (A)			
			6	4-NO ₂	C ₆ H ₅	1,69	doblete J = 8,5	2 H aromáticos
						2,50	multiplete	8 H 7 H aromáticos
6,31	triplete J _{XA} = J _{XB} = 8,5	y 1 H NH-CO						
	7,43	cuadriplete J _{BX} = " J _{BA} = 6,0				1 H (X)		
	7,63	" J _{AX} = " J _{AB} = "				1 H (B)		
7	3-OH	C ₆ H ₅				2,52	singlete	5 H aromáticos
						2,65	"	1 H NH-CO
						2,95	"	4 H aromático
			6,51	triplete J _{XA} = 8,5 J _{XB} = 9,0	1 H (X)			
			7,52	cuadriplete J _{BX} = " J _{BA} = 6,5	1 H (B)			
7,81	" J _{AX} = " J _{AB} = "	1 H (A)						

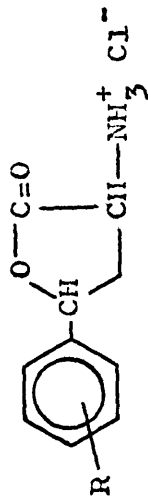
TABLA XXV (continuación)

Nº	R	R'	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
8	4-Cl	C_6H_5	2,56	singlete	5 H aromáticos
			2,70	"	4 H " y 1 H N
			6,52	triplete $J_{XA} = J_{XB} = 9,0$	1 H (X)
			7,50	cuadruplete $J_{BX} = "$	1 H (B)
			7,82	" $J_{AX} = "$	1 H (A)
9	4-CH ₃	C_6H_5	2,62	singlete	5 H aromáticos
			2,82	"	4 H " y 1 H NH
			6,56	triplete $J_{XB} = J_{XA} = 9,0$	1 H (X)
			7,66	singlete	3 H CH ₃ -Ph
			7,77	multiplete	2 H... ₃ (A) y (B)

Todos los espectros han sido hechos en CF₃-COOH.

TABLA XXVI

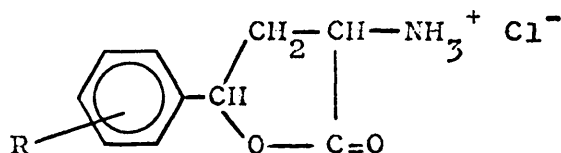
Hidrocloruros de 2-amino-4-aryl- γ -butirolactona



Nº	R	P. F. °C	Fórmula	Calculado	Hallado
1	H	240	$C_{10}H_{12}NClO_2$	56,20 5,60 6,54	56,13 5,97 6,78
2	4- CH_3	219	$C_{11}H_{14}NClO_2$	54,32 5,76 5,76	54,60 6,00 5,85
3	4-Cl	248	$C_{10}H_{11}NCl_2O_2$	48,38 4,43 5,64	48,52 4,67 5,75
4	4- CH_3	239	$C_{11}H_{14}NClO_2$	58,02 6,15 6,15	58,32 6,16 6,37

TABLA XXVII

Absorción UV de hidroclocloruros de 2-amino-4-aryl- γ -butiro lactona

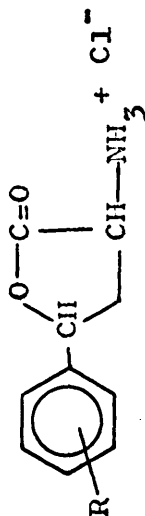


Nº	R	Valores de λ_m en m μ y de (ϵ)	
1	H	208	(15000)
2	4-CH ₃ O	225	(12900) 270 (1710)
3	4-Cl	219	(10050) - -
4	4-CH ₃	215	(9070)

Todos los espectros han sido hechos en etanol.

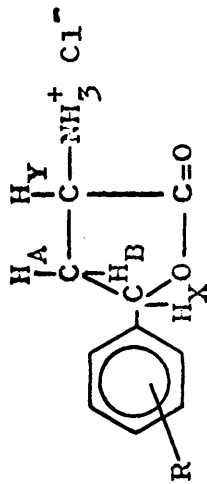
TABLA XXVIII

Absorción IR de los hidroclocloruros de 2-amino-4-aryl- γ -butirolactonas



Nº	R	Absorción cm^{-1}	Asignaciones
1	H	2350 1800 1575 1225-1275 792 700-720	tensión NH_2^+ " $\text{C}=\text{O}$ lactona flexión NH_2 + antisimétrica tensión $\text{C}-\text{O}^+$ rocking NH_2 monosustitución aromática
2	4- CH_3	3000-2400 1800 1587 1221-1256 792 844	tensión NH_2^+ " $\text{C}=\text{O}$ lactona flexión NH_2 antisimétrica tensión $\text{C}-\text{O}$ rocking NH_2^+ 1,4 sustitución aromática
3	4-Cl	2500 1800-1740 1569 1218 785 836	tensión NH_2^+ " $\text{C}=\text{O}$ flexión NH_2 antisimétrica tensión $\text{C}=\text{O}^+$ rocking NH_2 1,4 sustitución aromática
4	4- CH_3	2600 1783 1567 1214 815	tensión NH_2^+ " $\text{C}=\text{O}$ lactona flexión NH_2 antisimétrica tensión $\text{C}=\text{O}$ 1,4 sustitución aromática

Espectros RNM de los hidrocloruros de 2-amino -4-aryl- γ -butirolactona



Nº	R	Valores τ	Multiplidad-Valores J(cps)	Asignaciones
1	H	0,90	singlete ancho	3 H NH ₃ ⁺
		2,48	"	5 H aromáticos
		4,35	cuadriplete J _{XA} =12 J _{XB} =6	1 H (X)
		5,35	J _{YA} =11 J _{YB} =7,8	1 H (Y)
		6,85	octete J _{BX} =6 J _{AX} =12 J _{BA} " J _{BY} =7,8	1 H (B)
		7,60	sextete J _{AX} =12 J _{AB} " J _{AY} =11,5	1 H (A)
		7,65	multiplete	2 H aromáticos
2	4-CH ₃ O	3,03	dobleto J=8,5	2 H "
		4,35	cuadriplete J _{XA} =11 J _{XB} =5	1 H (X)
		5,30	singlete agua enmascara un H	1 H (Y)
		6,23	singlete	3 H CH ₃ O
		7,18	multiplete	1 H ..(B)
		7,65	"	1 H (A)
		7,65	multiplete	2 H aromáticos
3	4-Cl	0,90	singlete ancho	3 H NH ₃ ⁺
		2,49	singlete	4 H aromáticos
		4,40	cuadriplete J _{XB} =6 J _{XA} =12	1 H (X)
		5,42	" J _{YB} =9 J _{YA} =11,5	1 H (Y)
		7,00	multiplete	1 H (B)
		7,50	" enmascara por (CD ₃) ₂ S	1 H (A)

TABLA XXIX (continuación)

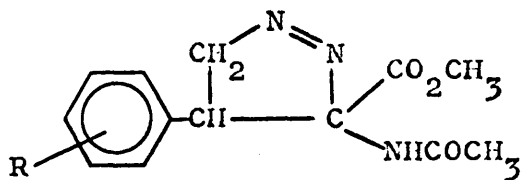
Nº	R	Valores	Multiplicidad-Valores J(cps)	Asignaciones
4	4-CH ₃	2,65 4,42 5,42 6,20 6,80-7,65 7,70	cuadrplete " " " " onda multipletes y banda de singlete	4 H aromáticos 1 H (X) 1 H (Y) 3 H NH ₃ ⁺ y H ₂ O 2 H $\cdot\cdot\cdot$ (B) y (A) 3 H CH ₃ -PH

En el nº 1 se ha utilizado como disolventes D₂O y (CD₃)₂SO.

El nº 2 ha sido hecho en D₂O

Los nºs 3 y 4 han sido hechos en (CD₃)₂SO.

Δ^1 -pirazolin-4-aryl-5-acetamido-5-carboxilato de metilo



No	R	P.F°C	Fórmula	Calculado			Hallado		
				C	H	N	C	H	N
	H	161	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	59,77	5,74	16,13	59,22	5,75	15,82
	4-NO ₂	150	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₅	50,98	4,57	18,30	50,44	4,58	18,87

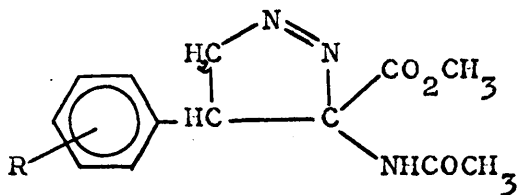
TABLA XXXI

Absorción UV

No	R	Valores de λ_{max} en m y de (ϵ)
1	H 4-NO	320 (152)
2	4-NO ₂	267 (10700)

TABLA XXXII

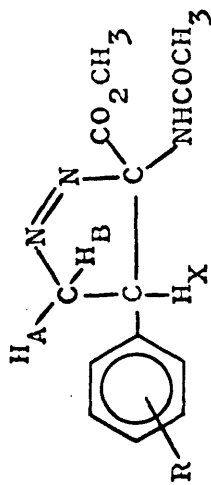
Absorción IR Δ^1 -pirazolin-4-aryl-5-acetamido-5-carboxilato de metilo



Nº	R	Absorción cm ⁻¹	Asignaciones
1	H	3200 1730 1650 1567 1258 699-750	tensión NH " C=O ester " C=O amida " N=N " C-O monosustitución aromática
2	4-NO ₂	3333 1715 1667 1600 1563 1513 1342 1260 855	tensión NH " C=O ester " C=O amida " N=N " C-N y flexión NH " N-O antisimétrica " N-O simétrica " C-O 1,4 sustitución aromática

TABLA XXXIII

Espectros RNM de Δ^1 -pirazolin-4-aril-5-acetamido-5-carboxilato de metilo



Nº	H	R	Valores τ	Multiplicidad-Valores J (cps)	Asignaciones
1	H		2,72	multiplete	3 H aromáticos
			3,05	"	2 H " y 1 H NH
			4,68	doblete $J_{AX}=4,0$	1 H (A)
			4,89	" $J_{BX}=5,5$	1 H (B)
			5,86	cuadriplete..... $J_{XA}=4$ $J_{XB}=5,5$	1 H (X)
			6,16	singlete	3 H CH ₃ O-CO
			8,34	"	3 H CH ₃ -CO
2	4-NO ₂		1,92	doblete $J=9,0$	2 H aromáticos
			2,63	singlete	1 H NH-CO
			2,89	doblete $J=9,0$	2 H aromáticos
			4,78	triplete debido a 2 dobletes	2 H (A) y (B)
			5,71	solapados $J_{AX}=6,0$ $J_{BX}=5,5$	1 H (X)
			6,17	cuadriplete $J_{XA}=6$ $J_{XB}=5,5$	3 H CH ₃ O-CO
			8,24	singlete	3 H CH ₃ -CO

1184

CONCLUSIONES

El trabajo experimental que se describe en esta Memoria como Tesis Doctoral fué iniciado con la idea de preparar por síntesis una amplia serie de ácidos 1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílicos. De acuerdo con los mecanismos admitidos para la descarboxilación enzimática de la L-3,4-dihidroxifenilalanina - (L-Dopa) a la 3,4-dihidroxifeniletilamina (Dopamina), catalizada por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (L-Dopa descarboxilasa), y por analogía estructural con la α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina, los mencionados ácidos aminofenilciclopropano - carboxílicos deberán comportarse como inhibidores de la mencionada descarboxilasa y por ello de interés farmacológico y clínico potencial, como bloqueante de la formación endógena de catecolaminas y de serotonina.

Así mismo, si tales ácidos aminociclopropano carboxílicos, como ocurre con el L- α -metildopa, fuesen descarboxilados, aunque lo fuesen lentamente, comportandose como sustratos de la enzima, darían lugar a la formación de 2-aril-ciclopropilaminas, las cuales son inhibidores bien conocidos del metabolismo de las catecolaminas y de serotonina, de uso clínico como antidepresivos.

De acuerdo con estas ideas se abordó la síntesis de una serie de ácidos 1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílicos a través de una síntesis de azlactonas, en principio similar a la síntesis de aminoácidos normales por dicha vía.

Las CONCLUSIONES del trabajo realizado, que no ha permitido obtener los mencionados ciclopropilaminoácidos por la vulnerabilidad del anillo de ciclopropano, son las siguientes:

1º. A partir de una serie de 12 aldehídos aromáticos o heterocíclicos, y por condensación de N-benzoil-glicina (ácido hipú

rico), en anhídrido acético-acetato sódico como agentes de condensación, y siguiendo el método clásico de síntesis de azlactonas de Erlenmeyer, se ha preparado una serie de 12 compuestos con estructura de 2-fenil-4-ariliden-oxazolín-5-onas, donde el grupo arilidén ha sido: a) bencilidén; b) 5-metoxi-4-acetoxibencilidén; c) 3,4-diacetoxibencilidén; d) 3-(N-acetil-indolil)-metilén; e) 4-acetoxibencilidén; f) 3-acetoxi-4-metoxibencilidén; g) 4-metoxibencilidén; h) 4-nitrobencilidén; i) 4-dimetilaminobencilidén; j) 3-acetoxi bencilidén; k) 4-clorobencilidén; l) 4-metilbencilidén.

22. Así mismo, y siguiendo una reacción paralela a la expuesta en el apartado anterior y por condensación de aldehídos aromáticos con N-acetilglicina (ácido acetúrico), en presencia de anhídrido acético y acetato sódico se han preparado diversas 2-metil-4-arilidén-oxazolin-5-onas, donde el grupo arilidén ha sido: a) bencilidén; b) 4-metoxibencilidén; c) 4-nitrobencilidén.
32. Las oxazolonas descritas en los dos apartados anteriores, - aunque en su mayor parte descritas en la bibliografía antigua, han sido caracterizadas por sus análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RNM, no descritos anteriormente. En particular, y apoyándonos en adecuadas correlaciones, tomadas de la literatura, la posición del protón metilénico - en los espectros RNM, ha permitido asignarles una configuración trans-(arilo-carbonilo), excepto en los casos de los derivados 2-metil-4-nitrobencilidén, que parece ser cis-, y en el 2-fenil-4-dimetilaminobencilidén y 2-fenil-3-(N-acetil-indolil)-metilén, en que la posición de la señal del protón metilénico no permite una asignación inequívoca.
42. Tomando como referencia algunos ejemplos descritos en la literatura de 4-ariliden-oxazolonas, se ha estudiado la reacción de adición de diazometano a todas las oxazolonas mencionadas en los apartados 12 y 22. La reacción transcurre fá-

cilmente a temperatura ambiente, en éter como disolvente, con desprendimiento de N_2 y formación de 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas (ciclopropil-oxazolonas), 4-(1-aril-etilidén)-2-fenil-(ó metil)-oxazolin-5-onas (metil-oxazolonas) o mezclas de ambos. En ningún caso se ha podido aislar o detectar la formación de una pirazolina como intermediario.

- 5º. Todas las 2-fenil-4-arilidén-oxazolin-5-onas, mencionadas en el apartado 1º, excepto dos de ellas, adicionan diazometano dando preferentemente o exclusivamente los ciclopropil-derivados correspondientes a una adición normal de diazometano al doble enlace $C=C$. No obstante, en algunos casos, se forma también, y ocasionalmente ha sido aislado, el producto correspondiente a una C-metilación. Como excepción, - la 4-(4-dimetilaminobencilidén) y la 4-(3-(N-acetil-indolil)-metilén)-oxazolin-5-onas conducen exclusivamente al producto C-metilado.

Así pues, siguiendo este procedimiento, se han preparado y caracterizado por sus análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RNM los siguientes productos: a) 1-aril-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas, donde arilo = fenilo; 3-metoxi-4-acetoxifenilo; 3,4-diacetoxifenilo; 4-acetoxifenilo; 3-acetoxi-4-metoxifenilo; 4-metoxifenilo; 4-nitrofenilo; 3 acetoxifenilo; 4-clorofenilo; y 4-metilfenilo.

b) 4-(1-aril-etilidén)-2-fenil-oxazolin-5-onas, donde arilo = 3-metoxi-4-acetoxifenilo; 4-(3-(N-acetil-indolilo); 4-metoxifenilo; 4-dimetilaminofenilo; y 4-metilfenilo.

- 6º. La reacción de diazometano con los 2-metil-4-arilidén-oxazolin-5-onas indicadas en el apartado 2º condujo en general a mezclas complejas, que fué imposible separar; solamente en el caso de la 2-metil-4-bencilidén-oxazolin-5-ona, se aisló y caracterizó por su análisis, punto de fusión y espectros IR y RNM el producto correspondiente a la C-metilación: 2-metil-4-(1-feniletalidén)-oxazolin-5-ona.

- 7^o. Los resultados indicados en los apartados 4^o, 5^o y 6^o sugieren que en la reacción de 4-arilidén-oxazolin-5-onas con diazometano hay una competencia entre la formación de ciclopropil-derivados y C-metil derivados, de tal forma que la formación de los primeros se favorece por la presencia de un grupo arilo en posición 2-, formando un sistema altamente conjugado.
- 8^o. La hidrólisis alcalina suave de los 2-metil-4-arilidén-oxazolin-5-onas indicadas en el apartado 2^o, condujo a los correspondientes ácidos α -acetamido cinámicos; esto es: α -acetamido cinámico; 4-metoxi- α -acetamido cinámico y 4-nitro- α -acetamido cinámico, que han sido caracterizados por sus análisis, puntos de fusión y espectros IR y RNM.
- 9^o. La reacción de diazometano, en solución etérea, a los ácidos α -acetamido cinámicos indicados en el apartado 8^o, transcurrió como sigue:
- a) Los ácidos α -acetamido cinámico y 4-nitro- α -acetamido cinámico esterifican a los correspondientes esteres metílicos y adicionan diazometano al doble enlace para dar las correspondientes Δ^1 -pirazolininas, que han sido caracterizados por su análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RNM. La descomposición térmica de estas pirazolininas condujo a mezclas de los ciclopropil-derivados y de los productos de C-metilación con predominio de estos últimos, que han sido los únicos productos aislados y caracterizados por sus análisis, puntos de fusión y espectros IR y RNM. La formación de ciclopropil derivados, siempre muy minoritaria, se ha detectado por cromatografía de capa fina y en los espectros RNM de la mezcla bruta de reacción.
- b) Bajo las mismas condiciones, la reacción de 4-metoxi- α -acetamido cinámico con diazometano condujo solamente al ester metílico, sin indicios de adición del reactivo al doble enlace. El 4-metoxi- α -acetamido cinamato de metilo se caracterizó por su análisis, punto de fusión y espectros IR y RNM.

102. Se ha estudiado bajo una variedad de condiciones la hidrólisis ácida de los 1-aryl-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas, mencionados en el apartado 5º a). Los productos obtenidos varían con las condiciones. Así:

a) La hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso bajo condiciones enérgicas con los derivados 1-fenil-; 1-(4-metoxifenil)-; 1-(4-clorofenil)- y 1-(4-metilfenil)- condujo, a través de apertura del anillo de oxazolona, apertura 1,2- del anillo de ciclopropano y eliminación del grupo benzoilo, a los correspondientes 2-amino-4-aryl-γ-butirolactonas, aisladas como hidrocloruros y caracterizadas por sus análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RMN.

b) Bajo condiciones de hidrólisis similares, pero a temperatura ambiente, el fenil-derivado abre su anillo de oxazolona y experimenta ruptura 1,2- del anillo de ciclopropano, sin hidrólisis del grupo benzoilo, para dar la N-benzoil-2-amino-4-fenil-γ-butirolactona, caracterizada como en casos anteriores.

c) La hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso, bajo condiciones enérgicas de los derivados 3-metoxi-4-acetoxifenilo; - 3,4-diacetoxifenilo; 4-acetoxifenilo; 3-acetoxi-4-metoxifenilo; 4-nitrofenilo; y 3-acetoxifenilo, condujo a mezclas complejas procedentes de apertura del anillo de oxazolona, ruptura del anillo de ciclopropano, eliminación del grupo benzoilo y aparentemente polimerización. Estas mezclas no han podido ser fraccionadas.

112. Por reacción con etanol-ClH secos las 1-aryl-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas, indicadas en el apartado 5º a), abren muy fácilmente su anillo de oxazolona, para dar los correspondientes ésteres. De este modo se han caracterizado por sus análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RMN, los siguientes 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxilatos de etilo, en los cuales arilo = fenilo; 3-metoxi-4-hidroxifenilo; 4-hidroxifenilo; 3-acetoxi-4-metoxifenilo;

4-metoxifenilo; 4-nitrofenilo; 3-hidroxifenilo; 4-clorofenilo y 4-metilfenilo.

12º. La hidrólisis alcalina con sosa alcohólica de los 1-aryl-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas, abre el anillo de oxazolona sin eliminación del grupo benzoilo, aún bajo las condiciones más enérgicas, para dar una serie de ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxílicos, en los que arilo = fenilo; 3-metoxi-4-hidroxifenilo; 4-hidroxifenilo; 3-hidroxi-4-metoxifenilo; 4-metoxifenilo; 3-hidroxifenilo; 4-clorofenilo; y 4-metilfenilo.

Así mismo, por hidrólisis ácida, se obtuvo el derivado 4-nitrofenilo.

No obstante, fallaron todos los intentos de obtener el correspondiente 3,4-dihidroxifenil-derivado.

13º. La hidrazinolisis, bajo condiciones suaves, de los 1-aryl-5-fenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-onas (ciclopropil-oxazolonas), condujo, sin dificultad, y a través de apertura del anillo de oxazolona, a las siguientes hidracidas de los ácidos 1-benzamido-2-aryl-ciclopropano carboxílicos, donde arilo = fenilo; 3-metoxi-4-hidroxifenilo; 3,4-dihidroxifenilo; 4-hidroxifenilo; 3-hidroxi-4-metoxifenilo; 4-metoxifenilo; 4 nitrofenilo; 3-hidroxifenilo; 4-clorofenilo; y 4-metilfenilo.

En el caso de la 4-nitrofenil-ciclopropil-oxazolona, en ausencia de disolventes, tiene lugar una reacción violenta y formación de un compuesto inesperado que se identificó como la hidracida del ácido α -hidracino- β -metil- ν -nitro cinámico.

Todos los productos se han caracterizado por sus análisis, puntos de fusión y espectros UV, IR y RNM.

14º. En un intento de reducción del doble enlace C=N de la 1,5-

-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona se aislaron, en lugar del producto deseado, el 1-benzamido-1-hidroximetil-2-fenil-ciclopropano junto con el producto de condensación (esterificación) de este alcohol con la ciclopropil-oxazolona de partida. La proporción de estos dos productos varía con las condiciones de reacción.

15^a. En un intento de reducción del doble enlace C=N de la 1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona con cinc y ácido acético glacial, se aisló, en lugar del producto deseado, el ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico.

16^a. Se ha intentado también la hidrogenación catalítica del doble enlace C=N de la 1,5-difenil-6-oxa-4-azaspiro(4.2)-hept-4-en-7-ona. La hidrogenación con C/Pd como catalizador en etanol como disolvente, condujo a ruptura 1,3- del anillo de ciclopropano y apertura con esterificación del anillo de oxazolona para dar el éster etílico del ácido 2-benzamido-4-fenil-butírico.

La hidrogenación con C/Pd o con PtO₂ en dioxano condujo a la 2-fenil-4-(2-feniletíl)-oxazolin-5-ona, debido a ruptura 1,3- del anillo de ciclopropano.

17^a. Aún cuando no ha sido posible obtener los productos finales deseados que sirvieron de planteamiento como tema para esta Tesis, la experiencia adquirida sugiere que, a fin de obtener ácidos 1-amino-2-aril-ciclopropano carboxílicos por síntesis a través de las correspondientes azlactonas, se hace necesario o conveniente a) explorar otros métodos de creación del anillo de ciclopropano; b) emplear azlactonas con sustituyentes en posición 2- que den origen a un radical -acilo fácilmente eliminable en medio básico; c) estudiar con detalle la estereoquímica de las azlactonas y de los ciclopropil-derivados. Estas cuestiones nos ocupan actualmente.

BIBLIOGRAFIA.

- (1). E.F. Gale, Biochem. J. 34 392, 846 (1940).
- (2). E. Werle, Biochem. Z. 288 292 (1956).
- (3). P. Holtz, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 186 377 (1957).
- (4). E.F. Gale, Adv. in Enzymology 6 1 (1946).
- (5). P. Holtz, R. Heise y K. Lüdtke, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. Naunyn Schmiedeberg's 191 87 (1958).
- (6). W. Lovenberg, H. Weissbach y S. Udenfriend, J. Biol. Chem. 237, 89 (1962).
- (7). S.H. Shepherd y D. Mackay, Progr. Med. Chem. 5, 199, 250 (1967).
- (8). A. Burkhalter, Biochem. Pharm. 11, 315 (1962).
- (9). E. Werle y W. Koch, Biochem. Z. 319, 305 (1949).
- (10). D.E. Metzler, N. Ikawa y E.E. Snell, J. Am. Chem. Soc. 76, 648 (1954).
- (11). S. Mandeles, R. Koppelman y M.E. Hanke, J. Biol. Chem. 209, 327 (1954).
- (12). G.D. Kalyankar y E.E. Snell, Biochemistry 1, 594 (1962).
- (13). E.E. Snell, Vitam. Horm. 16, 77 (1958).
- (14). W.G. Clark en "Metabolic Inhibitors" Vol. I, pp. 315-381, Ed. R.M. Hochster y J.H. Quastel, Acad. Press (1965).
- (15). W.G. Clark y R.S. Pogrund, Circulation Research 9, 721 (- (1961).
- (16). T. Sourkes, Arch. Biochem. Biophys. 51, 444 (1954).
- (17). H. Dengler y G. Reichel, Arch. Exptl. Path. Pharm. 234, - 275 (1958).
- (18). Vease cita (16).
- (19). Vease cita (16).
- (20). H. Weissbach, W. Lvenberg y S. Udenfriend, Biochem. Biophys. Rearch Commun. 3, 225 (1960).
- (21). F.H. Weisheimer, J. Biol. Chem. 209, 327 (1954).
- (22). T.L. Sourkes, British. Med. Bull. 21, nº 1 (Pharmacology of

the Central Nervous System) pp. 66-69.

- (23). H.M. Ong, C.R. Crevelling y J.W. Daly, J. Med. Chem. 12, 458 (1969).
- (24). R.H. Dower y J.P. Lambooy, J. Med. Chem. 12, 1028 (1969).
- (25). A. Burger y A. Pages, J. Med. Pharm. Chem. 2, 766 (1966).
- (26). C. Kaiser-C-L- Zirkle, Case 12-Belgium B56, 886 DP/NA.
- (27). J. Frükelstein, J. Med. Chem. 8, 432 (1965). R.W. Fuller, M.M. Max y J. Mills, J. Med. Chem. 11, 397 (1968).
- (28). C.L. Zirkle, C. Kaiser, H. Tedeschi y A. Burger, J. Med. Pharm. chem. 5, 1265 y 1243 (1962).
- (29). L. Fowden, D. Lewis, H. Tristram, Toxic aminoacidic en "Advances in Enzymology" Vol. 29, p. 90, Ed. F.F. Nord, 1967.
- (30). C. Ingold, S. Sako y J. Fied-Thorpe, J. Chem. Soc. 121, - 1177 (1922).
- (31). L.F. Burroughs, Natura 179, 360 (1957).
- (32). M.L. Vahatulo y A.I. Virtanen, Acta. Chem. Scand. 11, 741 (1957).
- (33). A.W. Dox y L. Yoder, J. Am. Chem. Soc. 43, 2097 (1921).
- (34). W.H. Perkin, J. Chem. Soc. 47, 810 (1885).
- (35). T.A. Connors y W.C.J. Ross, J. Chem. Soc. 2119 (1960).
- (36). W.I. Awad, A.K. Fateen y M.A. Zyed, Tetrahedron 20, 891 - (1964).
- (37). A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash y A.M. Fleifel, Tetrahedron 21, 2215 (1965).
- (38). H.T. Clark, J.R. Johnson y R. Robinson en "The Chemistry of Penicillin", Ed. Princenton Univ., N.J. (1949) p. 736.
- (39). J. Plöchl, Ber. 16, 2815 (1883).
- (40). E. Erlenmeyer, Ann. 275, 1 (1893).
- (41). A. Johnson, Organic Reacción Vol. I, 231 (1942).
- (42). E. Erlenmeyer, Ann. 307, 70 (1899).
- (43). Vase referencia (38) p. 730.
- (44). D.W. Steglich, Fortschritt der Chem. Forschung Org. Chemie, 12, 77-118 (1969).
- (45). E. Baltazzi, Quartely Reviews Chem. Soc., 2, 150 (1955).
- (46). H.E. Carter, Organic Reactions Vol. III, 193 (1946).

- (47). R. Filler, "Recent Advances in Oxazolone Chemistry" en Advances in heterocyclic Chemistry, Vol. 4, p. 75. Ed. A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Accad. Press. 1965.
- (48). H.E. Carter, P. Handler y D.B. Melville, J. Biol. Chem. 129, 359 (1937).
- (49). M. Bergman y F. Sternn, Ann. 448, 20 (1926).
- (50). L. Claisen, Ann. 297, 1 (1897).
- (51). H. Behringer y P. Duesberg, Ber. 90, 1398 (1957), y 96, 381 (1963).
- (52). P. Karrer y A. Widmer, Helv. Chim. Act. 8, 203 (1925).
- (53). E. Baltazzi y R. Robinson, Chemistry and Industry p. 191 (1954).
- (54). A.I. Vogel, en "Practical Organic Chemistry" p. 909. Ed. Longmans Green y Co. 1956.
- (55). H.D. Dankin, J. Biol. Chem. 82, 445 (1929).
- (56). J.B. Niederl y A. Ziering, J. Am. Chem. Soc. 64, 885 (1942).
- (57). J. De Jersey, P. Willadsen y B. Zerner, Biochemistry 8(5) 1959 (1969).
- (58). E.L. Bennett y E. Hoerger, J. Am. Chem. Soc. 74, 5975 (1952)
- (59). H.E. Carter, P. Handler y D.B. Melville, J. Biol. Chem. - 129, 359 (1939).
- (60). idem., J. Biol. Chem. 133, 117 (1940).
- (61). idem., J. Biol. Chem. 139, 147 (1941).
- (62). idem., J. Biol. Chem. 139, 225 (1941).
- (63). W. Hertz, J. Am. Chem. Soc. 71, 3982 (1949).
- (64). S. Tatsuoka y A. Morimoto, J. Pharm. Sci. 70, 230 (1950).
- (65). S. Larsen y J. Berstein, J. Am. Chem. Soc. 72, 4447 (1950).
- (66). S. Tatsuoka y A. Morimoto, C.A. 45 1540 (1951), C.A. 45, 1541.
- (67). R.E. Buckles y W.T. Smith, Jr., J. Org. Chem. 17, 255 (1952)
- (68). T.P. Lambooy, J. Am. Chem. Soc. 76, 133 (1954).
- (69). G. Stefanovic y M. Stefanovic, J. Org. Chem. 21, 161 (1956).
- (70). J.L. O'Brian y C. Dicmann, J. Am. Chem. Soc. 79, 80 (1957),
- (71). N.K. Kochetkov, E.I. Budovskii, R.M. Khomutov, M. Karpeiskii y E.S. Severin, C.A. 55, 12388 (1961).
- (72). E. Galantay, A. Szabo y J. Fried, J. Org. Chem. 28, 98 (1963).

- (73). R. Filler y Y.S. Rao, J. Org. Chem. 27, 1110 (1962).
- (74). K. Brocklehurst, E.M. Crook y C.W. Wharton, Chem. Com. 884 (1968).
- (75). A.P. Morgenstern, C. Schutij y W.T. Nauta, Chem. Com. 321 (1969-D).
- (76). Vease referencia (47).
- (77). K. Brocklehurst, a) Chem. Com. 452 (1966); b) Chem. Com. 666 (1967); c) Biochem. Bioph. Res. Com. 26, 175 (1967), C.A. 62191j (1967); d) Biochemistry 1975 (1969); e) F.E. D.S. Letters, 5, 63 (1969). f) C.A. 71, 534c (1969).
- (78). C. Pascual, J. Meier y W. Simon, Helv. Chem. Acta. 49, 164 (1966).
- (79). H.E. Simmons y R.D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 80, 5523 (1958) y 81, 4256 (1959).
- (80). H. Hoberg, Ann. 656, 1-15 (1962).
- (81). J. Furukawa, N. Kawabata y S. Taniguchi, C.A. 72, 11851r (1970).
- (82). L.F. Fieser y M. Fieser, en Reagents for Org. Synt. Vol. I, 514-518. Ed. Wiley-Interscience 1967.
- (83). E. Buchner, Ber. Deut. Chem. Ger. 21, 2637 (1888).
- (84). R. Huisgen, R. Grashey y J. Sauer, Cycloaddition reactions of alkenes en "The Chemistry of Alkenes". Ed. S. Patai pp. 739-953 (1964).
- (85). R.C. Hahn, P.H. Howard, S. Kong, G.A. Lorenzo y N.L. Miller J. Am. Chem. Soc., 91, 3558 (1969).
- (86). R.L. Baird y A.A. Aboderin, J. Am. Chem. Soc. 86, 252 (1964) y N.C. Deno, D. La Vietes, J. Mockus y P.C. Scholl, J. Am. Chem. 90, 6457 (1968).
- (87). J. Rollonitsch, O. Fuchs y V. Gabor, Natura 175, 546 (1955).
- (88). A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash, M.S. Abdin y M.E. Zayed, Ann. der Chemie 713, 157 (1968).
- (89). S.R. Poulter y C.H. Heathcock, Tetrahedron Lett. 5339 (1968) J. Org. Chem. 33, 1311 (1968).
- (89a). F.L. Pyman, J. Chem. Soc., 109, 186 (1916).
- (90). H.B. Gillespie y A.R. Snyder, Organic Synth. Coll. Vol. II,

489 (1945).

- (91). F. Mauthner, Ann. 370, 368 (1909).
- (92). V. Deulofeu y G. Mendivelzua, Z. physiol. Chem. 219, 233 (1933).
- (93). E. Flamand, Ber. 40, 3029 (1907).
- (94). E. Erlenmeyer, Ann. 307, 138 (1899).
- (95). V. Deulofeu y G. Repetto, Anales Soc. Esp. F. y Q. 32, 159 (1934).
- (96). E. Erlenmeyer, Ann. 537, 294 (1904).
- (97). H. Burton, J. Chem. Soc. 1265 (1935).
- (98). Y. Asahina, Beilsteins Org. Chem. 27, 296.
- (99). F. Mauthner, J. Prakt. Chem. 95, 55 (1917).
- (100). H.D. Dankin, J. Biol. Chem. 9, 151 (1911).
- (101). R.M. Herbst y D. Shemin, Org. Synth. Coll. Vol. II, 11 - (1943).
- (102). E.D. Amstutz y R.R. Myers, Org. Synth. Coll. Vol. II, 462 (1943).
- (103). F. Arndt, Org. Synth. Coll. Vol II, 165 (1943).
- (104). R.A. Pages y A. Burger, J. Med. Chem. 10, 455 (1967).