

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Derivados espiránicos heterocíclicos : algunas 3-aza y 3, 7-
diazabicyclo (3, 3, 1) nonan-9-ona, y sus correspondientes
espirohidantoínas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Enrique Gálvez Ruano

DIRECTOR:

Gregorio González Trigo

Madrid, 2015

T4
547

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE CIENCIAS GAL
QUIMICAS

BIBLIOTECA UCM



5302454940

DERIVADOS ESPIRANICOS HETEROCICLICOS.
ALGUNAS 3-AZA Y 3,7-DIAZABICICLO(3,3,1)
NONAN-9-ONA, Y SUS CORRESPONDIENTES -
ESPIROHIDANTOINAS

X-53-053859-7

Memoria presentada para optar al
Grado de Doctor en Ciencias, por

ENRIQUE GALVEZ RUANO

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
N.º Registro 18132

MADRID, SEPTIEMBRE DE 1975

Quiero expresar mi profundo agradecimiento al Profesor Dr. D. Gregorio González Trigo por la ayuda que me ha prestado en la elección de tema y dirección, sin la cual, no hubiera sido posible la consecución de este trabajo de Tesis, con el que aspiro a alcanzar el título de Doctor en Ciencias Químicas.

También quiero expresar mi agradecimiento a los doctores M. Rico, Investigador del C.S.I.C. y C. Ruano, del Laboratorio Central de Aduanas por su colaboración en la obtención e interpretación de los espectros de RMN y masas, respectivamente. Asimismo agradezco la colaboración del Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia de la Facultad de Farmacia que dirige el Profesor Dr. D. Manuel Gómez Serranillos, en relación a las pruebas farmacodinámicas.

Finalmente agradezco a mis compañeros de laboratorio la ayuda y estímulo que me han prestado en todo momento

INDICE DE MATERIAS

	<u>Pág.</u>
I.- INTRODUCCION	1
II.- OBTENCION Y PROPIEDADES DE LAS AMINOCETONAS INTER MEDIAS	6
II-1.- 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona y derivados N-sustituidos	6
II-2.- 3,7-Diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona y deri- vados N,N'-disustituidos	19
II-3.- Propiedades y ordenación espacial de las aminocetonas intermedias	24
III.- ESPIROHIDANTOINAS. OBTENCION, PROPIEDADES Y ESTRUCTURA	29
IV.- ESPECTROSCOPIA	37
IV-1.- Espectros infrarrojos	37
IV-1-1.- Aminocetonas tipo 3-azabicyclo(3, 3,1)nonan-9-ona, N-sustituidas	37
IV-1-2.- Aminocetonas tipo 3,7-diazabicyclo (3,3,1)nonan-9-ona N,N'-disustituidas	39
IV-1-3.- 3-Aza (y 3,7-diaza)bicyclo(3,3,1)no- nano-9-espiro-5'-hidantoinas N-susti- tuidas (y N,N'-disustituidas).	40

	<u>Pág.</u>
IV-2.- Espectroscopía de RMN	51
IV-3.- Espectroscopía de masas	62
Secuencias de fraccionamiento de espirohiantoinas	
IV-3-1.- Espectros de masas de la ciclohexa noespiro-5'-hidantoina y N-metil-pi peridina-4-espiro-5'-hidantoina	63
IV-3-2.- Espectros de masas de la 3-azabici- clo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hida- ntoina, N-sustituida	69
IV-3-3.- Espectros de masas de la 3,7-diaza biciclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'- hidantoina N,N'-disustituida.	81
V.- PRUEBAS FARMACODINAMICAS	130
VI.- PARTE EXPERIMENTAL	140
VII.- CONCLUSIONES	162
VIII.- BIBLIOGRAFIA	166

INDICE DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
I.- 3-Azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N-sustituida	22
II.- 3,7-Diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N,N'-disustituida	23
III.- Proporción de isómeros a y b en las espirohidantoinas derivadas del sistema 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-N,N'-disustituidas	34
IV.- 3-Azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N-sustituida	35
V.- 3,7-Diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N,N'-disustituida	36
VI.- Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las aminocetonas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona-N-sustituidas	47
VII.- Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las aminocetonas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona-N,N'-disustituidas	48
VIII.- Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las hidantoinas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina-N-sustituidas	49
IX.- Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las hidantoinas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina-N,N'-disustituidas	50

	<u>Pág.</u>
X.- Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) del perclorato de N,N'-dimetilbispidina	52
XI.- Variación de los desplazamientos químicos (δ ppm, DSS) con el pH de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina	55
XII.- Desplazamientos químicos de N-metil-N'-R-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina (solución 0,02 M en D ₂ O)	59
XIII.- Desplazamientos químicos de 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, -N,-sustituida (solución saturada de CCl ₃ D)	60

I.- INTRODUCCION

El Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, en el que se ha realizado el presente trabajo, viene desarrollando desde hace algún tiempo un programa de investigación acerca de derivados espiránicos heterocíclicos, destinado a seleccionar estructuras farmacológicamente activas, particularmente en el campo de los medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivantes, sin descartar otros grupos farmacológicos en los que puedan ser incluidas las nuevas estructuras que se van obteniendo.

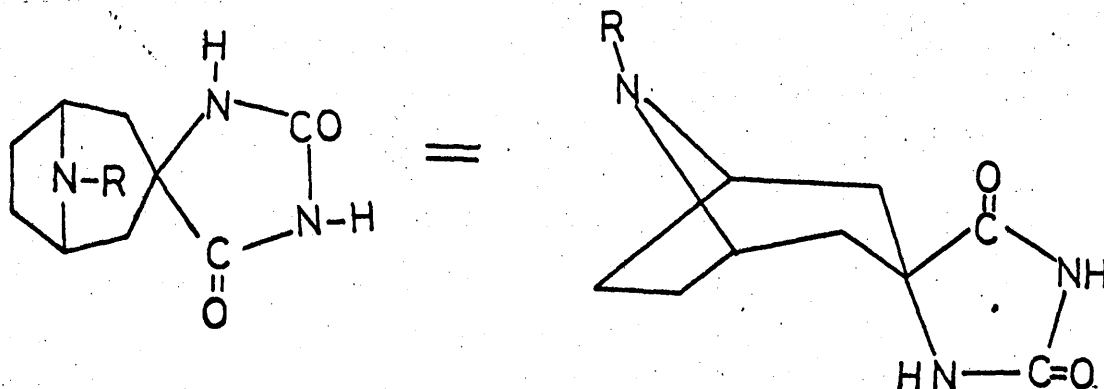
Paralelamente al interés que los compuestos en estudio presenten en el aspecto farmacológico, no es menor el que se refiere a algunas particularidades de tipo estructural, particularmente en lo relativo a la disposición espacial, la cual, es la razón o causa de la modificación de determinadas propiedades físicas, en comparación con las que presentan otras estructuras análogas.

Los nuevos compuestos que se describen en el presente trabajo, con el que se aspira a alcanzar el Doctorado de Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Químicas de esta Universidad de Madrid, se refieren a la preparación y estudio de sistemas policíclicos que contienen el anillo de la piperidina.

Es sobradamente conocida la gran significación que en el orden farmacológico corresponde al sistema de la piperidina. Numerosas sustancias naturales de tipo alcaloídico contienen dicho agrupamiento y es todavía mayor el número de compuestos de síntesis, construidos sobre el mismo, que se muestran farmacológicamente activos.

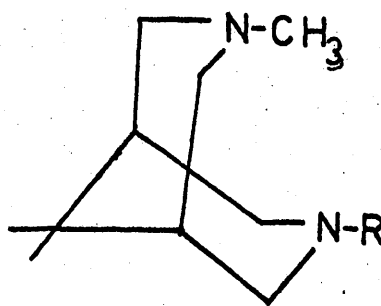
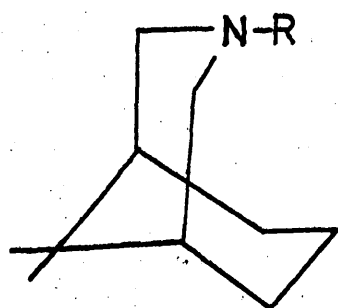
Un tipo de compuestos piperídínicos del máximo interés es el representado por el sistema del tropano en el que un anillo de piperidina está condensado con otro de pirrolidina con un puente nitrogenado común a ambos. El sistema del tropano ha sido previamente seleccionado en este laboratorio como

soporte para la construcción de derivados espiránicos hetero-
cíclicos, habiéndose preparado una serie de nortropano-3-espi-
ro-5'-hidantoinas con diversos sustituyentes sobre el nitro-
geno piperídínico (1).



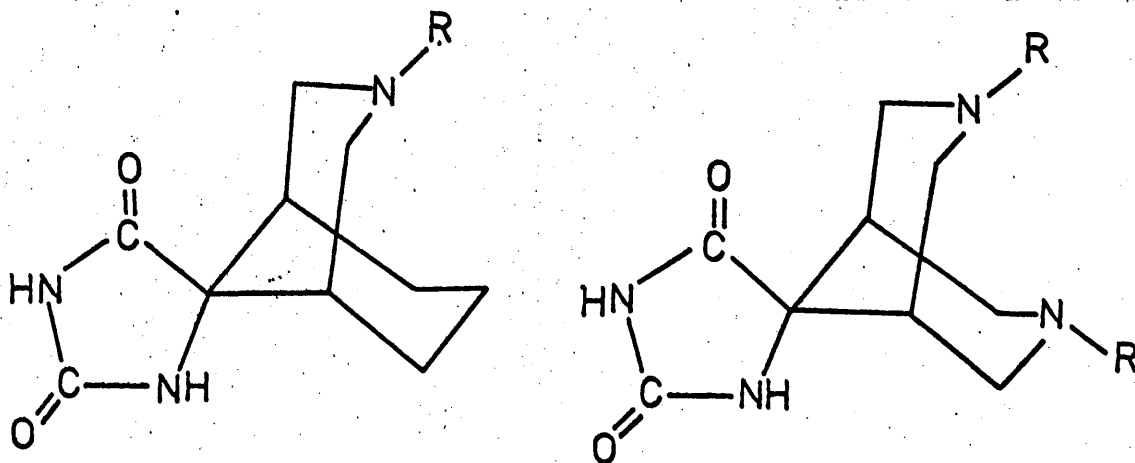
La serie así preparada ha resultado altamente prometedora en
el orden farmacológico, por lo que se considera justificado
el estudio de otras estructuras análogas.

Los compuestos que se estudian en el presente traba-
jo son derivadas de los sistemas de mono- o diaza-biciclo- --
(3,3,1)nonano, espiranados en posición 9

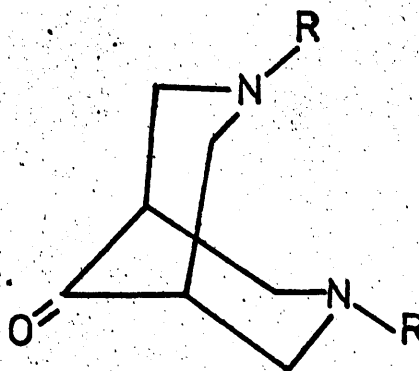
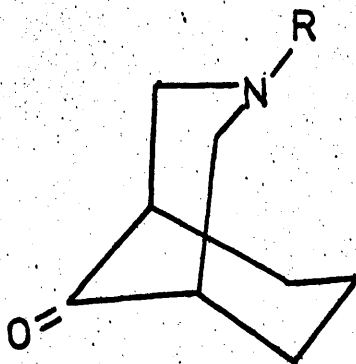


El primero de dichos sistemas es un análogo del sistema del granatano el cual ha sido objeto de estudio en este laboratorio para el desarrollo de la correspondiente espirohiantoina (2).

Como sistemas relacionados para su engarce en el centro espiránico, hemos seleccionado los de hidantoina, oxazolidinadiona, succinimida y glutarimida, entre otros, limitándose el presente trabajo a la consideración de las correspondientes espirohiantoinas:



Para la obtención de los espirocompuestos indicados, se toman como punto de partida los derivados carbonílicos con grupo CO en el futuro centro espiránico. En el presente trabajo también se analizan con algún detalle diversos aspectos de la preparación y propiedades de los intermedios de naturaleza de aminocetonas empleadas en la preparación de los correspondientes espiroderivados:

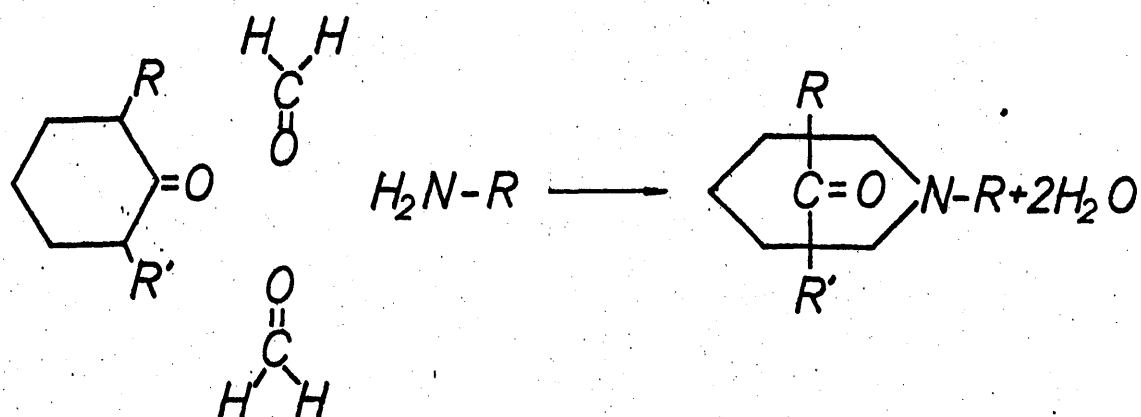


Debe ser recordado que algunos compuestos con el esqueleto del tipo 3-azabicyclo(3,3,1)nonano muestran acción analgésica y anestésica local (3) y que algunos otros que contienen el esqueleto de 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano se han mostrado como espasmolíticos (4,5), analépticos (6) y antiarrítmicos (7,8,9). Por ello cabe esperar que el enlace de dichos sistemas bicíclicos con heterociclos de reconocida significación farmacológica, a través de un centro espiránico, conduzca a compuestos farmacológicamente activos. En la previa consulta a la literatura científica no hemos encontrado referencia alguna al tipo de compuestos que se pretenden preparar, salvo los correspondientes a los derivados tropánicos antes citados preparados en nuestro propio laboratorio.

II.- OBTENCION Y PROPIEDADES DE LAS AMINOCETONAS INTERMEDIAS

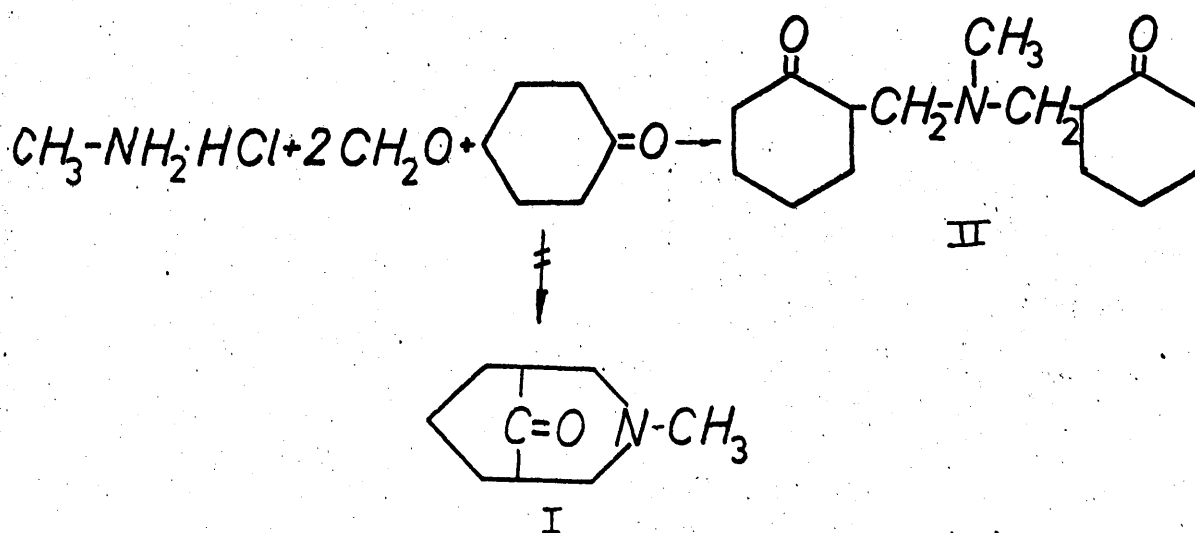
II,1.- 3-Azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona y derivados N-sustituidos

Los métodos seguidos para la obtención de este tipo de compuestos, se basan en la condensación de ciclohexanona o sus derivados α -sustituidos con formaldehído y una amina primaria. A continuación se analizan los diversos casos posibles, todos ellos referibles al siguiente esquema general en el que R y R' pueden ser o bien átomos de hidrógeno o bien agrupamientos activantes de posiciones α , tales como los grupos alcoxi-carbonilo:

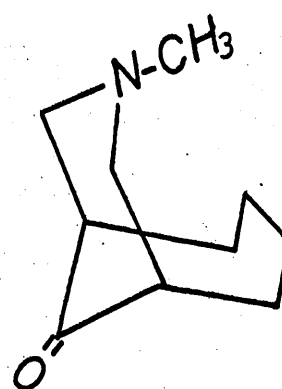
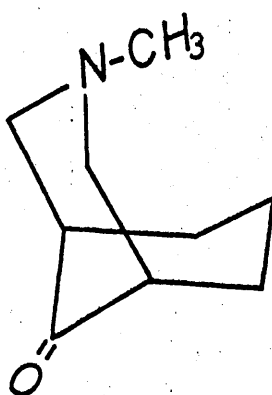
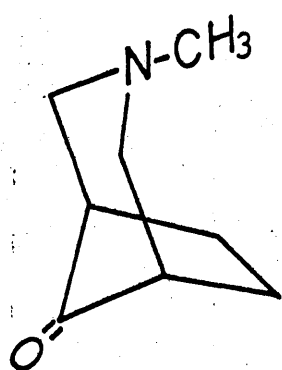


1.- Condensación directa de ciclohexanona

Mannich y Braun (10) tratan por primera vez la ciclohexanona con formaldehído y clorhidrato de metilamina, obteniendo con bajos rendimientos (2,4 %) un producto de naturaleza de N-metil-bis(2-oxo-ciclohexilmetil)amina, en vez de la esperada N-metil-3-aza-biciclo(3,3,1)nonan-9-ona:



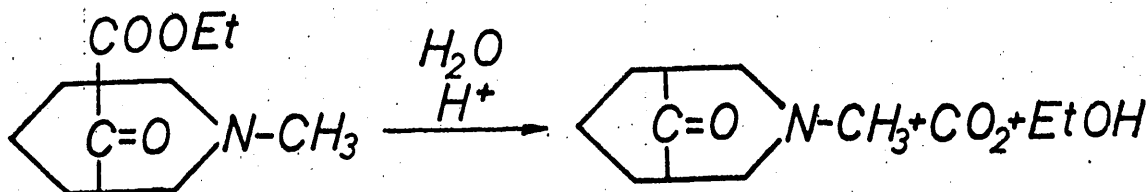
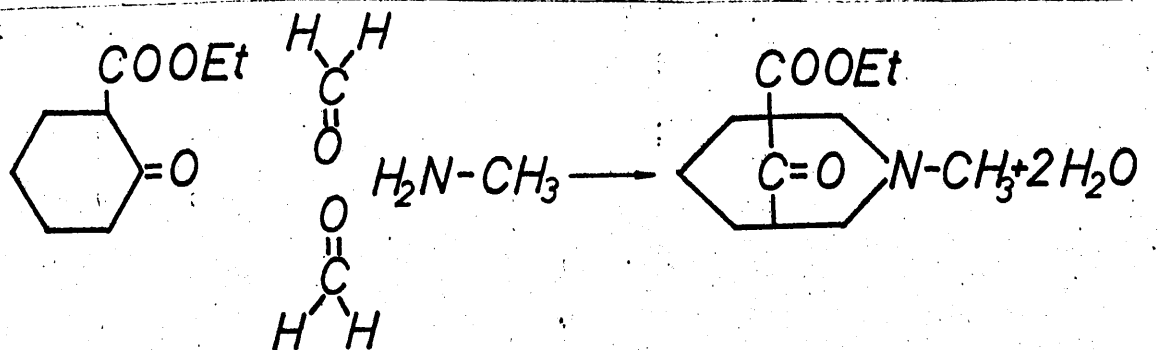
Mannich y Hieronimus, en un trabajo posterior, (11) señalan que la reacción entre la ciclohexanona, el formaldehído y una amina primaria, se desarrolla, en general, con rendimientos poco satisfactorios. En 1957 Weatherbee y col. (12) - revisan la reacción de condensación de ciclohexanona, formaldehído y metilamina, en presencia de ácido clorhídrico y manteniendo unas relaciones molares de 1:2:1:1. Obtienen así el citado compuesto II con un rendimiento del 55 %, pero no logran la aminocetona bicíclica I. En un trabajo posterior, House y col. (13), forzando la proporción de formaldehído obtienen aminocetonas bicíclicas a partir de una cicloalcanona, formaldehído y clorhidrato de metilamina, en proporciones molares de 1:3:1, operando en medio acético. De esta forma, a partir de ciclopentanona, ciclohexanona y cicloheptanona, obtienen las siguientes aminocetonas bicíclicas, con rendimientos bajos (del orden del 6 al 7 %). Algunas modificaciones introducidas en el proceso de purificación (14) permiten elevar el rendimiento alcanzado, aunque este sigue siendo todavía bajo (un 12-13 %).



2.- Condensación de ciclohexanona α -sustituida

Del material de experimentación acumulado, se deduce que en este tipo de condensaciones, la presencia de agrupamientos activantes de la posición α , favorece la reacción de condensación que se considera. Como con frecuencia el único fin que se persigue en dichos agrupamientos es beneficiarse solamente del efecto indicado, se recurre a la introducción de grupos que, una vez cumplida su misión sean fácilmente separables. En este sentido los agrupamientos alcoxicarbonilo son de un especial interés ya que su separación final se logra con relativa facilidad por hidrólisis y descarboxilación.

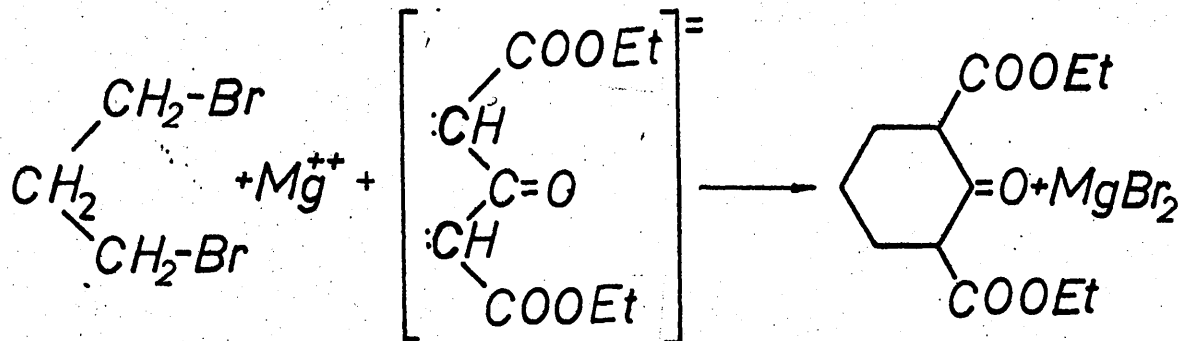
Sobre esta idea, Shimizu y col.(15) estudian la reacción de condensación del 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo con formaldehído y metilamina, en la que se origina el 9-oxo-3-metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-1-carboxilato de etilo, en cuya hidrólisis y posterior descarboxilación se origina la 9-metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona:



El 2-oxociclohexano carboxilato de etilo se origina previamente por condensación de ciclohexanona con oxalato de dietilo en presencia de etóxido de sodio (16) seguido de descarbonilación del intermedio originado, por la acción de limaduras de hierro. Se alcanza un rendimiento del 60 % sobre ciclohexanona.

3.- Condensación de ciclohexanona α, α' -disustituida

Este tipo de condensación fué realizado por vez primera por Anet y col. (17) a partir del 2-oxo-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de etilo, en reacción con formaldehído y metilamina. Se origina así el 8-oxo-3-metil-3-azabícciclo- -- (3,2,1)octano-1,3-dicarboxilato de etilo. El método ha sido aplicado a derivados análogos de ciclohexanona en reacción con formaldehído y metilamina, operando en proporciones molares de 1:2:1, bien sea a temperatura ordinaria o en caliente. De esta manera se alcanzan rendimientos del 60-80 % en la fase de condensación (18,19,20,21). El 2-oxo-ciclohexano-1,3-dicarboxilato de etilo (o metilo), se prepara según Blicke y col. (22) y Guha y col. (23), por reacción del acetondicarboxilato de etilo con una solución metanólica de metóxido o etóxido de magnesio, preparado a su vez según las indicaciones de Lund y Bjerrum (24). El derivado metálico resultante se condensa finalmente con 1,3-dibromopropano:

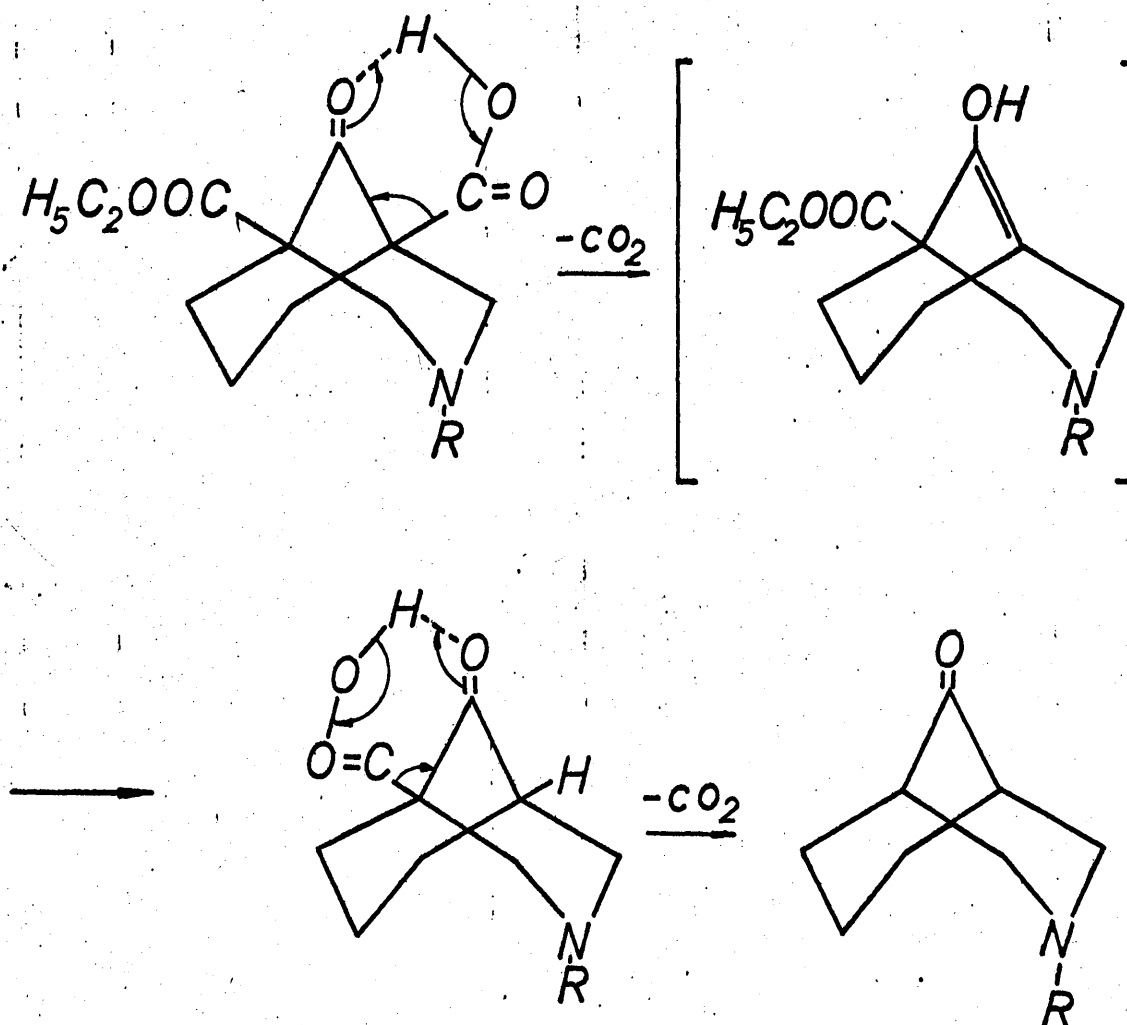


Los métodos de Blicke y Guha son similares, diferenciándose fundamentalmente en el hecho de que en el seguido por por Blicke y col. (22) la condensación del bromuro de trimetileno con el derivado magnésico del acetondicarboxilato de etilo se realiza a presión. El rendimiento alcanzado en ester - ciclohexanonadicarboxilato de etilo es de un 25 % referido al ester acetondicarboxílico.

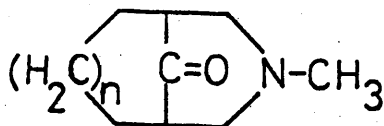
La fase final de hidrólisis y descarboxilación puede efectuarse en un solo paso por calentamiento con HCl del 25%, durante 15-25 horas. Los rendimientos alcanzados en esta fase son del 60-65 % (19,20,25). O bien se efectúa en primer lugar la hidrólisis en medio clorhídrico y a continuación el clorhidrato del aminoácido dicarboxílico se somete a la acción del ácido sulfúrico diluido (50 %) en caliente (21).

Como se puede deducir de las condiciones indicadas, la hidrólisis y descarboxilación de este tipo de β -cetoeste-

res, requiere condiciones energéticas, ya que los β -cetoesteres con grupo carboxilo unido al átomo de carbono cabeza de puente en un sistema bicíclico como el indicado, son muy estables (26,27,28,29). Para la interpretación de estos hechos se han propuesto varios mecanismos y así Westheimer y Jones (30) sugieren un mecanismo concertado con participación de un enol intermedio, de acuerdo con el siguiente esquema:

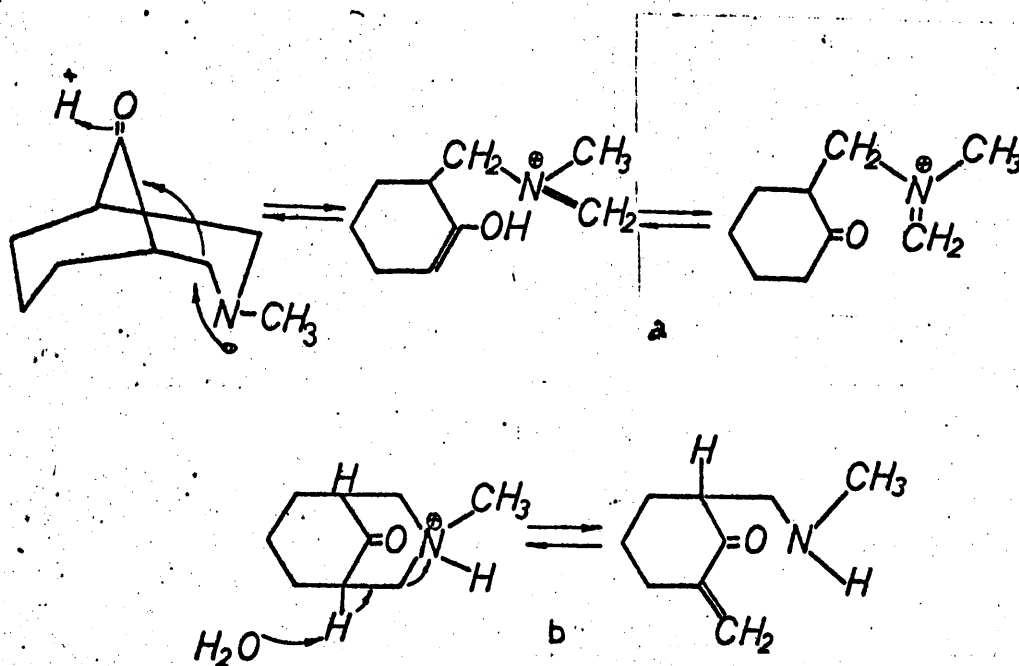


Sin embargo, desde el punto de vista estérico, este mecanismo es poco probable, debido a que la estructura intermedia condiciona grandes tensiones en la molécula y está en contradicción con el aceptado principio de Bredt (31). - House y col. (25) reinvestigan el mecanismo de descarboxilación de los ácidos del tipo que se consideran, y en un esfuerzo para determinar la relativa facilidad de formación de enoles del tipo indicado, hacen reaccionar azabicciclocetonas del tipo:

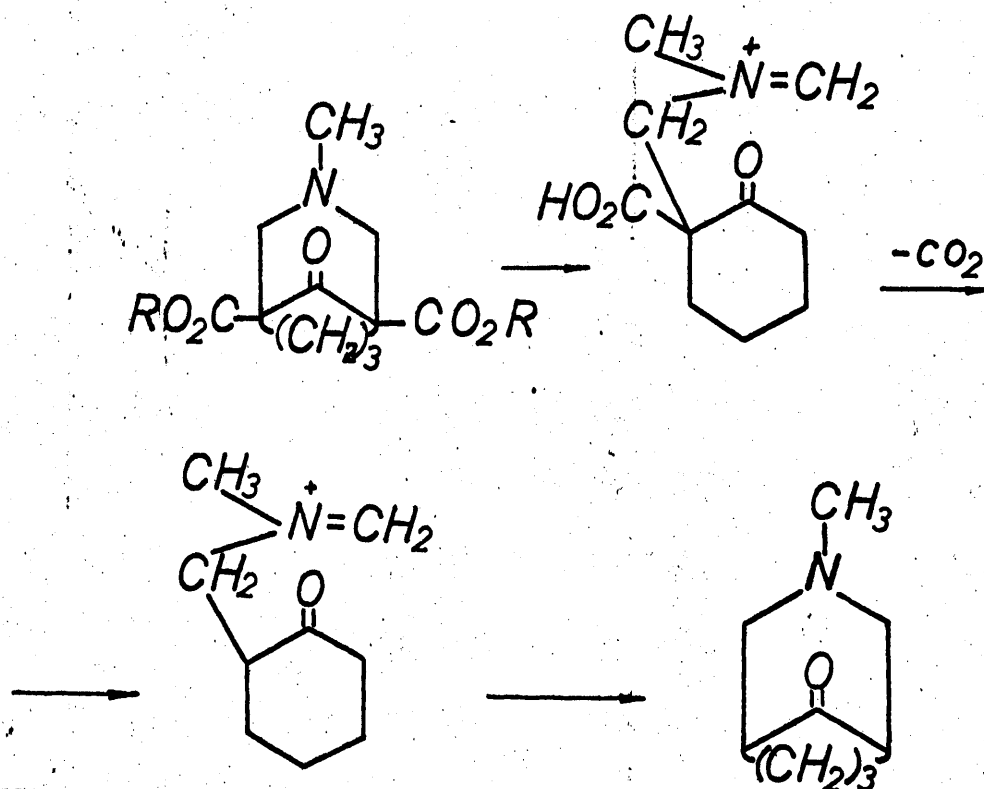


con cloruro de deuterio al 20 % en óxido de deuterio. Los resultados alcanzados en estos experimentos de intercambio hidrógeno-deuterio, excluyen la posibilidad de incorporación del último elemento a través de un enol bicíclico y por ello los autores sugieren que dicha incorporación ha de hacerse a través de un intermedio monocíclico, el cual posteriormente se recicla a la aminocetona bicíclica. De los varios intermedios monocíclicos que se puedan considerar implicados en un proceso como el indicado, los autores consideran que solamente los dos indicados en el siguiente esquema (a y b), merecen consideración. De dichos intermedios la estructura a

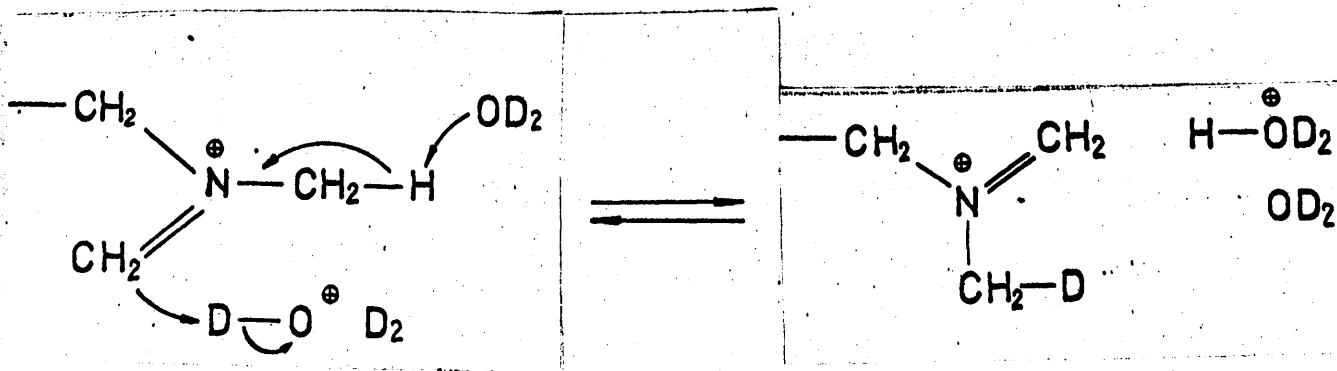
es mas aceptable que la b, pues representa el intermedio en la reacción intramolecular de Mannich (32, 33, 34) que se sigue en la formación de las azabiciclóetonas. En el siguiente esquema se expresa la formación de los intermedios a y b a partir de las formas protonadas de las azabiciclóetonas:



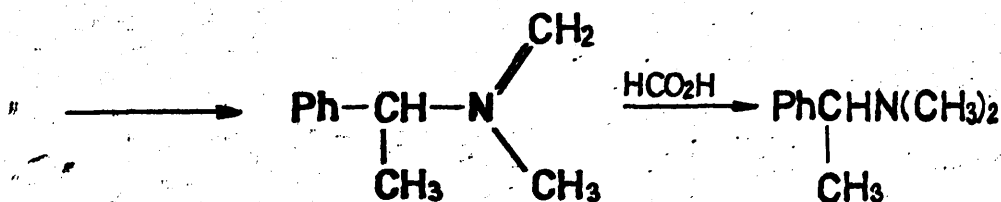
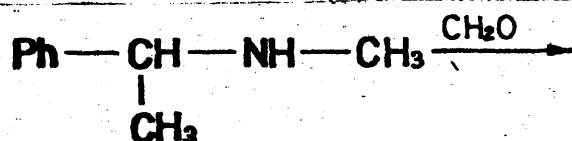
Sobre esta base, la descarboxilación de los ácidos derivados de las azabiciclóetonas del tipo indicado se realiza de acuerdo con el siguiente esquema simplificado, en el que se ha omitido la representación de las estructuras concertadas:



Si se admite como intermedio de reacción el ya mencionado (25), habría que admitir la posibilidad de la incorporación de deuterio a través del siguiente equilibrio:

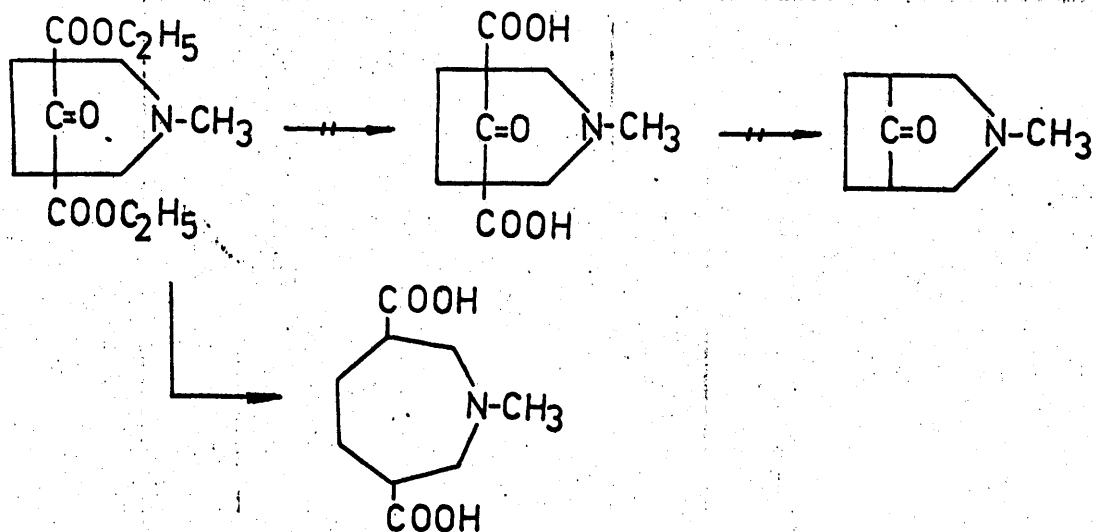


Este hecho no se ha observado, pero no por ello se ha de excluir la hipótesis citada anteriormente puesto que Cope y col (35) demuestran que en el proceso de metilación de Eichsweiler y Clarke de la α -fenetilamina ópticamente activa se produce un intermedio comparable:

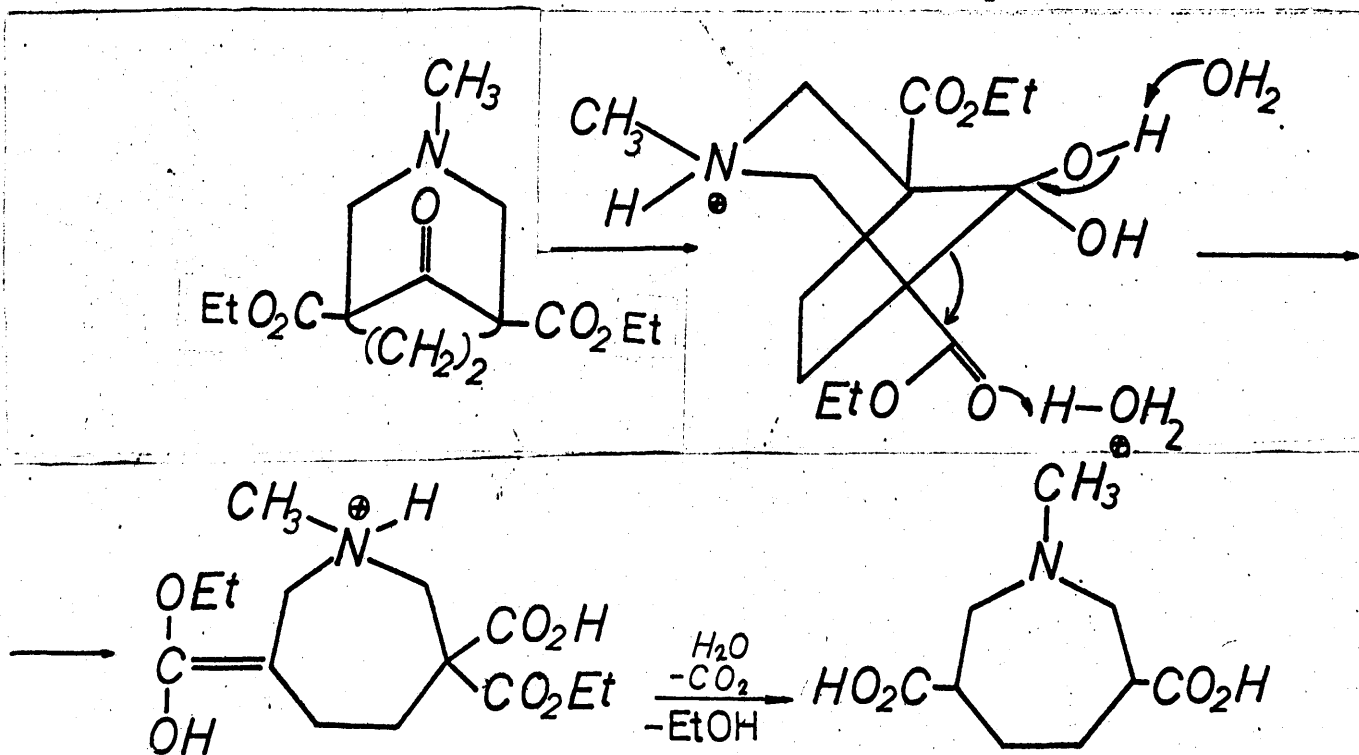


y como el proceso se lleva a cabo sin racemización, ha de suponerse que en medio ácido el citado equilibrio transcurre en todo caso, lentamente.

A la vista de estos hechos resulta sorprendente - que en condiciones análogas (calentamiento con HCl al 20 %) el compuesto de naturaleza de N-metil-3-aza-8-oxo-biciclo-(3,3,1)octano-1,5-dicarboxilato de etilo, origine un aminoácido derivado de un sistema de azabicycloheptano en vez de la aminocetona esperada:



El citado hecho se atribuye a la formación a partir del oxoaminoéster de partida de un compuesto hidratado de amonio muy estable, en el que tienen lugar los desplazamientos electrónicos que se indican en el siguiente esquema, los cuales conducen al derivado de azacicloheptano:

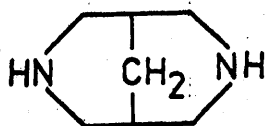


La reinvestigación de los procedimientos de obtención de las aminocetonas intermedias del tipo de 3-azabicyclo (3,3,1) nonan-9-onas N-sustituidas, nos ha conducido a seleccionar las siguientes condiciones experimentales como más adecuadas: calentamiento con fuerte agitación (a unos 50°C, aproximadamente) de una mezcla de ciclohexanona, amina primaria en forma de acetato y paraformaldehído, en metanol absoluto, operando en atmósfera inerte (N₂ ó Ar) durante unas 6 horas. La aminocetona se libera por adición lenta de hidróxido potásico, manteniendo el conjunto por debajo de 20°C; se extrae con cloroformo y se purifica por destilación a vacío, operando por debajo de 0,5 mm de Hg. De esta forma se alcanzan rendimientos del orden de 30 a 35 %, los cuales se pueden considerar suficientemente satisfactorios en este tipo de reacciones.

Las condiciones indicadas son similares a las empleadas por Douglass y col. (36) para la obtención de 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona N,N'-disustituida.

II.2.- 3,7-Diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona y derivados N,N'-disustituidos

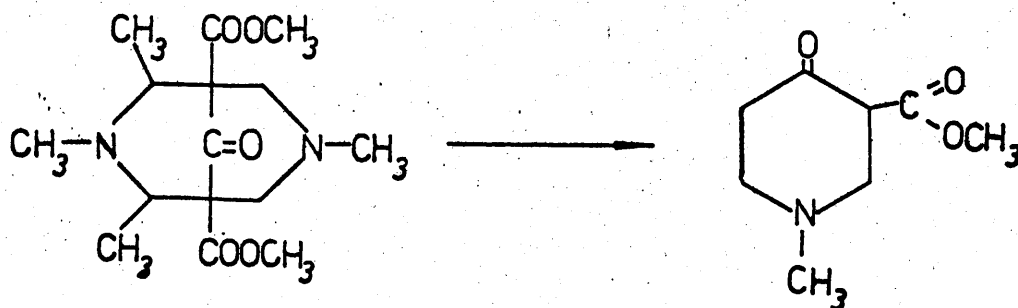
Este tipo de compuestos se obtuvo por vez primera por Mannich y Mohs (37) quienes preparan el 6,8-difenil-9-oxo-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-1,5-dicarboxilato de etilo, por condensación del acetondicarboxilato de etilo con benzaldehído y metilamina seguida de la reacción de la piperidona intermedia con nuevas porciones de formaldehído y metilamina. El compuesto así obtenido es un derivado del sistema de 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano denominado por dichos autores "bispidina",



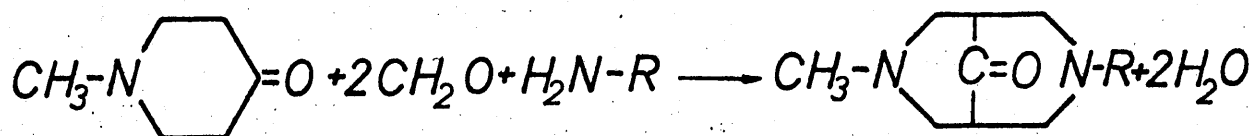
de cuyo derivado carbonílico (9-bispidinona) se han preparado diversos compuestos sobre el esquema indicado por Mannich y Mohs (5,7,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53, 54).

Para los propósitos perseguidos en el presente trabajo, de preparación de derivados de 9-bispidinona solamente sustituidos en los átomos de nitrógeno, no se puede seguir el primitivo método de Mannich (37), a través de derivados con grupos alcóxicarbonilo en posiciones 1 y 5, porque en la fase de hidrólisis y descarboxilación finales, el sistema bicíclico se transforma en un monociclo, como ha demostrado Ugryumov (55) en la calefacción con HCl (12 %) del siguiente

caso:

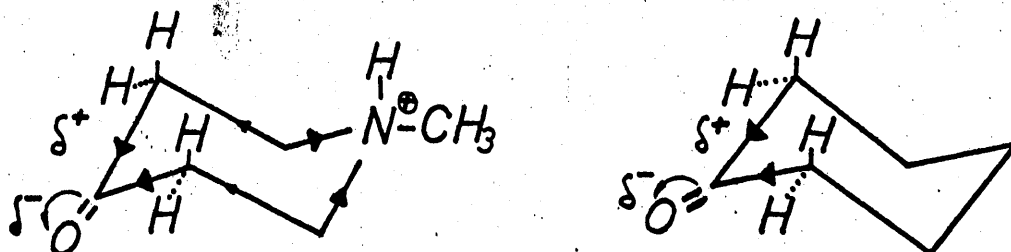


En 1967 Douglass y col. (36) proponen para la obtención de los derivados de 9-bispiperidona N,N'-disustituidas, una reacción de condensación de N-metil-4-piperidona con formaldehído y una amina primaria, operando en medio acético y en atmósfera de nitrógeno:



Los rendimientos alcanzados en esta reacción de condensación se sitúan alrededor del 45 %, que deben ser considerados como muy aceptables, y son algo superiores a los alcanzados en la serie monoaza, en la que empleamos ciclohexanona en vez de N-metilpiperidona. La razón de esta diferencia la consideramos asociada a una mayor reactividad de la posición α, α' , respecto al grupo CO, en la N-metil-4-piperidona, debido a los desplazamientos electrónicos inhe-

rentes a la forma protonada de este último compuesto:



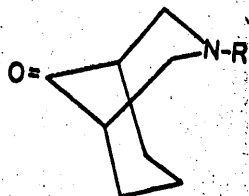
En las Tablas I y II se indican las aminocetonas bicíclicas que hemos preparado para su posterior utilización en la obtención de las correspondientes espirohidantoinas.



Los compuestos de la serie monoaza son productos poco estables y se han empleado como productos crudos en la preparación de las hidantoinas. Todas han sido obtenidas en forma de productos oleosos. En la Tabla I se indican los intervalos de destilación, a baja presión, seleccionados en cada caso. Los compuestos referenciados con los números 1 y 12 han sido previamente descritos (15,21). El último de ambos compuestos ($R=CH_2-CH_2-C_6H_5$) se ha utilizado en forma de producto bruto, sin destilar.

De los compuestos pertenecientes a la serie diaza, los referenciados en la Tabla II con los números 15, 16, 18 y 22, han sido previamente descritos (36). El fenetil derivado (nº 26) no se destiló por obtenerse en forma de un derivado sólido, cristalino.

T A B L A I

3-Azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N-sustituida

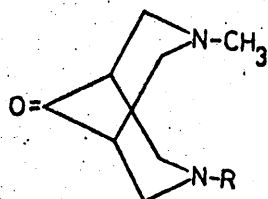




<u>Compuesto</u>	<u>R</u>	<u>Intervalo de destilación, °C</u>	<u>Rendimiento</u>
1 (V)	-CH ₃	60-70/0,3 mm	34 %
2, (VI)	-CH ₂ -CH ₃	62-67/0,4 mm	34 "
3, (VII)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	72-75/0,4 mm	30 "
4 (VIII)	-CH(CH ₃)CH ₃	75-80/0,4 mm	31 "
5 (IX)	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	75-80/0,3 mm	29 "
6 (X)	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	95-100/0,3 mm	30 "
7 (XI)	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	87-92/0,3 mm	30 "
8 (XII)	-C(CH ₃) ₃	105-110/0,3 mm	28 "
9 (XIII)		120-123/0,6 mm	30 "
10 (XIV)		125-127/0,7 mm	29 "
11 (XV)	-CH ₂ -C ₆ H ₅	115-120/0,6 mm	32 "
12 (XVI)	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	No destilado	
13 (XVII)	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	88-95/0,3 mm	32 "
14 (XVIII)	-CH ₂ -CH ₂ OH	115-120/0,3 mm	33 "

Los números romanos indicados entre paréntesis corresponden a la ordenación seguida en la parte experimental.

T. A. B L A II

3,7-Diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N,N'-disustituida



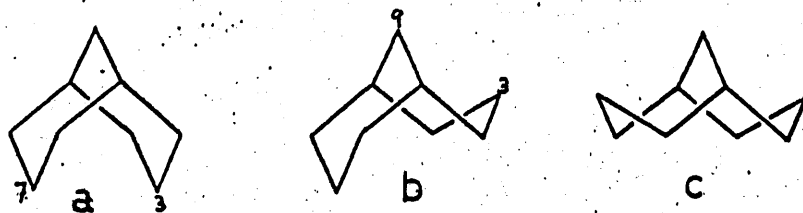
Compuesto	R	Intervalo de destilación, °C	P.f. °C	Rt°
15 (XIX)	-CH ₃	90-95/0,5 mm	-	47 %
16 (XX)	-CH ₂ -CH ₃	100-103/0,7 mm	-	48 "
17 (XXI)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	82-85/0,5 mm	-	48 "
18 (XXII)	-CH(CH ₃)CH ₃	100-104/0,5 mm	-	50 "
19 (XXIII)	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	91-94/0,3 mm	-	47 "
20 (XXIV)	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	88-92/0,3 mm	-	48 "
21 (XXV)	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	98-100/0,5 mm	-	46 "
22 (XXVI)	-C(CH ₃) ₃	98-101/0,5 mm	-	43 "
23 (XXVII)		128-130/0,8 mm	-	45 "
24 (XXVIII)		127-129/0,6 mm	-	42 "
25 (XXIX)	-CH ₂ -C ₆ H ₅	143-146/0,4 mm	56°-57,5°	40 "
26 (XXX)	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	--	76°-78°	41 "
27 (XXXI)	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	110-113/0,4 mm	-	45 "
28 (XXXII)	-CH ₂ -CH ₂ OH	110-115/0,3 mm	-	50 "

Los numeros romanos indicados entre parentesis corresponden a la ordenación seguida en la parte experimental.

II. 3.-Propiedades y ordenación espacial de las aminocetonas intermedias.

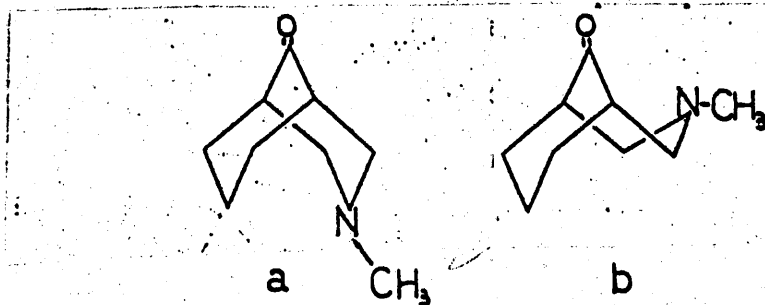
Todas las aminocetonas de la serie monoaza, son - compuestos de carácter básico, solubles en alcohol y poco solubles en agua y con valores de momentos dipolares relativamente altos; sus intervalos de destilación y puntos de fusión (en algún caso), han sido indicados en las Tablas I y II. La reactividad del grupo carbonilo es normal en los compuestos no sustituidos en posiciones 1,5 formándose normalmente la semicarbazona, tiosemicarbazona, etc. (15). Por el contrario, cuando existen sustituyentes en dichas posiciones, no se logra la formación de oxima o semicarbazona (20), atribuyéndose este comportamiento al efecto estérico ejercido por dichos sustituyentes (38,39,56,57).

En relación a la ordenación espacial de estos sistemas, vienen en consideración las siguientes posibilidades, de acuerdo con la conformación adoptada por los sistemas cíclicos condensados:



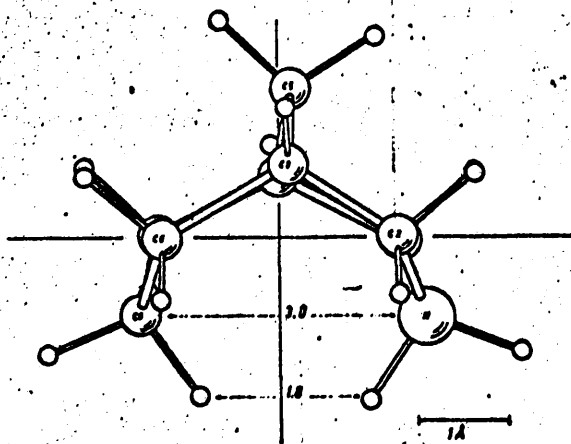
En un principio, para el sistema de bíciclo(3,3,1)nonano se admitió como mas probable una disposición silla-bote (b) (58), fundamentándose, entre otros hechos, en la medida de las distancias interatómicas realizadas por Angyal y Mills (59) según las cuales, la distancia entre los átomos de hidrógeno de los carbonos 3 y 9 es para la estructura b de 1,83 Å y la correspondiente a dichos átomos de hidrógeno de las posiciones 3 y 7, en la disposición silla-silla (a) es de 1,2 Å.

Sin embargo, la consideración de diversos hechos experimentales apoyan la disposición silla-silla para el tipo de sistemas que estamos considerando. Entre dichos hechos se pueden citar: Para una disposición "silla-silla" como la a, el valor del momento dipolar (13) de la aminocetona N-metil 3-azabíciclo(3,3,1)nonan-9-ona, de 2,89 D ($\pm 0,3D$), a 25°, está próximo el valor teórico de 2,7 D (60) y difiere considerablemente del valor 3,8 D esperado para una disposición silla-bote como la b:



También los datos deducidos por espectroscopía IR y RMN (13,61), que más adelante se analizan con detalle, confirman para el sistema 3-azabicyclo(3,3,1)nonano, la disposición "silla-silla" con un ligero aplanamiento ("flattened", de la literatura anglosajona) requerido para alcanzar la necesaria estabilidad del sistema, al disminuir los efectos estéricos, sobre todo, entre los átomos de las posiciones 3 y 7. Dicha disposición es válida tanto para el sistema sin protonar como para el protonado en el átomo de nitrógeno.

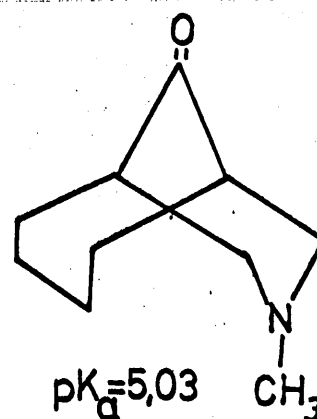
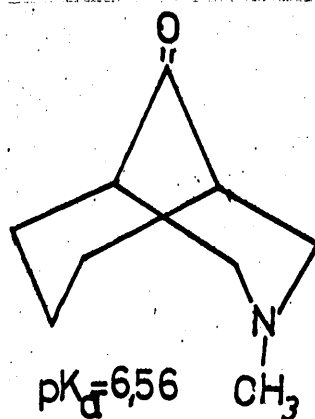
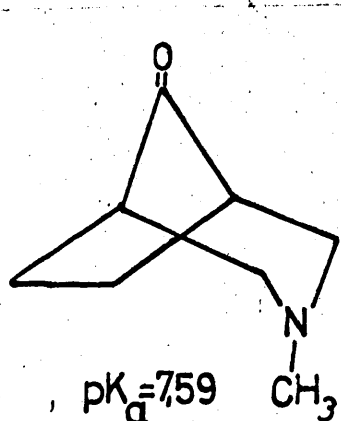
Estas conclusiones han sido confirmadas por el análisis con rayos X realizado por Dobler y Dunitz (62) sobre el bromhidrato del 3-azabicyclo(3,3,1)nonano, compuesto para el que viene en consideración el siguiente esquema:



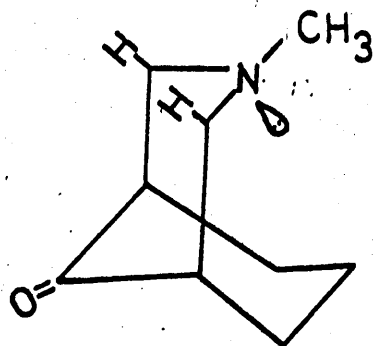
El valor medio, de los ángulos de valencia en las secuencias C-C-C, C-N-H o C-C-H, es de 114° , con lo que la distancia entre el átomo de carbono de la posición 7 y el átomo de nitrógeno situado en posición 3, ha aumentado de

2'5 Å (valor teórico) a 3 Å, existiendo una distancia de 1,8 Å entre los átomos de hidrógeno de ambas posiciones.

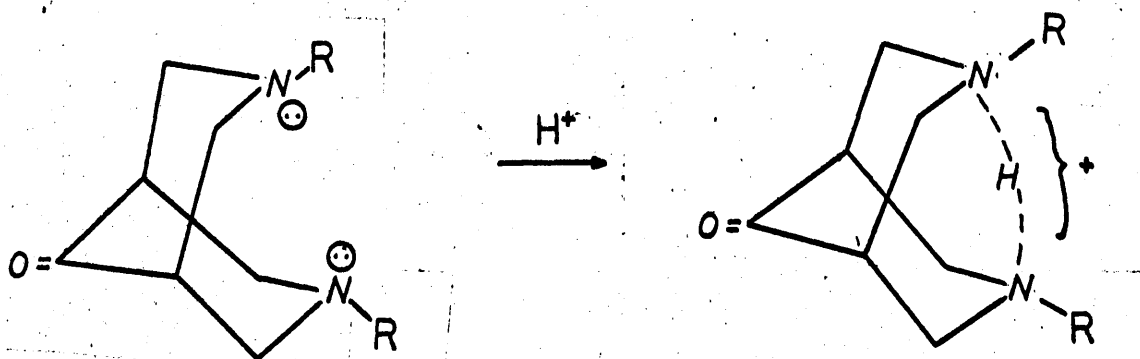
Por otro lado, los valores del pK_a determinados en "metilcelosolve" para las tres siguientes aminocetonas (13):



indican que la basicidad es menor cuanto mayor es la cadena polimetilénica. Este hecho indica que el átomo de nitrógeno ha de ser protonado por la parte inferior, presentándose por ello un mayor impedimento para el acceso del protón, cuando mayor sea el tamaño del otro ciclo. Por otro lado, también se puede deducir que en los sistemas indicados, no protonados, el radical metilo está situado en posición ecuatorial, quedando dispuesto el par de electrones no compartido, localizado sobre el nitrógeno, en la posición axial.



Por lo que respecta a las diaminocetonas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, también las medidas de los momentos dipolares (36) y las deducidas por espectroscopia RMN (46,50,53,54,63,64,65) conducen a conclusiones similares a las indicadas para el sistema de monoaza, y en los sistemas N,N'-disustituídos los radicales unidos a los átomos de nitrógeno se disponen en posición ecuatorial. Tal disposición explica el hecho de que este tipo de compuestos se comporten en general como monobases (38,39,46,47), debido a que la captación de un protón por parte de este tipo de diaminas permite la formación de una estructura pseudo-adamantánica (36) que estabiliza a la base monoprotónada:

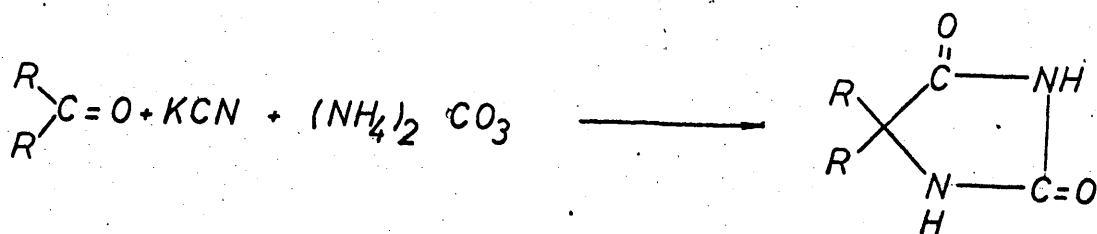


No obstante, se conoce también la doble protonación, de este tipo de compuestos (36,39).

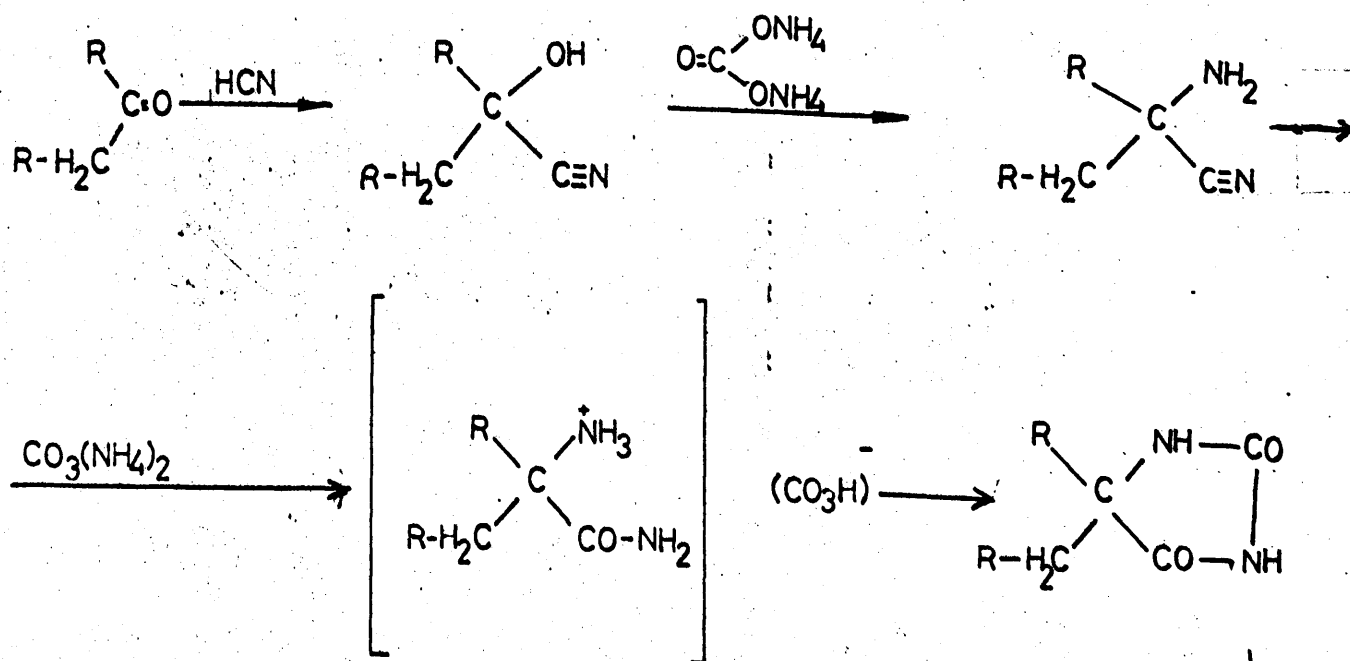
En el capítulo IV, dedicado a la espectroscopia, se insiste sobre este aspecto del problema.

III.- ESPIROHIDANTOINAS. OBTENCION, PROPIEDADES Y ESTRUCTURA

Las espirohidantoinas derivadas de los sistemas de 3-azabicyclo(3,3,1)nonano y 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano, - con centro espiranico en la posición 9, que se describen por primera vez en el presente trabajo, han sido obtenidas por el método de Bucherer-Bergs (66,67), por calentamiento de las aminocetonas antes consideradas, con cianuro potásico y carbonato amónico, en medio hidroalcohólico (25 %), a 70-75°C, en vasija cerrada.

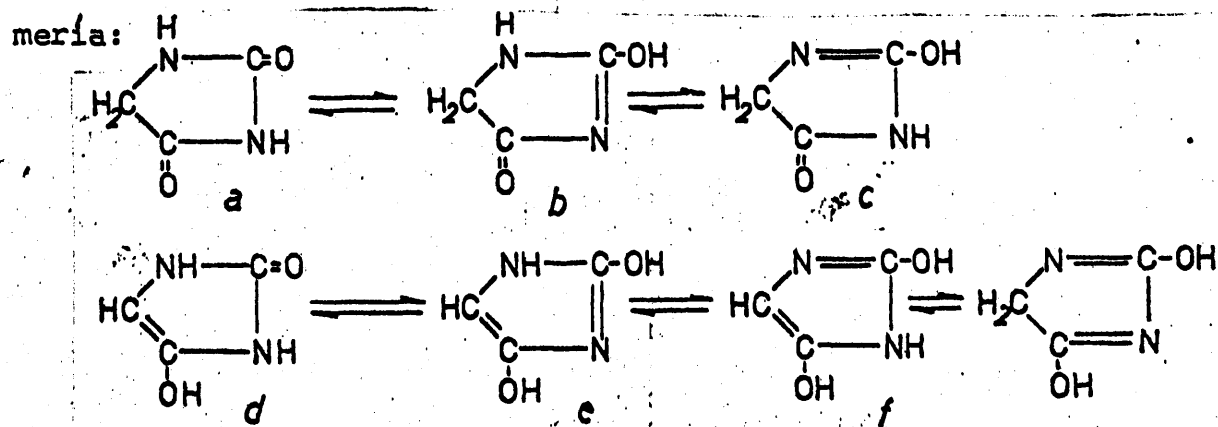


El hecho de que Bucherer y col. (68,69,70) comprobaran que la cianhidrina de la ciclohexanona reaccionaba con carbonato amónico, a 60-70°C, para formar ciclohexanoespirohidantoina, y de que Bucherer y Steiner (71) encontraran que los α -aminocarbonitrilos tratados con carbonato amónico conducen a hidantoinas con buen rendimiento, ha dado base a Slotta, Behnisch y Szyska (72) para sugerir la siguiente secuencia de reacciones en la formación de hidantoinas a partir de compuestos carbonílicos, en el que la primera reacción corresponde a la formación de la cianhidrina.



Todas las hidantoinas descritas en el presente trabajo son compuestos cristalinos, de alto punto de fusión (con descomposición) y carácter anfótero. Las de la serie diaza - presentan fuerte reacción básica, menos acusada en la serie - monoaza. La basicidad es debida al predominio del grupo amino terciario sobre el anillo hidantoínico, responsable del carácter ácido.

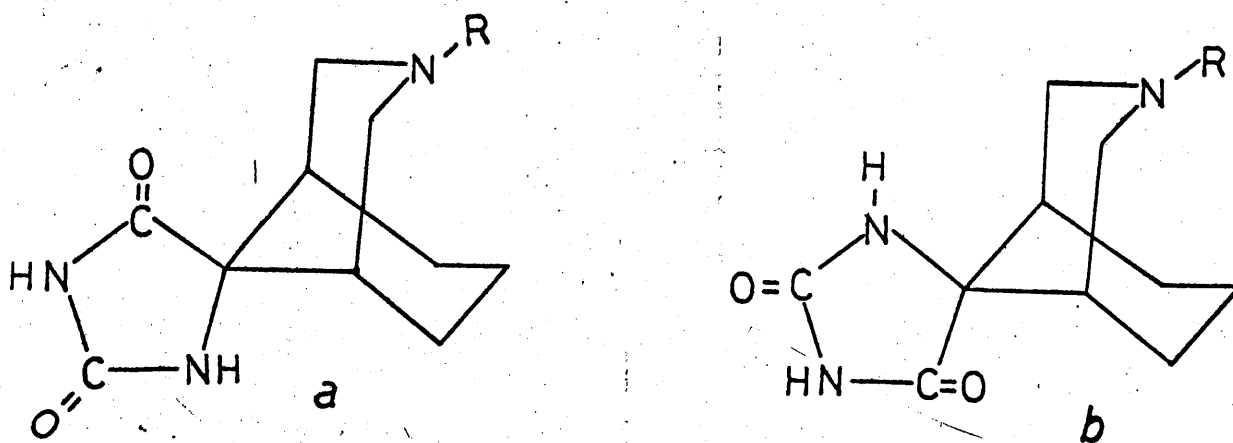
La acidez del anillo hidantoínico, en general débil, comparable a la del fenol, (73, 74), se puede atribuir, en principio, a las formas enólicas resultantes de la siguiente tautomería:



No obstante, el hecho de que por una parte la hidantoina misma y su 5,5,-dimetil derivado tengan, aproximadamente, las mismas constantes de ionización (75), al igual que la 5,5,-difenilhidantoina (76), demuestra que los átomos de hidrógeno ácidos proceden de los grupos imídicos y no del grupo metilénico. En consecuencia, deberá concederse escasa significación a las formas tautómeras d), e) y f) mas arriba indicadas.

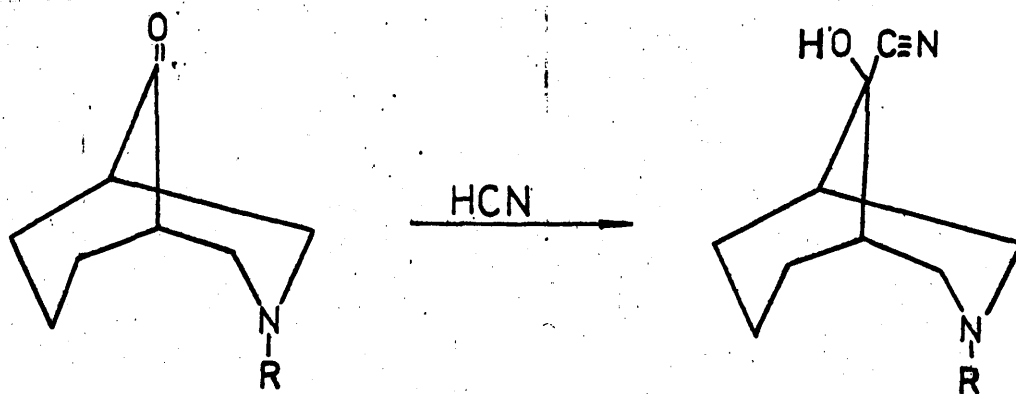
Por otra parte, de los trabajos de Pickett y Mc Lean (77) se deduce que la hidantoina y la 5-bencil-hidantoina son débilmente ácidas, mientras que la 3-metil-5-bencil-hidantoina no presenta carácter ácido, de lo que se deduce que el átomo de hidrógeno del grupo imídico de la posición 3 del anillo - hidantoinico es el responsable del carácter ácido débil que presentan estos compuestos.

Por lo que respecta a la ordenación espacial de los espirocompuestos, para las hidantoinas de la serie monoaza - vienen en consideración las dos siguientes posibilidades:

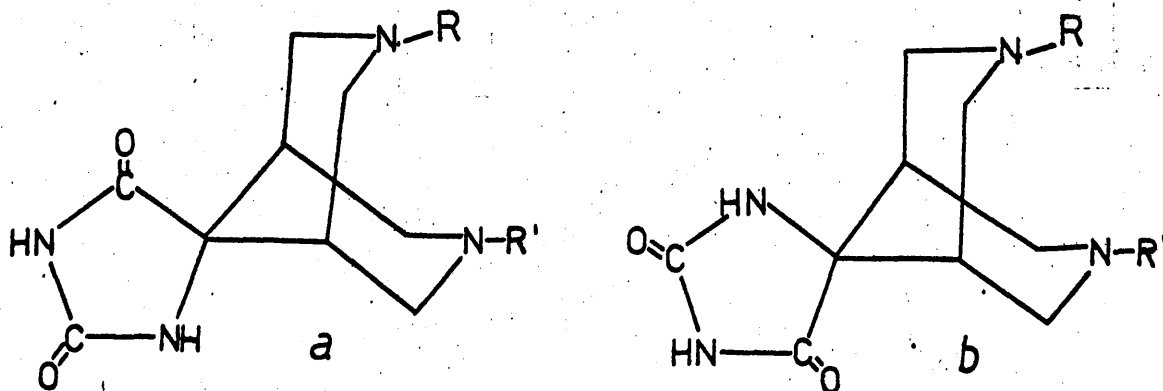


De los datos de RMN, que se analizan más adelante, por aplicación de la síntesis de Bucherer se obtiene exclusivamente el isómero a, el cual contiene el átomo N_1 del sistema de la hidantoina en posición ecuatorial respecto al ciclo piperidínico. Este resultado indica que la reacción entre el ión cianuro y la aminocetona, que se admite que es la primera

fase de la reacción de formación de hidantoina, se verifica por ataque sobre la parte de la molécula que incluye al átomo de nitrógeno de la aminocetona, hecho que podría ser atribuido a un posible efecto espacial, dado el mayor volumen del átomo central del grupo OH en comparación con el del CN, o bien debido a la formación previa de un hidrocianuro, que situaría a los componentes del cianuro de hidrógeno (protón y ^-CN) sobre el anillo de piperidona, el cual evoluciona posteriormente a la cianhidrina.



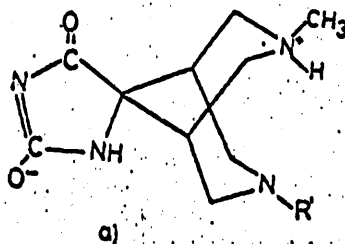
En el caso de las hidantoinas de la serie 3,7-diaza-N,N'-disustituidas, se obtiene una mezcla de los dos siguientes isómeros:




en la que predomina la forma a cuanto menor sea R y mayor R'. En los compuestos preparados en el presente trabajo en los que R es CH₃, la composición de la mezcla obtenida en la reacción de Bucherer, deducida de los espectros de RMN, se refleja en la siguiente Tabla

T A B L A III

Proporción de isómeros a y b en las espirohidantoinas derivadas del sistema 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-N,N'-disustituídas

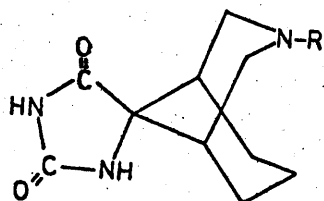


R —	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉		-CH ₂ -CH ₂ -OH	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
% de a	56	50	56	47	0	64	78

En las tablas IV y V se indican los derivados de naturaleza de espirohidantoinas obtenidos en el presente trabajo.

T A B L A IV

3-Azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N-sustituida

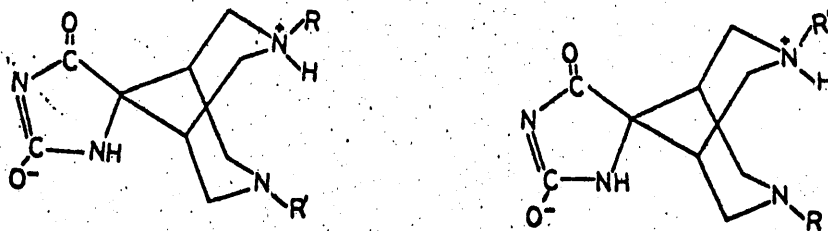



Compuesto	R	P.f. °C	Rendimiento
29 (XXXV)	-CH ₃	267-9	58 %
30 (XXXVI)	-CH ₂ -CH ₃	256-8	54 "
31 (XXXVII)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	248-50	47 "
32 (XXXVIII)	-CH(CH ₃)CH ₃	254-56	42 "
33 (XXXIX)	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	207-9	53 "
34 (XL)	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	262-4	42 "
35 (XLI)	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	232-4	33 "
36 (XLII)	-C(CH ₃) ₃	274-77	25 "
37 (XLIII)		252-4	20 "
38 (XLIV)		255-7	24 "
39 (XLV)	-CH ₂ -C ₆ H ₅	199-201	29 "
40 (XLVI)	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	187-9	30 "
41 (XLVII)	-CH ₂ -CH ₂ -OH	206-8	30 "

Los números romanos indicados entre paréntesis corresponden a la ordenación seguida en la parte experimental.

T A B L A V

7-Diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N, N'-disustituida



<u>Compuesto</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimiento</u>
42 (XLVIII)	-CH ₃	-CH ₃	246-8	53 %
43 (XLIX)	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	272-5	51 "
44 (L)	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	260-2	52 "
45 (LI)	-CH ₃	-CH(CH ₃)CH ₃	261-3	49 "
46 (LII)	-CH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	257-9	47 "
47 (LIII)	-CH ₃	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	198-201	46 "
48 (LIV)	-CH ₃		257-8	36 "
49 (LV)	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	201-6	38 "
50 (LVI)	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	208-10	41 "
51 (LVII)	-CH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	236-40	40 "
52 (LVIII)	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -OH	241-44	51 "

Los números romanos indicados entre paréntesis corresponden a la ordenación seguida en la parte experimental.

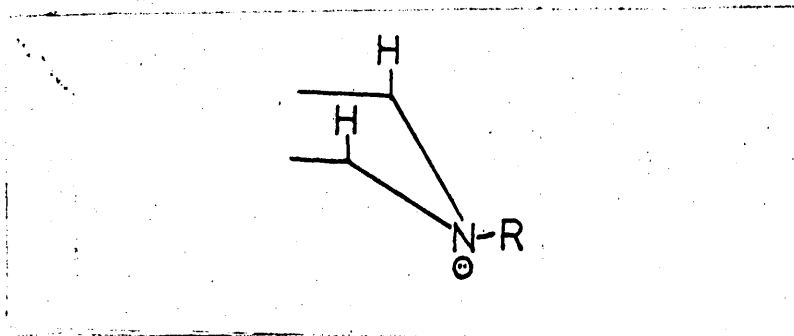
IV.- ESPECTROSCOPIA

IV.1.- Espectros infrarrojos

IV.1.1.- Aminocetonas tipo 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N-sustituidas.

En los espectros IR de estos compuestos, aparecen - las siguientes bandas características: En la región de 2800-2600 cm^{-1} se observa una banda, aproximadamente a 2770 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del enlace C-H cuyo átomo de carbono está unido al átomo de nitrógeno terciario (15). También se observan en esta región tres bandas, debidas, según Bohlman y otros autores (13, 78, 79) a las vibraciones de

tensión de los átomos de hidrógeno de las citadas posiciones situados en posición axial y que resultan coplanares y en trans con relación al par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno:



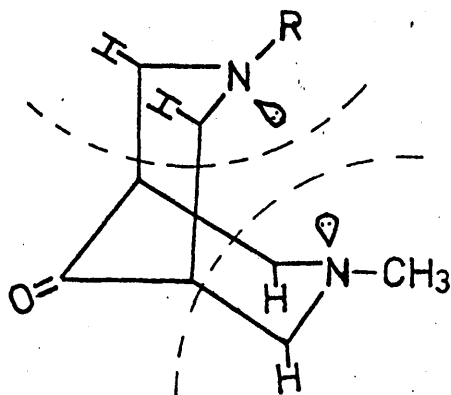
Esta afirmación está de acuerdo con la conclusión anteriormente indicada relativa a la disposición ecuatorial del sustituyente R, deducida en la consideración de la mayor o menor facilidad de salificación (pág. 27).

En la región de 1700 cm^{-1} , correspondiente a las vibraciones de tensión de los grupos carbonílicos, se observa la presencia de una o dos bandas, de las que la más intensa es comparable en su localización (1725 cm^{-1}) según Foote (80) a la correspondiente a cetonas carbocíclicas. Este hecho de la aparición de una o dos bandas en esta región, ha sido observado en otras cetonas carbocíclicas (80) y puede ser debido a un efecto de resonancia de Fermi (13, 81, 82) como consecuencia de la interacción entre la frecuencia correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonílico con la vibración de tensión de un enlace adyacente (C-C ó C-H) (25, 83, 84).

IV, 1, 2.-Aminocetonas tipo 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-onas N,N'-disustituidas.

En los espectros IR de este tipo de aminocetonas, se observan, análogamente a lo que ocurre en el caso de las monoaza, una banda en la zona de 2770 cm^{-1} debida a la tensión del enlace C-H (85) así como las citadas bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los átomos de hidrógeno axiales de las posiciones adyacentes al átomo de nitrógeno y en posición trans con relación al orbital que alberga al par de electrones no compartido que existe sobre dicho átomo de nitrógeno.

Es de destacar, no obstante, el hecho de que en las aminocetonas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, se observa aumento y disminución en la intensidad de unas y otras bandas, en la citada zona de $2800\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$, lo que se puede atribuir a la existencia de dos sistemas de dos hidrógenos axiales, coplanares y en disposición trans - respecto a los pares de electrones no compartidos de los átomos de nitrógeno dando lugar a la interacción entre ambos sistemas, al aumento de intensidad de alguna de las citadas bandas y, en consecuencia, a la disminución de las otras.



En los espectros IR de los derivados de ambas series de aminocetonas, se observan, además de las frecuencias características citadas, otras de índole particular, debidas a la naturaleza de los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno. Así, en las aminocetonas con agrupamiento bencilo o fenetilo, aparecen a 1600, 1500 y 1450 cm^{-1} las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C aromáticos, así como las correspondientes a las vibraciones de flexión fuera del plano de los 5 átomos de hidrógeno aromáticos, a 710-750 cm^{-1} .

En los compuestos con agrupamiento $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ aparecen bandas anchas en la zona 3500-3000 cm^{-1} , debidas a la vibración de tensión del grupo O-H.

IV.1.3.- 3-Aza (y 3,7-diaza)biciclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoinas, N-sustituidas (y N,N'-disustituidas)

En general, los espectros típicos de las hidantoinas, muestran los máximos de absorción característicos de las vibraciones de tensión de los agrupamientos $\text{N}_1\text{-H}$ y $\text{N}_3\text{-H}$, respectivamente a 3280 y 3220 cm^{-1} (85) y 3080-3040 cm^{-1} (85) y esta circunstancia se utiliza corrientemente para la localización de sustituyentes sobre ambos átomos de nitrógeno.

En la zona de 1700 cm^{-1} aparecen bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los grupos CO del anillo hidantoinico de las cuales, según Elliot y col. (85) la

frecuencia más baja corresponde al grupo carbonílico de la posición 2 y la más alta al de la posición 4. Una banda de intensidad media o fuerte en la zona de $770-755 \text{ cm}^{-1}$, se atribuye a las vibraciones de esqueleto del anillo hidantoinico (85).

En adición a las bandas de absorción inherentes al agrupamiento hidantoinico en los espectros IR de los compuestos que nos ocupan, se observa una banda en la región de $2780-2770 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H adyacentes al átomo de nitrógeno del sistema no hidantoinico. Por otro lado, la introducción de determinados sustituyentes modifica los espectros IR, de acuerdo con su propia naturaleza.

El hecho de que en los espectros IR de algunos compuestos de la serie monoaza (compuestos 30,31,32,35,36,37) - aparezcan tres bandas en la zona de 1700 cm^{-1} , se debe a un desdoblamiento de bandas originadas, posiblemente, por el hecho de que al estado sólido tiene lugar un polimorfismo en la celdilla unidad (85).

Hemos de destacar que en los espectros IR de los derivados de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, se observa la banda correspondiente a la vibración de tensión del agrupamiento N_1-H del anillo hidantoinico, a $3280-3220 \text{ cm}^{-1}$, pero no aparece la banda a $3080-3040$

cm^{-1} , antes citada, atribuible al agrupamiento $\text{N}_3\text{-H}$.

En la zona de 2800-2300 aparece una banda ancha debida a la vibración de tensión de un protón unido a un átomo de nitrógeno y en la zona de 1700 cm^{-1} aparecen una o dos bandas, correspondientes a las vibraciones de tensión de los grupos carbonílicos, pero en ningún caso se observan las tres bandas que producen algunos compuestos de la serie monoaza.

La presencia en todos los espectros IR de los compuestos de la serie diaza, de una banda en la zona 1600 cm^{-1} , asignable a una vibración de tensión del grupo carbonilo, en una frecuencia inferior a la normal, es debida a la presencia de una determinada proporción de enlace C-O sencillo.

La comparación de los espectros IR correspondientes a las dos series de compuestos que se consideran, permiten concluir que los derivados del tipo 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, en adición a las absorciones comunes a las dos series, producen las siguientes absorciones típicas:

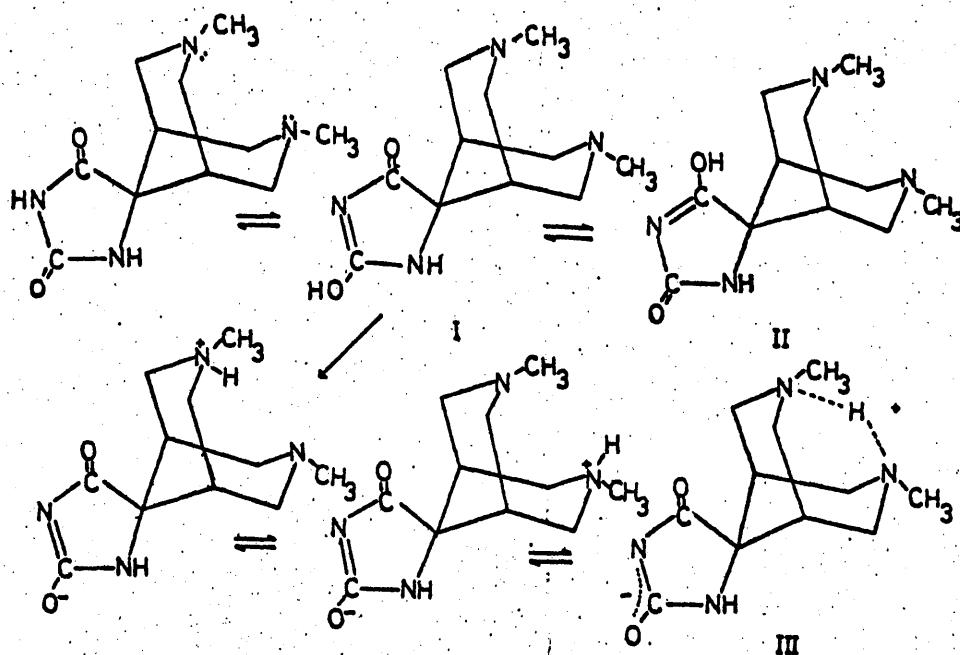
1ª.- Desaparición de la banda que normalmente aparece a $3080\text{-}3040 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a las vibraciones de tensión del agrupamiento $\text{N}_3\text{-H}$ del anillo hidantoinico.

2ª.- Aparición de una banda a $2800\text{-}2300 \text{ cm}^{-1}$ debida a la vibración de tensión de un protón unido a un átomo de nitrógeno.

3ª.-Aparición de una o dos bandas en la zona de 1700 cm^{-1} , pero nunca las tres bandas que producen algunos derivados de la serie monoaza.

4ª.-Aparición de una banda en la zona de 1600 cm^{-1} debida a la vibración de tensión de un enlace CO, en una situación intermedia entre el doble enlace y el enlace sencillo.

Sobre la base de los hechos anteriores, se puede afirmar que los derivados N,N'-disustituídos de la 3,7-diaza biciclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, se encuentran formando un equilibrio de desmotropía entre una forma dioxo y otra enólica. A su vez, el OH enólico salifica al átomo de nitrógeno del sistema diazabicyclo dando lugar a formas protonadas. La ordenación espacial de la molécula hace posible una interacción en la zona de los dos átomos de nitrógeno citados, de forma que el protón enlaza a ambos, originando una estructura pseudo-adamantánica, que contribuye a estabilizar a la molécula, según se expresa en el siguiente esquema:



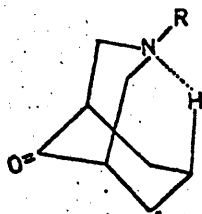
Esta conclusión reafirma la hecha anteriormente sobre la base de la salificación del algunos derivados N,N'-disustituídos del sistema de la bispidina (pag.28) y se confirma por el hecho de que el espectro IR del clorhidrato de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, presenta una banda a 3010 cm^{-1} (atribuible al

agrupamiento N_3-H del anillo hidantoinico), desaparece la banda de la zona de 1600 cm^{-1} (atribuible a un enlace CO intermedio entre el enlace doble y el enlace sencillo) y aparecen dos bandas a 1755 y 1715 cm^{-1} (propias de los dos grupos carbonílicos del anillo de hidantoina), por lo que para la citada sustancia debemos de aceptar una estructura no enolizada en el anillo hidantoinico, debido, sin duda, a que la salificación de los dos átomos de nitrógeno del sistema diaza, no la favorece.

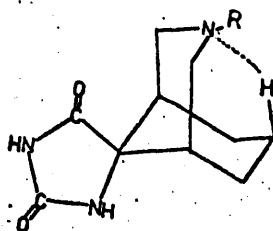
La ausencia de salificación intramolecular en los derivados N-sustituídos en la serie de la 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, se explica por la dificultad que se presenta para el acceso del protón al átomo de nitrógeno del sistema diazabicyclo en el cual, de acuerdo con lo indicado anteriormente (pag.27) el radical unido a dicho átomo de nitrógeno se encuentra en posición ecuatorial, quedando el par de electrones no compartido en posición axial. La fijación de un protón a dicho par de electrones, provocaría un cierto efecto estérico con el átomo de nitrógeno de la posición siete.

Por otra parte, para este tipo de hidantoinas es aplicable la hipótesis de House y col. (86), relativa a la 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, según la cual, existe una interacción entre el átomo de hidrógeno de la posición siete,

y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno según se expresa en la siguiente fórmula:



Trasladada esta hipótesis a las espirohidantoinas que nos ocupan, posibilita para estas una estructura del siguiente tipo:

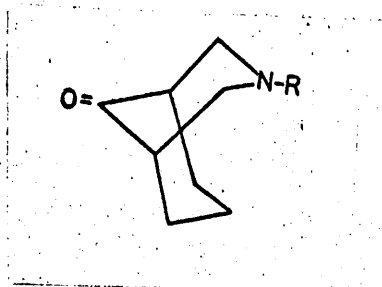




que viene a confirmar el hecho de que no existe salificación interna en este tipo de compuestos. Esta última circunstancia explicaría la pequeña solubilidad en agua de las hidantoinas derivadas del sistema 3-azabicyclo(3,3,1)nonano, mientras que las análogas de la serie diaza, muy solubles en agua, deberían esta propiedad a su existencia en forma de un ión híbrido, tal como se indica en el esquema de equilibrio antes citado y totalmente acorde con los datos suministrados por la espectroscopia de RMN a la que nos referimos más adelante.

En las tablas VI, VII, VIII y IX se indican las principales bandas de absorción en el infrarrojo de los compuestos anteriormente citados.

T A B L A VI

Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las aminocetonas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona-N-sustituidas

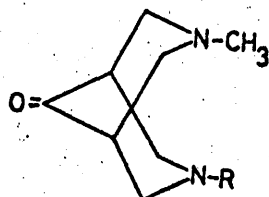




R	cm^{-1}					
-CH ₃	2620	2670	2710	2770		1715
-CH ₂ -CH ₃	2690	2710	2740	2760	2785	1725 1710 (h)
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	2680	2720	2750	2785		1720
-CH(CH ₃)-CH ₃	2630	2690	2730	2780		1725 1710 (h)
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		2755	2795			1730 1715 (h)
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	2670	2765	2785			1725 1710 (h)
-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	2620	2690	2740	2780		1720
-C(CH ₃) ₃	2610	2670	2750	2790		1715
	2620	2695	2740	2780		1725 1710 (h)
	2620	2695	2725	2780		1725 1710 (h)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	2680	2780				1725
-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	2760	2805				1730 1715 (h)
-CH ₂ -CH ₂ -OH *	2680 (h)	2790				1730 1710 (h)

* banda muy ancha 3600-3300 cm^{-1} debida a la tensión O-H

T A B L A VII

Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las aminocetonas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona-N,N'-disustituidas

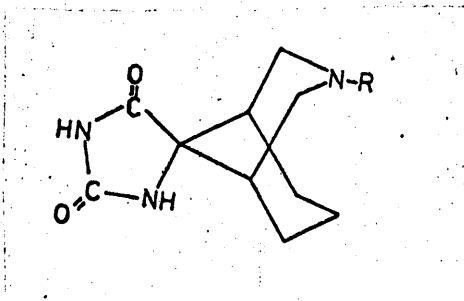




R	cm ⁻¹					
-CH ₃	2680	2695	2740	2758	2780	1710 1730
-CH ₂ -CH ₃	2680(h)	2765	2785			1730 1705
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2680	2770	2790			1730 1705
-CH(CH ₃)-CH ₃	2680(h)	2778	2795			1730 1695 (h)
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	2680	2775	2795			1735 1700 (h)
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	2690	2785	2805			1740 1715
-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	2670	2788	2795			1730
-C(CH ₃) ₃	2695	2770	2795			1715
	2690	2730	2780	2800		1735 1705
	2620	2680	2785			1730 1670
-CH ₂ -C ₆ H ₅	2682	2770(h)	2785			1730 1710
-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	2650	2680	2818			1725 1700
-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	2720(h)	2765	2800			1730 1700
-CH ₂ -CH ₂ -OH *	2690	2780				1730 1700

* banda muy ancha 3500-3000 cm⁻¹ debida a la vibración de tensión O-H.

T A B L A VIII

Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las hidantoinas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-
espiro-5'-hidantoina-N-sustituidas

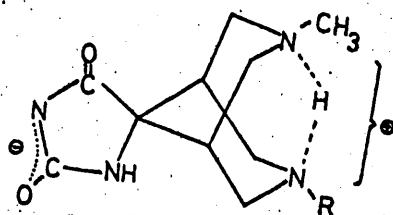



R	cm^{-1}			cm^{-1}				
-CH ₃	3300	3280	3025	2780	1755	1725	765	
-CH ₂ -CH ₃	3250		3060	2780	1760	1720	1690	768
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	3225	3120	3045	2778	1760	1720	1690	763
-CH(CH ₃)-CH ₃	3235		3045	2780	1760	1720	1690	765
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	3225	3125	3070	2785	1770	1715		770
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	3200	3118	3060	2782	1770	1720		760
-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3230		3050	2775	1760	1720	1685	760
-C(CH ₃) ₃	3210	3150(h)	3043	2760	1760	1720	1688	760
	3215		3040	2763	1756	1712	1688 (h)	760
	3190		3050	2760 (h)	1765	1708		765
-CH ₂ -C ₆ H ₅	3200	3108(h)	3050	2765	1762	1710		760
-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	3220	3060	3030	2778	1760	1720		755
-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	3230	3190	3100	2780	1750	1720		770
-CH ₂ -CH ₂ -OH *	3285	3115	3090	2745	1780	1720		768

* 3450 cm^{-1} debida a tensión O-H

T A B L A IX

Principales bandas de absorción en el infrarrojo de las hidantoinas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina-N,N'-disustituidas



R	cm ⁻¹		cm ⁻¹				
-CH ₃	3210	3105	2800 - 2300	1750 (h)	1720	1650	769
-CH ₂ -CH ₃	3250	3105 (h)	2800 - 2300	1760 (d)	1720	1600	770
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	3210		2800 - 2300	1740 (d)	1709	1590	755
-CH(CH ₃)-CH ₃	3225	3105	2800 - 2300	1760 (d)	1720	1600	770
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	3230	3110	2800 - 2300	1755 (d)	1710	1590	770
-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3250	3180	2800 - 2300	1685		1585	768
	3400	3205	2800 - 2300	1685		1585	768
-CH ₂ -C ₆ H ₅	3190		2800 - 2300	1720 (d)	1690	1590	765
-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	3230		2800 - 2300	1740 (d)	1705	1590	765
-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	3225	3110	2800 - 2300	1750 (d)	1710	1590	768
-CH ₂ -CH ₂ -OH [‡]	3190		2800 - 2300	1690		1600	780

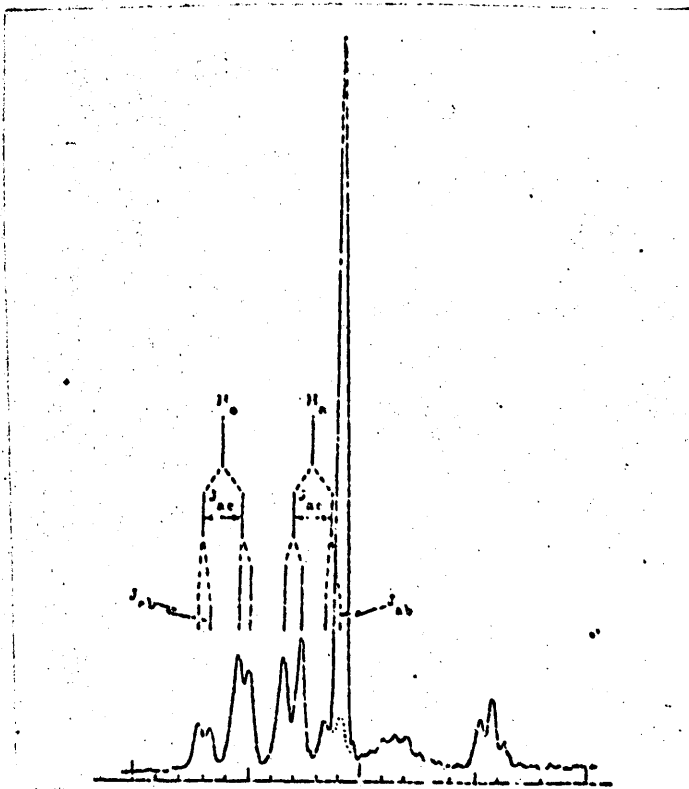
‡ 3480 vibración de tensión O-H

IV. 2.- Espectroscopía de RMN

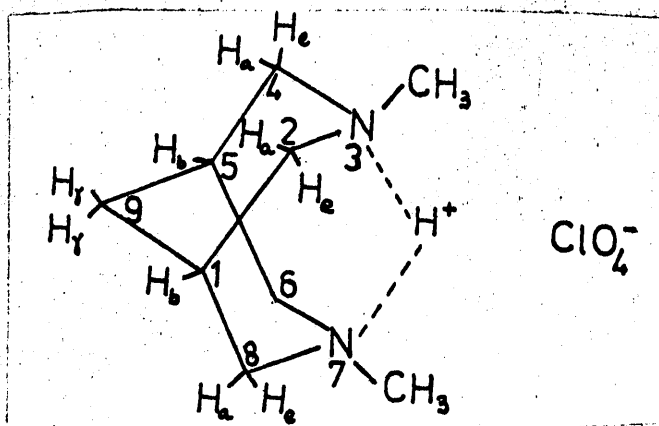
Los espectros de RMN de los compuestos que estamos considerando, ofrecen un soporte adicional en relación al esclarecimiento de la estructura espacial anteriormente propuesta para los mismos. Para la precisa interpretación de tales espectros, han de tenerse presentes las conclusiones deducidas en sistemas análogos más sencillos. En función de ellas y de los datos experimentales obtenidos, se deducen las oportunas conclusiones para los sistemas de espirohidantoinas que, en definitiva, constituyen la meta principal de estudio de todo el conjunto de los nuevos compuestos descritos en el presente trabajo.

Douglass y Ratliff (36) obtienen el espectro de RMN de la N,N--dimetilbispidina:

Espectro RMN de la N,N'-dimetilbispidina en benceno. Los desplazamientos químicos se indican con relación al tetrametil silano.



y deducen los siguientes valores de los desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) de su perclorato. Los valores indicados corresponden a los protones de las posiciones 9 (γ -piperídínico), 2 y 4, equivalente a 6 y 8, con la distinción de H_a (axial) y H_e (ecuatorial) y de las posiciones 1 y 5 representadas como H_b , según se expresa en la siguiente figura:



T A B L A X

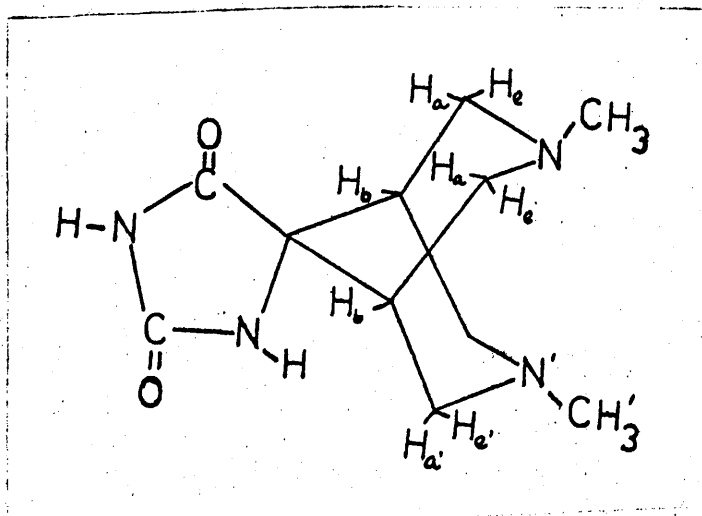
Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) del perclorato de N,N'-dimetilbispidina.

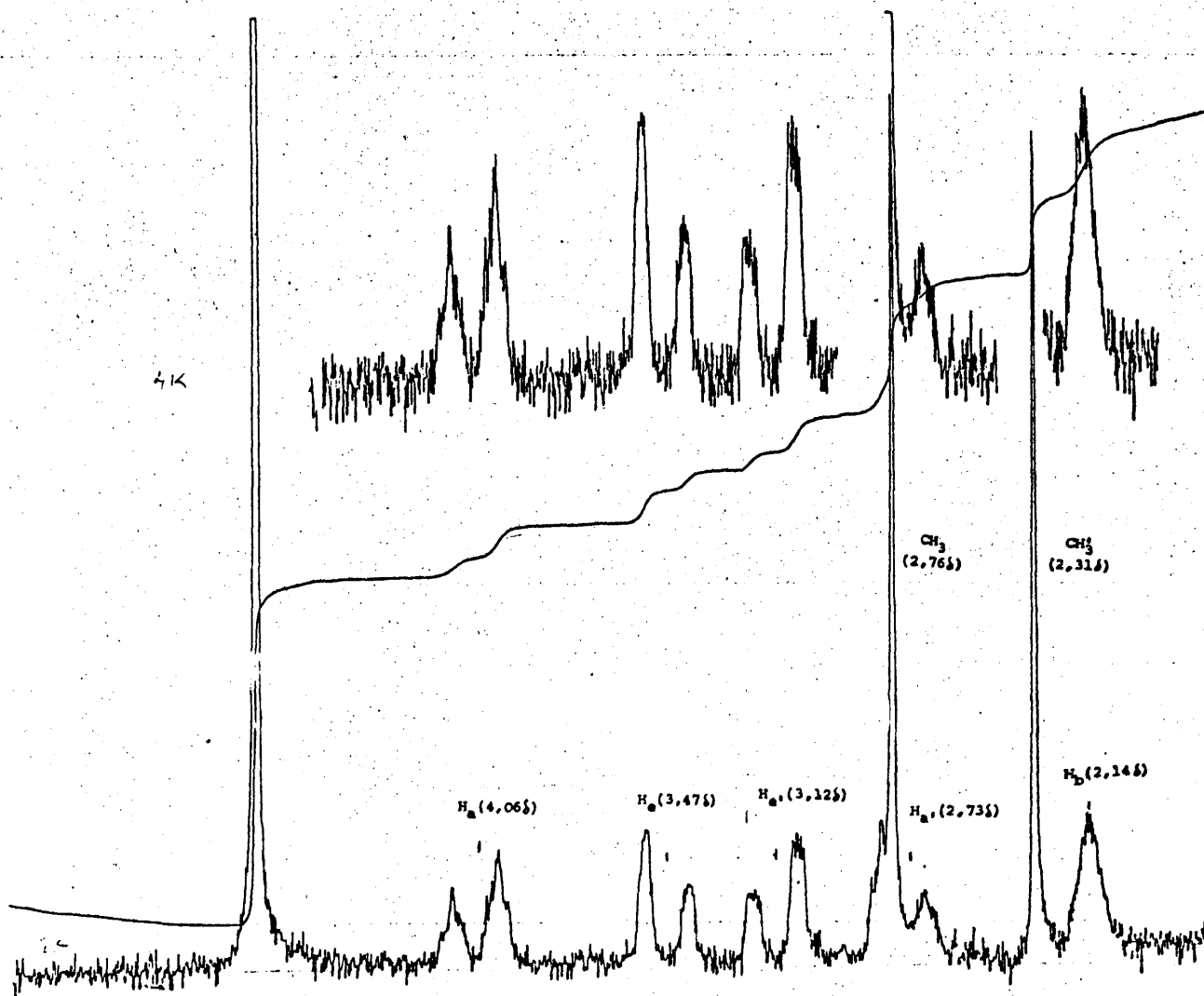
$\text{ClO}_4^- (\text{D}_2\text{O})$	$\gamma\text{-CH}_2$	H_b	N- CH_3	H_a	H_e	J_{ae}	J_{ab}	J_{eb}
	1,92	2,32	2,42	2,92	3,50	13,0	3,5	2

Las señales presentes en el espectro de la N,N'-dimetilbispidina incluyen principalmente un triplete, debilmente resuelto, correspondiente al grupo $\gamma\text{-CH}_2$, un singlete agudo para el grupo N- CH_3 , un doblete ancho, claramente separado del singlete del grupo N- CH_3 , correspondiente al hidrógeno

axial H_a , y, finalmente, un doblete de doblete para el hidrógeno ecuatorial H_e .

Dentro del grupo de las espirohidantoinas que consideramos, se ha obtenido en primer lugar el espectro RMN de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, y el de su clorhidrato, a la que corresponde la siguiente estructura de doble silla, en la que se notan, los protones, cuyo desplazamiento químico se recogen en la Tabla que se incluye a continuación. Dada la simetría del soporte aminobicyclo, las posiciones equivalentes se notan con números principales y números acentuados. Los valores de los desplazamientos químicos se han obtenido a los distintos valores de pH que se indican en la Tabla:XI





Espectro de RMN de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo
(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina.

De la comparación de los espectros de N,N'-dimetilbispidina y de la espirohiantoina citada, se pueden asignar los valores de los desplazamientos químicos observados:

T A B L A X I

Variación de los desplazamientos químicos (δ ppm, DSS)^{*} con el pH de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina.

pH	1	6	7	10	14
Protones	Desplazamientos químicos				
H _a	4,03	3,92	3,95	4,06	3,79
H _e	3,74	3,58	3,52	3,47	3,26
H _{a'}	3,19	2,84	2,75	2,73	2,66
H _{e'}	3,58	3,21	3,15	3,12	3,04
H _b	2,64	2,49	2,31	2,14	2,02
CH ₃	2,94	2,79	2,77	2,76	2,57
CH _{3'}	2,73	2,49	2,33	2,31	2,26

Desplazamientos químicos en el clorhidrato de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina (a) y su correlación con las correspondientes al perclorato de N,N'-dimetilbispidina (b)

	H _a	H _B	H _{a'}	H _{e'}	H _b	N-CH ₃
a)	3,92	3,58	2,84	3,21	2,49	2,79
b)	2,92	3,50	2,92	3,50	2,32	2,42

* 2,2-dimetil-2-silapentano-5sulfonato sódico.

Los protones H_a y H_e se pueden distinguir: 1) por los constantes de acoplamiento J_{ab} y J_{eb} correspondiente a la N,N' -dimetilbispidina, 2) asignación segura en la espirohidantoina que se considera, sobre la base de los experimentos de doble resonancia. Al irradiar H_b se observa, además de los acoplamientos geminales, un acoplamiento de largo alcance entre H_a y H_e , (disposición en zig-zag).

Comparando con los desplazamientos químicos de la N,N' -dimetilbispidina, se deduce que H_a y H_e , han de ser los más próximos al grupo NH de la posición 1 del anillo hidantoinico, pues sus desplazamientos químicos no cambian grandemente. A su vez, H_a y H_e deben ser los átomos de hidrógeno próximos al grupo carbonilo de la posición 4 del anillo hidantoinico. H_a , el átomo de hidrógeno axial, por ser el más próximo a dicho grupo carbonílico, sufre un desapantallamiento de $\approx 1,0$ ppm.

Del estudio de los valores de los desplazamientos químicos a diferentes valores de pH y de la curva de electrotitulación, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

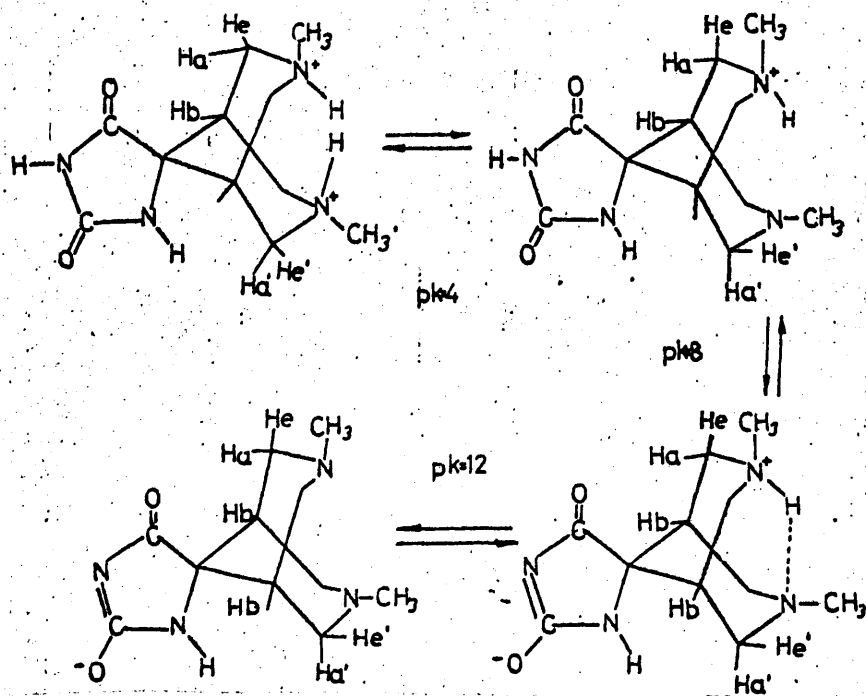
- a) Parecen existir tres valores de pK críticos: a 12, 8 y 4 aproximadamente.
- b) A valores de pK=12, se afectan principalmente H_a , y CH_3 .

El momento corresponde al proceso de protonación del nitrógeno del soporte diazabicyclo (pK de N,N' -dimetilbispidina, 11,9).

c) A valores de $pK=8$, se observa variación en H_a y H_b . La variación en H_a es anómala puesto que tiene lugar en dirección opuesta a lo que cabría esperar por efecto inductivo. El hecho ha de atribuirse al efecto de anisotropía magnética del grupo CO. El momento corresponde, probablemente, al proceso de protonación del oxígeno aniónico del anillo hidantoinico.

d) A valores de $pK=4$ se observa variación en $H_{a'}$, $H_{e'}$, y CH_3' . Este hecho indica claramente el proceso de protonación del átomo de nitrógeno N' .

Los fenómenos anteriormente indicados, se pueden expresar en el siguiente esquema, en el que se incluyen las estructuras de la espirohidantoina presentes en cada momento en función del pK :

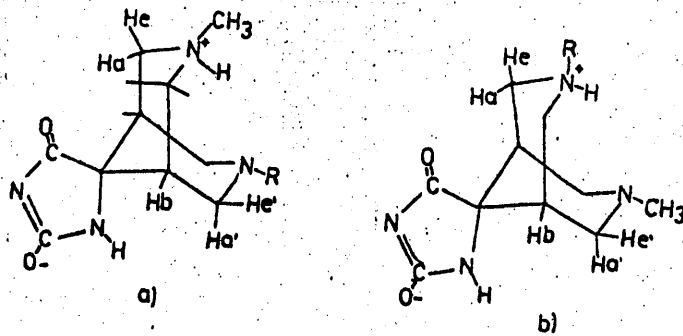



La conclusión está asimismo, de acuerdo con el valor de $pK=12$, indicado por Douglass y Ratliff para la N,N'-dimetilbispidina, y el de $pK=8$ por Pickett y McLean(77) para la hidantoina y 5,5,-dimetilhidantoina.

Las conclusiones anteriores han servido de base para la interpretación de los espectros de RMN de una serie de espirohiantoinas de naturaleza de N-metil-N'-R-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, cuyos desplazamientos químicos se indican en la Tabla XII. Para dichos compuestos a diferencia de lo que ocurre con el N,N'-dimetil derivado, son posibles dos epímeros sobre el centro espiránico. En su formación relativa parece influir en cierta medida un efecto espacial entre el grupo carbonilo del anillo hidantoinico y el radical R, como se evidencia, por ejemplo para el N'-fenetil derivado. El valor indicado para el derivado con radical ciclohexilo, debe ser considerado con reservas. El resultado obtenido, con porcentaje cero para el epímero a, es contrario al que cabría esperar como consecuencia de un efecto estérico - como el indicado. El hecho puede ser atribuido a que, por una marcada diferencia de solubilidad, se haya realizado el ensayo con el isómero b, exclusivamente.

T A B L A XII

Desplazamientos químicos de N-metil-N'-R-3,7-diazabicyclo-(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina (solución 0,02 M en D₂O)

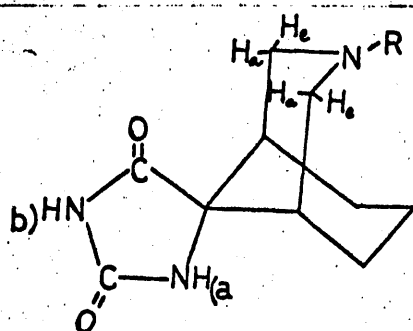


R'	-CH ₃	-C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	 -CH ₂ CH ₂ CH	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	
(a) Ha	4,06	4,05	4,05	4,07	4,02	4,16	3,97	
He	3,47	3,46	3,44	3,45	3,42	3,56	3,20	
Ha'	2,73	2,74	2,73	2,91	2,81	3,36	2,73	
He'	3,12	3,21	3,22	3,18	3,10	2,96	3,20	
(b) Ha	4,06	4,08	4,09	4,25	4,08	4,27	3,88	
He	3,47	3,50	3,50	3,38	3,51	3,43	3,56	
Ha'	2,73	2,74	2,73	2,72	2,71	2,73	3,30	
He'	3,12	3,10	3,13	3,09	3,09	3,10	2,96	
Hb	2,14	2,15	2,15	2,15	2,15	2,16	2,19	2,05
(a) CH ₃	2,76	2,74	2,75	2,72	2,74	2,84	2,32	
(b) CH ₃	2,31	2,29	2,30	2,28	2,31	2,28	2,53	2,00
R (a) CH _α	2,31	2,57	2,50	2,99	2,54	2,61		
CH _β	-	1,10	1,57	1,09	-	3,74		
CH _γ	-	-	0,84	-	-	-		
Otras	-	-	-	-	0,90	-		
R (b) CH _α	2,76	3,10	2,91	3,4	3,02	3,1	2,96	
CH _β	-	1,30	1,74	1,31	-	-	3,84	
CH _γ	-	-	0,88	-	-	-	-	
CH _δ	-	-	-	-	2,93	-	-	
%		56	50	56	47	0	64	78

Por último se consideran los espectros RMN de una serie de hidantoinas de tipo 3-azabicyclo(3,3,1)nonano 9-espiro-5'-hidantoína, N-sustituida, cuyos resultados se expresan en la Tabla XIII.) Los datos correspondientes al clorhidrato del N-metil derivado, han sido obtenidos en solución D_2O .

T A B L A XIII

Desplazamientos químicos de 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoína, N,-sustituida (solución saturada de CCl_3D)



R	-CH ₃	-C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	ClH-N-CH ₃
Ha	3,15	3,14	3,14	3,36	{ 3,35 3,52	2,80	3,22	3,96
He	2,74	2,81	2,80	2,72	2,63	2,40	2,82	3,67
NH _a	6,16	6,37	6,44	6,68	6,91	6,46	6,40	-
NH _b	7,56	7,72	7,87	8,11	8,39	7,83	7,86	-
CH _δ	2,24	2,41	2,32	2,74	2,51	2,47		2,93
CH _ε		1,05	1,49	1,04	{ 1,41 0,99	1,09		
CH _γ			0,91		0,90	0,89		

Los datos correspondientes a esta serie de espiro hidantoinas, permiten deducir que la ordenación espacial es la expresada en la fórmula indicada, con el grupo carbonilo de la posición 4 del anillo hidantoinico del mismo lado que el nitrógeno del sistema azabicyclo.

Como resumen se puede decir que los datos deducidos de los espectros de RMN (constantes J_{ab} y J_{cb} , en general de unos 3 H_2) están de acuerdo con la estructura de tipo doble silla, la cual no parece deformarse grandemente ni con la sustitución R sobre el átomo de nitrógeno, ni en los estados de ionización.

IV.3.- Espectros de masas

Secuencias de fraccionamiento de espirohidantoinas

Se han obtenido los espectros de masas de casi todas las nuevas espirohidantoinas preparadas en el presente trabajo, con vistas a deducir sus secuencias de fraccionamiento.

Como ayuda para la interpretación de los correspondientes espectros de masas, en algunos casos bastante complejos, se han obtenido asimismo los espectros correspondientes a las espirohidantoinas derivadas de los sistemas de ciclohexano y N-metilpiperidina, esta última con centro espiránico en C₄.

Como precedentes del presente trabajo hemos encontrado en la bibliografía los realizados por Locock y Contts (87) sobre C₅-fenilhidantoinas y el de Corral y col. (88) sobre hidantoinas diversamente sustituidas, incluyendo un grupo de 5,5-polimetilen-derivados.

Los resultados alcanzados en el presente estudio de fraccionamiento de espirohidantoinas, se exponen en las tablas y esquemas que se incluyen a continuación y que se presentan en tres grupos: el primero que incluye los datos correspondientes a la ciclohexano-espiro-5'-hidantoina y N-metil-piperidona-4-espiro-5'-hidantoina. En el segundo grupo se incluyen tablas y esquemas de las espirohidantoinas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N-sustituida y en el tercer grupo las correspondientes a la serie 3,7-dia-

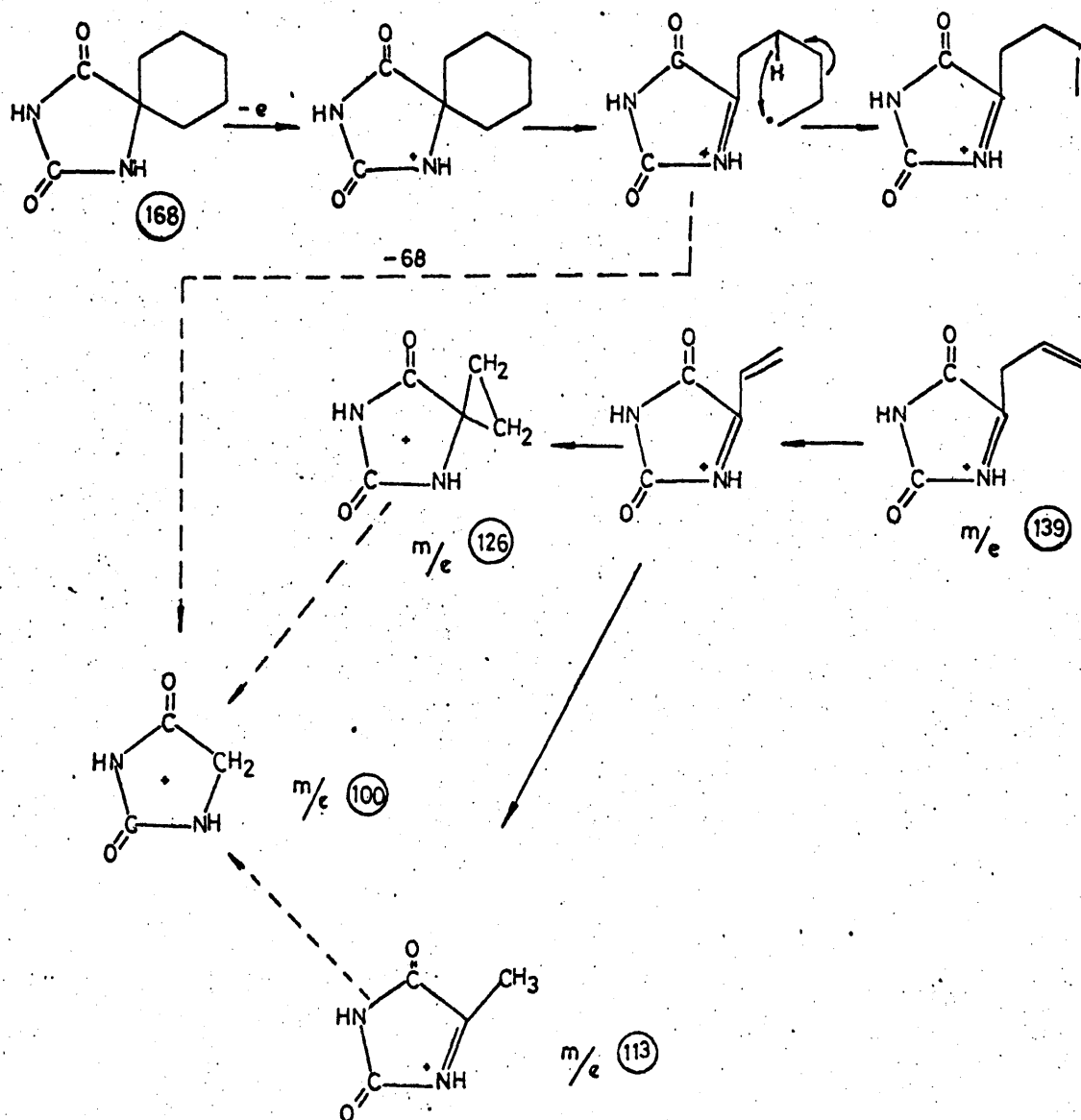
zabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N,N'-disustituida. En todo caso, las secuencias de fraccionamiento indicadas en los esquemas constituyen, en cierta forma, una hipótesis - que, en parte, se fundamenta en trabajos previos de este tipo, pero que en algunos aspectos deberá ser confirmada por nuevos trabajos con moléculas marcadas y aparatos de más alta resolución que el empleado aquí.

Con excepción de la ciclohexano-espiro-5'-hidantoina, los restantes compuestos de naturaleza de espirohidantoinas derivadas de sistemas ciclicos nitrogenados se presentan por vez primera como base en estudios de espectrometría de masas.

IV.3.1.- Espectros de masas de la ciclohexanoespiro-5'-hidantoina y N-metil-piperidina-4-espiro-5'-hidantoina

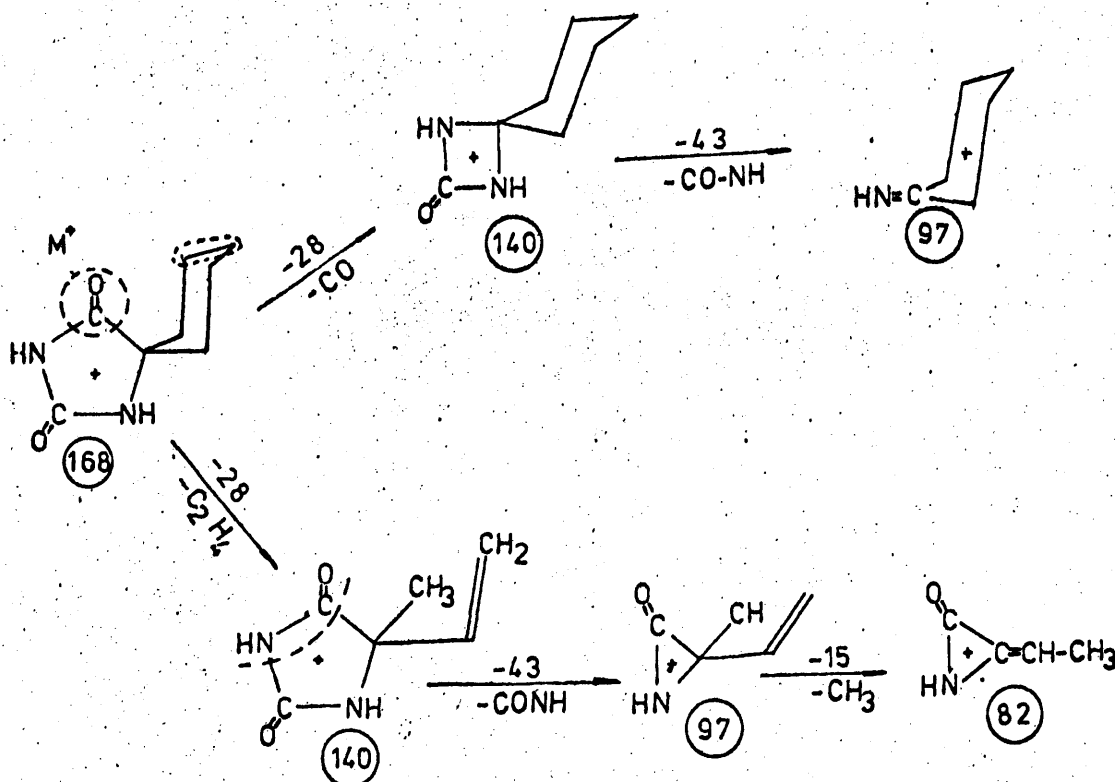
Del trabajo de Corral y col. antes citado, se deduce que en las hidantoinas C₅-sustituidas, en general el sistema hidantoínico resulta más estable que los sustituyentes hidrocarbonados, de forma que los principales fragmentos que se originan en el impacto electrónico se deben a la pérdida de hidrocarburos. Así, en el espectro de la ciclohexanoespiro-5'-hidantoina los productos originados a partir de ella proceden principalmente de la fragmentación del anillo ciclohexánico, correspondiendo la máxima población a un ión de m/e 113, (derivado de la 5-metil-hidantoina), originado por pérdida de C₄H₇ (-55), seguido por otro de m/e 126 (derivado de la ciclopropanoespiro-

5-hidantoina), originado por pérdida de C_3H_6 (-42). Ambos podrían haber sido originados, como sugieren Corral y col. por fragmentación sucesiva a partir del producto original, según la secuencia de reacciones que se indica a continuación. La máxima degradación en esta línea corresponde a un ión de m/e 100, originado por pérdida del anillo ciclohexánico (-68).



Entre los fragmentos que aún contienen intacto el anillo hidantoínico, debe ser destacado un ión de m/e 140, - (derivado de la 5-metil-5-vinilhidantoina) originado a partir de M^+ por pérdida de C_2H_4 (-28), y a partir del cual se formarían ya fragmentos que implican la degradación del sistema hidantoínico.

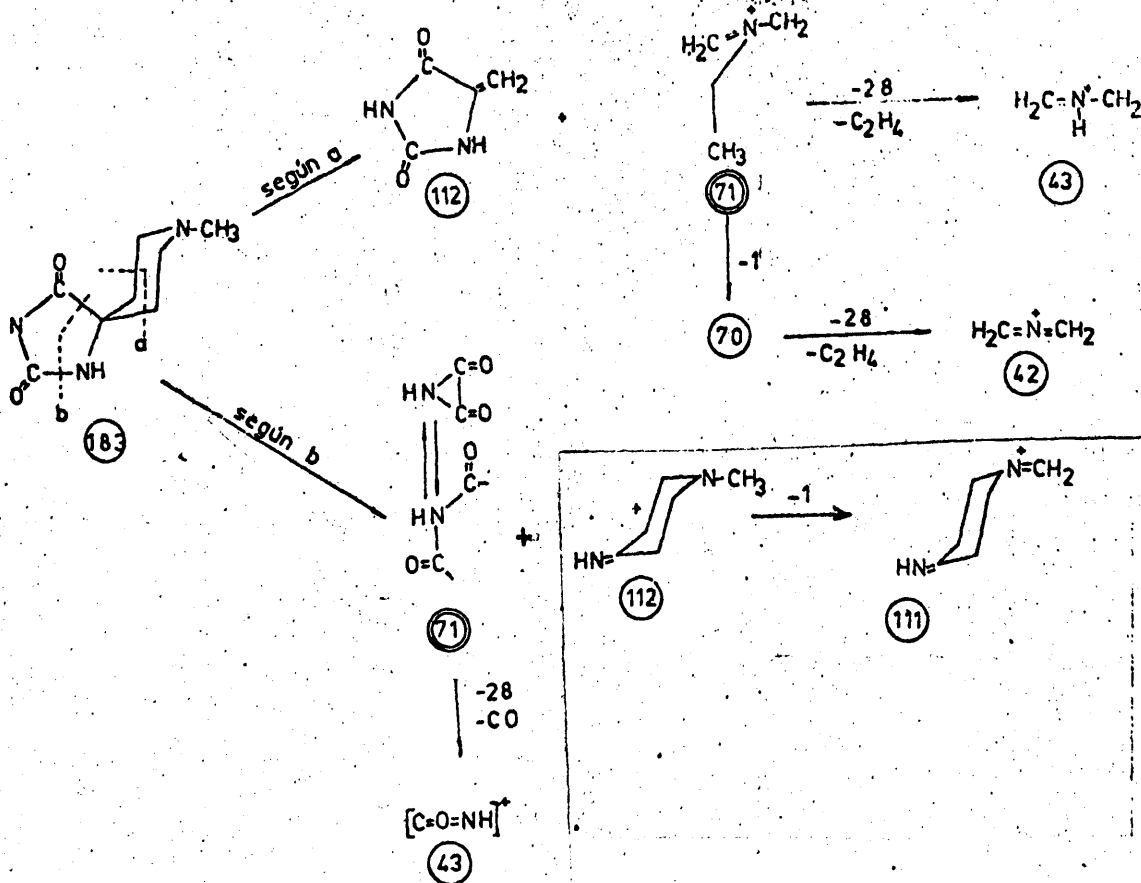
Debe ser destacado, sin embargo, el hecho de que una parcial degradación del sistema de la hidantoina tiene lugar en pequeña intensidad sin que se haya afectado el radical hidrocarburo. La pérdida de CO (-28) a partir de M^+ conduce a un ión de m/e 140 (derivado de la ciclohexanoespiro-4-diazetidona). A partir de este ión 140, la pérdida de CONH (-43) conduciría a un ión de m/e 97 derivado de la ciclohexilidenimina:



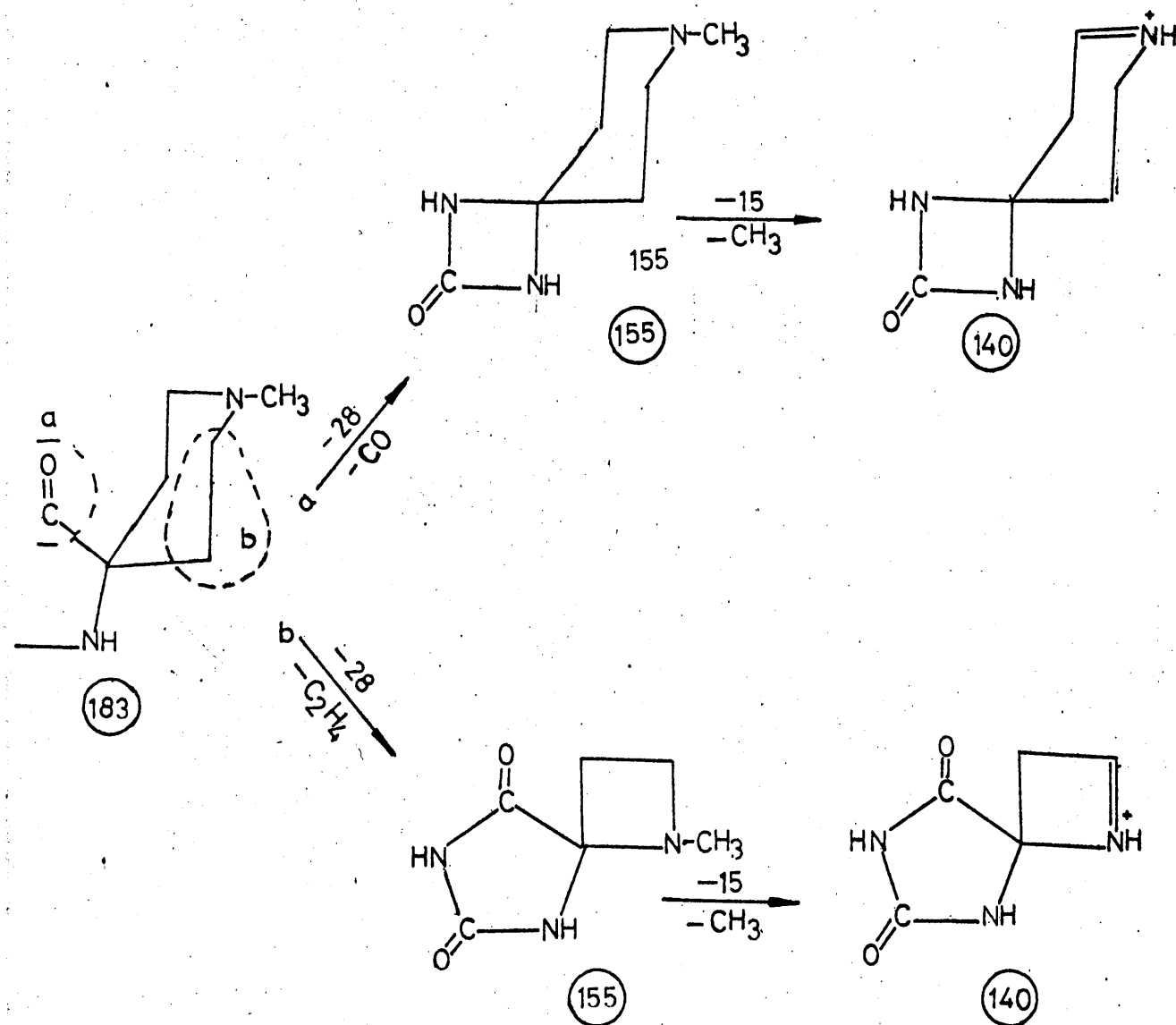
El proceso de fragmentación observado en la ciclohexano-espiro-hidantoina confirma, en líneas generales, los resultados alcanzados, por Corral y col. en su homólogo N¹-metilado, pudiendo considerarse como una excepción el pico de m/e 97 ya que su homólogo no existe prácticamente en el espectro del citado N-metil derivado. En principio, dicho pico no parece proceder directamente de M⁺ por pérdida de 71. Por el contrario, la presencia de un metastable demuestra la existencia de un 97 (derivado de 3-metil-3-vinil-aziridona), procedente del ión de m/e 140, primeramente citado, por pérdida de CONH (-43). De este ión de m/e 97, por pérdida de un grupo metilo (-15) se originaría el ión de m/e 82 al que corresponde una proporción relativamente importante y que al igual que su progenitor el ión de m/e 97 se considera derivado del sistema de aziridona.

En el espectro de masas correspondiente a la N-metilpiperidina-4-espiro-5'-hidantoina se obtiene una mayor diversidad de picos en comparación con el de la ciclohexano-espirohidantoina. En principio, se puede decir, que la presencia del átomo de nitrógeno ejerce un cierto efecto estabilizador sobre el ciclo unido a través del centro espiránico, al sistema de la hidantoina. La máxima proporción corresponde a un ión de m/e 71 al que se asigna una doble naturaleza y procedencia. En todo caso, se supone formado por rotura directa a partir de M⁺, según la doble dirección a ó b como se indica en el siguiente esquema:

A dicho pico le sigue en intensidad otro de m/e 43 originado a partir del citado 71 por pérdida de C_2H_4 (-28), también de doble naturaleza. En tercer lugar figura un pico de m/e 42, originado a partir del 71 (formado por ruptura de M según a) a través de un supuesto 70. Los principales fragmentos se suponen pues originados directamente de M^+ , de acuerdo con las siguientes secuencias:

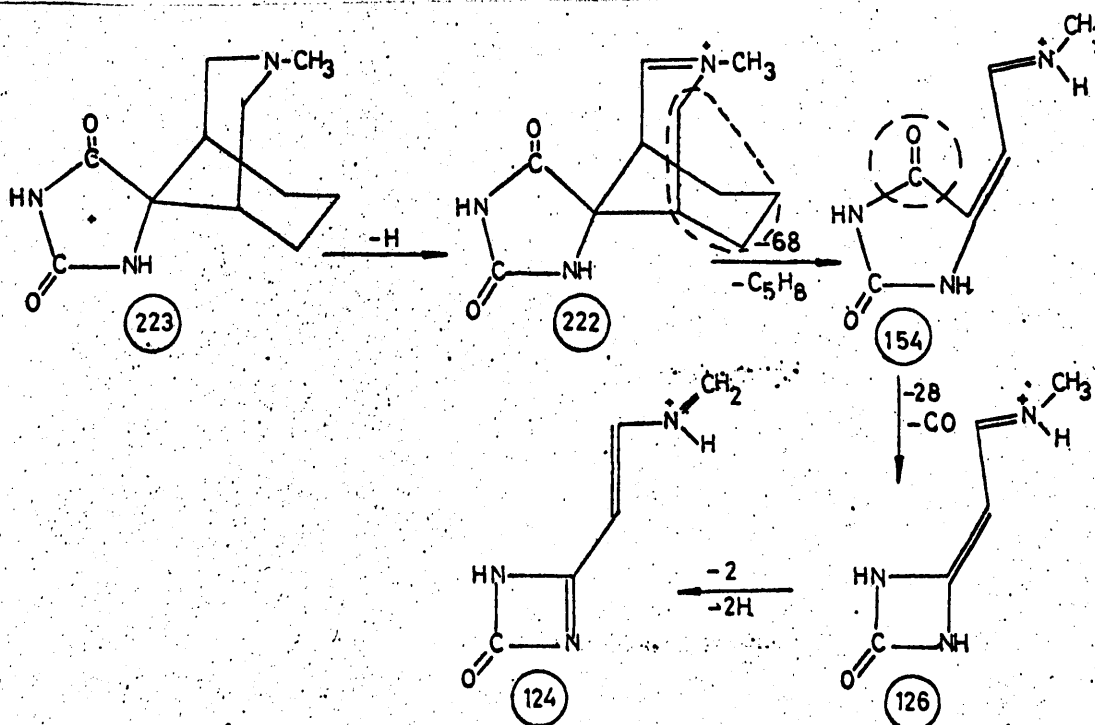


En adición a las secuencias de fragmentación anteriores, en el espectro del compuesto que consideramos hemos de destacar la existencia de dos picos de m/e 155 y 140 cuyo origen a partir de M^+ se supone que tiene lugar de acuerdo con el siguiente esquema de fragmentación:

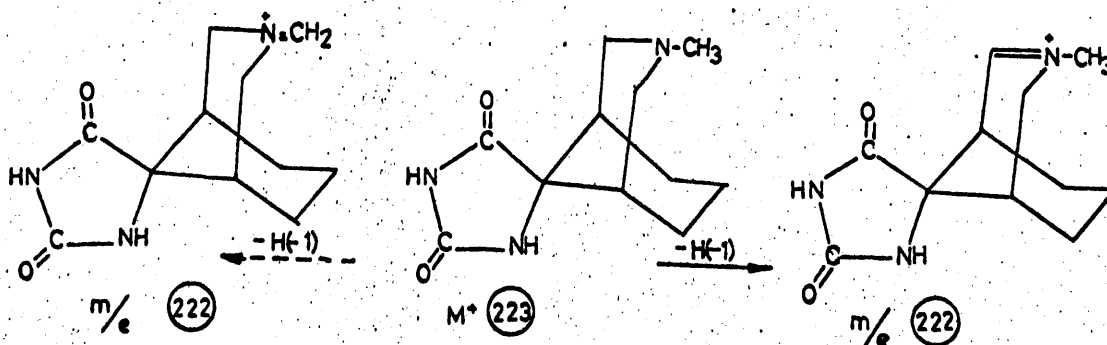


IV.3.2.- Espectros de masas de la 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N-sustituida

En el espectro del compuesto más sencillo de la serie ($R=CH_3$) el pico principal (entre los de masa alta) en la secuencia de fraccionamiento, corresponde a un ión de m/e 222 originado por pérdida de H(-1) a partir del ión molecular inicial M^+ en una posición β del sistema bicíclico soporte, con relación al anillo hidantoinico, y que se considera cabeza de una serie que se continua por pérdida de C_5H_8 (-68) con formación de un ión de m/e 154, que también aparece en alta proporción, y que aún conserva intacto el sistema de la hidantoina, y a partir del cual se originan por pérdida sucesiva de CO (-28) y 2H (-2), los iones de m/e 126 y 124 en los que dicho sistema se ha estrechado a uno de 4 miembros:



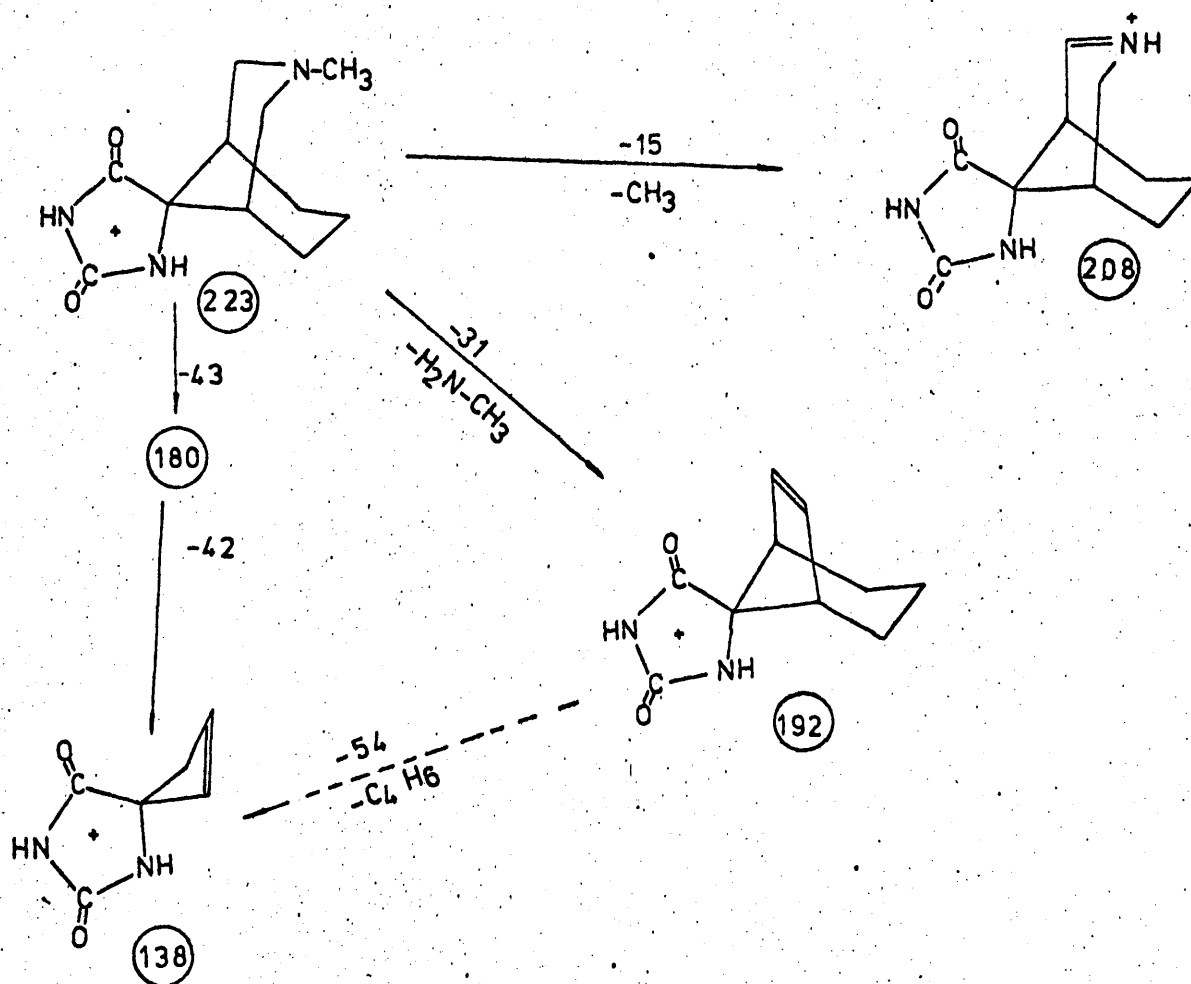
La presencia del citado ión 222 no excluye la de un isómero originado también por pérdida de H (-1) a partir del radical CH_3 unido al átomo de nitrógeno, el cual aparece como uno de los principales en las secuencias de fraccionamiento de los compuestos homólogos con radicales R normales (vease más adelante):



Por otro lado, a partir del ión molecular, por pérdida de CH_3 (-15) se originaría un ión de m/e 208, que también aparece en una proporción importante, el cual tiene su análogo en el ión de m/e 168 que aparece entre los productos de fraccionamiento de la N-metilpiperidina-4-espiro-5'-hidantoina.

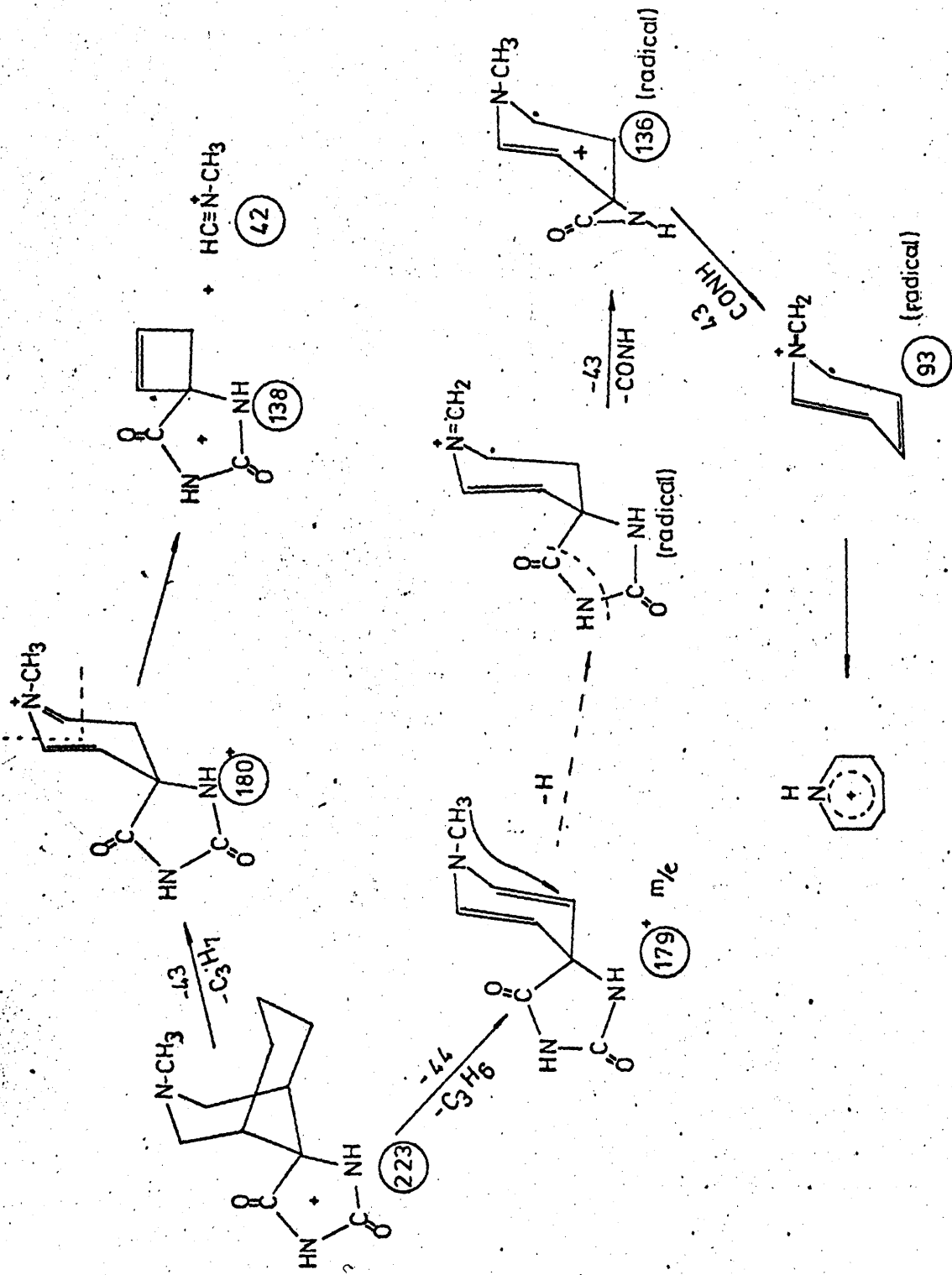
Finalmente, a partir del ión molecular se originan dos fragmentos por ruptura del sistema azabicyclo: por pérdida de $\text{H}_2\text{N-CH}_3$ (-31) se origina un ión de m/e 192 que conserva intacto el anillo hidantoinico, al igual que el originado en la

secuencia $M^+ \rightarrow m/e\ 180 \xrightarrow{-42} m/e\ 138$:



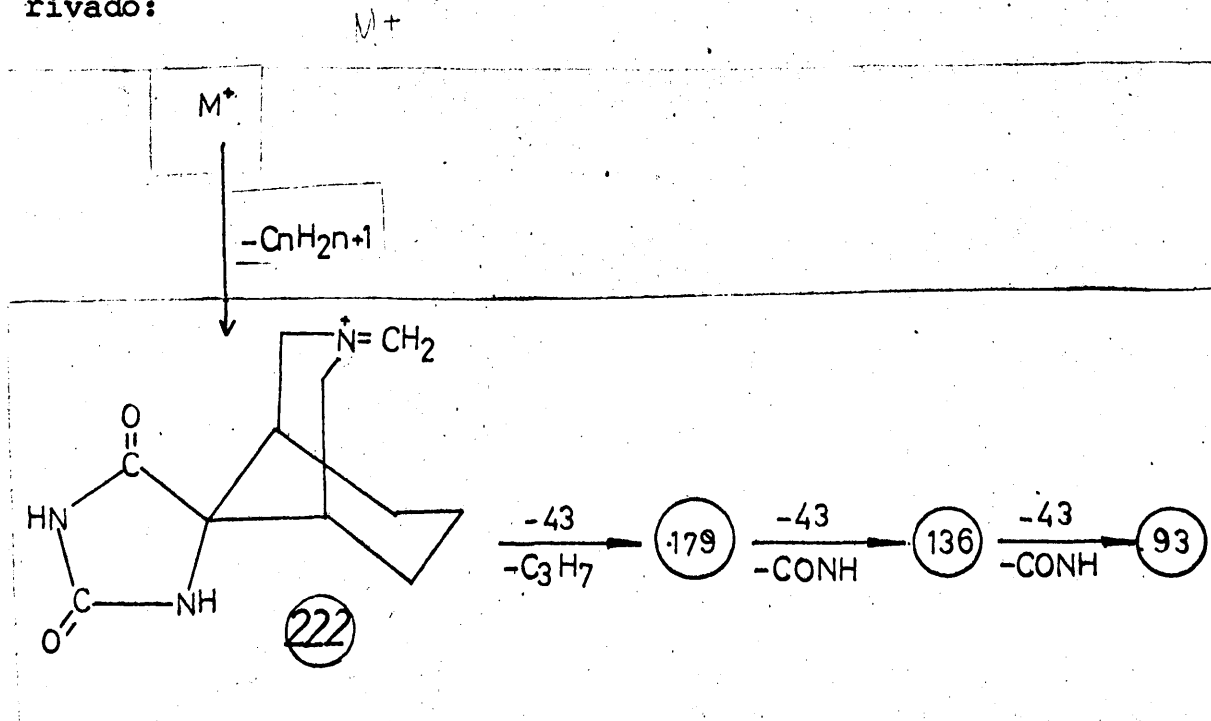
Este último ión de $m/e\ 138$ sería el equivalente al ión de $m/e\ 140$ originado a partir de la ciclohexanoespiro-5'-hidantoina (vease página 65) y el fragmento 42 desprendido,

que aparece en alta proporción, podría ser el correspondiente a un derivado del isocianuro de metilo. A su vez, del ión molecular por pérdida de C_3H_8 (-44) se originaría un ión de m/e 179 que retendría intactos tanto el anillo de la hidantoina como el piperidínico aunque este último deshidrogenado. Esta última transformación explicaría la aparición de un ión de m/e 44 el cual aparece en la más alta proporción en el espectro del compuesto que estamos considerando. Debe ser advertido que para el ión de m/e 179 vienen en consideración varias estructuras isómeras de posición de uno de los dobles enlaces presentes en la molécula. Un ión de este tipo aparece como uno de los más destacados en la degradación de las espirohidantoinas del grupo que estudiamos, cuando R es un radical normal. A partir de él se originan ya productos de degradación por ruptura del anillo de hidantoina. Así, por pérdida de CONH (-43) se origina un ión de m/e 136, derivado del sistema de aziridona, y de él, por pérdida de otro grupo CONH (-43) se formaría el ión de m/e 93 para el que se acepta una estructura ciclica hexagonal en posible equilibrio con otra heptagonal de tipo de azatropilio. Las relaciones entre todos estos productos se reflejan en la siguiente secuencia:

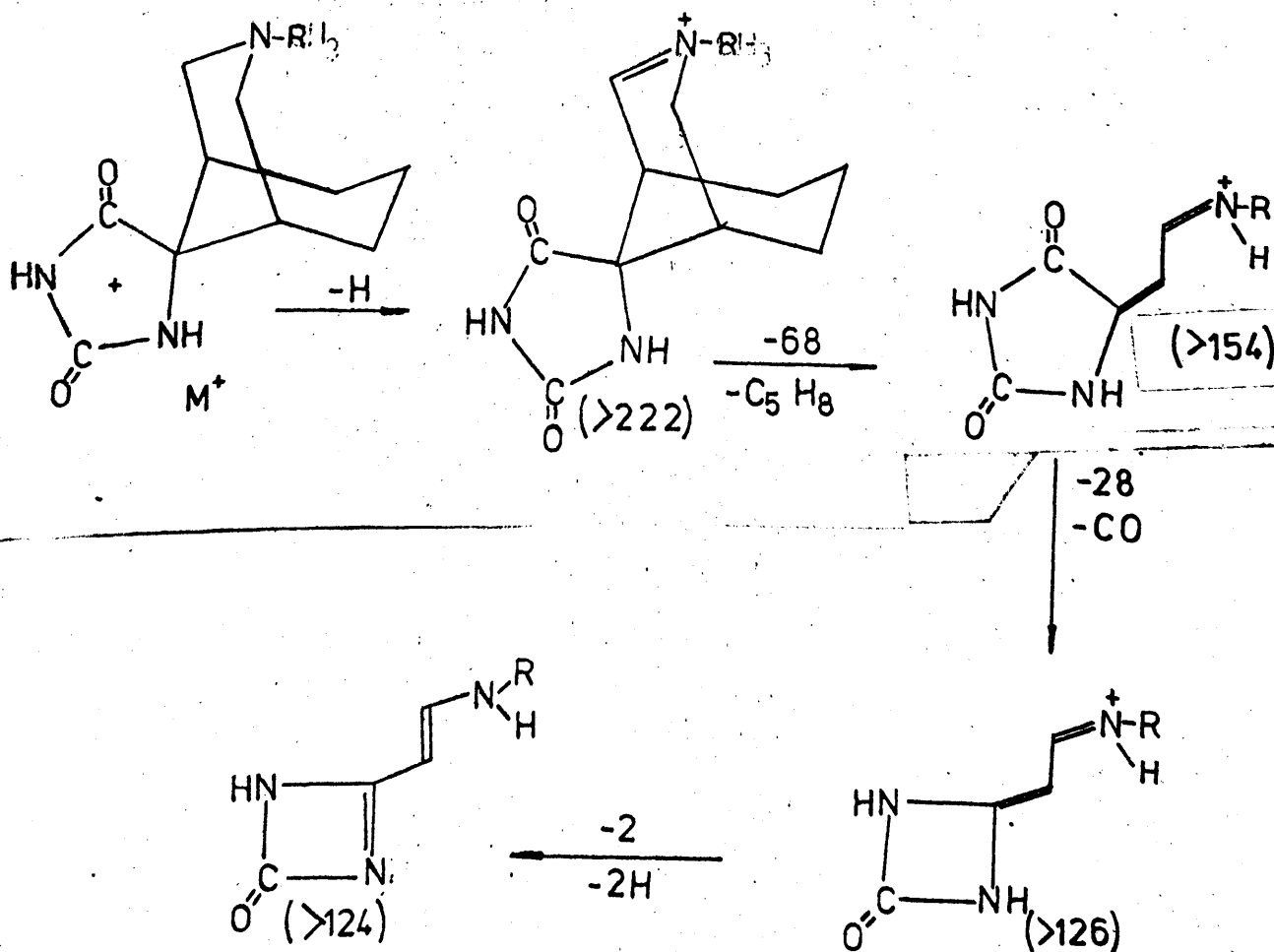


Del estudio de los espectros de masas de las espirohidantoinas del grupo que consideramos, se deduce una gran homogeneidad en sus secuencias de degradación. La línea principal de fragmentación en esta serie, tiene su origen en una escisión en la cadena hidrocarbonada unida al átomo de nitrógeno del sistema azabíciclo. En los compuestos en los que dicho radical es normal (etilo, propilo, butilo), el pico que aparece con más intensidad corresponde a un ión de m/e 222 originado por pérdida de un grupo alquilo en la cadena lateral del ión molecular, y que es el origen de la secuencia principal. Dicho ión aparece también cuando R es un radical del tipo del isobutilo.

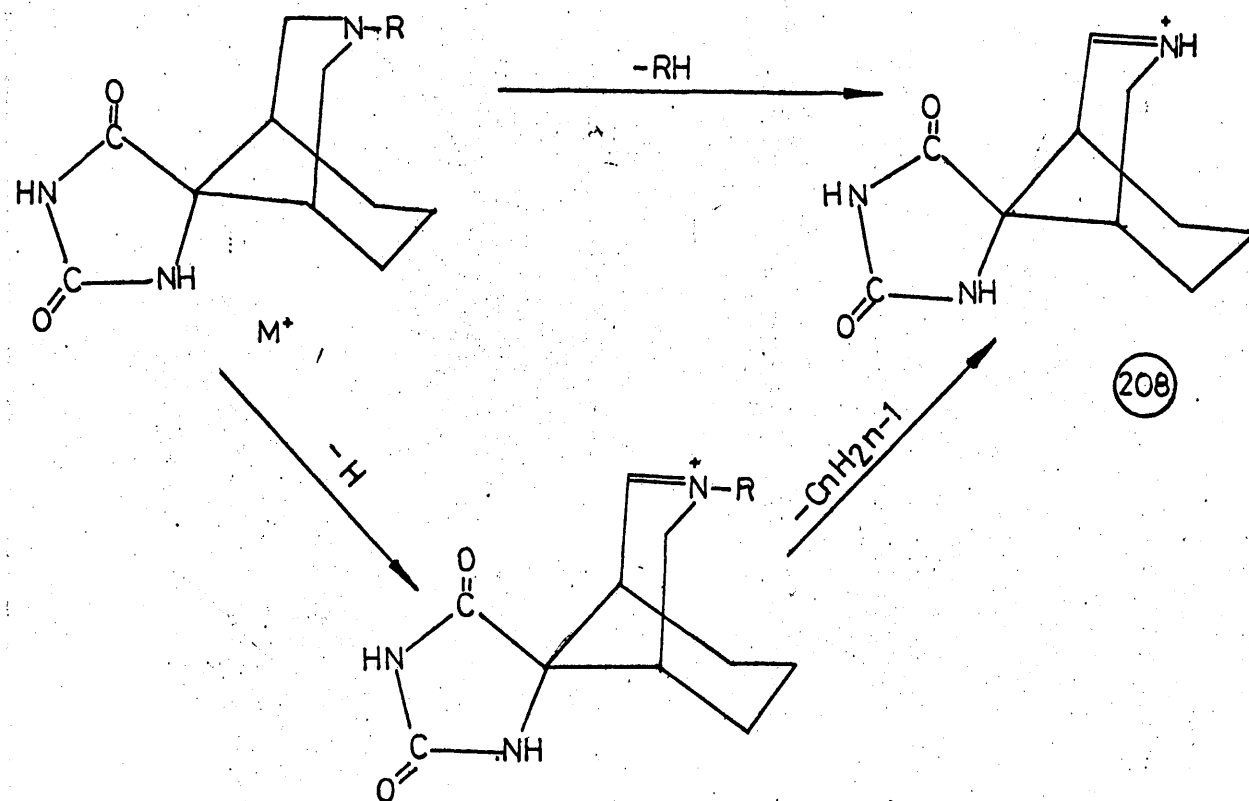
A partir del citado ión de m/e 222 se originan los iones de m/e 179, 136 y 93 por pérdida de masa según la siguiente secuencia idéntica a la indicada en el caso del N-metil derivado:



Por otro lado, los N-alquilderivados con radical alquilo normal, originan un ión homólogo al de m/e 222 que hemos considerado como principal en el caso del derivado metilado. Dicho ión se forma por separación de H, a partir del ión molecular en una posición β del sistema bicíclico con relación al anillo hidantoinico. Dicho ión se sigue degradando y origina iones de m/e homólogos superiores a los de m/e 154, 126 y 124 indicados para el derivado metilado. Las pérdidas de masa tienen lugar en la forma allí indicada, de acuerdo con la siguiente secuencia:

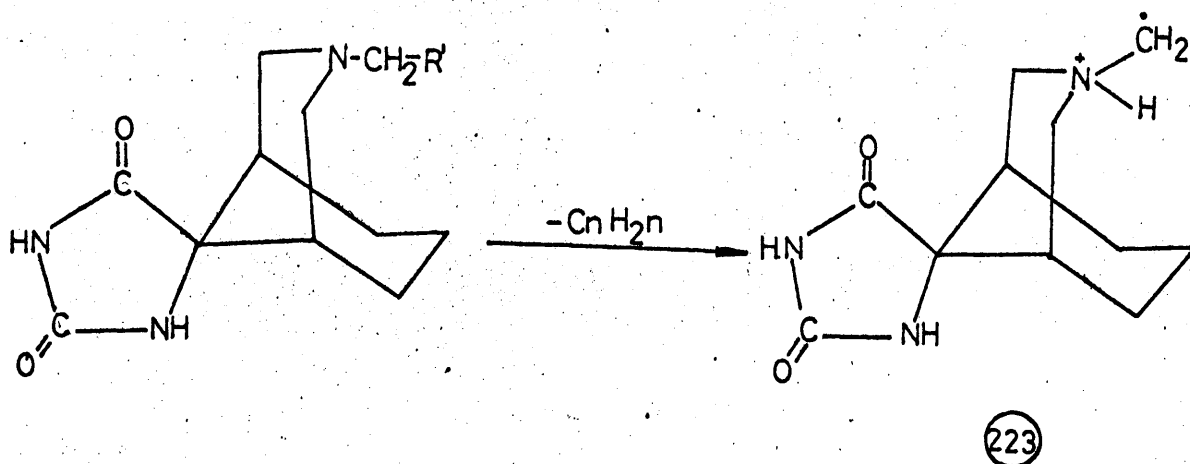


La tercera línea de fraccionamiento conduce al ión de m/e 208 originado por pérdida del radical alquilo unido al átomo de nitrógeno del sistema azabíciclo, de acuerdo con la siguiente secuencia:



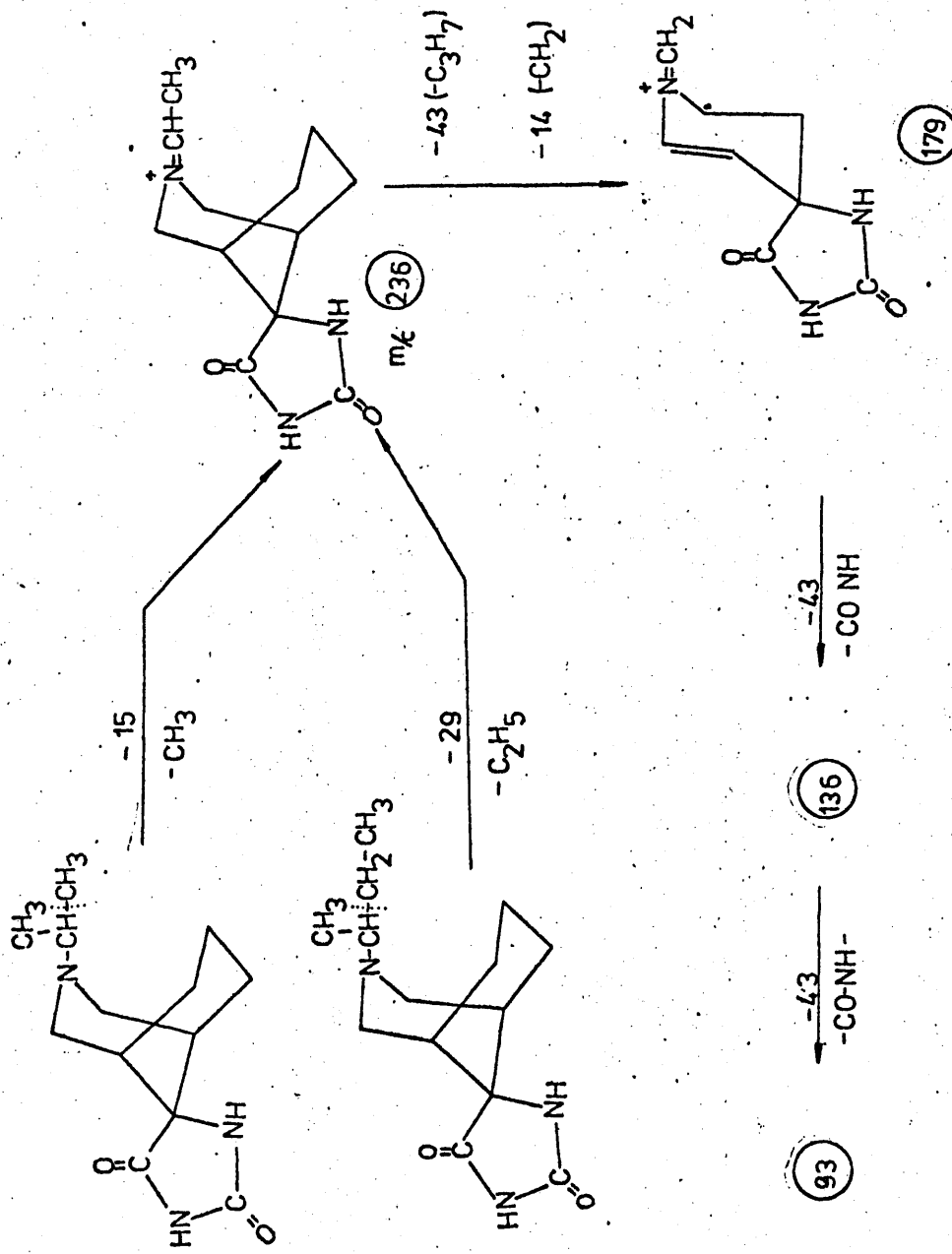
En algún caso, la fragmentación de la cadena carbonada da origen a iones radicales, entre los cuales debe ser destacado el de m/e 223 que aparece en proporción importante

en la degradación de los N-propil y N-butil derivados:



Los compuestos con radical isobutilo y análogos, ofrecen una secuencia de fraccionamiento análoga a la indicada, con formación de los iones de m/e 222, 179, 136 y 93 por un lado y una altísima proporción del ión radical de m/e 223.

Por el contrario, en los derivados con radical isopropilo y secbutilo la secuencia principal de fragmentación se inicia con un ión de m/e 236 originado en la degradación parcial de la cadena lateral. A partir de él, se derivan los iones de m/e 179, 136 y 93, de acuerdo con la siguiente secuencia:



No obstante lo indicado en los párrafos precedentes, la fragmentación de los compuestos que se consideran es, en algunos casos, muy compleja y da origen a una gran diversidad de fragmentos. Hemos de destacar que en las pérdidas de masa a partir de los iones de masa más alta, corresponde una mínima significación a la separación de fragmentos con nitrógeno amínico como el indicado a partir del ión molecular de m/e 223, correspondiente al N-metil derivado y del que por pérdida de metilamina se origina el ión de m/e 192. Se acepta que esta separación de fragmentos con nitrógeno amínico encuentra mucha resistencia debido quizá al hecho de la localización de carga sobre dicho átomo de nitrógeno, hipótesis aceptada con carácter general. La suposición se fundamenta, principalmente en el comportamiento de la N-metilpiperidina-4-espiro-5'-hidantoina en la cual, la pérdida de fragmentos neutros con nitrógeno amínico, apenas cuenta.

Así pues la fragmentación de los compuestos que consideramos es compleja y la formación de los iones intermedios a veces es consecuencia de una reordenación molecular. Como ejemplo se podría citar la escisión del ión de m/e 208 originado a partir del N-isopropil-derivado, el cual por pérdida de masa 29 ($-C_2H_5$) da origen al ión de m/e 179, escisión que viene avalada por un metastable.

Alternativamente a lo antes indicado, el ión 179 -

puede muy bien ser el resultado de la suma de fragmentos de estructuras diferentes.

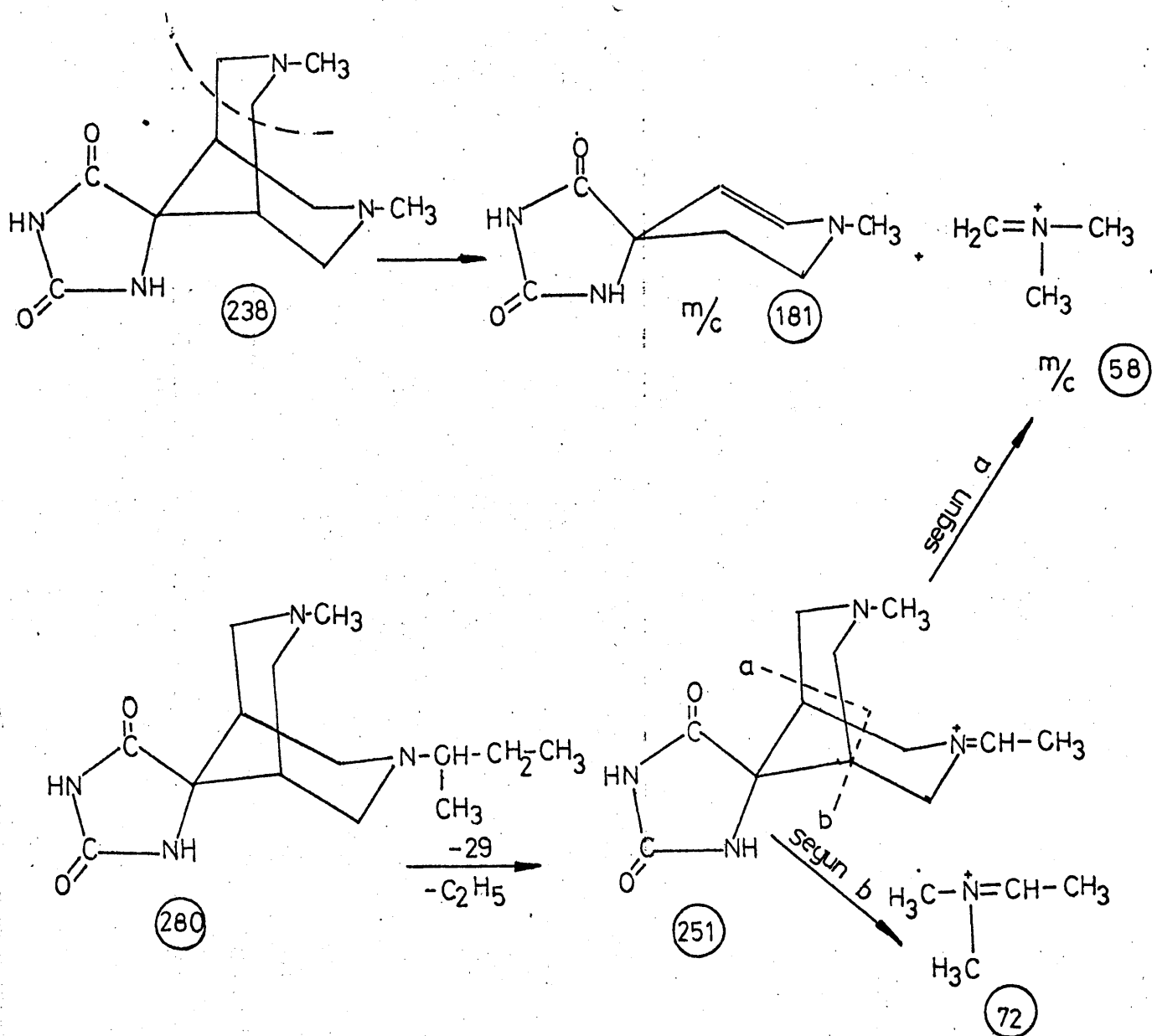
En general en los compuestos que consideramos, tanto en la serie monoaza como también los de la diaza, la diferencia en intensidad entre el pico máximo y casi todos los restantes es, en algunos casos, muy grande, dando la apariencia de espectros muy pobres. Por ello, en los casos mas extremos se incluyen unas normalizaciones relativas, basadas sobre el pico molecular.

IV.3.3.- Espectros de masas de la 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina N,N'-disustituída

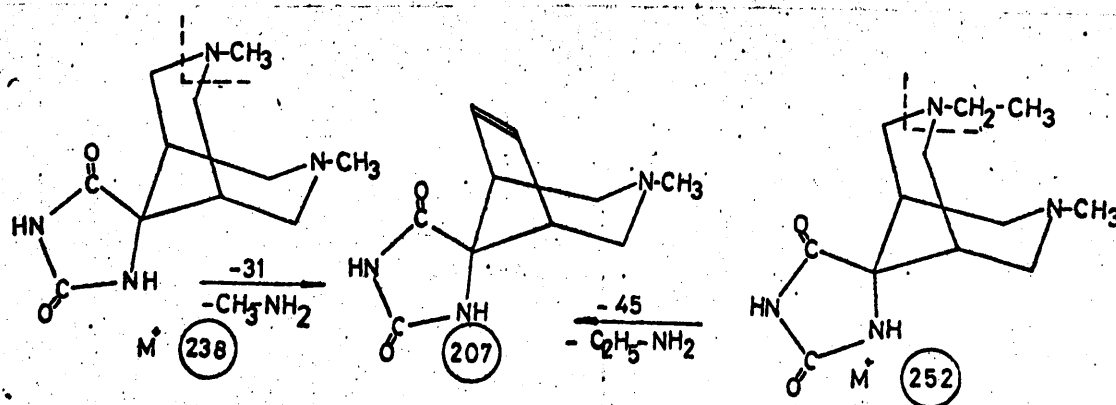
De los espectros de masas de los compuestos de este grupo, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

1.- Existencia de fuertes picos en la zona de masas, comprendida entre 50 y 90, la mayor parte de las cuales pertenecen a fragmentos amínicos e hidrocarbonados. El pico de masa 58 que aparece en todos los espectros obtenidos a partir de los compuestos de este grupo, es, con frecuencia el de mayor intensidad. Su formación corresponde a la separación de un fragmento de carga de m/e 58 a partir de uno de los vértices nitrogenados del sistema bicíclico soporte. Igual procedencia tiene el fragmento de m/e 72 que aparece reflejado en el pico de máxima intensidad en el espectro del N-sec-butil derivado. Este proceso de fragmentación confirma el seguido en el caso de la N-metilpiperidina-4-espiro-5'-hidantoina. En el caso del

N, N'-dimetilderivado, se formaría el fragmento de m/e 58 al lado del m/e 181. En el caso del N-metil, N'-secbutil derivado, la escisión conduciría al fragmento de masa 72 el cual se formaría a partir del ión de m/e 251 originado a partir de M⁺ por pérdida de 29 (-C₂H₅). A su vez dicho ión de m/e 251 daría origen también al de m/e 58, que en el caso del N-secbutilde-
rivado aparece en muy alta proporción:



Al lado de este proceso de ruptura debe ser indicado el que transcurre por pérdida de fragmentos amínicos. Así la formación del pico de m/e 207, que aparece en los espectros de los derivados N,N' -dimetil y N -metil, N' -etil, se debe, respectivamente, a la pérdida de metilamina (-31) y etilamina (-45):



2.- En la zona próxima al pico molecular las fragmentaciones más importantes son todas lógicas siendo de destacar las producidas en las cadenas alquílicas laterales, en posición^β con relación al átomo de nitrógeno. Así es como se origina el ión de m/e 251 el cual aparece en muy alta proporción cuando uno de los radicales es el secbutilo, y en proporción importante en el N' -isopropilderivado. Una fragmentación de este tipo es también la responsable de la formación del ión de m/e 237 que se origina a partir del N' -fenetilderivado. En los dos primeros casos citados, la escisión está favorecida, además por la presencia de un átomo de carbono terciario.

Cuando la velocidad de fragmentación se ve dificultada por la ausencia de caminos favorables, se observan los siguientes hechos: a) ausencia de grandes picos, obteniéndose un espectro de muchos picos de intensidad media. Como ejemplo se puede citar el espectro del N-metil, N'-ciclohexil derivado; b) en algunos casos la diferencia en intensidad entre los picos mayores y los restantes del espectro es tan grande que se obtiene un espectro aparentemente muy pobre en picos, de forma que para un estudio fructífero de tales espectros es preciso prescindir de estos picos gigantes y normalizarlos parcialmente, tomando como máximos relativos picos de segundo orden. Como ejemplo se puede indicar el espectro correspondiente al N-metil, N'-n-butyl derivado.

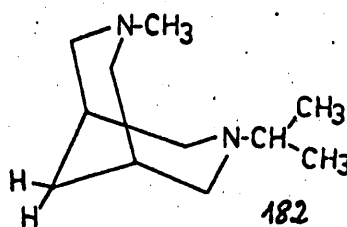
Consideramos conveniente hacer algunas consideraciones en relación a ciertas fragmentaciones, así como mención de algunos picos que aunque en muchos casos son de poca intensidad (o incluso aparentemente despreciables), resultan muy significativos y de especial interés teórico.

Entre las fragmentaciones que deseamos destacar figuran aquellas que afectan al sistema hidantoínico por pérdida sucesiva de dos fragmentos de masa 43 (CONH) y formación final de iones radicales (vease espectros con R'=metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenetilo, ciclohexilo y (3-dimetilamino)propilo y análisis de la transformación de $194 \longrightarrow 151$), o de iones no radicales como en el caso de

los iones de m/e 182, 196 y 244 originados, respectivamente, a partir de los iones moleculares de los N-metil, N'-isopropil, N-metil, N'-secbutil y N-metil, N'-fenetil derivados, - por pérdida de masa 84. Este proceso de fragmentación, que - se resume en el siguiente esquema, es expresivo de una mayor estabilización del sistema soporte diazabicyclo, en comparación con lo que sucede en la serie monoaza.

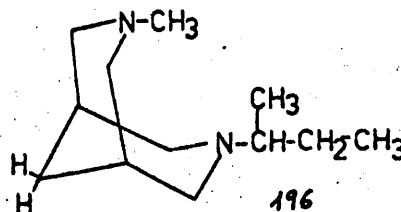
N'-Isopropil
M⁺ = 266

-84



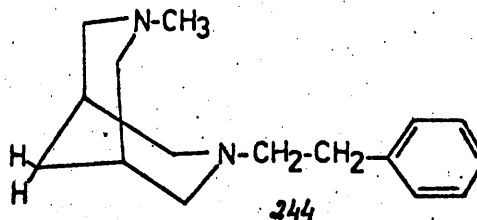
N'-Secbutil
M⁺ = 280

-84



N'-Fenetil
M⁺ = 328

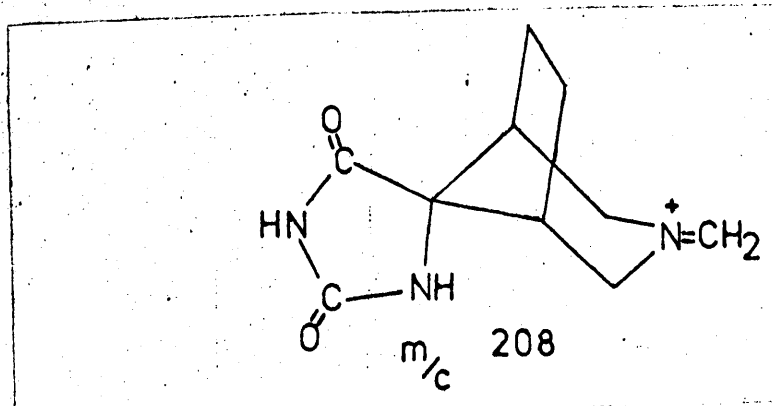
-84



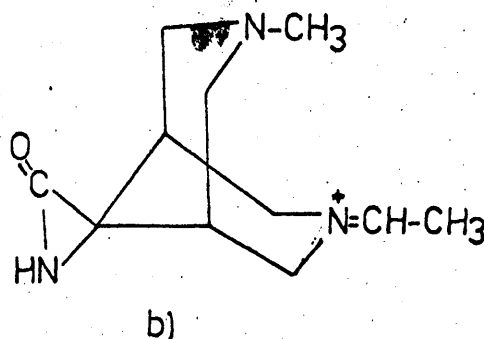
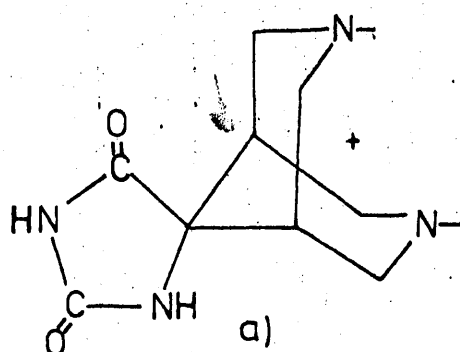
A continuación se hace un análisis detenido de algunos picos.

Pico de m/e 208 y próximos.

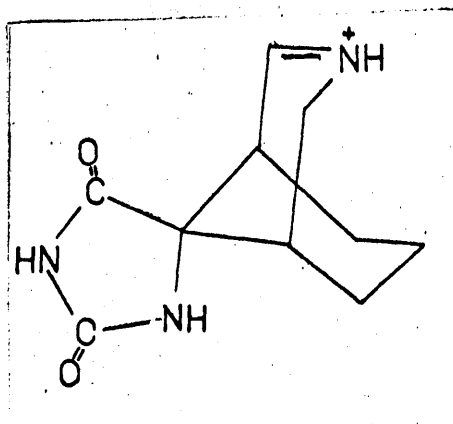
El pico de masa 208 al parecer no tiene una constitución única. Generalmente aparece en grupos y es de baja intensidad, y estas circunstancias parecen indicar que su origen no se debe a fragmentación sencilla, ni fácil. Parece probable su formación por pérdida de un vertice aza y este camino es el que se acepta como más verosímil en el caso de los derivados con radicales R=etilo y fenetilo. En este caso la estructura acepta da es la



Por el contrario, para el ión de m/e 208 que aparece en el espectro del N-metil, N'-propil derivado, la estructura más probable es la originada por pérdida de ambos sustituyentes unidos a los dos átomos de nitrógeno (a) y para el que aparece en el espectro del N-metil, N'-secbutil derivado, y a diferencia de los casos precedentes, se acepta como predominante una estructura que contiene el sistema de aziridona (b), como formado a partir del ión de m/e 251 por pérdida de CONH:

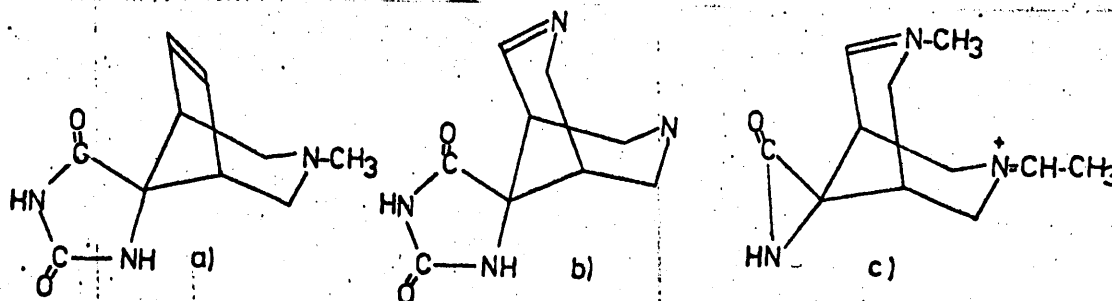


Esta diversidad en la estructura de este ión de m/e 208 contrasta con la homogeneidad observada en la serie monozeta en la que tiene su origen en la separación de la cadena lateral unida al átomo de nitrógeno del sistema azabicyclo. En consecuencia, la estructura aceptada para dicho ión es la siguiente:

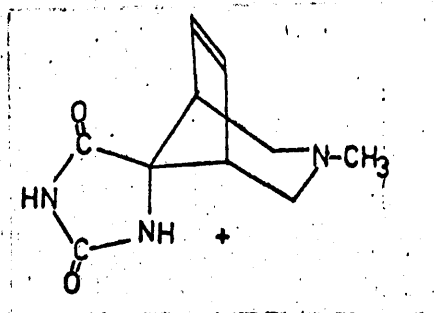


Para el pico de m/e 207 se aceptan estructuras que guardan un estrecho paralelismo con las indicadas para el de m/e 208, existiendo también fragmentos originados por pérdida de un vértice aza. Esto ocurre, por ejemplo, en los derivados N, N'-dimetil, N-metil, N'-etil, N-metil, N'-butil y N-metil, N'-(3-dimetilamino)propil, todos los cuales dan origen a un

ión para el que se acepta la siguiente estructura a), mientras que para los procedentes de los derivados N-metil, N'-propil y N-metil, N'-secbutil se aceptan, respectivamente, las estructuras b) y c).



Finalmente, para el ión de m/e 209, que aparece en el espectro del N-metil, N'-etil derivado como progenitor del ión de m/e 208, se acepta la siguiente estructura:



Picos 194 y 151

El pico 194 se presenta en casi todos los espectros estudiados y es origen del de m/e 151, como se demuestra por el correspondiente metastable:



De la consideración de la relación entre las intensidades de ambos picos, $R = \frac{I_{194}}{I_{151}}$, se deducen tres grupos de espectros:

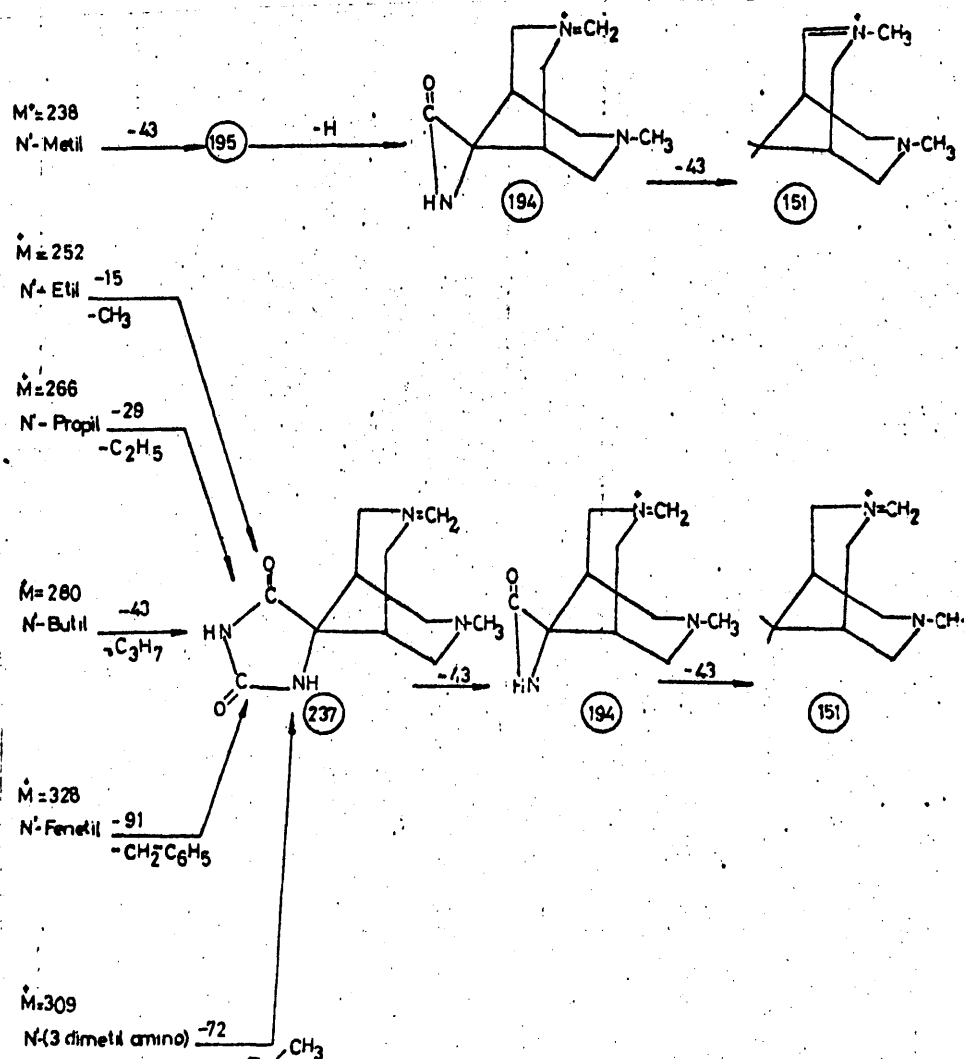
- 1.- Espectros con valores de R inferiores a 2. Corresponden a los compuestos con sustituyentes N-metil, N'-secbutil (1,3) y N-metil, N'-isopropil (1,7). A este grupo se puede asignar asimismo el correspondiente al N-metil, N'-ciclohexil derivado con un valor de $R = 2,1$.
- 2.- Espectros con valores de R entre 2 y 3,5. Corresponden a los compuestos con sustituyentes N-metil, N'-etil (2,55) y N-metil, N'-propil (3,4).
- 3.- Espectros con valores de R superiores a 3,5. Corresponden a los compuestos con sustituyentes N-metil, N'-butil (3,9), N-metil, N'-fenetil (4,0), N,N'-dimetil (5,5.) y N-metil, N'-(3-dimetilamino)propil (6,2).

Al igual que ocurre en otros casos, para los iones de m/e 194 y 151 vienen en consideración más de una estructura así como también diferentes vías para su formación.

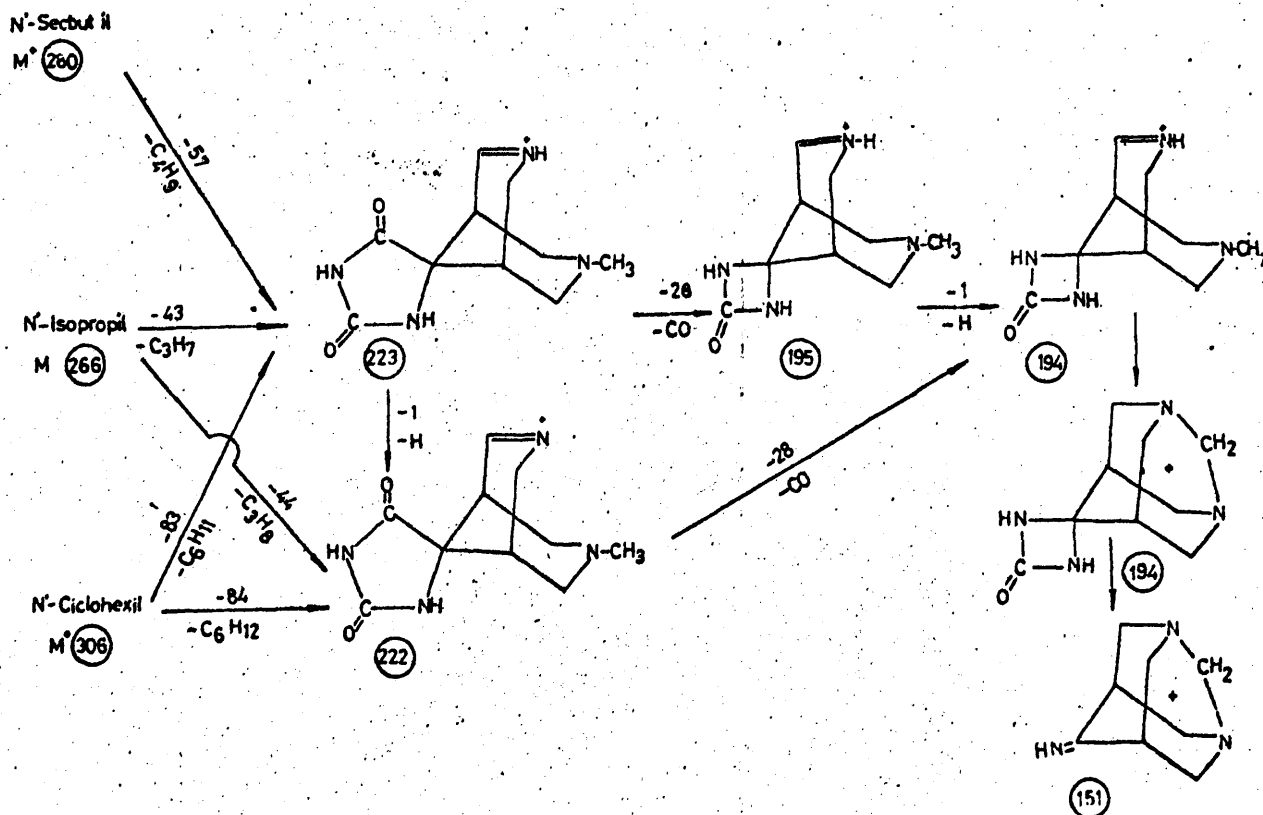
Del análisis de los espectros de los compuestos del grupo que consideramos, se deduce como verosímil que la formación del ión de m/e 194, en el caso del N,N'-dimetilderivado, tiene lugar a partir del ión molecular M^+ por pérdida de masa 43 (-CONH) para originar un ión intermedio de m/e 195 del que

se pasa a un ión de m/e 194, el cual conduce finalmente al ión de m/e 151 al que se le asigna una estructura de birradical - (vease el siguiente esquema).

Para el grupo de compuestos con sustituyentes R igual a etilo, n-propilo, n-butilo, fenetilo y (3-(dimetilamino)propilo, la formación de los iones de m/e 194 y 151 se hace a través de un ión de m/e 237 originado en cada caso por pérdida, a partir del ión molecular M^+ , de un radical hidrocarbonado con ruptura del enlace C_1-C_2 de dicho radical. Del ión de m/e 237 se pasa al 151, también de tipo birradical, a través del ión 194, según se indica en el esquema siguiente:



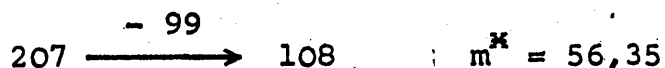
Finalmente, en un tercer grupo hemos de situar la -
 secuencia de fragmentación correspondiente a los derivados con
 sustituyentes N-metil, N'-isopropil, N-metil, N'-secbutil y
 N-metil N'-ciclohexil. Para estos compuestos parece verosímil
 el tránsito a través de un ión de m/e 223, del cual, por pér-
 dida de masa 28 se pasaría a un ión de m/e 195 y de éste al 194
 y 151 por el camino que se indica en el siguiente esquema:



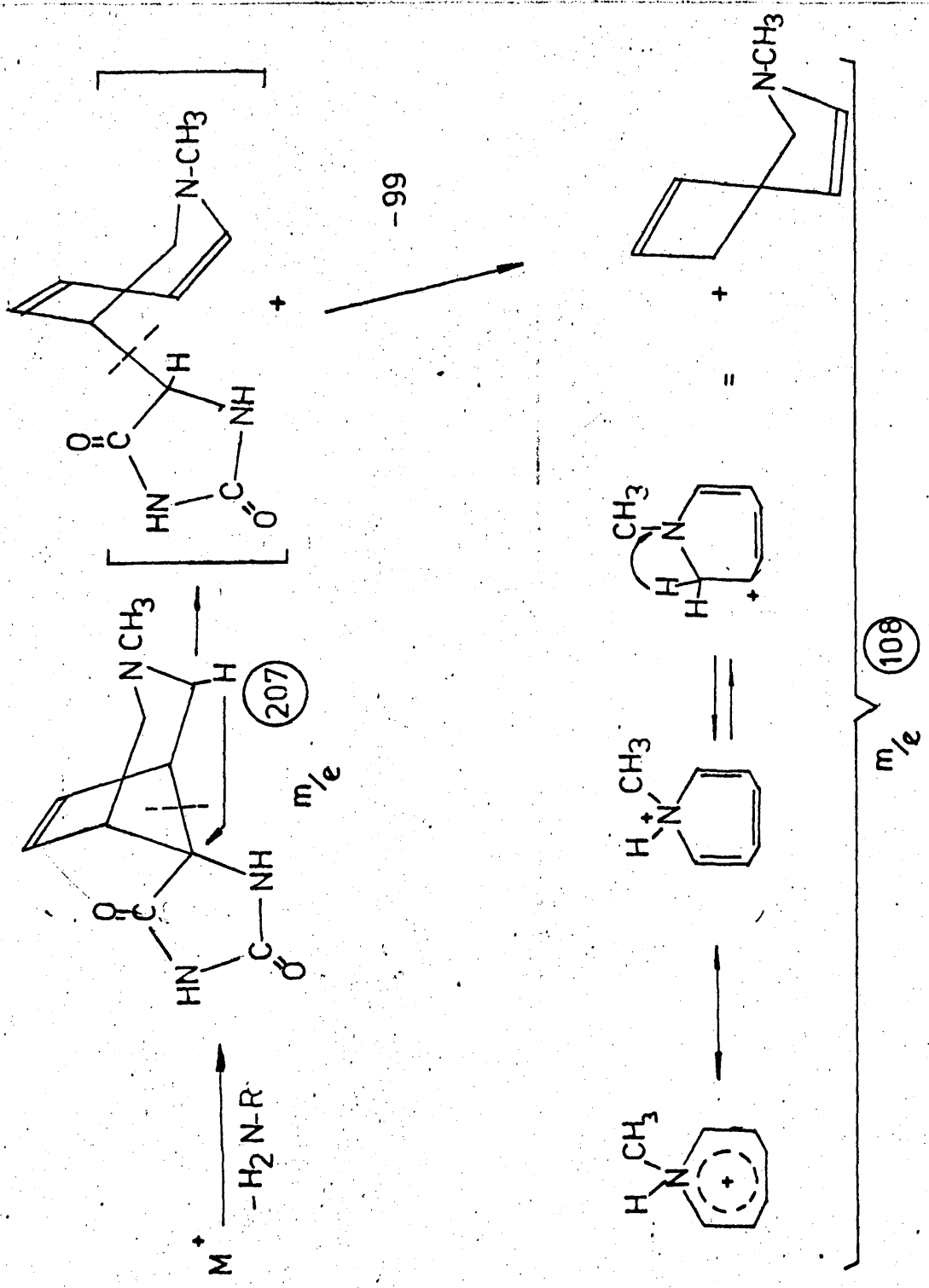
En el caso de los compuestos N-metil, N'-isopropil y N-metil, N'-ciclohexil, existe la posibilidad de que la formación de los iones 194 y 151 tenga lugar a través de un ión de m/e 222. Este camino no se considera para el derivado N-metil, N'-secbutil porque en su espectro no aparece el pico correspondiente al ión de m/e 222. La formación del ión de m/e 222 por pérdida de masa 84 a partir del ión molecular del N'-ciclohexil derivado es un hecho digno de ser destacado.

Pico de m/e 108

En general se trata de un pico pequeño y se presenta en grupo donde destacan a veces los picos de m/e 110 y 112. Su formación tiene lugar, fundamentalmente, a través de una secuencia que parte del ión molecular M^+ y que por pérdida de un vertice aza, conduce a un ión de m/e 207 intermedio, al que ya nos hemos referido anteriormente. De este se pasa al ión 108 por pérdida de masa 99. En los espectros de los derivados N,N'-dimetil y N-metil, N'-butil, esta fragmentación queda confirmada por un metastable:



Teniendo ésto en cuenta y su presencia en grupo, lo que indica una fragmentación complicada, se sugiere el siguiente proceso para su formación:



Pico de m/e 84

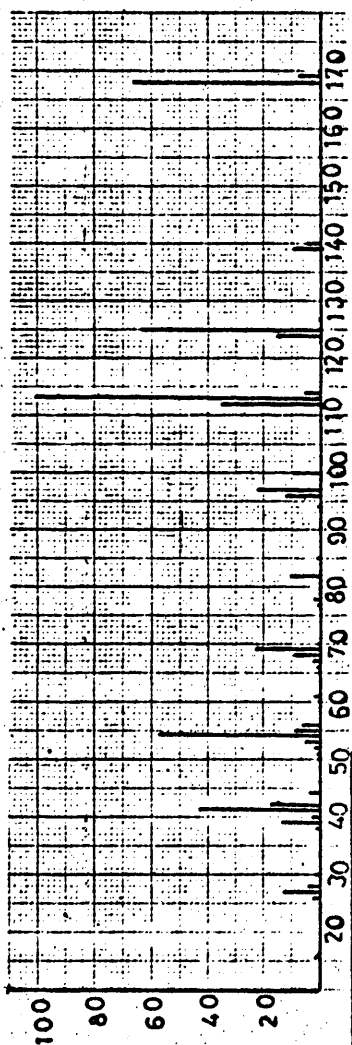
Llama la atención la separación de masa 84 que se refleja con intensidad en todos los espectros estudiados, - excepto en el correspondiente al N-metil, N'-secbutil derivado, en el que aparece en proporción baja. En general dicho pico se presenta en grupo y va acompañado de sus próximos 82, 83, 85 y 86. Este hecho y el que aparezca con tanta intensidad, parecen indicar una fragmentación compleja, así como su naturaleza nitrogenada.

En algunos casos la separación de masa 84 la hemos asociado a la ruptura y separación de los átomos que constituyen el anillo hidantoínico y la aparición de iones correspondientes a derivados N, N'-disustituídos del sistema 3,7-diazabicyclo (3,3,1)nonano-(vease los iones de masa /e 244, 196 y 182 originados a partir de M^+ en los compuestos con radicales N-metil, N'-fenetil, N-metil, N'-secbutil y N-metil, N'-isopropil, respectivamente). Pero si el fragmento principal fuera debido a esta escisión, es decir si apareciera la estructura de masa 84 de tipo di-isocianato

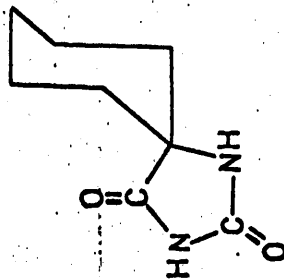


no se explicaría fácilmente el porqué no se encuentra con abundancia en el espectro del N-metil, N'-secbutil derivado.

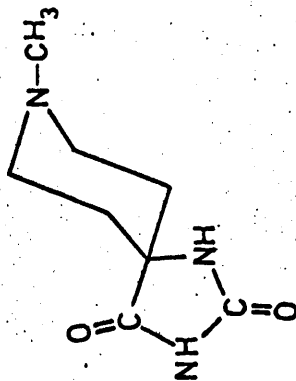
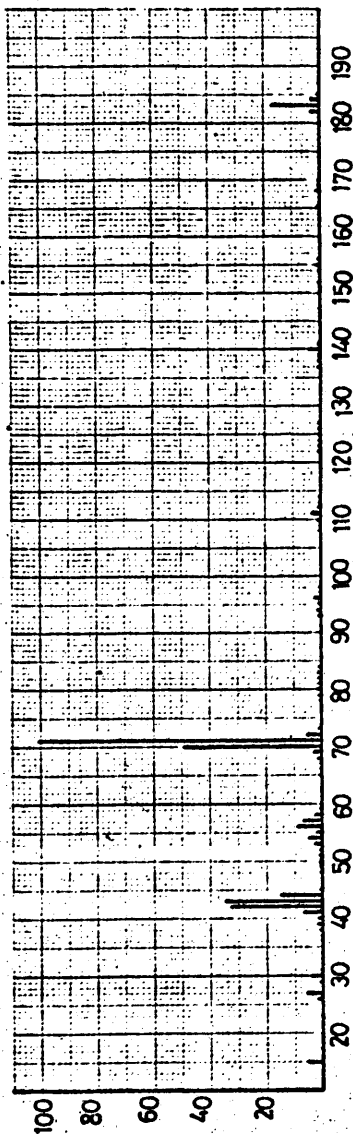
Aunque su procedencia pueda ser la indicada, no se descarta su formación por otras vías.



m/e	%	m/e	%	m/e	%
16	0.7	65	0.8	125	15.1
26	1.5	66	1.1	126	67.2
27	12.6	67	2.0	127	0.8
29	3.4	68	9.2	139	9.1
30	1.8	69	23.4	140	4.3
38	1.1	70	1.1	168	66.4
39	1.3	77	1.1	169	7.4
40	3.6	79	2.4	170	0.7
41	43.3	80	1.3		
42	17.6	81	1.7		
44	3.5	82	10.8		
46	0.7	85	1.1		
50	0.9	94	1.0		
51	1.7	96	12.7		
52	2.0	97	22.5		
53	5.3	98	1.4		
54	57.6	100	9.4		
55	7.8	112	35.0		
56	6.1	113	10.0		
60	0.6	114	5.8		
61	2.0	123	0.9		

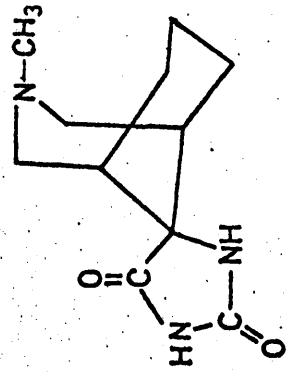
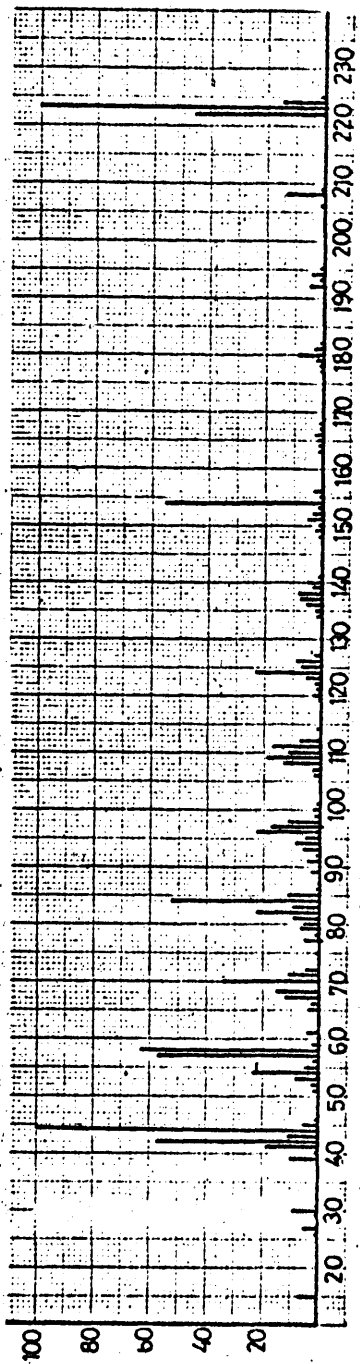
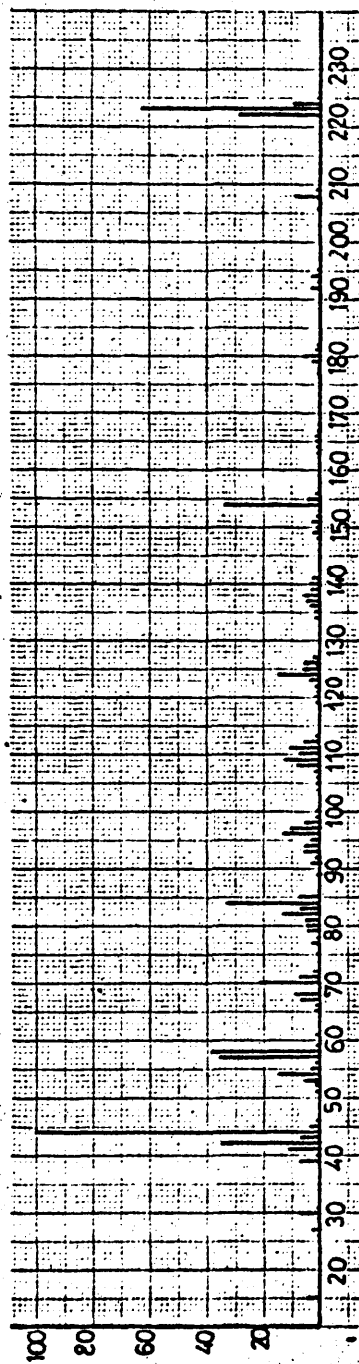


Espectro de masas de la ciclohexano-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación.



Espectro de masas de la 4-metil-4-aza-ciclohexano-espiro-5'-hidantoina. Y porcentajes de fragmentación.

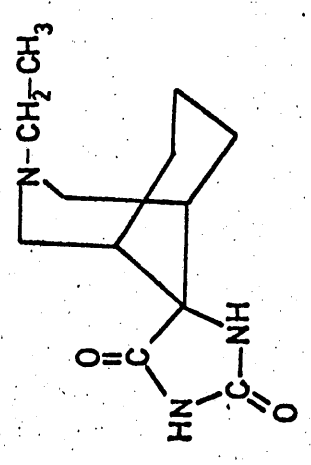
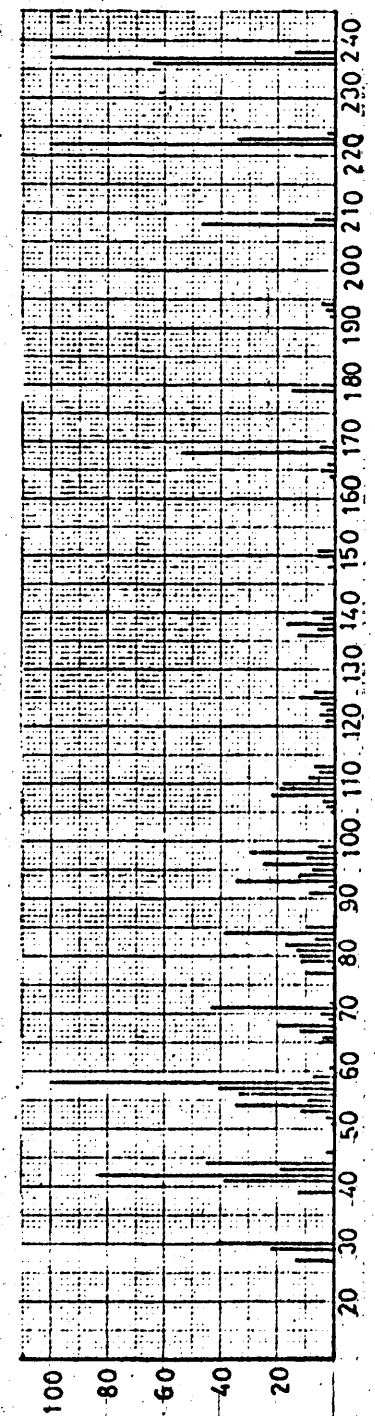
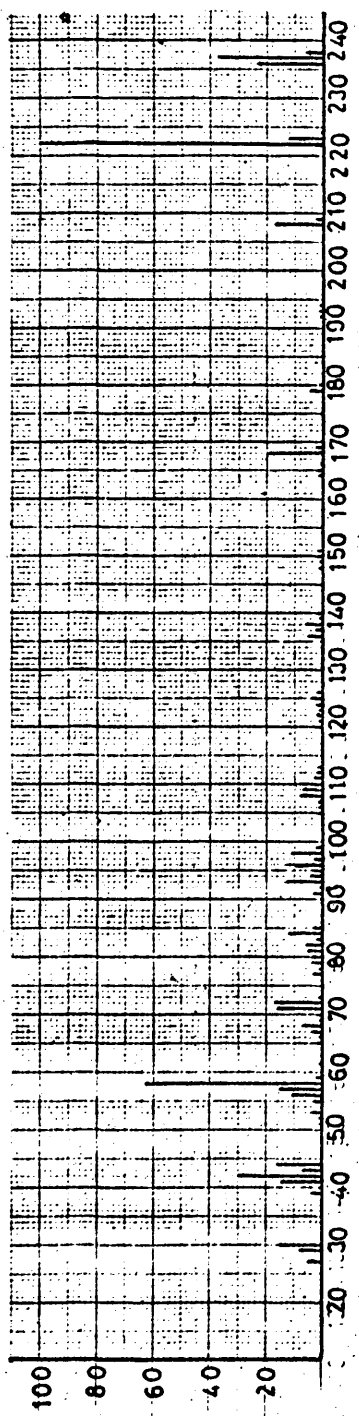
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	4.7	51	0.4	78	0.1	113	0.4	165	0.1		
26	0.7	52	0.8	79	0.1	114	0.1	168	1.3		
27	4.2	53	2.7	80	0.4	122	0.3	169	0.1		
29	0.6	54	4.4	81	0.5	123	0.2	182	3.0		
30	4.1	55	1.9	82	1.0	124	0.1	183	17.1		
31	0.1	56	9.4	83	0.9	125	0.4	184	2.4		
38	0.2	57	6.3	84	0.3	126	0.5	185	0.1		
39	1.6	58	2.1	93	0.1	127	0.2				
40	1.0	59	0.1	94	1.5	137	0.3				
41	6.7	65	0.2	95	0.6	138	0.1				
42	32.9	66	0.2	96	2.1	139	0.7				
43	34.5	67	0.5	97	0.3	140	4.1				
44	14.8	68	1.6	98	0.1	141	0.4				
45	0.4	69	3.2	108	0.1	151	0.2				
48	0.1	70	4.98	109	0.2	152	0.1				
49	0.3	71	100	110	0.7	154	1.2				
49.5	0.4	72	5.9	111	3.2	155	2.1				
50	0.1	73	0.1	112	0.3	156	0.1				



Espectro de masas de la 3-metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	7.2	72	2.2	111	17.5	165	1.7		
26	0.1	75	1.0	113	7.6	166	2.5		
27	5.2	77	5.3	114	0.7	167	0.5		
29	0.2	78	0.2	119	2.7	168	0.7		
30	10.0	79	6.8	120	2.0	177	0.9		
31	0.8	80	7.1	121	1.3	178	3.2		
39	10.5	81	8.7	122	2.2	179	8.6		
40	0.9	82	22.2	123	5.6	180	2.2		
41	18.2	83	10.0	124	23.6	181	0.9		
42	57.5	84	52.1	125	8.7	182	4.5		
43	11.8	85	11.5	126	8.7	192	1.0		
44	159.1	86	0.9	127	2.1	193	3.5		
45	5.3	89	2.4	134	1.1	194	1.5		
46	0.7	91	5.3	135	2.1	195	0.9		
51	2.0	92	1.8	136	4.4	206	10.7		
52	3.0	93	7.7	137	6.5	208	1.6		
53	8.5	94	9.5	138	7.6	209	45.5		
54	22.6	95	5.6	139	3.8	222	100		
55	4.5	96	22.1	140	5.3	223	14.5		
56	2.3	97	17.1	141	1.8	224	1.5		
57	56.4	98	11.7	148	0.8	225			
58	6.2	99	1.0	149	2.5				
59	2.6	100	2.0	150	1.6				
61	0.9	101	0.3	151	5.3				
65	4.1	105	0.4	152	3.0				
66	3.4	106	2.1	153	1.3				
67	11.1	107	2.5	154	5.5				
68	15.3	108	12.7	155	0.7				
70	34.0	109	19.3	156	2.4				
71	11.8	110	11.5	163	1.5				
				164	1.0				

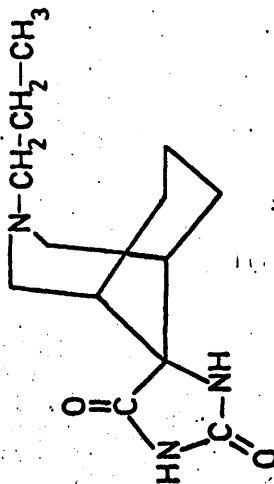
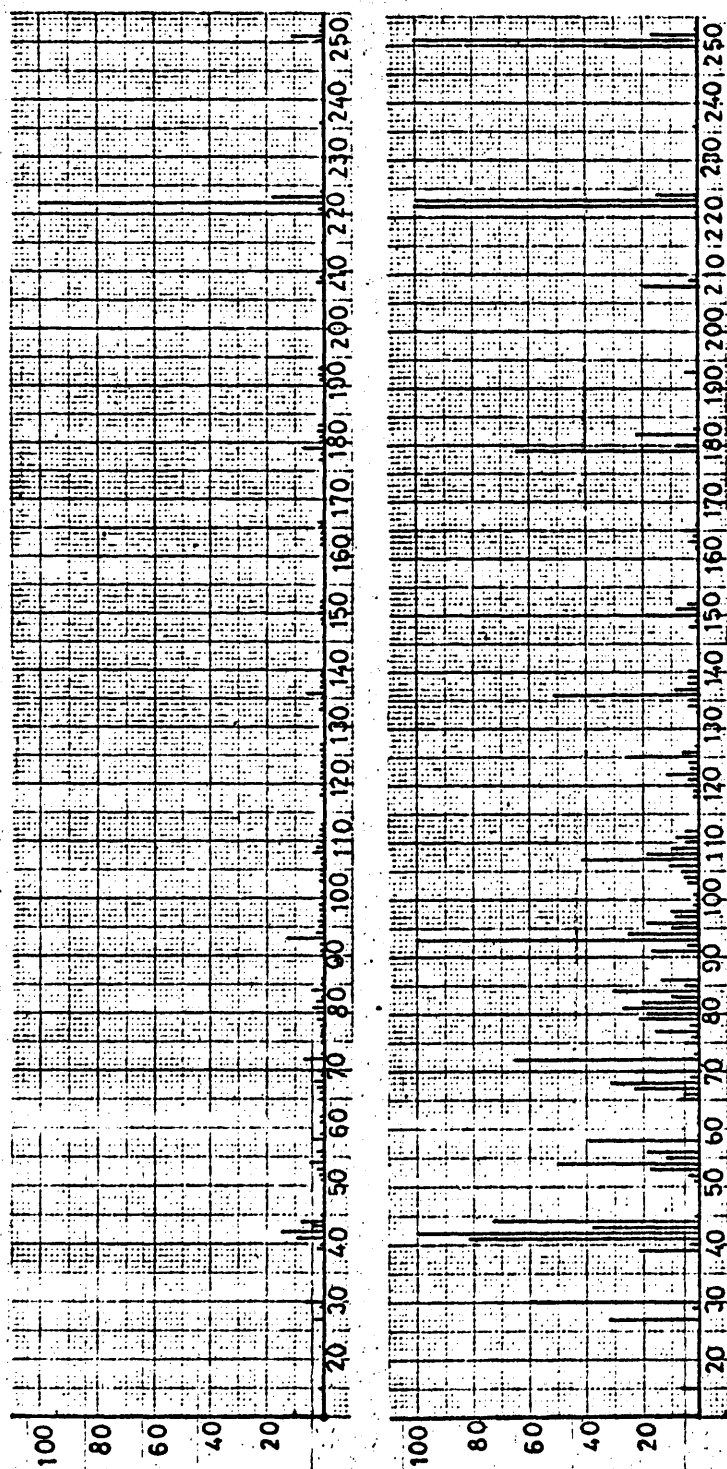
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	4.5	72	1.4	111	10.9	164	0.6
26	0.1	75	0.6	113	4.8	165	1.1
27	3.3	77	3.3	114	0.5	166	1.6
29	0.1	78	1.1	119	0.5	167	0.3
30	6.3	79	4.3	120	1.3	168	0.5
31	0.5	80	4.5	121	0.8	177	0.5
39	6.6	81	5.5	122	1.4	178	0.6
40	0.6	82	13.9	123	3.5	179	2.0
41	11.4	83	6.3	124	14.9	180	5.4
42	36.2	84	32.7	125	4.9	181	1.4
43	7.4	85	7.3	126	5.5	182	0.6
44	100	86	0.6	127	1.3	192	2.9
45	3.3	89	1.5	134	0.7	193	0.6
46	0.5	91	3.3	135	1.3	194	2.2
51	1.3	92	1.1	136	2.7	195	0.9
52	1.9	93	4.9	137	4.1	206	0.6
53	5.4	94	5.7	138	4.8	208	8.0
54	14.2	95	3.5	139	2.4	209	1.0
55	2.9	96	13.9	140	3.3	222	28.6
56	1.4	97	10.7	141	1.1	223	62.6
57	35.4	98	7.4	148	0.5	224	9.1
58	39.2	99	0.6	149	1.6	225	0.9
59	1.7	100	1.3	150	1.0		
61	0.6	101	0.5	151	3.3		
65	2.6	105	0.2	152	1.9		
66	2.1	106	1.5	153	0.8		
67	7.0	107	1.6	154	34.3		
68	9.6	108	8.0	155	4.0		
70	21.4	109	12.1	156	1.5		
71	7.4	110	7.1	163	0.9		



Espectro de masas de la 3-etil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
27	14.9	85	10.6	165	2.6	165	2.6
29	22.1	91	9.4	168	52.9	168	52.9
30	41.2	92	2.4	169	5.3	169	5.3
39	13.4	93	35.9	179	15.9	179	15.9
40	1.8	94	11.8	180	3.5	180	3.5
41	39.9	95	8.2	192	2.9	192	2.9
42	83.1	96	25.3	193	3.2	193	3.2
43	19.8	97	10.4	194	5.0	194	5.0
44	45.5	98	30.3	208	4.7	208	4.7
51	1.1	99	6.3	209	7.1	209	7.1
52	3.5	105	1.8	222	270.6	222	270.6
53	12.9	106	5.5	223	3.1	223	3.1
54	35.9	107	4.7	224	3.2	224	3.2
55	9.6	108	22.9	236	64.7	236	64.7
56	31.9	109	19.4	237	100.0	237	100.0
57	41.2	110	18.8	238	14.1	238	14.1
58	169.8	111	9.9				
59	7.1	112	6.9				
66	3.8	113	7.5				
65	2.4	120	3.8				
66	5.9	121	3.2				
66	4.4	122	5.5				
67	12.8	123	3.2				
68	20.8	124	5.3				
69	2.8	125	12.2				
70	5.1	126	7.6				
71	43.4	136	13.8				
72	47.1	137	6.2				
73	2.4	138	17.1				
77	10.6	139	4.1				
78	11.9	140	7.4				
79	12.9	148	2.4				
80	13.7	149	1.8				
81	17.6	150	6.8				
82	17.6	151	6.8				
83	39.4	154	1.5				
84		155	1.5				

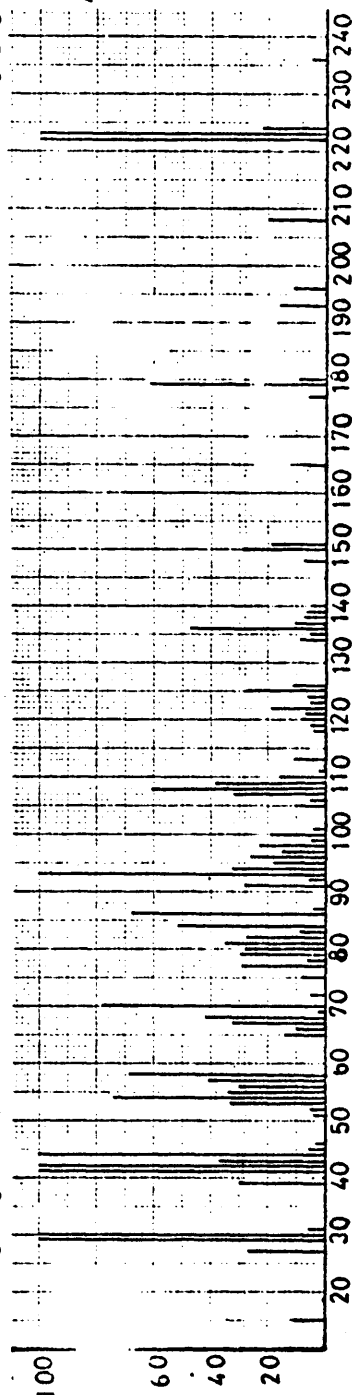
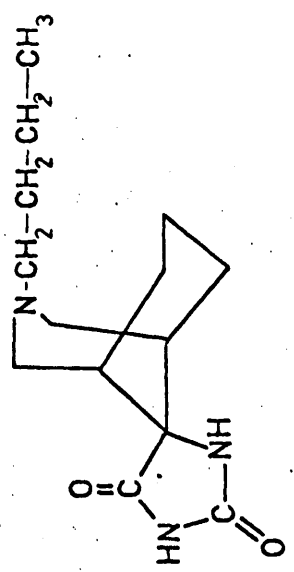
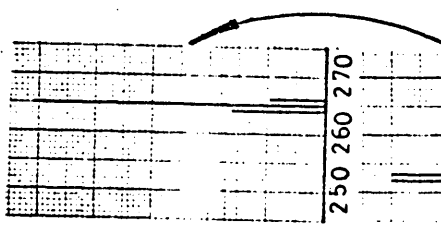
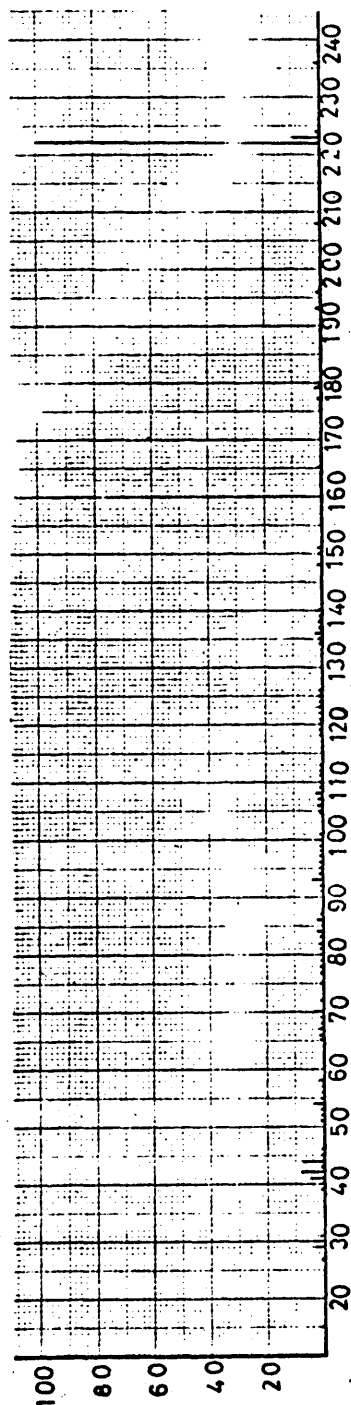
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
27	5.5	91	3.5	166	1.0	166	1.0
29	8.2	92	0.9	168	19.6	168	19.6
30	15.2	93	13.3	169	2.0	169	2.0
39	4.9	94	4.3	179	5.9	179	5.9
40	0.7	95	3.0	180	1.3	180	1.3
41	14.7	96	9.3	192	1.1	192	1.1
42	30.7	97	3.8	193	1.2	193	1.2
43	7.3	98	11.2	194	1.8	194	1.8
44	16.8	99	2.3	208	17.4	208	17.4
51	0.4	105	0.7	209	2.6	209	2.6
52	1.3	106	1.3	222	100	222	100
53	4.8	107	1.7	223	12.6	223	12.6
55	3.5	108	8.5	224	1.2	224	1.2
56	11.8	109	7.2	236	23.9	236	23.9
57	15.2	110	7.0	237	37.0	237	37.0
58	62.8	111	3.7	238	5.2	238	5.2
59	2.6	112	2.5				
61.5	0.9	113	2.8				
65	2.2	120	1.4				
66	1.6	121	1.2				
67	4.7	122	2.1				
68	7.7	123	1.2				
69	1.0	124	2.0				
70	1.9	125	4.5				
71	16.0	126	2.8				
72	17.4	136	5.1				
73	0.9	137	2.3				
77	3.9	138	6.3				
78	0.7	139	1.5				
79	4.5	140	2.7				
80	4.6	148	0.9				
81	5.1	149	0.7				
82	6.3	150	2.5				
83	2.8	151	2.5				
84	14.6	164	2.2				
85	2.9	165	2.2				



Espectro de masas de la 3-propil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoína y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	71	85	5.5	139	4.8	150	1.9
27	32.3	86	14.8	140	4.3	151	0.6
29	39.3	90	17.7	148	19.4	152	4.2
30	60.3	91	4.2	149	1.9	153	1.9
39	22.9	92	12.5	150	2.3	154	2.3
40	82.3	93	25.8	151	5.2	155	2.3
41	127.1	94	10.6	152	1.3	156	1.9
42	38.7	95	19.4	162	1.3	157	1.3
43	73.2	96	9.4	163	2.5	158	1.3
44	2.3	97	10.0	164	1.3	159	1.3
45	2.9	98	2.3	165	1.3	160	1.3
51	4.8	99	1.3	166	1.3	161	1.3
52	18.4	100	2.9	177	1.3	162	1.3
53	50.3	101	4.5	178	6.4	163	1.3
54	12.7	103	5.2	179	8.1	164	1.3
55	19.7	105	6.5	180	1.3	165	1.3
56	39.7	106	11.3	181	2.5	166	1.3
58	1.9	107	4.2	182	2.3	167	1.3
59	1.3	108	19.4	183	1.3	168	1.3
61	1.9	109	10.6	192	1.0	169	1.3
62	7.7	110	5.8	193	5.2	170	1.3
65	23.5	111	5.2	208	1.3	171	1.3
66	31.0	112	8.1	209	1.3	172	1.3
67	3.2	113	5.2	220	1.6	173	1.3
68	6.5	118	2.9	221	1.0	174	1.3
69	23.5	119	5.5	222	1.0	175	1.3
70	6.5	120	4.2	223	1.3	176	1.3
72	25.2	121	12.3	224	1.3	177	1.3
73	2.6	122	3.8	236	3.3	178	1.3
75	5.2	123	2.5	250	3.3	179	1.3
76	16.1	124	2.5	251	1.7	180	1.3
77	4.2	125	6.5	252	1.7	181	1.3
78	25.2	126	1.3	253	1.3	182	1.3
79	19.4	127	3.3	258	1.3	183	1.3
80	27.1	133	3.3	259	1.3	184	1.3
81	21.0	134	51.6	259	1.3	185	1.3
82	10.0	135	9.0	259	1.3	186	1.3
83	31.0	136	4.8	259	1.3	187	1.3
84	31.0	137	4.8	259	1.3	188	1.3
85	31.0	138	4.8	259	1.3	189	1.3

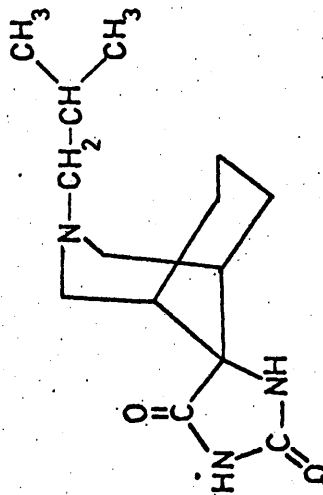
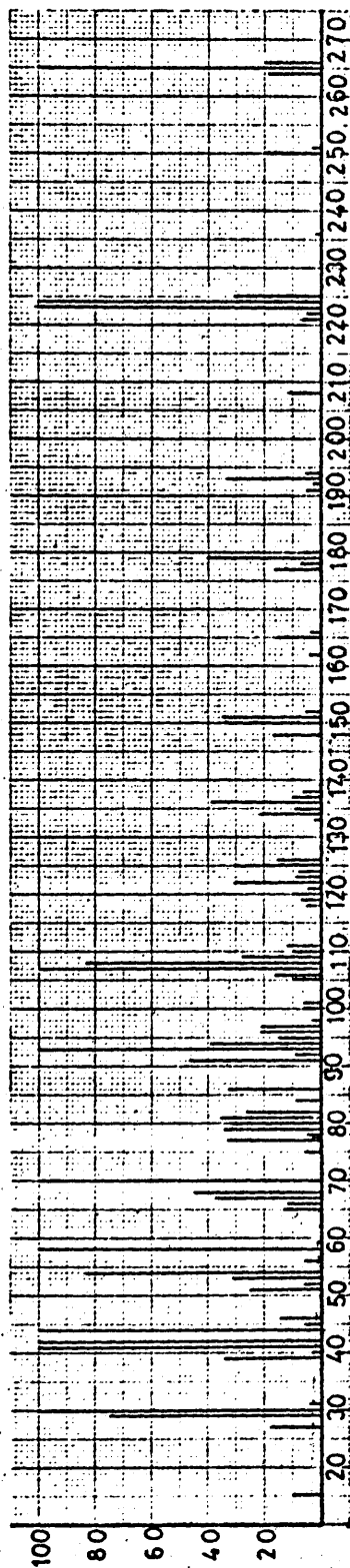
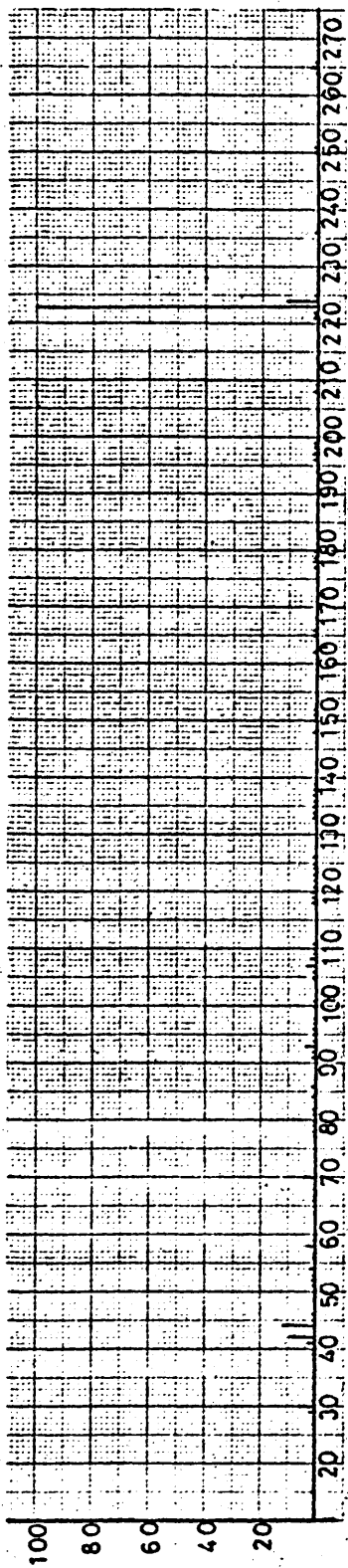
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.8	86	1.6	148	0.4	150	0.1
27	3.5	90	0.2	149	2.1	151	0.5
29	0.6	91	1.9	150	0.5	152	0.2
30	6.5	92	0.5	151	0.2	153	0.6
39	2.4	93	13.8	152	0.2	154	0.2
40	0.9	94	2.8	162	0.2	155	0.2
41	13.9	95	1.2	163	0.6	156	0.1
42	4.2	96	2.1	164	0.2	157	0.2
43	8.0	97	1.0	165	0.6	158	0.2
44	0.2	98	1.1	166	0.1	159	0.2
45	0.3	99	0.2	177	0.1	160	0.2
51	0.3	100	0.3	178	0.7	161	0.1
52	2.0	101	0.5	179	0.9	162	0.1
53	5.3	103	0.6	180	0.1	163	0.1
54	1.2	105	0.7	181	2.5	164	0.2
55	2.2	106	4.9	182	0.2	165	0.2
56	4.3	107	1.2	183	0.1	166	0.1
58	0.1	108	4.1	191	0.6	167	0.1
59	0.2	109	1.2	192	2.1	168	0.2
61	0.8	110	0.6	193	0.4	169	0.1
62	0.7	111	0.6	208	0.2	170	0.1
65	0.7	112	0.3	209	0.1	171	0.1
66	2.4	113	0.6	220	10.4	172	0.2
67	0.6	118	0.3	221	1.7	173	0.2
68	0.4	119	0.6	222	3.7	174	1.9
69	2.6	120	0.5	223	11.0	175	0.2
70	7.1	121	0.4	224	0.2	176	0.2
72	0.3	122	1.3	235	0.7	177	0.2
73	0.6	123	0.5	250	0.1	178	0.2
75	0.4	124	2.8	251	0.1	179	0.2
76	0.2	125	0.7	252	0.1	180	0.2
76 ^B	1.8	126	0.1	253	0.1	181	0.2
77	0.5	127	0.1	253	0.1	182	0.2
78	2.1	133	0.4	253	0.1	183	0.2
79	3.1	134	0.4	253	0.1	184	0.2
80	3.0	135	5.7	253	0.1	185	0.2
81	2.3	136	1.0	253	0.1	186	0.2
82	1.1	137	0.5	253	0.1	187	0.2
83	3.4	138	0.5	253	0.1	188	0.2
84	0.6	139	0.5	253	0.1	189	0.2
85	0.6	140	0.5	253	0.1	190	0.2



Espectro de masas de la 3-butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	118	84	529	138	8.1	138	8.1
27	279	86	684	139	7.4	139	7.4
29	1037	87	44	140	5.9	140	5.9
30	1000	91	287	148	8.1	148	8.1
31	66	92	59	150	29.4	150	29.4
39	309	93	1154	151	19.4	151	19.4
40	15	94	324	165	8.1	165	8.1
41	1338	95	184	177	6.6	177	6.6
42	197.1	96	26.5	179	61.8	179	61.8
43	37.5	97	16.4	180	9.6	180	9.6
44	196.3	98	23.5	193	16.2	193	16.2
45	6.6	99	5.1	196	11.8	196	11.8
46	4.4	100	19.1	208	20.6	208	20.6
51	4.4	101	4.4	222	239.1	222	239.1
52	59	105	10.3	223	235.1	223	235.1
53	33.1	106	5.1	224	22.1	224	22.1
54	74.3	107	32.4	226	5.9	226	5.9
55	34.6	108	61.8	264	32.4	264	32.4
56	30.9	109	39.7	265	100.	265	100.
57	41.9	110	15.9	266	19.9	266	19.9
58	69.1	111	2.9				
65	14.0	112	1.5				
66	10.3	113	11.8				
67	32.4	118	4.4				
68	42.6	119	5.1				
69	3.7	120	8.1				
70	78.7	121	7.4				
72	5.9	122	19.1				
75	7.4	123	5.9				
77	29.4	124	6.6				
78	6.6	125	27.2				
79	30.9	126	11.8				
80	28.7	134	9.6				
81	35.3	135	5.9				
82	27.2	136	4.7				
83	9.6	137	11.0				

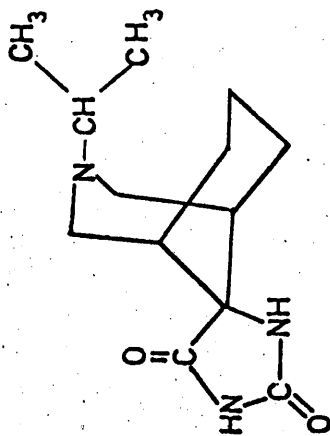
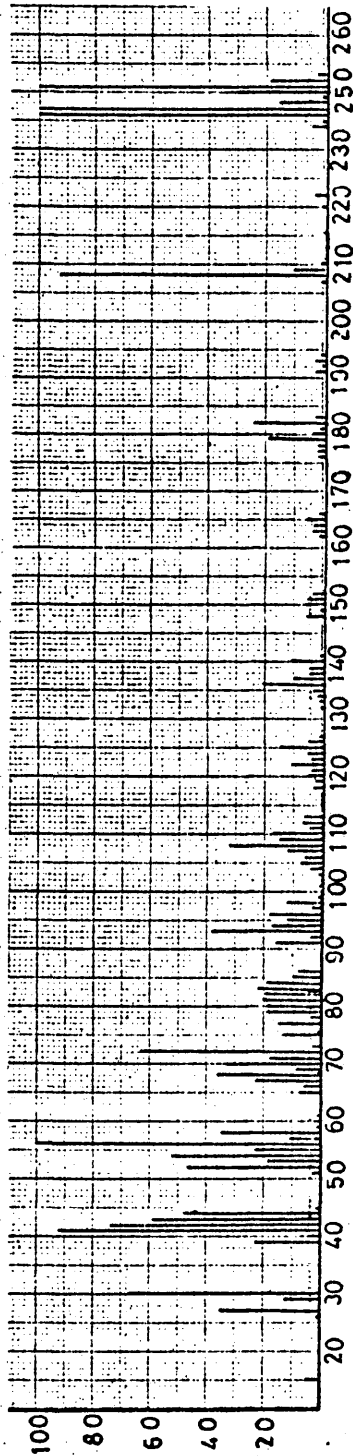
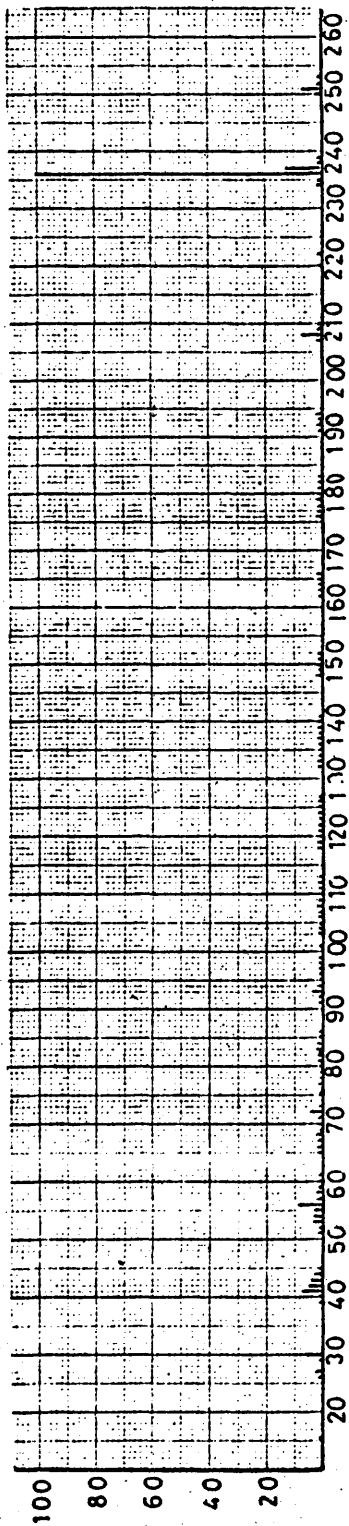
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.5	86	2.9	140	0.2	140	0.2
27	1.2	87	0.2	148	0.3	148	0.3
29	4.2	91	1.2	196	0.5	196	0.5
30	4.2	92	0.2	208	0.9	208	0.9
31	0.3	93	4.8	222	100	222	100
39	1.3	94	1.3	223	9.8	223	9.8
40	0.1	95	0.8	224	0.9	224	0.9
41	5.6	96	1.1	236	0.2	236	0.2
42	8.2	97	0.6	264	1.8	264	1.8
43	1.6	98	1.0	265	4.2	265	4.2
44	8.2	99	0.2	266	0.8	266	0.8
45	0.3	100	0.8	150	1.2	150	1.2
46	0.2	101	0.2	151	0.8	151	0.8
51	0.2	105	0.4	165	0.3	165	0.3
52	0.2	106	0.2	177	0.3	177	0.3
53	1.4	107	1.3	179	2.6	179	2.6
54	3.1	108	2.6	180	0.4	180	0.4
55	1.4	109	1.7	193	0.7	193	0.7
56	1.3	110	0.7				
57	1.7	111	0.1				
58	2.9	112	0.1				
65	0.6	113	0.5				
66	0.4	118	0.2				
67	1.3	119	0.2				
68	1.8	120	0.3				
69	0.2	121	0.3				
70	3.3	122	0.8				
72	0.2	123	0.2				
75	0.3	124	0.3				
77	1.2	125	1.1				
78	0.3	126	2.5				
79	1.3	134	0.4				
80	1.2	135	0.2				
81	1.5	136	2.0				
82	1.1	137	0.5				
83	0.4	138	0.3				
84	2.2	139	0.3				



Espectro de masas de la 3-isobutil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	10	96	21.7	191	5.0		
27	18.3	97	21.7	192	3.3		
29	75.0	98	3.3	193	3.3		
30	20.7	100	6.7	194	5.0		
31	4.2	101	6.7	208	11.7		
39	34.2	105	10.0	221	7.5		
40	3.3	106	16.7	222	5.8		
41	116.1	107	108.3	223	300.0		
42	317.5	108	108.3	224	358.3		
44	360.0	109	28.3	225	31.7		
45	6.0	110	10.8	236	2.5		
46	16.0	111	12.5	250	19.2		
51	25.0	118	5.0	251	3.3		
52	6.7	119	7.5	264	19.2		
53	31.7	120	10.8	265	100.0		
54	83.3	121	5.0	266	20.0		
55	6.7	122	30.8				
56	106.7	123	9.2				
58	1.7	124	8.3				
59	13.3	125	30.8				
65	12.5	126	15.0				
66	37.5	133	21.7				
67	45.0	134	9.2				
68	166.7	135	39.2				
70	6.7	136	9.2				
75	33.3	137	6.7				
77.5	3.8	139	17.5				
78	34.2	148	34.2				
79	31.7	150	34.2				
80	35.0	151	5.0				
81	25.7	152	4.9				
82	9.2	162	15.0				
84	33.3	165	13.3				
86	46.7	166	16.7				
91	9.2	177	7.5				
92	183.3	178	40.0				
93	39.2	179	6.7				
94	15.0	180					
95							

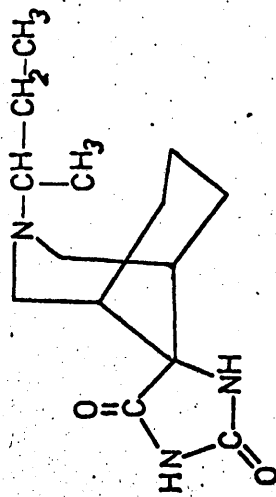
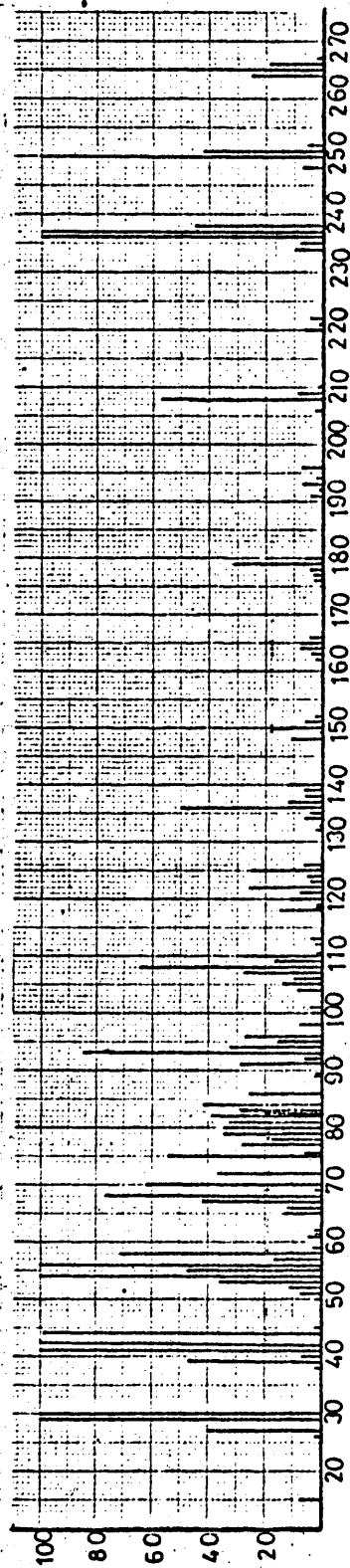
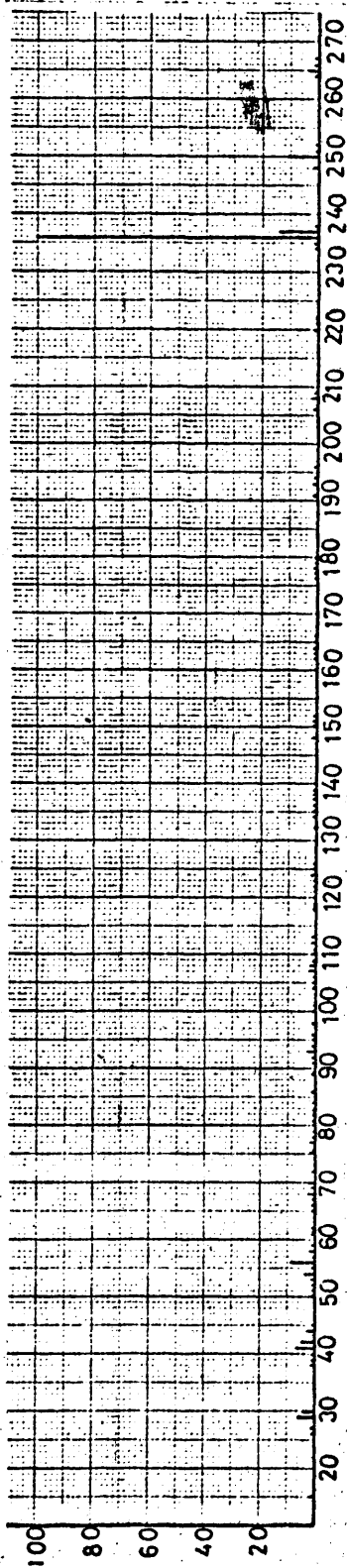
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.33	97	0.72	193	1.11		
27	0.50	98	0.11	194	0.17		
29	6.72	101	0.22	208	0.39		
31	0.14	105	0.33	221	0.25		
39	1.14	106	0.56	222	0.19		
40	0.11	107	3.61	223	1.00		
41	3.89	109	2.78	224	11.94		
42	10.50	109	2.94	225	1.08		
44	12.00	110	0.00	236	0.64		
45	0.20	118	0.00	250	0.11		
46	0.50	119	0.00	251	0.57		
51	0.28	121	0.00	264	3.33		
52	1.78	122	0.10	265	0.67		
53	2.25	123	0.28	266	0.67		
54	0.35	124	0.28				
55	0.06	125	1.03				
58	0.42	126	1.03				
59	0.72	133	0.08				
65	1.50	134	0.21				
66	1.56	135	0.31				
68	1.56	136	0.31				
70	0.11	137	0.22				
75	0.11	138	0.03				
77.5	0.19	139	0.58				
78	1.14	148	1.14				
79	1.06	150	1.17				
80	1.17	151	0.15				
81	0.89	152	0.50				
82	0.31	165	0.11				
84	1.56	166	0.56				
86	1.31	177	0.23				
91	4.31	178	0.22				
92	1.31	179	0.11				
93	1.50	180	0.11				
94	0.72	191	0.11				
95		192	0.11				



Espectro de masas de la 3-isopropil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	5.3	79	19.2	125	15.1	209	11.5	151	15.1	209	11.5
26	1.1	80	19.2	126	5.2	210	1.4	152	5.2	210	1.4
27	35.9	81	20.3	127	1.1	220	1.1	153	1.1	220	1.1
29	13.0	82	2.0	132	1.2	222	3.3	154	1.2	222	3.3
30	67.1	82.5	5.5	133	1.5	234	4.4	155	1.5	234	4.4
39	23.3	83	22.2	134	2.5	235	12.9	156	2.5	235	12.9
40	3.6	84	19.2	135	3.3	236	12.9	157	3.3	236	12.9
41	92.2	85	10.4	136	21.9	237	175.3	158	21.9	237	175.3
42	72.2	86	8.6	137	10.0	238	16.4	159	10.0	238	16.4
43	59.5	91	15.4	138	4.7	239	1.2	160	4.7	239	1.2
44	48.2	92	14.1	139	15.4	250	30.1	161	15.4	250	30.1
45	1.5	93	38.4	140	4.8	251	100.0	162	4.8	251	100.0
51	3.0	94	17.8	141	11.1	252	19.2	163	11.1	252	19.2
52	47.9	95	12.1	148	5.2	253	2.1	164	5.2	253	2.1
53	19.2	96	18.1	149	0.8			165	0.8		
54	52.8	97	3.2	150	6.4			166	6.4		
55	23.8	98	12.3	151	5.3			167	5.3		
56	18.0	99	1.6	152	3.6			168	3.6		
57	11.5	101	1.9	162	1.2			169	1.2		
58	35.6	103	12.2	163	3.2			170	3.2		
59	1.6	104	3.2	164	3.6			171	3.2		
60	1.0	105	7.0	165	5.8			172	5.8		
61	1.6	106	6.0	166	1.8			173	1.8		
65	8.2	107	12.1	167	1.4			174	1.4		
66	6.2	108	39.9	176	1.1			175	1.1		
67	23.0	109	15.5	177	1.1			176	1.1		
68	36.2	110	17.8	178	19.2			177	19.2		
68.5	1.9	111	4.9	180	3.6			178	3.6		
69	9.9	112	7.0	181	1.2			179	1.2		
70	33.7	113	6.6	182	2.7			180	2.7		
71	18.6	118	3.3	183	2.3			181	2.3		
72	6.3	119	2.7	188	1.2			182	1.2		
73	3.0	120	5.2	191	3.3			183	3.3		
75	13.8	121	4.7	192	1.2			184	1.2		
75.5	15.1	122	11.2	193	3.3			185	3.3		
77	4.1	123	4.5	194	1.0			186	1.0		
78		124	5.8	207	1.1			187	1.1		

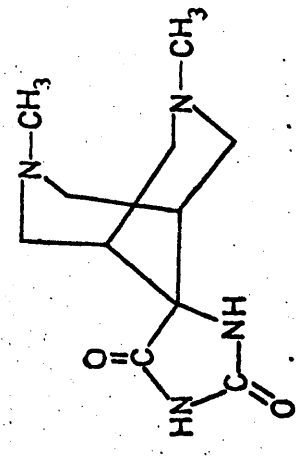
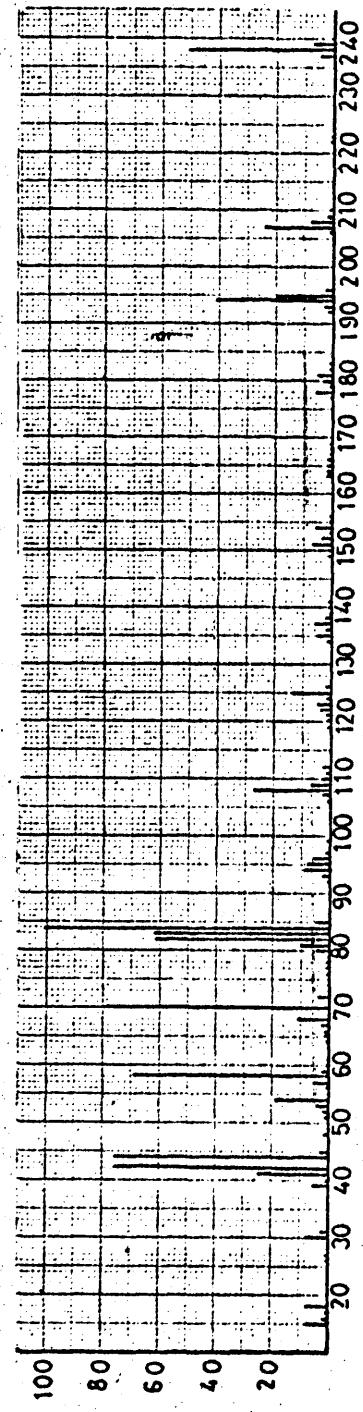
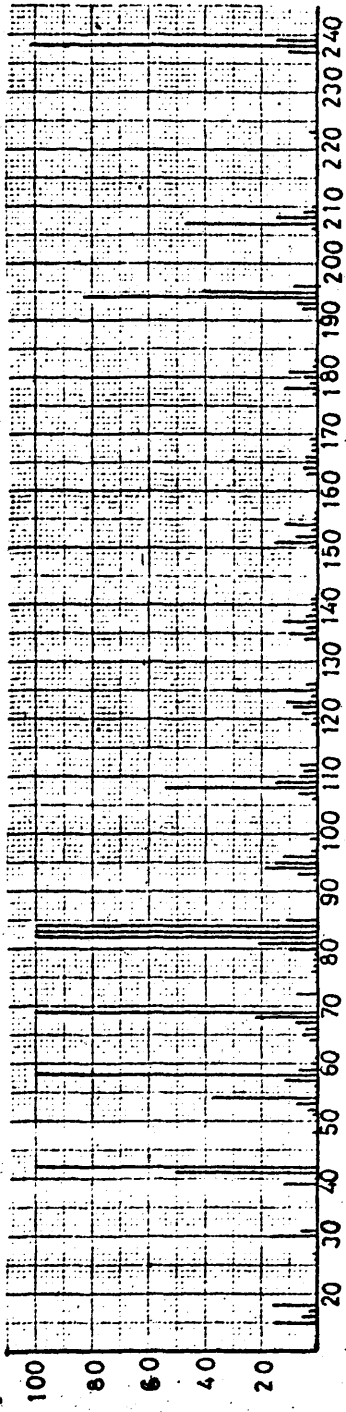
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.4	78	0.3	123	0.3	194	0.1		
26	0.1	79	1.5	124	0.4	207	0.1		
27	2.8	80	1.5	125	1.2	208	7.0		
29	1.0	81	1.6	126	0.4	209	0.9		
30	5.2	82	1.5	127	0.1	210	0.1		
39	1.8	82.5	0.4	132	0.1	220	0.3		
40	0.3	83	1.7	133	0.1	222	0.3		
41	7.1	84	1.5	134	0.2	234	0.1		
42	5.7	85	0.8	135	0.3	235	0.1		
43	4.6	86	0.7	136	1.7	236	10.5		
44	3.7	91	1.3	137	0.8	237	13.5		
45	0.1	92	0.3	138	0.4	238	1.3		
51	0.2	93	3.0	139	0.4	239	0.1		
52	0.4	94	1.4	140	0.9	250	2.3		
53	4.0	95	0.9	141	0.1	251	7.7		
54	1.8	96	1.2	148	0.4	252	1.5		
55	9.2	97	0.2	149	0.5	253	0.2		
56	0.9	98	1.0	150	0.5				
57	2.7	99	0.1	151	0.3				
58	0.1	101	0.1	152	0.1				
59	0.1	103	0.1	162	0.1				
60	0.1	104	0.2	163	0.2				
61	0.1	105	0.5	164	0.3				
65	0.6	106	0.5	165	0.4				
66	1.8	107	0.9	166	0.4				
67	2.8	108	2.5	167	0.1				
68	0.1	109	1.2	176	0.1				
68.5	0.1	110	1.4	177	0.1				
69	0.8	111	0.4	178	0.1				
70	2.6	112	0.5	179	1.5				
71	1.4	113	0.5	180	0.3				
72	4.9	118	0.5	181	0.1				
73	0.2	119	0.3	182	1.9				
75	1.1	120	0.2	183	0.2				
75.5	0.1	121	0.4	191	0.2				
77	1.2	122	0.9	192	0.1				
				193	0.3				



Espectro de masas de la 3-secbutil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoína y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.3	825	0.8	138	0.2
26	0.1	883	1.6	139	0.2
27	1.5	886	0.9	140	0.5
29	6.3	891	0.1	148	0.7
30	4.3	895	0.1	151	0.2
38	0.8	91	1.1	152	0.1
39	0.7	92	1.2	153	0.3
41	3.7	93	1.3	154	0.3
42	5.6	94	0.6	155	0.2
44	3.7	95	0.0	156	0.1
45	0.1	96	0.3	176	0.1
50	0.3	98	0.2	177	0.1
51	0.4	101	0.2	178	0.2
52	1.4	104	0.3	179	0.2
53	4.2	105	0.5	180	1.2
54	1.8	106	0.4	191	0.2
55	9.8	107	2.4	193	0.3
56	0.9	108	0.7	194	0.3
57	0.1	109	1.0	195	0.1
58	0.2	110	0.1	206	0.2
59	0.1	1105	0.1	208	0.2
61	0.1	112	0.2	209	0.2
615	0.1	113	0.6	221	0.2
62	0.5	118	0.1	222	0.4
65	0.5	1185	0.1	223	0.3
66	0.9	119	0.1	234	0.0
67	2.4	120	0.3	235	0.0
68	1.4	121	1.0	236	100
69	2.0	122	0.2	237	14.7
70	1.4	123	0.2	238	1.7
72	2.0	124	0.2	248	0.3
75	0.2	125	0.2	250	11.6
755	1.1	126	0.1	251	1.6
77	0.7	132	0.1	252	0.2
78	1.3	134	0.2	264	0.7
79	1.3	135	0.2	265	8.7
80	1.2	136	0.9	266	0.1
81	1.5	137	0.5	267	0.1
82					

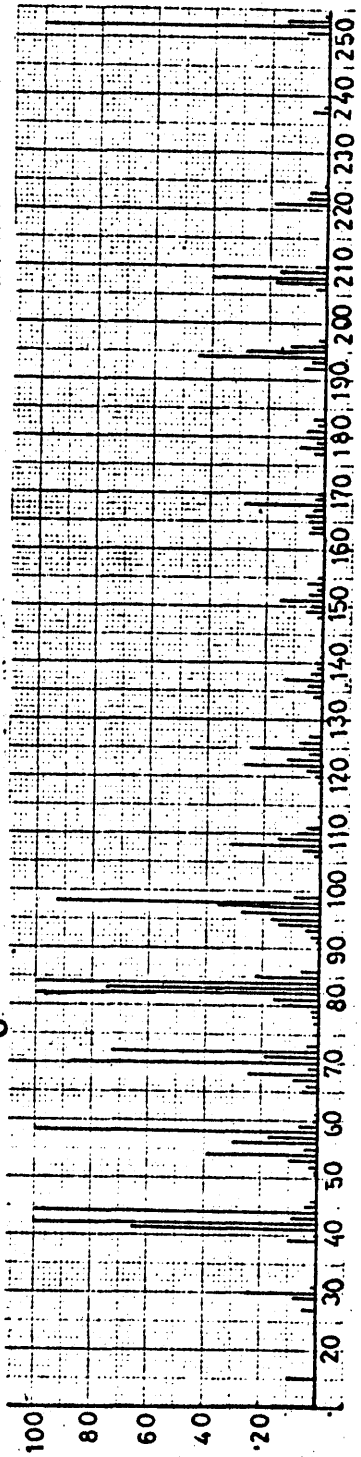
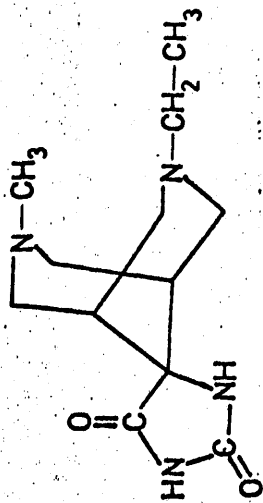
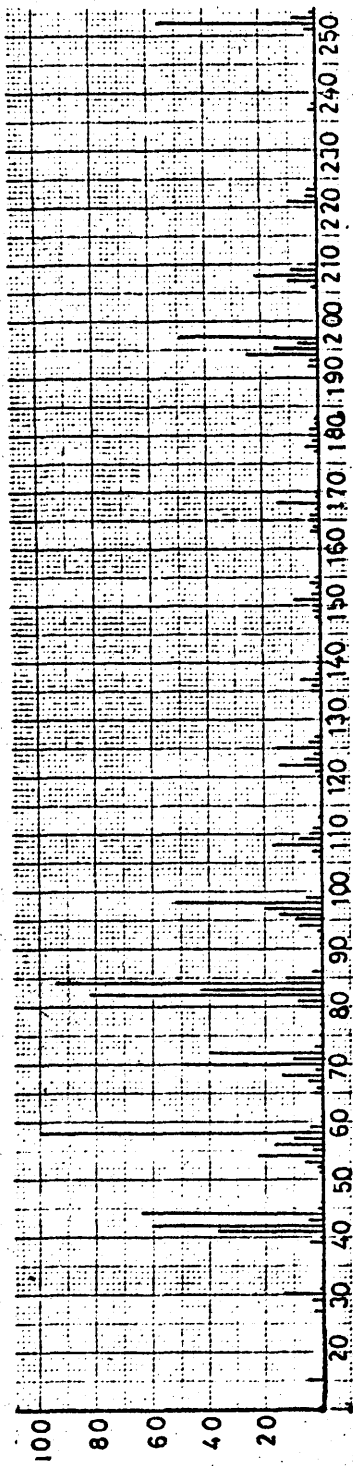
m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	79	825	20.7	137	12.1
26	2.9	83	29.3	138	6.4
27	40.0	84	22.1	139	12.1
29	168.6	86	25.0	140	11.4
30	114.3	89	2.1	148	10.7
38	47.1	895	2.1	149	17.1
39	47.1	91	2.3	150	16.7
40	203.6	92	6.5	151	2.9
41	149.3	93	3.6	152	2.9
42	199.3	94	2.7	162	2.3
44	2.9	95	8.5	163	3.8
45	7.1	96	3.3	164	8.6
50	11.4	98	9.3	165	4.3
51	36.4	100	17.7	166	3.3
52	111.4	101	14.7	176	3.3
53	47.9	104	28.6	178	3.3
54	259.3	105	65.0	179	3.3
55	17.9	106	17.9	180	3.3
56	7.1	107	2.1	191	3.3
57	3.0	108	2.1	192	3.3
58	2.1	109	2.1	193	3.3
59	1.1	110	2.1	194	3.3
61	1.1	1105	2.1	196	3.3
615	1.1	112	2.1	208	3.3
62	1.1	113	2.1	209	3.3
65	1.1	118	2.1	210	3.3
66	1.1	1185	2.1	221	3.3
67	1.1	119	2.1	222	3.3
68	1.1	120	2.1	223	3.3
69	1.1	121	2.1	234	3.3
70	1.1	122	2.1	235	3.3
72	1.1	123	2.1	236	3.3
75	1.1	124	2.1	237	3.3
755	1.1	125	2.1	238	3.3
77	1.1	126	2.1	248	3.3
78	1.1	132	2.1	250	3.3
79	1.1	134	2.1	251	3.3
80	1.1	135	2.1	252	3.3
81	1.1	136	2.1	264	3.3
82	1.1	137	2.1	265	3.3
267	50	136	50	266	3.3
				267	3.3



Espectro de masas de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	154	83	1233	155	17		
16	50	84	1996	156	17		
17	38	85	117	163	42		
18	168	92	29	164	54		
26	117	93	71	165	46		
27	21	94	192	166	42		
30	167	95	173	167	21		
31	63	96	121	168	29		
39	129	97	29	169	38		
40	13	99	25	177	21		
41	50	106	29	178	129		
42	1517	107	71	179	33		
44	1525	108	542	180	54		
45	63	109	1547	181	108		
48	21	110	167	182	21		
51	21	111	58	183	17		
52	42	112	67	192	54		
53	79	119	29	193	71		
54	396	120	17	194	833		
56	04	121	50	195	417		
57	125	122	96	196	71		
58	13923	123	113	206	21		
59	63	124	29	207	479		
60	25	125	292	208	154		
61	138	126	46	209	42		
64	38	134	50	210	21		
65	58	135	100	222	17		
66	46	136	46	223	33		
67	75	137	129	237	104		
68	229	138	46	238	1000		
70	1583	139	21	239	150		
72	88	140	29	240	71		
76	21	141	25				
77	04	149	138				
78	04	150	38				
79	17	151	1509				
80	104	152	79				
81	217	153	29				
82	1221	154	125				

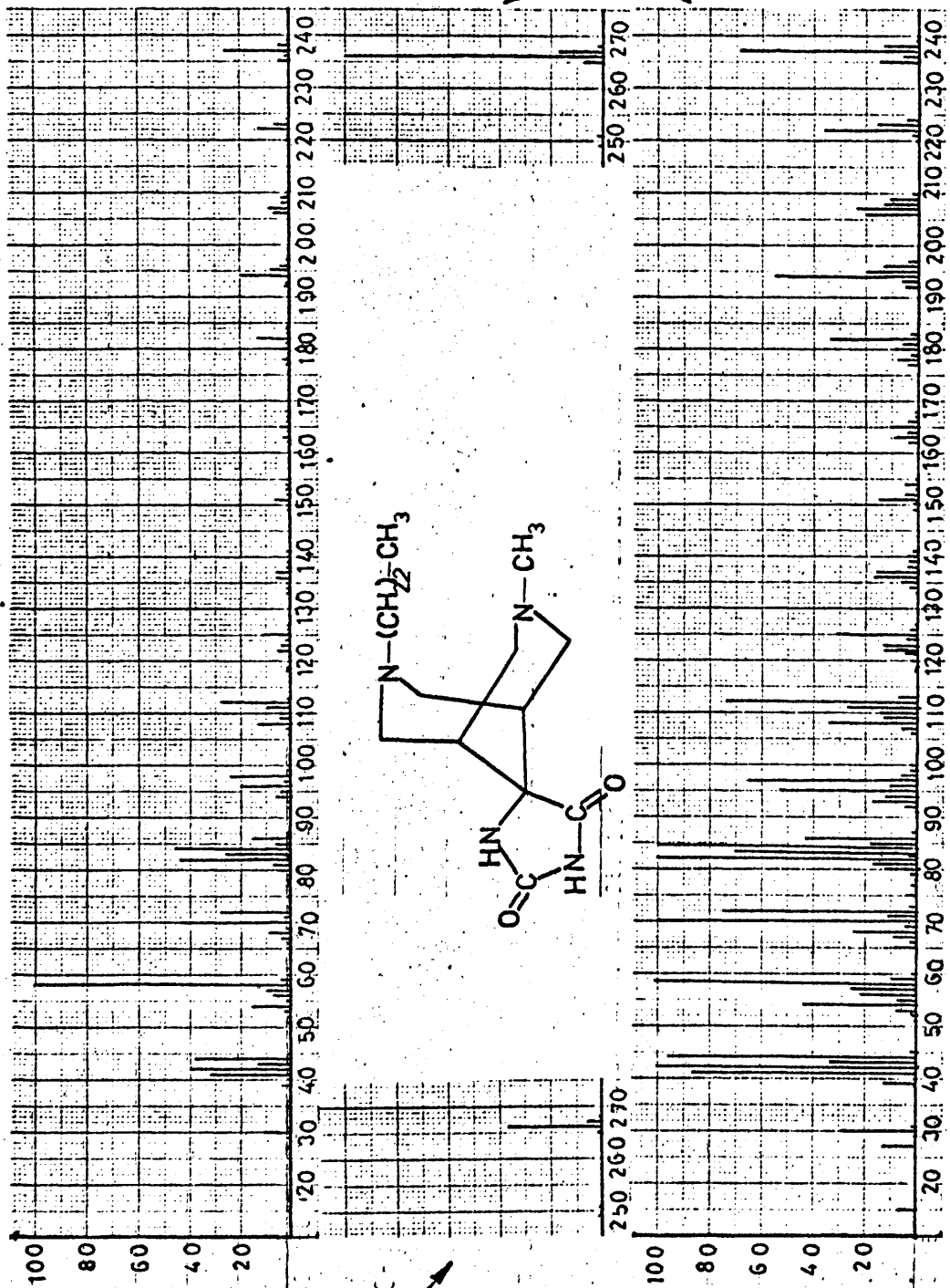
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	77	80	52	149	05		
16	25	81	109	150	79		
17	19	82	6128	151	40		
18	84	83	68	152	15		
26	08	84	100	153	63		
27	10	85	58	154	08		
30	84	92	15	155	08		
31	31	93	35	156	21		
39	65	94	967	163	27		
40	06	95	87	164	23		
41	251	96	61	165	210		
42	760	97	15	166	15		
44	764	99	13	167	15		
45	31	106	15	168	19		
48	10	107	35	169	10		
51	21	108	271	177	65		
52	40	109	77	178	17		
53	198	110	33	179	62		
54	023	111	29	180	10		
56	697	112	33	181	08		
57	31	119	15	182	27		
58	06	120	08	183	358		
59	13	121	25	192	418		
60	06	122	48	193	209		
61	19	123	56	194	85		
64	29	124	15	195	10		
65	23	125	146	196	85		
66	38	126	23	206	10		
67	115	134	25	207	247		
68	793	135	50	208	77		
70	44	136	23	209	10		
72	10	137	65	210	08		
76	02	138	23	222	17		
77	02	139	10	223	52		
78	08	140	15	237	501		
79		141	13	238	75		
				239	08		
				240			



Espectro de masas de la 3-metil-7-etil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	10	79	32	137	13'2	208	409		
27	5'5	80	13'6	138	4'5	209	17'3		
29	8'2	81	16'4	139	2'3	210	4'1		
30	25'5	82	14'7	140	3'2	221	19'5		
31	2'3	83	75'0	141	1'8	222	7'3		
39	10'5	84	169'1	148	2'7	223	6'4		
40	0'5	85	22'3	149	6'4	224	1'4		
41	66'8	86	6'8	150	4'1	237	6'4		
42	107'7	91	1'4	151	17'7	238	2'7		
43	9'1	92	3'2	152	5'9	251	8'2		
44	164'4	93	5'0	153	2'3	252	100'0		
45	4'1	94	15'0	154	5'9	253	15'9		
46	2'3	95	17'3	155	2'3	254	1'8		
51	1'4	96	27'3	163	5'9				
52	36	97	36'8	164	4'5				
53	10'9	98	9'3	165	5'9				
54	39'5	99	9'5	166	6'4				
55	5'5	106	2'7	167	3'2				
56	30'9	107	6'8	168	27'3				
57	18'2	108	3'8	169	3'2				
58	179'5	109	15'5	170	2'3				
59	7'3	110	8'2	177	3'6				
60	1'4	111	5'5	178	9'1				
61	1'8	113	1'4	179	3'6				
65	5'5	119	1'8	180	6'8				
66	4'1	120	2'3	181	6'4				
67	9'1	121	5'0	182	2'7				
68	25'5	122	27'3	183	3'2				
69	4'1	123	12'3	192	8'6				
70	88'2	124	4'1	193	5'9				
71	19'1	125	27'3	194	45'5				
72	72'7	126	8'6	195	27'3				
73	4'1	127	4'1	196	12'7				
75	1'8	134	3'2	197	2'7				
77	2'3	135	6'8	206	4'1				
78	2'3	136	5'5	207	18'2				

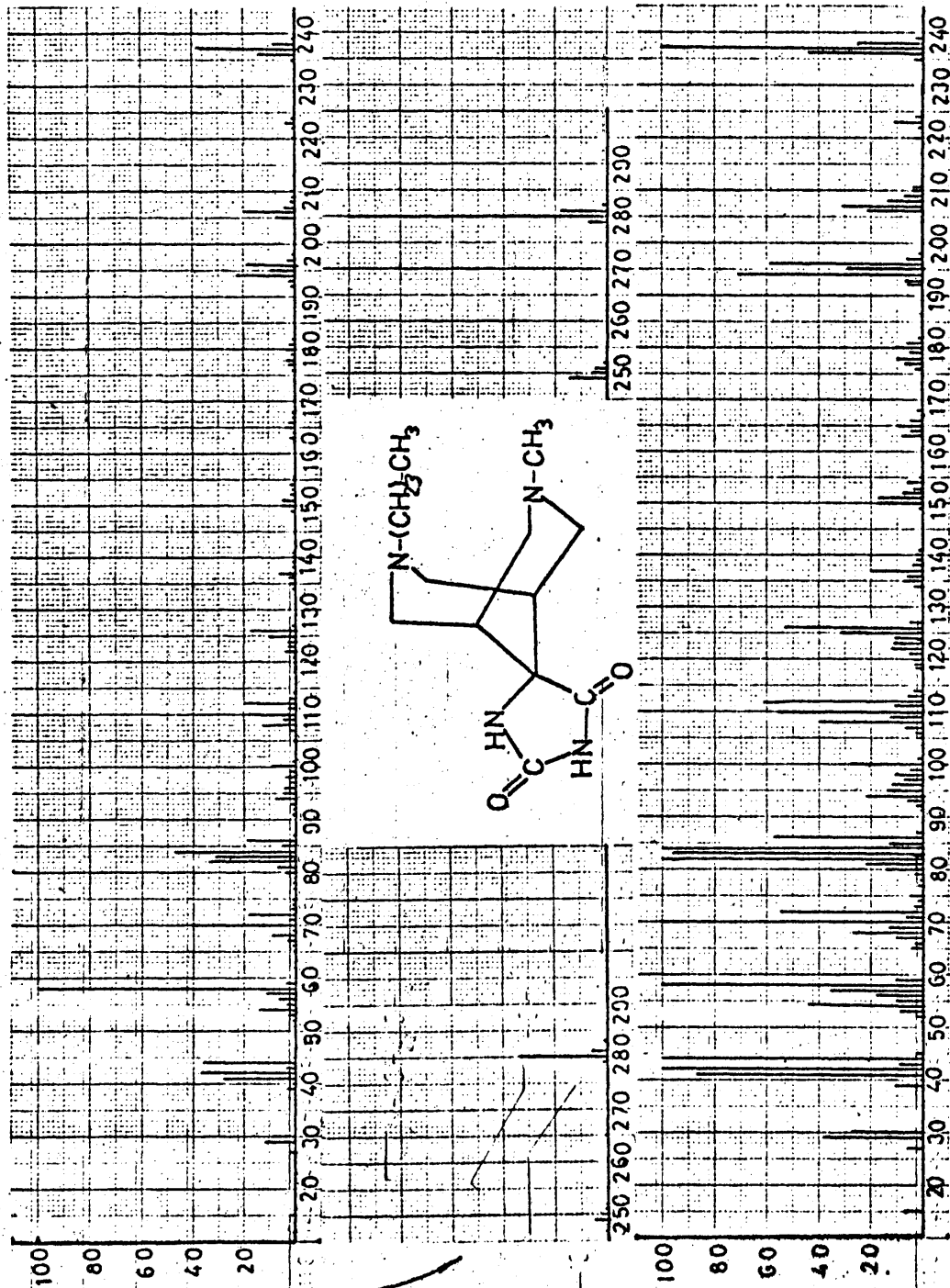
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	56	79	18	137	7'3	208	22'8
27	3'0	80	7'6	138	2'5	209	9'6
29	4'6	81	9'1	139	1'3	210	2'3
30	14'2	82	82'3	140	1'8	221	10'9
31	1'3	83	4'1	141	1'0	222	4'1
39	5'3	84	94'2	148	1'5	223	3'5
40	0'3	85	12'4	149	2'0	224	0'8
41	37'2	86	38	150	2'3	237	3'5
42	60'0	91	0'8	151	9'9	238	1'5
43	5'1	92	1'8	152	3'3	251	4'6
44	64'8	93	28	153	1'3	252	55'7
45	2'3	94	84	154	3'3	253	8'9
46	1'3	95	96	155	1'3	254	1'0
51	0'3	96	15'2	163	3'3		
52	2'0	97	20'5	164	3'5		
53	6'1	98	51'9	165	3'5		
54	22'0	99	5'3	166	3'5		
55	3'0	106	1'5	167	18		
56	17'2	107	3'8	168	152		
57	10'2	108	17'7	169	1'8		
58	10'0	109	8'6	170	1'3		
59	4'1	110	4'6	177	2'0		
60	0'8	111	3'0	178	5'1		
61	1'0	113	0'8	179	2'0		
65	3'0	119	1'0	180	3'8		
66	2'3	120	1'3	181	3'5		
67	5'1	121	2'8	182	1'5		
68	14'2	122	15'2	183	1'8		
69	49'1	123	6'8	192	4'8		
70	10'6	124	2'3	193	3'3		
71	40'5	125	15'2	194	25'3		
72	2'3	126	4'8	195	15'2		
73	1'0	127	2'3	196	7'1		
75	1'3	134	1'8	197	49'9		
77	1'3	135	3'8	206	2'3		
78	1'3	136	3'0	207	10'1		



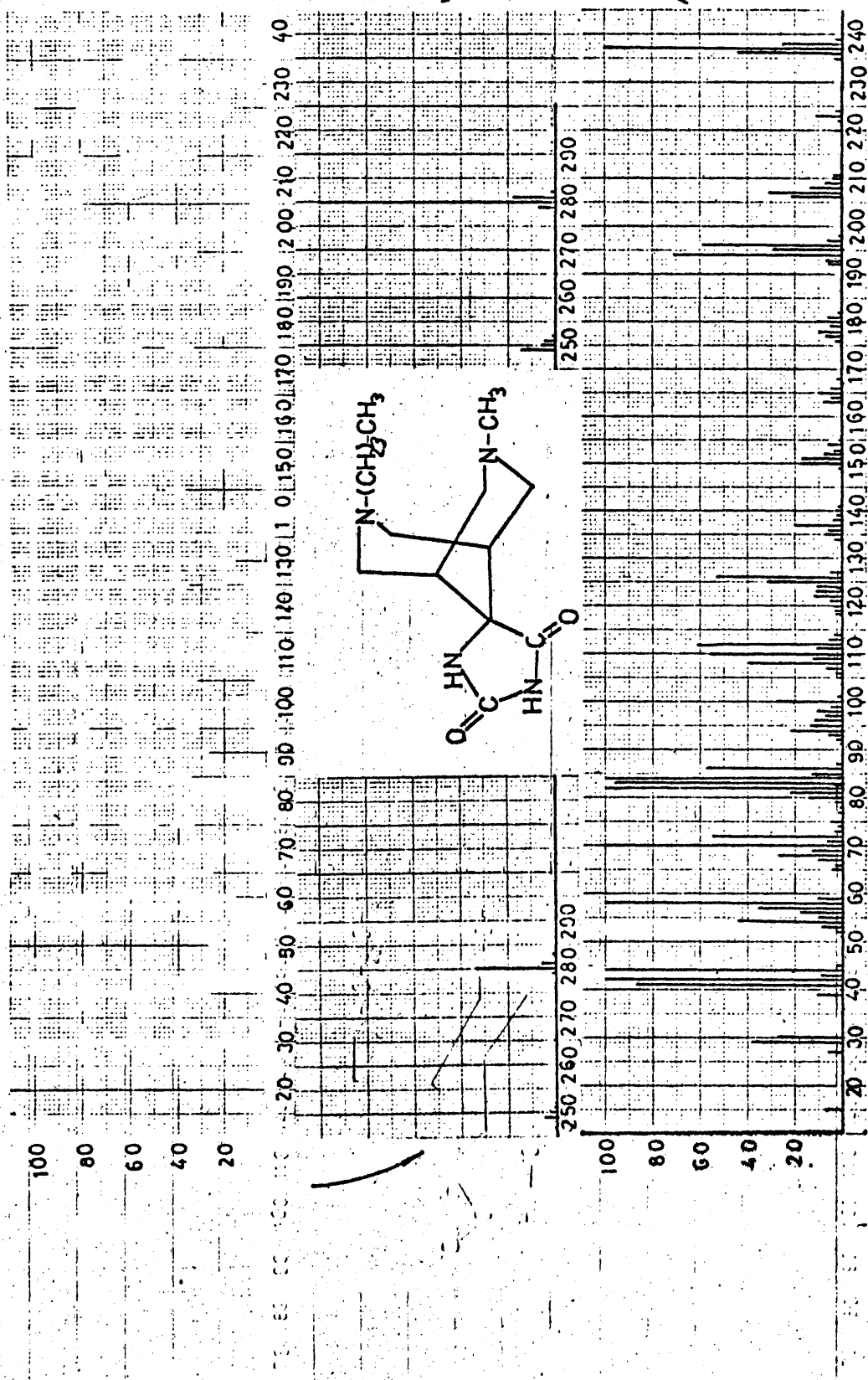
Espectro de masas de la 3-metil-7-propil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-imidatoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	76	82	117.2	134	3.1	206	20.2				
27	133	82.5	3.4	135	6.9	210	24.1				
29	124	83	70.5	136	17.6	208	12.2				
30	297	84	124.1	137	16.9	209	11.6				
31	29	85	18.3	138	4.7	207	2.1				
39	121	86	43.1	139	4.8	220	1.7				
40	17	87	2.6	140	4.5	221	36.9				
41	87.1	92	3.1	141	2.4	222	16.2				
42	108.9	93	5.9	149	2.1	223	4.5				
43	348	94	17.1	150	4.0	224	15.3				
44	9	95	12.8	151	15.9	235	6.0				
45	66	96	53.4	152	5.9	236	69.0				
51	10	97	10.2	153	1.9	237	13.6				
52	28	98	65.5	154	5.7	238	1.7				
53	86	99	6.2	155	1.4	239	0.9				
54	44.8	100	3.8	162	3.1	251	2.4				
55	71	106	2.8	163	9.3	265	7.2				
56	22.1	107	6.0	164	4.7	266	10.0				
57	26.6	108	34.5	165	10.5	267	17.2				
58	265.7	109	13.6	166	4.8	268	2.1				
59	10.1	110	14.7	167	1.9						
60	2.1	111	27.6	168	1.6						
65	92	112	74.7	177	4.8						
66	32	113	7.1	178	86.8						
67	93	118	1.2	179	3.8						
68	25.9	118.5	3.1	180	9.5						
69	57	119	1.9	181	6.7						
70	114.3	120	2.1	182	34.5						
71	119	121	5.0	183	3.8						
72	75.9	122	13.4	184	1.6						
73	38	123	13.1	192	5.3						
75	40	124	4.0	193	6.2						
77	2.1	125	31.0	194	55.2						
78	33	126	3.3	195	20.0						
79	133	127	1.4	196	13.1						
80	171	133	1.4	197	4.3						

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	2.9	81	6.4	133	0.5	196	4.9
27	5	82	44.2	134	1.2	197	1.6
29	0.5	82.5	1.3	135	2.6	206	7.6
30	11.2	83	26.6	136	6.6	210	0.8
31	1.1	84	46.8	137	6.4	208	4.6
39	4.5	85	6.9	138	1.8	209	2.4
40	0.6	86	16.2	139	1.8	207	9.1
41	32.6	87	1.0	140	1.7	220	0.6
42	40.8	92	1.2	141	0.9	221	0.8
43	13.1	93	2.2	149	0.8	222	13.9
44	36.4	94	6.4	150	1.5	223	6.1
45	1.2	95	4.8	151	6.0	224	1.7
51	0.4	96	20.1	152	2.2	235	5.8
52	1.0	97	3.8	153	0.7	236	2.3
53	32.9	98	24.7	154	2.1	237	26.0
54	16.9	99	2.3	155	0.5	238	5.1
55	2.8	100	1.4	162	1.2	239	0.6
56	8.3	106	1.0	163	3.5	249	0.3
57	10.0	107	2.3	164	1.8	251	0.9
58	10.0	108	13.0	165	4.0	265	2.7
59	4.0	109	5.5	166	1.8	266	37.7
60	0.8	110	10.4	167	0.7	267	6.5
65	1.9	111	28.1	168	0.6	268	0.8
66	1.3	112	2.7	177	1.8		
67	3.5	113	2.7	178	3.2		
68	9.7	118	0.5	179	1.4		
69	2.1	118.5	1.2	180	3.6		
70	43.1	119	0.7	181	2.5		
71	4.5	120	0.8	182	13.0		
72	28.6	121	1.9	183	1.4		
73	1.4	122	5.1	184	0.6		
75	1.5	123	4.9	192	2.0		
77	0.8	124	1.5	193	2.3		
78	0.6	125	11.7	194	20.8		
79	1.2	126	1.2	195	7.5		
80	5.0	127	0.5				

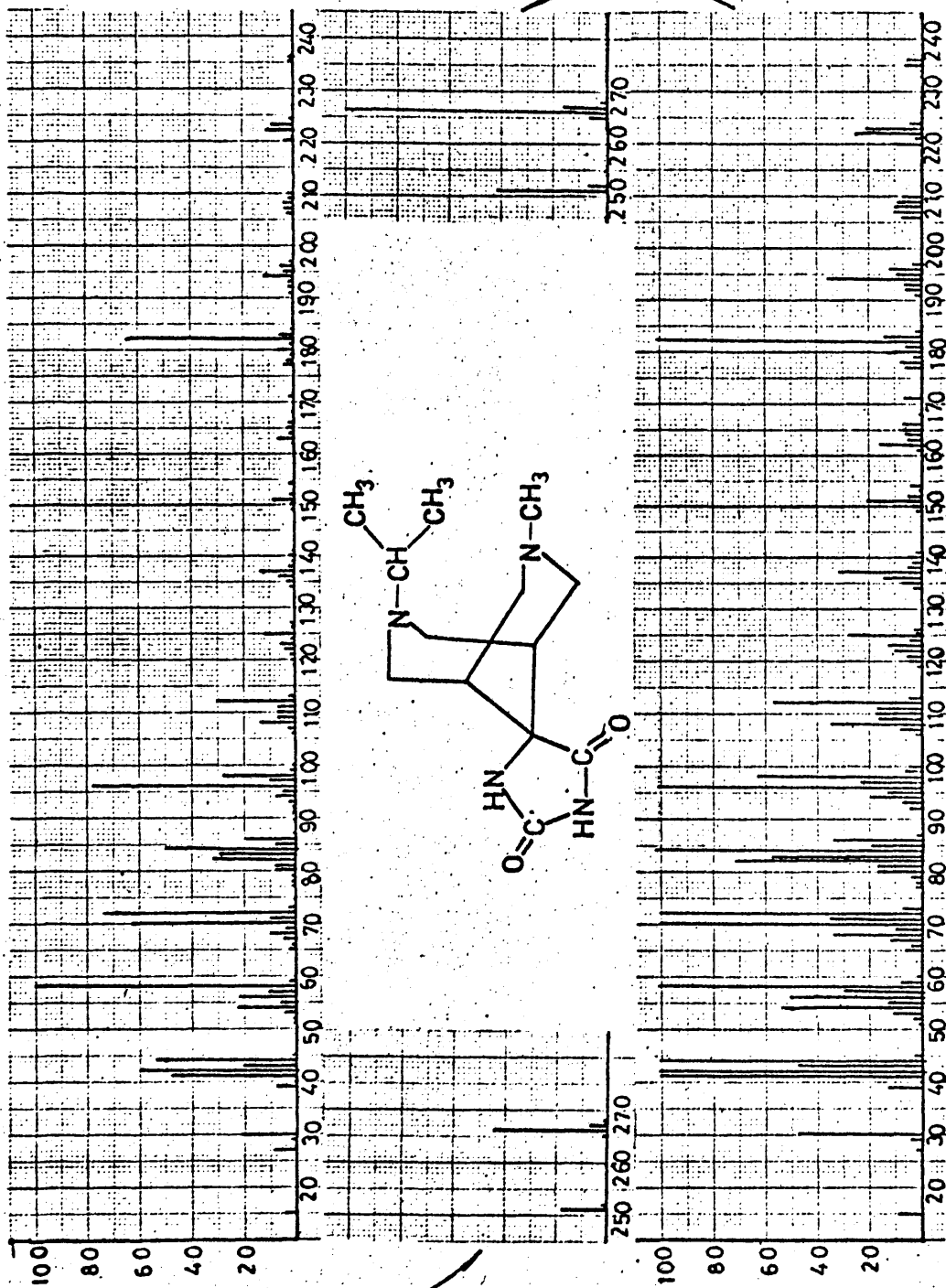


Espectro de masas de la 3-metil-7-butil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espino-5'-imidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).



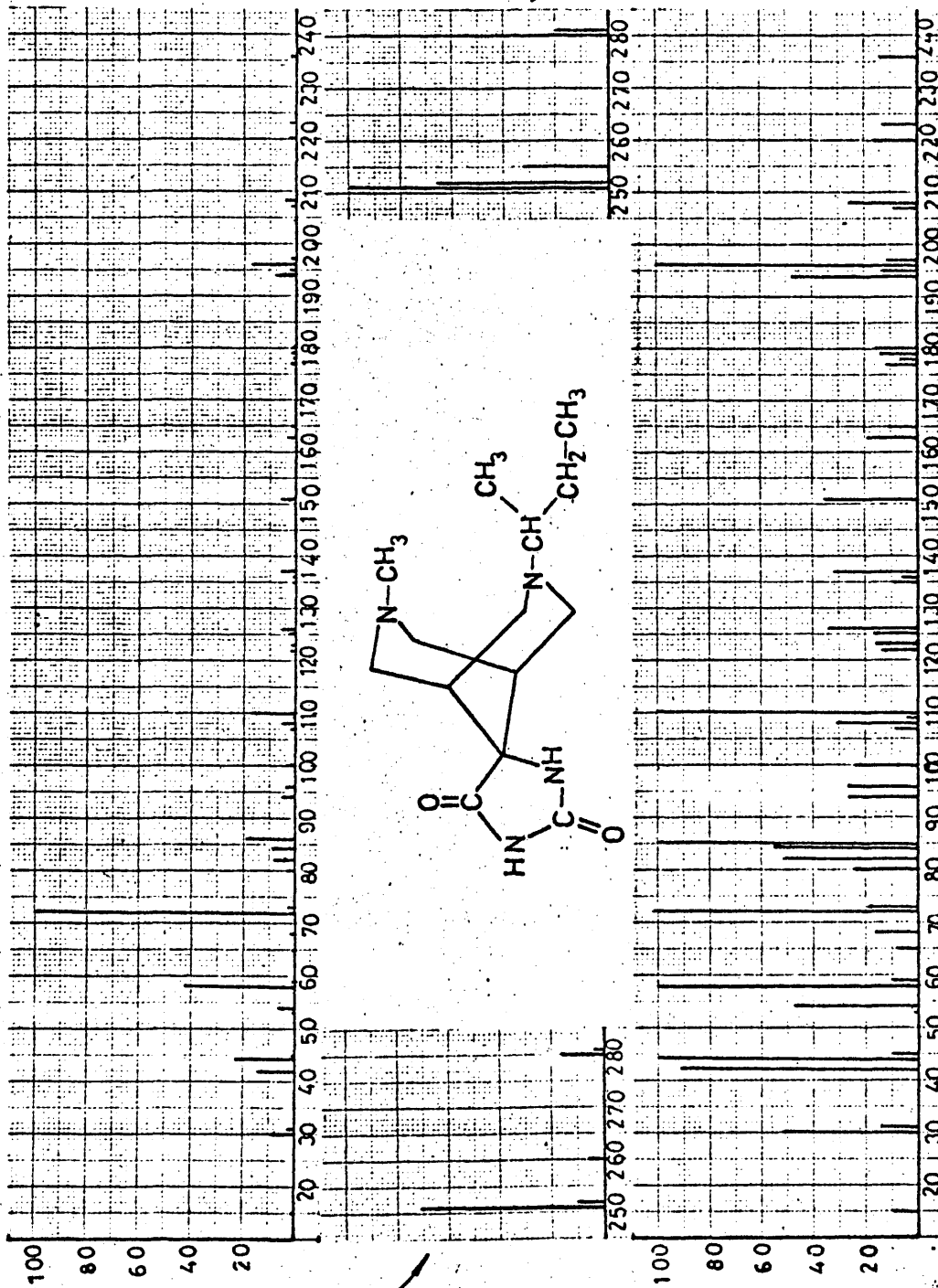
Espectro de masas de la 3-metil-7-butil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-imidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

15	25	79	11	119	12	178	33	281	6.3	15	7.4	82	102.6	125	m/e	31.5	195	296
27	23	80	4.7	120	0.7	179	1.7	282	0.9	27	6.9	82.5	4.1	126	m/e	53.7	196	59.3
29	129	81	7.5	121	1.7	180	3.3			29	3.09	83	96.3	127	m/e	5.2	197	6.7
30	92	82	3.39	122	4.2	181	2.1			30	2.78	84	142.6	134	m/e	3.7	198	22
39	39	82.5	1.3	123	3.8	182	0.7			39	1.19	85	15.6	135	m/e	7.4	206	22.2
40	02	83	13.9	124	3.9	192	2.1			40	0.17	86	57.4	136	m/e	6.3	207	31.5
41	288	84	4.72	125	10.4	193	2.3			41	8.70	87	3.0	137	m/e	2.4	208	14.4
42	371	85	5.1	126	1.78	194	2.33			42	11.22	91	1.5	138	m/e	4.8	209	7.4
43	31	86	1.90	127	1.7	195	9.8			43	9.3	92	3.3	139	m/e	2.2	210	3.0
44	362	87	1.0	134	1.2	196	1.96			44	10.93	93	6.7	140	m/e	3.7	211	3.3
45	12	87	0.5	135	2.5	197	2.2			45	3.5	94	2.2	141	m/e	2.2	220	4.8
51	0.4	91	1.1	136	2.1	198	0.7			51	1.3	95	15.6	149	m/e	2.6	222	22
52	10	92	2.2	137	6.7	206	7.4			52	3.0	96	12.2	150	m/e	17.4	223	11.5
53	32	94	7.4	138	1.6	207	10.4			53	9.6	97	7.4	151	m/e	17.8	224	3.3
54	14.7	95	5.1	139	0.7	208	4.8			54	4.4	98	11.1	152	m/e	7.0	235	3.0
55	5.4	96	4.0	140	1.2	209	2.5			55	10.4	99	6.9	153	m/e	4.4	236	44.4
56	6.3	97	7.5	141	0.7	210	1.0			56	18.9	100	27.8	154	m/e	6.7	237	114.8
57	11.6	98	3.7	149	0.9	211	1.1			57	55.2	105	2.2	155	m/e	2.2	238	25.9
58	100	99	2.0	150	5.8	220	1.6			58	10.7	106	3.3	156	m/e	1.1	239	3.0
59	36	100	9.2	151	5.9	222	0.7			59	5.6	107	7.0	163	m/e	8.5	249	15.6
65	18	101	0.7	152	2.3	223	3.8			65	5.3	108	4.07	164	m/e	5.6	250	6.7
66	1.1	105	0.5	153	1.5	224	1.1			66	10.4	109	12.2	165	m/e	10.0	252	5.5
67	3.4	106	1.1	154	2.2	235	1.0			67	2.78	110	55.6	166	m/e	5.9	265	1.5
68	8.2	107	2.3	155	0.7	236	14.7			68	13.5	111	11.9	167	m/e	1.9	279	7.8
69	1.7	108	1.35	156	0.4	237	3.80			69	121.1	112	6.3	176	m/e	2.2	280	100
70	4.0	109	4.0	163	2.8	238	8.6			70	6.3	113	4.1	177	m/e	7.4	281	18.9
71	2.1	110	18.4	164	1.8	239	1.0			71	5.56	114	4.1	178	m/e	10.0	282	2.6
72	18.4	111	3.9	165	3.3	249	5.1			72	3.0	118.5	1.5	179	m/e	5.2		
73	1.0	112	2.08	166	2.0	250	2.2			73	2.2	119	3.7	180	m/e	10.0		
74	0.7	113	2.1	167	0.6	251	1.8			74	5.6	120	2.2	181	m/e	6.3		
75	1.8	114	1.3	168	0.7	252	0.5			75	2.6	121	5.2	182	m/e	2.2		
77	0.9	118	1.6	176	1.1	265	0.6			77	1.9	122	12.6	192	m/e	6.3		
78	0.6	118.5	1.0	177	2.5	280	3.1			78	3.3	123	11.5	193	m/e	7.0		
										79	14.1	124	11.9	194	m/e	7.0		
										80	2.6							
										81	2.6							



m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	9.2	82	71.1	136	14.8	207	10.7		
27	21	83	57.9	137	31.5	208	10.1		
29	4.5	84	123.7	138	5.8	209	9.2		
30	47.4	85	19.9	139	3.6	210	7.4		
39	17.4	86	34.2	140	5.6	220	10.1		
40	11.3	87	2.0	141	2.0	221	2.5		
41	107.6	89.5	2.9	149	2.7	222	25.3		
42	104.2	92	4.3	150	3.2	223	21.0		
43	47.9	93	7.8	151	21.9	224	4.0		
44	121	94	19.5	152	5.8	235	6.5		
45	3.4	95	13.0	153	1.6	236	5.4		
45	16	96	176.3	154	4.7	251	42.1		
51	3.4	97	23.9	162	2.5	252	6.5		
52	1.6	98	63.1	163	16.8	265	6.0		
53	3.4	99	6.0	164	5.6	266	100.0		
54	52.6	100	4.3	165	7.8	267	16.3		
55	13.6	106	2.7	166	7.4	268	1.6		
55	50.1	107	8.1	168	1.8				
56	25.5	108	35.5	171	6.0				
57	223.7	109	16.1	177	6.9				
58	8.7	110	17.0	178	8.1				
59	18	111	17.4	179	3.1				
60	6.9	112	57.9	180	15.9				
65	4.5	113	5.8	181	6.9				
66	12.5	119	1.6	182	14.7				
67	34.2	120	3.1	183	14.5				
68	10.1	121	5.6	184	2.0				
69	142.1	122	10.7	191	2.7				
70	35.3	123	13.6	192	6.3				
71	165.8	124	4.0	193	6.3				
72	7.8	125	28.9	194	36.9				
73	2.5	125.5	2.9	195	12.3				
77	2.5	126	3.6	196	3.1				
78	4.0	134	3.4	197	7.2				
79	17.9	135	7.8	206					
80	17.9								

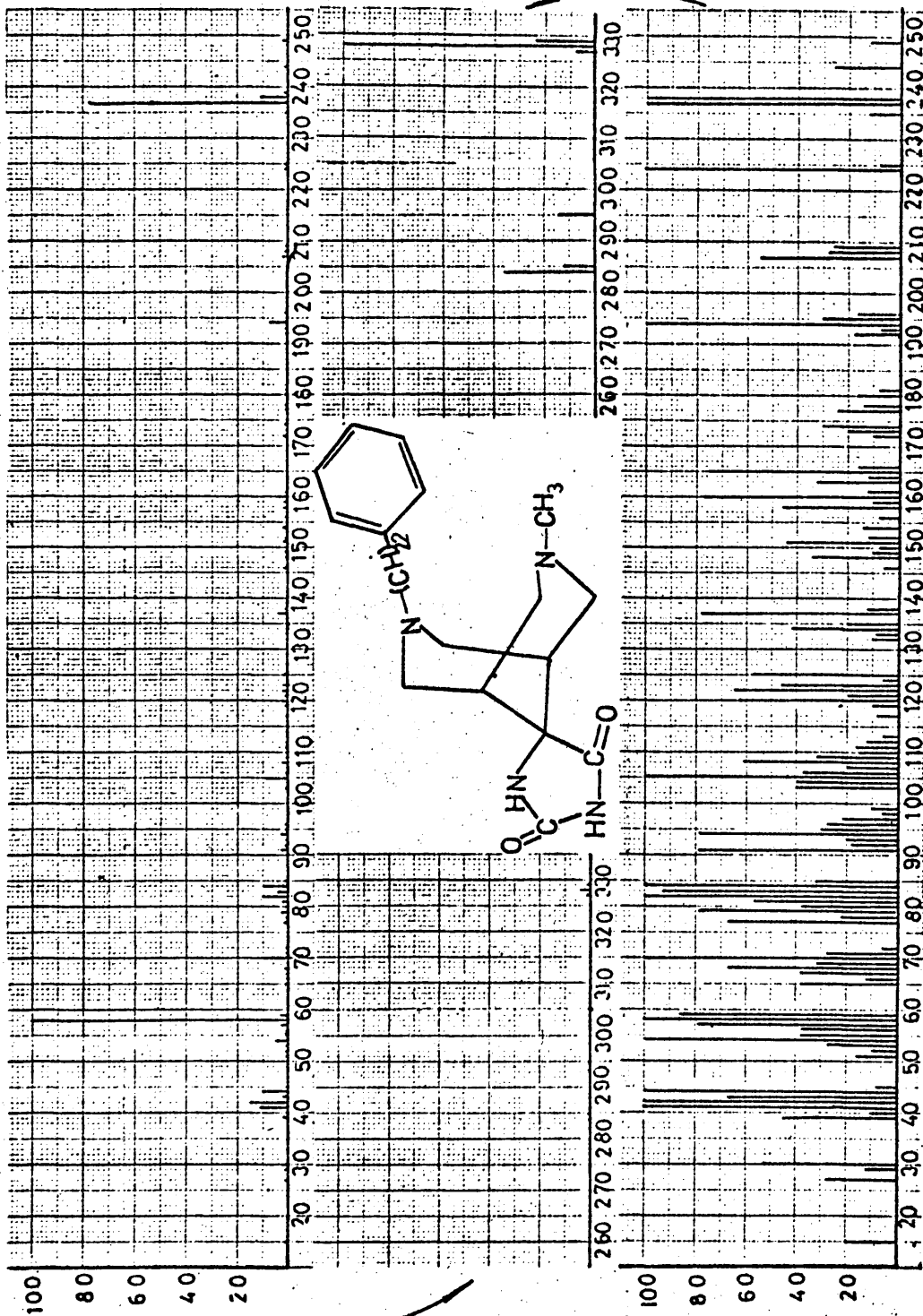
m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	4.1	81	8.0	134	1.5	196	5.5
27	9.4	82	31.8	135	3.5	197	1.4
29	2.0	83	25.9	136	6.6	206	3.2
30	21.2	84	55.3	137	14.1	207	4.8
39	7.8	85	8.9	138	2.6	208	4.5
40	0.6	86	15.3	139	1.6	209	4.1
41	48.1	87	0.9	140	2.5	210	3.3
42	60.0	89.5	1.3	141	0.9	220	4.5
43	21.3	92	1.9	149	1.2	221	1.1
44	54.5	93	3.5	150	1.5	222	11.3
45	1.5	94	8.7	151	9.8	223	9.6
45	0.7	95	5.8	152	2.6	224	1.8
51	1.5	96	78.8	153	0.7	235	2.9
52	5.1	97	10.7	154	2.1	236	2.4
53	23.5	98	28.2	162	1.1	251	18.8
54	6.1	99	2.7	163	7.5	252	8.9
55	22.4	100	1.9	164	2.5	265	2.7
56	11.5	106	1.2	165	3.5	266	44.7
57	10.0	107	3.6	166	3.3	267	7.3
58	3.9	108	14.1	168	0.8	268	0.7
59	0.8	109	7.2	171	2.7		
60	3.1	110	7.6	177	3.1		
65	2.0	111	7.8	178	3.6		
66	5.6	112	2.5	179	1.4		
67	15.3	113	2.6	180	7.1		
68	4.5	119	0.7	181	3.1		
69	63.5	120	1.4	182	6.7		
70	15.8	121	2.5	183	6.5		
71	74.1	122	4.8	184	0.9		
72	3.5	123	6.1	191	1.2		
77	1.1	124	1.8	192	2.8		
78	1.1	125	12.9	193	2.8		
79	1.8	125.5	1.3	194	16.5		
80	8.0	126	1.6	195	4.2		



Espectro de masas de la 3-metil-7-secbutil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%
15	9.5	136	8.3
30	51.2	137	36.9
31	14.3	151	35.7
42	90.5	163	19.0
44	140.5	165	11.9
45	9.5	177	11.9
53	4.8	178	8.5
54	46.4	179	14.3
58	265.5	180	16.7
59	10.7	194	47.6
65	8.3	195	13.1
68	15.5	196	106.0
72	604.8	197	11.9
73	19.0	207	9.5
80	23.8	208	26.2
82	50.0	220	16.7
84	54.4	223	13.5
86	113.1	236	14.3
94	27.4	251	476.2
96	26.2	252	65.5
100	23.8	265	31.0
107	9.5	280	100.0
108	31.0	281	19.0
109	4.8		
110	100.0		
122	14.5		
123	16.7		
125	17.4		
126	34.5		
135	9.5		

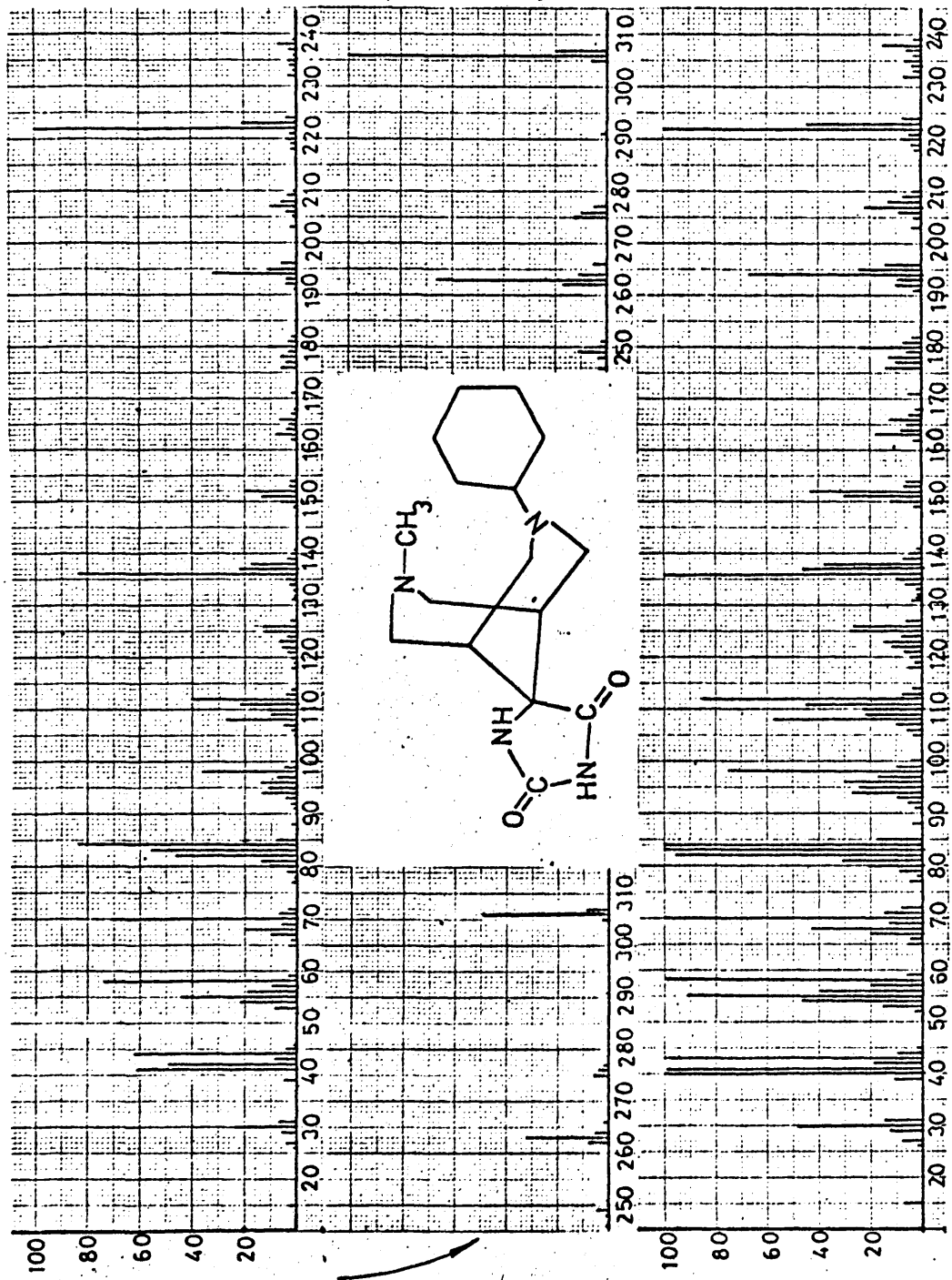
m/e	%	m/e	%
15	1.6	136	1.4
30	8.5	137	6.1
31	2.4	151	5.9
42	15.0	163	3.1
44	23.2	165	2.0
45	1.6	177	2.0
53	0.8	178	1.4
54	7.7	179	2.4
58	43.9	180	2.8
59	1.8	194	7.9
65	1.4	195	2.2
68	2.6	196	17.5
72	100	197	2.0
73	3.1	207	1.6
80	3.9	208	4.3
82	8.3	220	2.8
84	8.7	223	2.2
86	18.7	236	2.4
94	4.5	251	78.7
96	4.3	252	10.8
100	3.9	265	5.1
107	1.6	280	16.5
108	5.1	281	3.1
109	0.8		
110	16.5		
122	2.4		
123	2.8		
125	3.0		
126	5.7		
135	1.6		



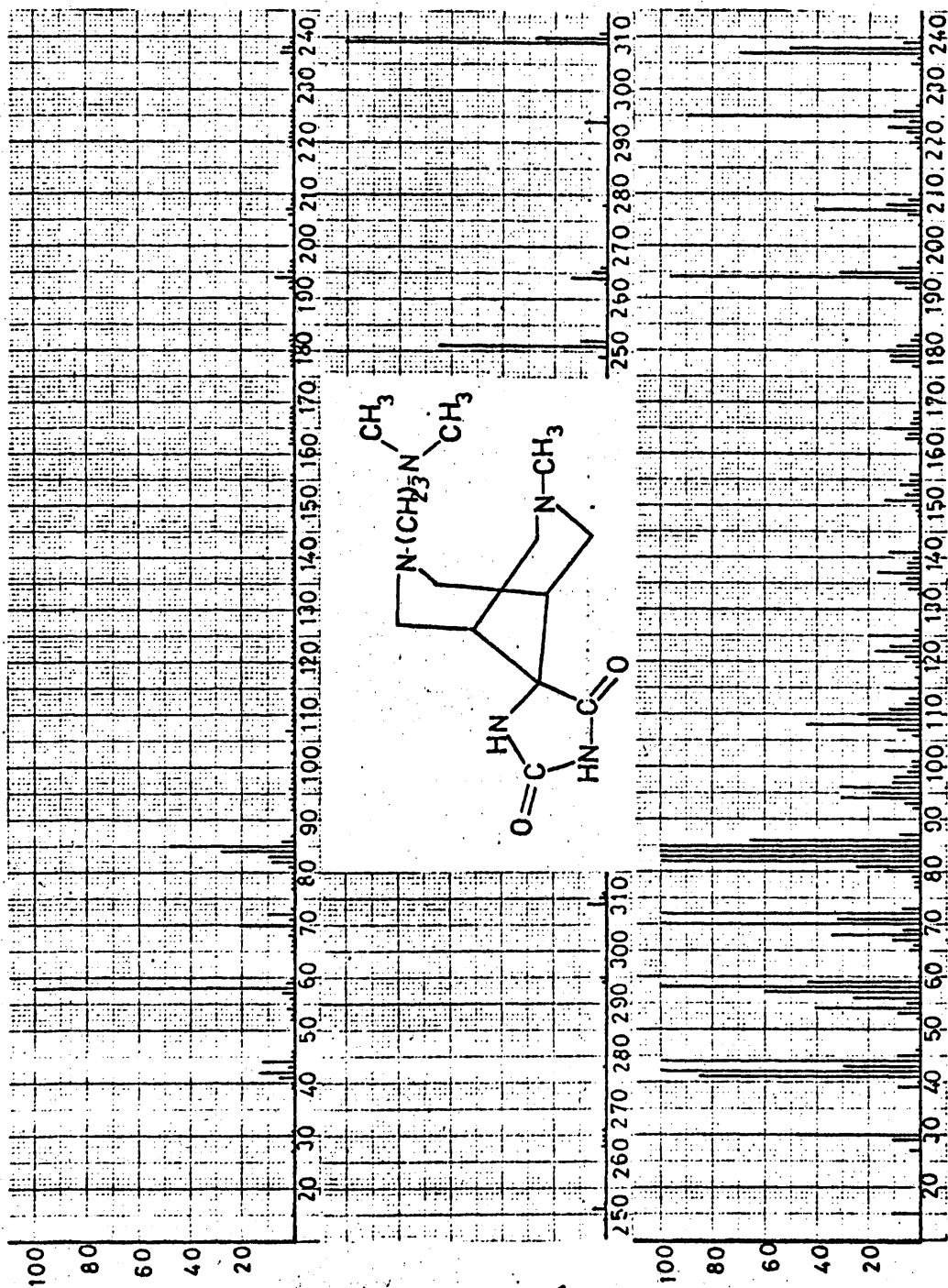
Espectro de masas de la 3-metil-7-fenetil-,3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	20.4	93	20.4	156	8.2		
17	28.6	94	79.6	158	46.9		
27	12.2	95	30.5	159	10.2		
29	52.1	96	28.4	160	77.6		
30	44.9	97	22.1	161	12.7		
39	10.2	98	6.1	163	12.7		
41	25.1	99	10.2	164	12.5		
42	34.9	103	40.8	165	16.3		
43	67.3	104	40.8	166	10.5		
44	22.8	105	22.8	172	20.4		
45	15.3	106	38.4	173	30.4		
51	10.2	107	20.4	177	24.5		
52	28.6	108	61.2	178	16.3		
53	122.4	109	3.2	180	18.2		
54	28.6	110	14.3	181	18.2		
55	38.8	111	16.3	182	183.7		
56	79.6	113	12.1	193	30.6		
57	22.8	117	8.2	194	16.3		
58	85.7	119	10.2	195	53.1		
59	38.8	120	26.5	196	28.6		
65	12.2	121	46.1	207	25.5		
66	38.8	122	6.1	208	163.3		
67	67.3	123	32.7	209	8.2		
68	32.7	124	21.3	224	12.2		
69	21.3	125	28.6	225	179.9		
70	28.6	132	6.1	235	26.5		
71	67.3	133	22.4	237	12.2		
72	11.2	134	79.6	238	26.5		
77	79.6	135	38.8	244	12.2		
78	22.4	137	57.1	249	36.1		
79	79.6	138	38.8	284	12.2		
80	11.2	146	57.1	285	14.3		
81	10.2	148	24.9	295	8.2		
82	93.9	149	24.9	327	100.5		
83	24.9	150	93.9	328	24.5		
84	24.9	151	24.9	329	24.5		
85	79.6	152	79.6				
91	18.4	154	18.4				

m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.9	92	0.8	152	0.5
27	1.3	93	0.9	154	0.6
29	0.3	94	3.5	156	0.4
30	2.0	95	1.3	158	2.1
39	2.0	96	1.0	159	2.0
40	11.0	97	0.3	160	3.4
41	15.3	98	0.3	161	0.5
42	10.2	99	1.8	163	1.4
43	0.4	103	1.8	164	0.5
44	0.4	104	9.8	165	3.3
45	0.4	105	1.7	166	2.4
51	1.3	106	0.7	172	0.9
52	1.4	107	2.7	173	1.3
53	1.7	108	1.4	174	1.1
54	1.7	109	0.6	177	0.7
55	3.5	110	0.5	178	0.8
56	10.3	111	0.3	180	0.4
57	1.7	112	0.4	181	0.8
58	1.5	113	0.4	182	0.8
59	3.8	117	0.4	193	1.3
65	1.7	119	2.0	194	0.7
66	1.5	121	0.9	195	0.8
67	1.9	122	2.1	196	1.3
68	1.4	123	2.0	207	0.2
69	1.3	124	2.3	208	0.2
70	1.3	125	2.0	209	1.8
71	2.9	132	0.4	224	0.5
72	1.3	133	0.4	225	0.6
77	2.9	134	1.9	237	7.8
78	1.0	135	0.9	238	11.6
79	3.5	137	3.4	239	1.2
80	1.7	138	0.5	244	1.0
81	2.5	146	0.5	249	0.5
82	10.7	148	0.4	284	0.4
83	4.7	149	0.4	285	0.4
84	1.4	150	0.4	295	0.4
85	3.5	151	0.2	327	0.4
91	3.5	152	0.2	328	0.4
		154	0.1	329	0.1



Espectro de masas de la 3-metil-7-ciclohexil-3,7-diazabicyclo(3,31)nonano-9-espino-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).



Espectro de masas de la 3-metil-7- dimetilaminopropil-3,7-diazabicyclo(3,3,1) nonano-9-espiro-5'-hidantoina y porcentajes de fragmentación (página siguiente).

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	11.4	85	617.1	137	17.2	206	5.2		
27	4.5	86	65.5	138	5.9	207	41.4		
29	11.3	87	8.3	139	3.1	208	14.5		
30	48.3	92	3.9	140	13.8	209	5.7		
31	1.4	93	6.9	141	1.7	210	2.4		
39	9.0	94	31.0	142	1.7	219	5.5		
40	1.4	95	19.3	143	1.7	220	3.8		
41	85.5	96	31.0	148	2.8	221	6.9		
42	169.0	97	11.4	149	3.4	222	3.4		
43	30.3	98	10.0	150	1.4	223	13.4		
44	154.7	99	5.4	151	6.6	224	5.5		
45	9.9	100	3.1	152	3.4	225	89.7		
46	2.8	101	14.1	153	7.6	226	11.4		
52	2.8	103	3.1	154	3.1	227	1.0		
53	9.7	106	9.3	155	3.1	233	1.0		
54	41.4	107	44.8	156	1.4	234	4.5		
55	6.9	108	20.7	162	6.9	235	2.8		
56	26.9	109	24.1	163	5.2	236	69.0		
57	60.0	110	24.1	164	13.8	237	51.7		
58	125.8	111	12.4	165	4.5	238	7.9		
59	44.8	112	6.6	166	3.1	240	3.1		
60	1.4	113	4.5	167	4.5	249	3.1		
65	4.8	114	1.7	168	3.1	251	6.5		
66	3.8	115	14.1	169	3.1	252	10.0		
67	11.4	116	1.7	177	3.8	263	1.7		
68	34.5	117	2.1	178	12.1	264	14.8		
69	7.6	119	2.4	179	13.8	265	6.6		
70	279.7	120	3.8	180	9.7	266	3.8		
71	32.8	121	6.9	181	4.8	278	9.7		
72	137.9	122	17.4	182	2.8	294	1.7		
73	7.8	123	12.4	183	6.9	295	1.7		
77	2.1	124	20.7	192	10.3	309	100.0		
78	3.8	125	2.1	193	96.6	310	27.6		
79	14.8	127	2.1	194	31.0	311	3.1		
80	255.2	133	14.2	195	9.7				
81	137.9	134	5.2	196	1.7				
82	137.9	135	8.5	197	1.7				
83	360.3	136	5.5	204	1.4				

m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
15	0.9	85	48.0	137	1.3	207	3.2
27	0.4	86	5.1	138	0.4	208	1.2
29	0.9	87	0.6	139	0.5	209	0.1
30	3.8	92	0.3	140	0.2	219	0.2
31	0.7	93	0.5	141	1.1	220	0.4
39	0.1	94	2.4	142	0.1	221	0.3
40	0.7	95	1.5	143	0.1	222	0.5
41	6.7	96	2.4	148	0.2	223	1.1
42	13.2	97	0.9	149	0.3	224	0.4
43	2.4	98	0.8	150	0.1	225	0.9
44	12.0	99	0.4	151	1.5	226	0.2
45	0.8	100	0.2	152	0.3	227	0.1
46	0.2	101	1.1	153	0.6	233	0.4
52	0.2	103	0.7	154	0.2	234	0.1
53	0.8	106	0.7	155	0.2	235	0.2
54	3.5	107	3.5	156	0.1	236	5.4
55	0.5	108	1.9	162	0.5	237	4.0
56	2.7	109	1.9	163	0.4	238	0.6
57	4.7	110	1.0	164	1.1	239	0.1
58	100.5	111	0.5	165	0.4	240	0.1
59	3.1	112	0.4	166	0.5	249	0.2
60	0.1	113	0.1	167	0.5	251	5.8
65	0.4	114	1.1	168	0.2	252	0.1
66	0.3	115	0.1	169	0.3	263	0.1
67	0.7	116	0.2	177	0.9	264	0.3
68	2.6	117	0.2	178	0.9	265	0.2
69	0.6	119	0.5	179	1.1	266	0.8
70	21.9	120	0.5	180	0.8	278	0.1
71	2.6	121	1.3	181	0.4	294	7.8
72	10.8	122	1.0	182	0.2	295	2.2
73	0.6	123	0.3	183	0.5	309	0.2
77	0.2	124	1.6	192	0.8	310	0.2
78	0.3	125	0.3	193	7.5	311	0.2
79	0.3	126	0.2	194	2.4		
80	12.0	127	0.1	195	0.8		
81	2.0	133	0.4	196	0.1		
82	9.9	134	0.7	197	0.1		
83	10.8	135	0.5	204	0.4		
84	28.2	136	0.5	206	0.4		

V.- PRUEBAS FARMACODINAMICAS

Se ha realizado un screening farmacodinámico previo de uno de los productos obtenidos en la presente serie: la 3-metil-7-butil-3,7-diaza-biciclo(3,3,1)nonano-9-espiro,5'-hidantoína. La elección se justifica por tratarse de una sustancia muy soluble en agua y con una dosis letal-50 satisfactoria.

Los ensayos farmacodinámicos realizados, incluyen:

- 1º) Dosis letal 50
- 2º) Ensayos acerca del comportamiento sobre el S.N.C.
- 3º) Influencia sobre respiración
- 4º) Influencia sobre presión arterial

5º) Acción sobre el intestino delgado

1º Dosis letal 50

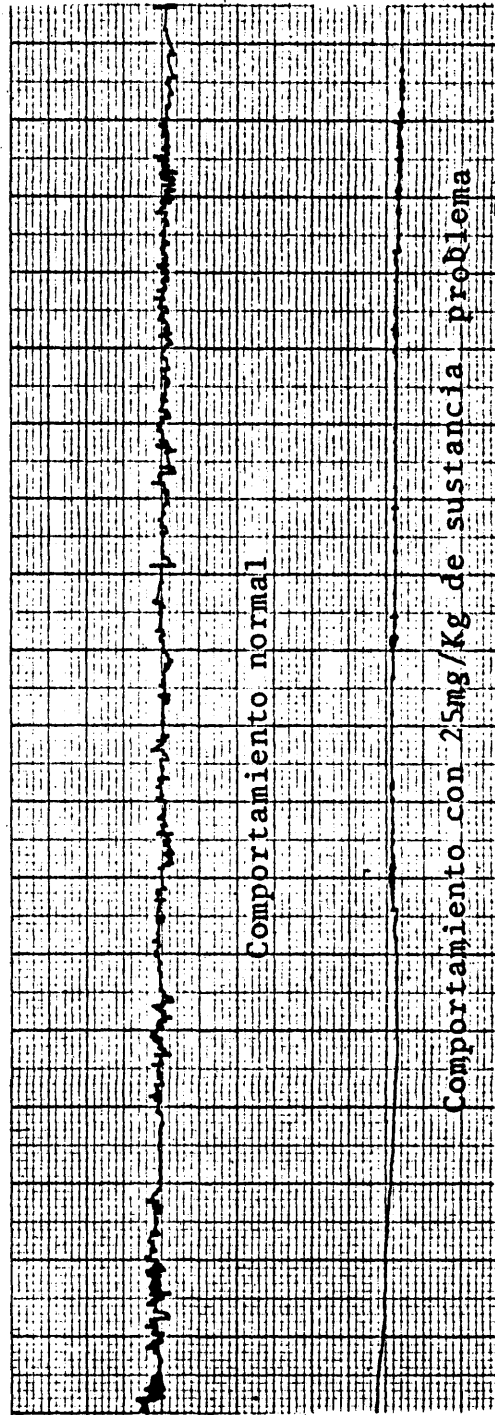
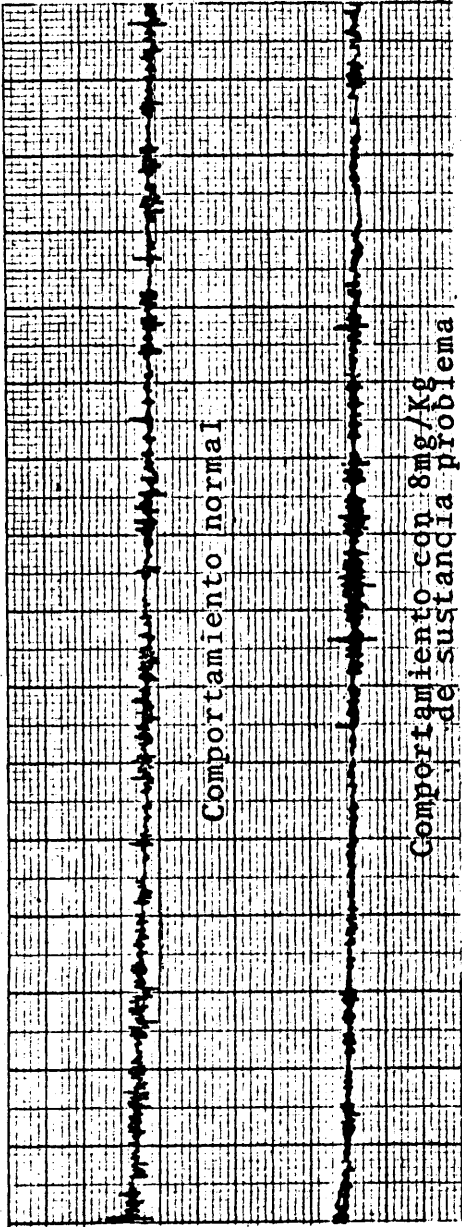
Los ensayos se han realizado siguiendo la técnica de Reed-Muench sobre ratones ♀ de la raza C₃H/StCrl/^{MOV} de Charles River y de peso entre 20-22 g. por vía intraperitoneal llegando a establecer que los resultados obtenidos son de - 160 mg/kg; en razón de la brevedad del capítulo omitimos tanto la tabla de vivos, muertos y acumulados, y el cálculo de la razón de los mismos así como la curva de regresión.

2º) Ensayos acerca del comportamiento sobre el S.N.C.

Hemos realizado cuatro tipos de ensayos para determinar la posible influencia de la sustancia objeto de estudio sobre el S.N.C.; estos han sido:

a) Modificación de la actividad motora y del comportamiento normal. Se han realizado indistintamente en actógrafo, del que adjuntamos gráfico de dicho registro, a las dosis en él reseñadas; asimismo se ha realizado ensayo de actividad motora y comportamiento normal en el "actímetro" Paulab y del que se adjunta un cuadro que da idea de los movimientos realizados por los animales de experimentación, en distintos lotes de tres animales cada uno.

Podemos señalar que en razón de los resultados obtenidos mediante estas dos técnicas, preveemos para esta sus



Número de movimientos registrados en el Actímetro Panlab, con el lote en blanco y los animales tratados con sustancia problema a 80 mg/Kg.

En líneas generales hemos seguido la técnica propuesta por Svenson y Thieme

<u>Lectura inicial</u>	<u>Blanco</u>	<u>Problema</u>
10'	1.031	1.176
10'	750	440
20'	1.299	559
40'	2.700	"
80'	3.747	920
160'	3.821	"

tancia una posible acción tranquilizante, en dosis comprendidas de 25 mg/Kg-80 mg/Kg, mientras que a 8 mg/Kg de peso no se observa ninguna influencia apreciable.

b) Posible acción anticonvulsivante. Los ensayos se han realizado en ratones de la misma raza frente a cardiazol (90 mg/Kg) y nitrate de estricnina (2 mg/Kg). No se observa ninguna protección en los lotes de animales previamente tratados con la sustancia objeto de estudio.

c) Posible acción hipotermizante. De los resultados obtenidos mediante las lecturas de la temperatura rectal, con el termómetro electrónico analógico de PamLab, no se observa ninguna influencia sobre la temperatura de los animales tratados ni a los 30, 60, 120 y 240 minutos; estableciéndose la temperatura media a unos 35°C.

32) Influencia sobre la respiración

Se ha realizado la técnica a ratas Charles-River de sexo ♀ de peso medio 30g. anestesiadas con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (30 mg/Kg) de peso y heparinizadas (2'5 mg/Kg). Se ha seguido la técnica habitual realizándose el registro mediante un espirómetro Marey y la incorporación de las sustancias al torrente sanguíneo, a través de la vena iliaca.

En la gráfica se observa que a la dosis de 40 mg/Kg se manifiesta una depresión respiratoria de la que el -

RESPIRACION EN RATA

Peso = 305 g Sexo ♀

Anestesia = Pentobarbital sódico 30 mg/Kg

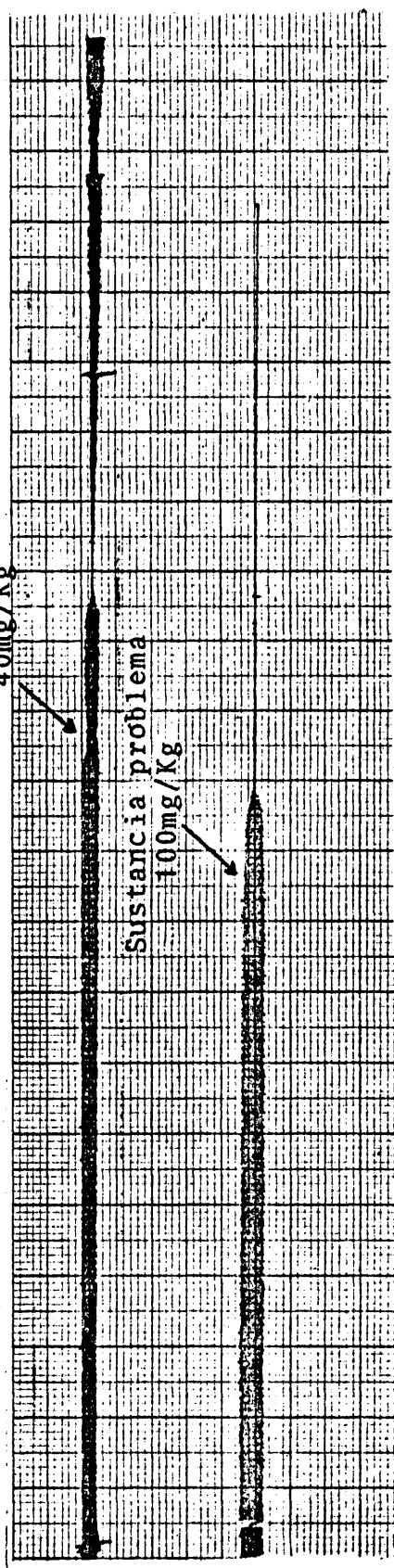
Heparina 2'5 mg/Kg

Sustancia problema

40mg/Kg

Sustancia problema

100mg/Kg



animal se repone de modo natural, por el contrario a dosis de 100 mg/Kg la depresión es mortal.

4º) Influencia sobre la presión arterial

La técnica ha sido realizada en ratas de las mismas características que en el ensayo anterior, anestesiadas y heparinizadas realizándose el registro de presión arterial en arteria femoral, mediante manómetro de mercurio y al igual - que en el caso anterior, la incorporación de sustancias a través de la vena iliaca.

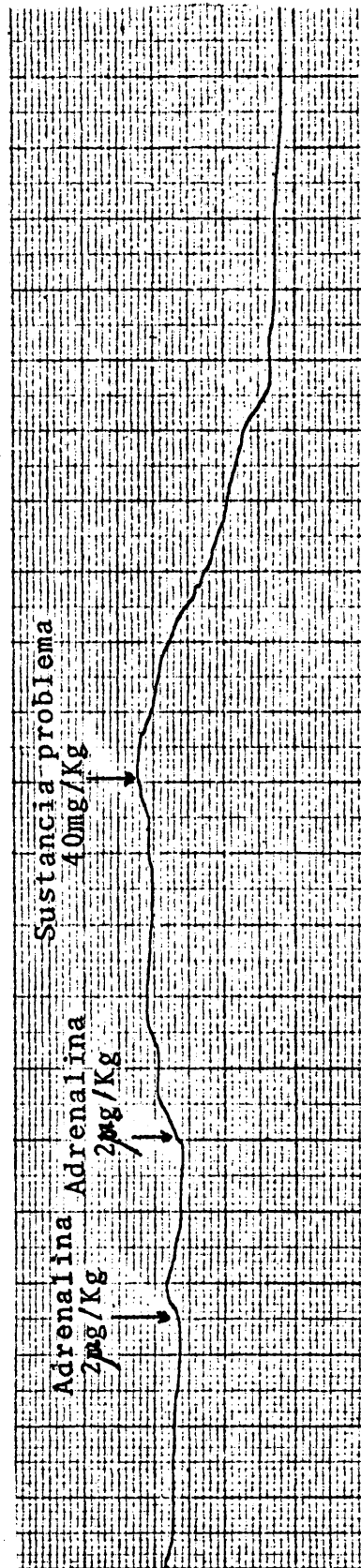
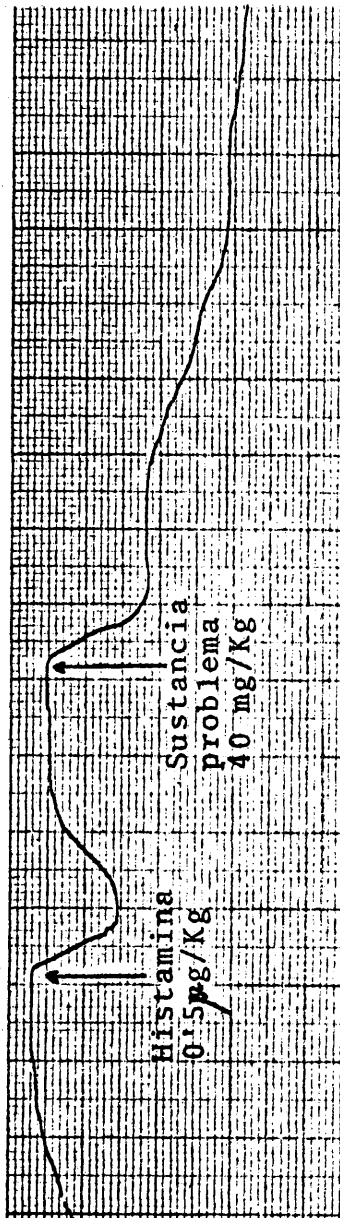
En la gráfica superior se observa una hipotensión a 40 mg/Kg de la sustancia, más patente al haber sido el animal previamente tratado con histamina (0'5 mg/Kg) mientras que la gráfica inferior después de la hipertensión provocada por dosis sucesivas de 2 mg/Kg de adrenalina la hipotensión producida a la misma dosis es más moderada.

5º) Acción sobre intestino delgado

Las pruebas se han realizado sobre duodeno de rata que responde a las mismas características que a lo que se refiere a raza, peso y sexo han sido anteriormente analizadas. No se ha observado ninguna influencia sobre el peristaltismo a dosis de 5-10 mg., observándose no obstante un ligero antagonismo en las dosis anteriormente mencionadas frente a 10 µg. de acetilcolina, según se observa en la siguiente gráfica:

PRESION ARTERIAL EN RATA

Peso = 350 g Sexo ♀ Charles River
Anestesia = Pentobarbital sódico 30 mg/Kg
Heparina = 2'5 mg/Kg

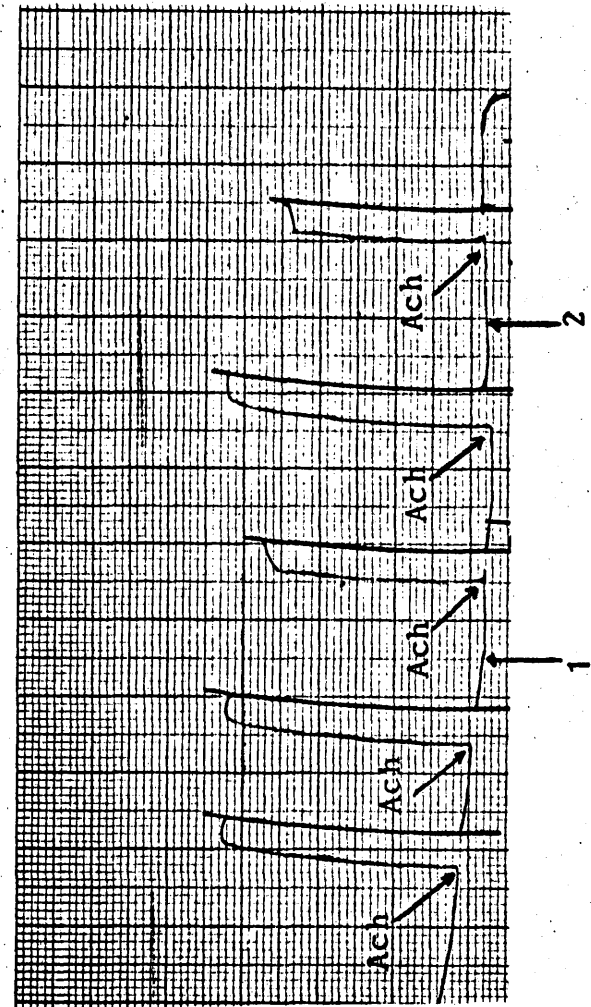


Sexo = ♀ Peso = 300 g

Ach = 0,01mg de acetil-colina

1 = Sustancia problema 5 mg, después de esperar 5' respuesta acetil-colínica.

2 = Sustancia problema 10 mg, después de esperar 10' respuesta acetil-colínica



Como resúmen al screening farmacodinámico previo -
realizado sobre tal sustancia representativa de una serie de
compuestos podemos afirmar que esta sustancia presenta accio-
nes tranquilizante e hipotensora, con una cierta acción depre-
sora sobre la respiración. El efecto espasmolítico es casi -
inapreciable.

VI.- PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión, sin corregir se han determinado en capilar abierto.

Los análisis elementales cuantitativos han sido realizados en el Centro de Química Orgánica y en el Laboratorio Central de Aduanas, cuya colaboración agradecemos.

Los espectros infrarrojos de los compuestos obtenidos, se han llevado a cabo en un espectrómetro Perkin Elmer Mod. 457, preparando las muestras interpuestas en BrK, con una concentración media del 0,4 %, o interpuestas en células de ClNa.

Los espectros de R.M.N. se realizaron con un espectrómetro Bruker Hx-90E, de 90MHz, en el modo FT (transformación Fourier) utilizando las siguientes condiciones: 2,5 sec. de anchura de pulso, 600 Hz de anchura de barrido, 16 K puntos de memoria, 14 seg. de tiempo de repetición y 64 acumulaciones.

Los espectros de masas se han llevado a cabo en un espectrómetro Hitachi Perkin Elmer RMU-6M, utilizando las siguientes condiciones: un voltaje de filamento de cámara de 70 voltios, temperatura de 190°C y voltaje de aceleración de 4600 voltios.

I.- Ciclohexanona: Obtenida por purificación de un producto comercial. P.eb. 155-156°C.

II.- Oxalato de etilo: Obtenido según "Organic Syntheses", Gilman Blatt, Collective Volume I-1941, 263 - P.eb./21 mm Hg. 98-101°C. Rt² 84 %.

III.- 2-oxo-ciclohexano carboxilato de etilo: Obtenido según "Organic Syntheses", Blatt, Collective Volume II 1947, 531 P.eb./40 mm Hg, 125-140°C. Rt² 55 %.

IV.- N-Metil-4-piperidona: Producto comercial de Aldrich Europea purificado por destilación P.eb./0,3 mm Hg 20°C.

V.- 3-Metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-onaProcedimiento A

Una mezcla de 17,8 g (0,105 mol) de 2-oxo-ciclohexano carboxilato de etilo, 17,1 g (0,21 mol) de solución de formaldehído al 37 %, 12,9 g (0,105 mol) de solución de metilamina al 25 % y 45 ml. de alcohol de 96°, se agitan a 35°C durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, y el producto viscoso que resulta se extrae cuatro veces con 75 ml. de éter.

La capa etérea se extrae con 2 porciones de 50 ml. de ácido clorhídrico diluido (10 %); a continuación la solución clorhídrica se alcaliniza con hidróxido sódico al 10 %, con enfriamiento exterior para que la temperatura no llegue a 20°C, y se extrae cuatro veces con 75 ml. de éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se secan con sulfato sódico anhidro. Al evaporar el éter se obtienen 15 g. de un compuesto oleoso, el cual se trata con 100 ml. de ácido clorhídrico al 25 %, y se calienta a reflujo durante dos horas. Una vez fría, la solución se filtra, se evapora el disolvente a baja presión y el residuo se trata con 100 ml. de ácido sulfúrico al 50 % (en volumen). La solución resultante se calienta a reflujo durante 6 horas a una temperatura comprendida entre 140-150°C. La solución resultante, una vez fría, se alcaliniza con hidróxido sódico al 20 %, lentamente y con en-

friamiento exterior (baño de hielo y sal) de tal forma que la temperatura no llegue a 20°C. Se extrae con eter, y los extractos etéreos se lavan con agua saturada de NaCl y se secan sobre sulfato sódico anhidro; se filtra y se evapora el eter, obteniéndose de esta manera 4,7 g. de producto oleoso, a partir del cual se prepara la hidantoina. Rt^o 29 %.

Procedimiento B

En un matraz de 500 ml, de vidrio topacio, provisto de agitador mecánico y refrigerante, se ponen 150 ml. de metanol, 10 g (0,33 mol) de paraformaldehído y 13,6 g (0,15 mol) de acetato de metilamonio (preparado por tratamiento de la solución acuosa de metilamina con ácido acético, y evaporando el agua a presión reducida y arrastre con benceno). La solución resultante se calienta a 50°C y se somete a una intensa agitación. A continuación se añade lentamente (½ hora) una solución de 15,6 ml. (14,7 g, 0,15 mol) de ciclohexanona en 100 ml. de alcohol metílico; durante esta operación y las 6 horas siguientes de calentamiento a 50-55°C, con intensa agitación, la masa de reacción ha de estar en atmósfera inerte (He, N₂). Una vez transcurridas 6 horas, la solución se filtra, se evapora el disolvente a baja presión, y el producto resultante, aceite viscoso, se neutraliza con solución de KOH (40 %), enfriando exteriormente con un baño de hielo y sal para que la temperatura no sobrepase los 20°C; a continuación se decanta la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con tres por-

ciones de 25 ml. de cloroformo. Se juntan la parte orgánica y los líquidos clorofórmicos, y el conjunto se seca con sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y se destila a presión reducida (0,3-0,5 mm Hg), obteniéndose - 7,8 g. de un producto que solidifica a baja temperatura.

P.eb./0,3 mm Hg 60-70°C. Rt^o 34 %.

Por estos dos procedimientos, se han obtenido las aminocetonas que se indican a continuación, operando con las mismas condiciones molares. En el procedimiento B, en el caso del derivado N-metilado, se utiliza el acetato de metilamonio, previamente formado, mientras que para las restantes aminocetonas se añaden por separado, 0,15 mol. de ácido acético y 0,15 mol. de la amina correspondiente.

Los rendimientos se calculan en el procedimiento A sobre el 2-oxo-ciclohexano-carboxilato de etilo, y en el procedimiento B sobre ciclohexanona.

VI.- 3-Etil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 4 g de un producto oleoso. Rt^o 23 %.

Procedimiento B: Se obtienen 8,5 g de un líquido de P.eb./0,4 mm Hg 62-67°C. Rt^o 34 %.

VII.- 3-Propil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5,2 g de un producto oleoso. Rt^o 27,5 %.

Procedimiento B: Se obtienen 8 g de un líquido de P. Eb./0,4 mm Hg 72-75°C. Rtº 30 %.

VIII.- 3-Isopropil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5,6 g de un producto oleoso. Rtº 30 %.

Procedimiento B: Se obtienen 8,4 g de un líquido de P. eb./0,4 mm Hg 75-80°C. Rtº 31 %

IX.- 3-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 6 g de un producto oleoso. Rtº 29,4 %.

Procedimiento B: Se obtienen 8,5 g de un líquido de P. eb./0,3 mm Hg 75-80°C. Rtº 29 %.

X.- 3-Isobutil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 6,8 g de un producto oleoso. Rtº 33 %.

Procedimiento B: Se obtienen: Se obtienen 8,8 g de un líquido de P. eb./0,3 mm Hg 95-100°C. Rtº 30 %.

XI.- 3-sec-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5,3 g de un producto oleoso. Rtº 26 %

Procedimiento B: Se obtienen 8,7 g de un líquido de P. eb./0,3 mm Hg 87-92°C. Rtº 30 %.

XII.- 3-ter-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5 g de un producto oleoso. Rt^o 24,5 %.

Procedimiento B: Se obtienen 8,1 g de un liquido de P.eb./0,3mm Hg 105-110°C. Rt^o 28 %.

XIII.- 3-Ciclopentil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5,2 g de un producto oleoso. Rt^o 24 %.

Procedimiento B: Se obtienen 9,3 g de un liquido de P.eb./0,6 mm Hg 120-123°C. Rt^o 30 %.

XIV.- 3-Ciclohexil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5 g de un producto oleoso. Rt^o 21 %.

Procedimiento B: Se obtienen 9,6 g de un liquido de P.eb./0,7 mm Hg 125-127°C. Rt^o 29 %.

XV.- 3-Bencil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 6,5 g de un producto oleoso. Rt^o 27 %.

Procedimiento B: Se obtienen 10,8 g de un liquido muy viscoso, semi-solido de P. eb./0,6 mm Hg 115-120°C. Rt^o 32 %.

XVI.- 3-Fenetil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 7,2 g de un producto oleoso. Rt^o 28 %.

Procedimiento B: Se obtienen 14,5 g de un producto oleoso. Rt^o 40 %.

XVII.- 3-γ-Dimetilaminopropil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento A: Se obtienen 5,85 g de un producto oleoso. Rt^o 25 %.

Procedimiento B: Se obtienen 10,8 g de un liquido de P.eb./0,3 mm Hg 88-95°C. Rt^o 32 %.

XVIII.- 3-β-Hidroxietil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Procedimiento B: Se obtienen 9 g de un liquido de P.eb./0,3 mm Hg 115-120°C. Rt^o 33 %.

XIX.- 3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo(3;3,1)nonan-9-ona

Una solución de 9 ml (9 g, 0,15 mol) de ácido acético en 25 ml. de metanol, se añadió despacio, con enfriamiento a otra solución de 17 g (0,15 mol) de N-metil-4-piperidona - recientemente destilada, en 75 ml. de metanol. Esta solución se lleva a una ampolla unida a un matraz de 500 ml de vidrio topacio, provisto de agitador mecánico y refrigerante. En este matraz se ponen 150 ml. de metanol, 10 g (0,33 mol) de paraformaldehido y 13,6 g (0,15 mol) de acetato de metilamonio previamente preparado (por tratamiento de la solución acuosa de metilamina con ácido acético, y evaporando el agua a presión reducida y arrastre con benceno). El conjunto se calienta a 50-55°C con una fuerte agitación mecánica. A continuación

y manteniendo la masa de reacción en atmósfera inerte ----- (He, N₂), se agrega a esta solución lentamente ($\frac{1}{2}$ hora) la solución metanólica de acetato de N-metil-4-piperidona. Se mantiene así el conjunto durante 6 horas con intensa agitación, en el seno de atmósfera inerte. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, se filtra y se elimina el disolvente a baja - presión. Se alcaliniza con KOH (40 %), con enfriamiento exterior para que la temperatura no pase de 20°C, y a continuación se separa la capa orgánica. La fase acuosa se extrae - con cloroformo (4 porciones de 25 ml) y los líquidos clorofórmicos se juntan con la capa orgánica anteriormente separada, y se seca con SO₄Na₂ anhidro. Se filtra, se elimina el - cloroformo a baja presión, y se destila el residuo a presión reducida. Se obtienen 11,8 g de un líquido que solidifica al poco rato. P.eb./0,5 mm Hg 90-95°C. Rt² 47 %. Por este procedimiento se han obtenido las aminocetonas que se indican a continuación, operando con las mismas condiciones molares. En el caso del derivado N,N'-dimetilado, se utiliza el acetato de metilamonio previamente formado, mientras que para las restantes aminocetonas se añaden por separado 0,15 moles de ácido acético y 0,15 moles de la amina correspondiente.

Los rendimientos se calculan sobre N-metil-4-piperidonas.

XX.- 3-Metil-7-etil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 10 g de un líquido de P.eb./0,7 mm Hg 100-103°C. Rt². 48 %.

XXI.- 3-Metil-7-propil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 14,1 g de un liquido de P.eb./

0,5 mm Hg 82-85°C. Rt^o 48 %.

XXII.- 3-Metil-7-isopropil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 14,5 g de un liquido de P.eb./

0,5 mm Hg 100-104°C. Rt^o 50 %.

XXIII.- 3-Metil-7-butil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona.

Se obtienen 14,8 g de un liquido de P.eb./

0,3 mm Hg 91-94°C. Rt^o 47 %.

XXIV.- 3-Metil-7-isobutil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 15,2 g de un liquido de P.eb./0,3

mm Hg 88-92°C. Rt^o 48 %.

XXV.- 3-Metil-7-secbutil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona.

Se obtienen 14,5 g de un liquido de P.eb./0,5

mm Hg 98-100°C. Rt^o 46 %.

XXVI.- 3-Metil-7-terbutil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 13,6 g de un liquido de P.eb./

0,5 mm Hg 98-101°C. Rt^o 43 %.

XXVII.- 3-Metil-7-ciclopentil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 15 g de un líquido de P.eb./0,8 mm Hg
128-130°C. Rt² 45 %.

XXVIII.- 3-Metil-7-ciclohexil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 15 g de un líquido de P.eb./0,6 mm Hg
127-129°C. Rt² 42 %.

XXIX.- 3-Metil-7-bencil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 14,6 g de un líquido de P.eb./0,4 mm Hg
143-146°C, que casi inmediatamente se transforma en una masa
cristalina P.F. 56-57,5°C. Rt² 40 %.

XXX.- 3-Metil-7-fenetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Este compuesto cristalizó al verificar la neutrali-
zación, por eso se filtró a vacío la masa cristalina y se re-
cristalizó en etanol, obteniéndose 16,1 g. P.F. 76-78°C. Rt² 41%.

XXXI.- 3-Metil-7- γ -dimetilaminopropil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 16 g de un líquido de P.eb./0,4 mm Hg
110-113°C. Rt² 45 %.

XXXII.- 3-Metil-7- β -hidroxietil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona

Se obtienen 14,5 g de un líquido de P.eb./0,3 mm Hg
110-115°C. Rt² 50 %.

XXXIII.- Ciclohexanoespirohiantoina

1,96 g (0,02 mol) de ciclohexanona, 1,96 g (0,03 mol) de KCN y 5,76 g (0,06 mol) de carbonato amónico, se disuelven, agitando en 25 ml. de etanol al 50 %. La mezcla se calienta a reflujo durante 5-6 horas. Una vez fría, se vierte sobre agua y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se forma un sólido que se filtra, se lava con agua y se recristaliza en etanol, obteniéndose 2,6 g . P.F. 220°C. Rt² 78 %

XXXIV.- 4-Metil-4-azaciclohexanoespirohiantoina

2,26 g (0,02 mol) de N-metil-4-piperidona, 1,96 g (0,02 mol) de KCN y 5,76 g (0,06 mol) de carbonato amónico, se disuelven agitando en 25 ml. de etanol 25 %. La mezcla se introduce en un frasco de 100 ml. de capacidad de paredes gruesas, con tapón de rosca. Se cierra y se calienta el conjunto a 70-75°C durante 12 horas. Una vez frío, el sólido cristalino formado se filtra a vacío, y se recristaliza en etanol, obteniéndose 2,38 g P.F. 289-90°C. Rt² 65 %.

XXXV.- 3-Metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hiantoina

Una solución de 2,34 g (0,036 mol) de KCN, y 6,9 g (0,072 mol) de carbonato amónico en 30 ml. de agua, se introduce en un frasco de 100 ml. de capacidad de paredes gruesas, con tapón de rosca, que contiene una solución de 3,67 g (0,024 mol) de 3-metil-3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, disuelta en 10 ml. de alcohol 96%. Se cierra y se calienta el conjun-

to a 70-75°C durante 12 horas. A las 5 horas comienzan a aparecer unos cristales laminares que van aumentando progresivamente. Se deja enfriar, se recoge el producto crudo y se recristaliza en metanol, obteniéndose 3,6 g de un sólido cristalino P.F. 267-9°C. Rtº 58 %.

Análisis

Calculado para $C_{11} H_{17} O_2 N_3$

C= 59,17 % H= 7,67 % N= 18,82 %

Encontrado

C=58,87 % H=7,69 % N=18,60%

La preparación del clorhidrato se hizo de la siguiente manera: 2,23 g (0,01 mol) se disuelven en 10 ml. HCl N; a continuación se concentra a sequedad a presión reducida y se recristaliza en etanol absoluto. Se obtienen 1,8 g. P.F. 345-50°C (con descomposición). Rtº 73 %.

Por el procedimiento indicado anteriormente, se han obtenido las espirohiantoinas que se indican a continuación, operando con las mismas condiciones molares y recristalizando en etanol. La única diferencia consiste en el tiempo de calentamiento, el cual se indica en cada caso. Los rendimientos se calculan sobre aminocetona.

XXXVI.- 3-Etil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se calentó durante 24 horas. Se obtienen

3,1 g P.F. 256-58°C. Rt^o 54 %.

Análisis

Calculado para C₁₂ H₁₉ O₂ N₃

C = 60,73 % H = 8,07 % N = 17,71 %

Encontrado

C = 60,94 % H = 7,83 % N = 17,90 %

XXXVII.- 3-Propil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se calentó durante 24 horas. Se obtienen 3 g - P.F.

248-50°C. Rt^o 47 %.

Análisis

Calculado para C₁₃ H₂₁ O₂ N₃

C = 62,12 % H = 8,42 % N = 16,72 %

Encontrado

C = 62,20 % H = 8,42 % N = 16,44 %

XXXVIII.- 3-Isopropil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se calentó durante 24 horas. Se obtienen 2,7 g

P.F. 254-56°C. Rt^o 42 %.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{21}O_2N_3$

C = 62,12 % H = 8,42 % N = 16,72 %

Encontrado

C = 61,90 % H = 8,61 % N = 16,42 %

XXXIX.- 3-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se calentó durante 36 horas, lo mismo que los que se citan a continuación de la serie monoaza. Se obtienen 3,4 g P.F. 207-9°C. Rt² 53 %

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{23}O_2N_3$

C = 63,36 % H = 8,74 % N = 15,83 %

Encontrado

C = 63,16 % H = 8,88 % N = 15,65 %

XL.- 3-Isobutil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 2,7 g P.F. 262-64°C. Rt² 42 %

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{23}O_2N_3$

C = 63,36 % H = 8,74 % N = 15,83 %

Encontrado

C = 63,54 % H = 8,46 % N = 15,68 %

XLI.- 3-sec-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 2,1 g P.F. 232-34°C. Rt^o 33 %

Análisis

Calculado para C₁₄ H₂₃ O₂ N₃

C = 63,36 % H = 8,74 % N = 15,83 %

Encontrado

C = 63,65 % H = 8,51 % N = 15,54 %

XLII.- 3-ter-Butil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 1,6 g P.F. 274-77°C. Rt^o 25 %

Análisis

Calculado para C₁₄ H₂₃ O₂ N₃

C = 63,36 % H = 8,74 % N = 15,83 %

Encontrado

C = 63,12 % H = 8,46 % N = 15,54 %

XLIII.- 3-Ciclopentil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 1,3 g P.F. 252-54°C. Rt^o 20 %

Análisis

Calculado para C₁₅ H₂₃ O₂ N₃

C = 64,95 % H = 8,36 % N = 15,15 %

Encontrado

C = 64,66 % H = 8,70 % N = 14,84 %

XLIV.- 3-Ciclohexil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 1,65 g P. F. 255-57°C. Rt^o 24 %

Análisis

Calculado para C₁₆ H₂₅ O₂ N₃

C = 65,94 % H = 8,65 % N = 14,43 %

Encontrado

C = 66,21 % H = 8,32 % N = 14,68 %

XLV.- 3-Bencil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 1,7 g P.F. 199-201°C. Rt^o 29 %

Análisis

Calculado para C₁₇ H₂₁ O₂ N₃

C = 68,20 % H = 7,07 % N = 14,03 %

Encontrado

C = 67,84 % H = 7,31 % N = 13,75 %

XLVI.- 3-Fenetil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 2,2 g P.F. 187-89°C. Rt^o 30 %

Análisis

Calculado para C₁₈ H₂₃ O₂ N₃

C = 68,98 % H = 7,40 % N = 13,40 %

Encontrado

C = 69,15 % H = 7,64 % N = 13,13 %

XLVII.- 3^β-Hidroxietil-3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 1,8 g P. F. 206-8°C Rt² 30 %

Análisis

Calculado para C₁₂ H₁₉ O₃ N₃

C = 56,89 % H = 7,56 % N = 16,59 %

Encontrado

C = 56,71 % H = 7,38 % N = 16,75 %

XLVIII.- 3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina

Una solución de 2,34 g (0,036 mol) de KCN, y 6,9 g (0,072 mol) de carbonato amónico en 30 ml. de agua, se introduce en un frasco de 100 ml. de capacidad de paredes gruesas, con tapón de rosca, que contiene una solución de 4 g (0,024 mol) de 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, disuelta en 10 ml. de alcohol de 96°. Se cierra y se calienta el conjunto a 70-75°C durante 12 horas. Durante este tiempo el contenido del frasco es homogéneo, observándose una pequeña turbidez al final. Una vez fría la solución se concentra a sequedad y se extrae con 200 ml. de etanol absoluto. Por enfriamiento se recoge un sólido que se recristaliza en etanol absoluto. Se obtienen 2,9 g P. F. 246-48°C. Rt² 53 %.

Análisis

Calculado para C₁₁ H₁₈ O₂ N₄

C = 55,44 % H = 7,61 % N = 23,51 %

Encontrado

C = 55,29 % H = 7,88 % N = 23,75 %

La preparación del clorhidrato se hizo de la siguiente manera; 2,38 g (0,01 mol) se disuelven en 10 mL. HCl N; a continuación se concentra a sequedad a presión reducida, y el sólido resultante se recristaliza en etanol absoluto. Se obtienen 1,7 g P.F. 300-305°C. Rt% 67 %.

Por el procedimiento indicado anteriormente, se han obtenido las espirohidantoinas que se indican a continuación, operando con las mismas condiciones molares. En todos los casos se recristalizó en etanol absoluto. Los rendimientos se calculan sobre aminocetona..

XLIX.- 3-Metil-7-etil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano
9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 3 g P.F. 272-5°C. Rt% 51 %

Análisis

Calculado para $C_{12} H_{20} O_2 N_4$

C = 57,12 H = 7,99 N = 22,20

Encontrado

C = 56,56 H = 8,79 N = 22,45

L.- 3-Metil-7-propil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-
9-espiro-5'-hidantoina

Se obtienen 3,2 g P.F. 260-62°C. Rt% 52 %.

AnálisisCalculado para $C_{13} H_{22} O_2 N_4$

C = 58,62 % H = 8,32 % N = 21,04 %

Encontrado

C = 57,98 % H = 8,17 % N = 21,20 %

L.I.- 3-Metil-7-isopropil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)
nonano-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 3 g P.F. 261-63°C. Rt^o 49 %AnálisisCalculado para $C_{13} H_{22} O_2 N_4$

C = 58,62 % H = 8,32 % N = 21,04 %

Encontrado

C = 58,30 % H = 8,56 % N = 20,98 %

L.II.- 3-Metil-7-butil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nona-
no-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 3,1 g P.F. 257-9°C. Rt^o 47 %.AnálisisCalculado para $C_{14} H_{24} O_2 N_4$

C = 59,97 % H = 8,63 % N = 19,98 %

Encontrado

C = 59,76 % H = 8,67 % N = 20,22 %

L.III.- 3-Metil-7-secbutil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)
nonano-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 3 g. P.F. 198-201°C. Rt^o 46 %

AnálisisCalculado para $C_{14} H_{24} O_2 N_4$

C = 59,97 % H = 8,63 % N = 19,98 %

Encontrado

C = 59,71 % H = 8,51 % N = 19,61 %

LIV.- 3-Metil-7-ciclohexil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)
nonano-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 2,6 g P.F. 257-58°C. Rt^o 36 %AnálisisCalculado para $C_{16} H_{26} O_2 N_4$

C = 62,71 % H = 8,55 % N = 18,18 %

Encontrado

C = 62,43 % H = 8,81 % N = 18,39 %

LV.- 3-Metil-7-bencil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nona-
no-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 2,8 g P.F. 201-6°C. Rt^o 38 %AnálisisCalculado para $C_{17} H_{22} O_2 N_4$

C = 64,94 % H = 7,05 % N = 17,82 %

Encontrado

C = 64,51 % H = 7,36 % N = 17,51 %

LVI.- 3-Metil-7-fenetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)
nonano-9-espiro-5'-hidantoinaSe obtienen 3,2 g P.F. 208-10°C. Rt^o 41 %.

AnálisisCalculado para $C_{18} H_{24} O_2 N_4$

C = 65,82 % H = 7,37 % N = 17,06 %

Encontrado

C = 65,51 % H = 7,21 % N = 16,78 %

L.VII.- 3-Metil-7- γ -dimetilaminopropil-3,7-diaza-
biciclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoínaSe obtienen 2,9 g P.F. 236-40°C. Rt² 40 %.AnálisisCalculado para $C_{15} H_{27} O_2 N_5$

C = 58,22 % H = 8,79 % N = 22,64 %

Encontrado

C = 57,88 % H = 8,61 % N = 22,81 %

L.VIII.- 3-Metil-7- β -hidroxi-etil-3,7-diazabicyclo
(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoínaSe obtienen 3,2 g P.F. 241-4°C. Rt² 51 %AnálisisCalculado para $C_{12} H_{20} O_3 N_4$

C = 53,71 % H = 7,51 % N = 20,88 %

Encontrado

C = 53,38 % H = 7,78 % N = 20,61 %

VII.- CONCLUSIONES

1.- Se han revisado los procedimientos de obtención de las aminocetonas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N-sustituida, y se describen doce nuevos compuestos de este grupo

2.- Se han revisado los procedimientos de obtención de las aminocetonas de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonan-9-ona, N,N'-disustituidas, obteniéndose por primera vez diez nuevos compuestos de este tipo.

3.- Se analizan las propiedades generales y ordenación espacial de los compuestos anteriormente citados.

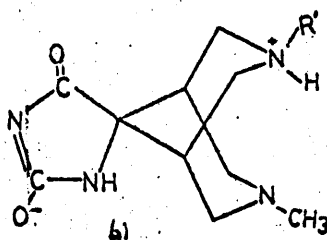
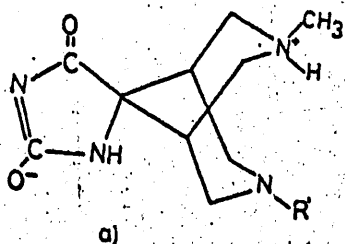
4.- Se obtienen y describen por primera vez, trece espirohiantoinas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N-sustituida, y once de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, N,N'-disustituida.

5.- Se han obtenido los espectros en el infrarrojo de las aminocetonas e hidantoinas anteriormente citadas, deduciéndose, en función de los datos obtenidos, que en las hidantoinas de la serie diaza, existe una salificación interna que las confiere una estructura pseudo-adamantánica más estable, la cual no existe en las hidantoinas de la serie monoaza, hecho confirmado por los datos de RMN.

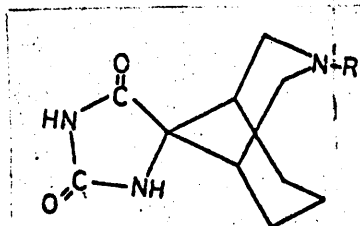
6.- Se han obtenido los espectros de RMN de la 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, el de su clorhidrato y el espectro de doble resonancia de la hidantoina citada, deduciéndose de ellos su ordenación espacial. De los espectros de la hidantoina anterior, obtenidos, a diferentes valores de pH, se deducen los puntos de la molécula donde se producen las sucesivas protonaciones.

7.- Se han obtenido, asimismo, los espectros de RMN de casi todos los nuevos compuestos de naturaleza de espirohiantoina obtenidos en el presente trabajo. De los correspondientes a los compuestos de la serie 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina, se deduce que dichos compuestos se han obtenido en forma de parejas de epímeros. Se proponen estructu

ras razonadas para dichos epímeros y se da la composición cuantitativa de la mezcla, en sus dos componentes a y b:



De los espectros RMN de los derivados N-sustituídos de las hidantoinas de la serie 3-azabicyclo(3,3,1)nonano-9-epi-5'-hidantoina, se deduce que en todos los casos se forma el epímero que contiene al átomo de nitrógeno del sistema bicyclico soporte en la posición mas próxima al grupo carbonílico en C₄ del anillo hidantoínico:



Los espectros de RMN confirman asimismo la estructura en doble silla indicada en los anteriores compuestos.

8.- Se han obtenido los espectros de masas de las hidantoinas de las dos series mencionadas. En función de ellos se sugieren las principales secuencias de fragmentación que se consideran mas lógicas en cada caso.

9.- Se ha realizado un screening farmacodinámico previo de uno de los productos obtenidos en la presente serie: la -

3-metil-7-butil-3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonano-9-espiro-5'-hidantoina. La elección se justifica por tratarse de una sustancia muy soluble en agua y con una dosis letal-50 satisfactoria. En dicha sustancia se han encontrado acciones tranquilizantes, hipotensoras, cierta acción depresora sobre la respiración y un efecto espasmolítico poco perceptible.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1) G. González Trigo y M. Martínez Moreno.- Comunicación presentada al XI Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterraneo Latino. Malaga. Junio 1974.
- 2) G. González Trigo y C. Avendaño Lopez. Trabajo entregado para su publicación (30-VII-75) en Anal. Quim.
- 3) E. Ohki, S. Oida y Y Ohashi y H. Takagi; Chem. Pharm. Bull. 18 (10) 2050 (1970)
- 4) P. B. Marshall, N. Ahmad y R Weston; Brit. J. Pharmacol 7 85 (1952)
- 5) S. Chiavarelli y F. Töffler, R. Landi y P. Mazzco Gazz Chim. Ital 94 (10) 1021 (1964)

- 6) S. Chiavarelli, G. ~~Settimj~~ y H. Magalhaes; Gazz. Chim. It. 87 109 (1957)
- 7) S. Chiavarelli y G. ~~Settimj~~, Il. Farm. Ed Sci 16 373 (1961)
- 8) C. Rossi; Ann. Ist Super Sanita 4 (3-4) 333 (1968)
- 9) S. Chiavarelli, R. Carmine y H. Michalek; Ann. Ist. Super Sanita 8 156 (1972)
- 10) C. Mannich y R. Braun; Ber. 53 1874 (1920)
- 11) C. Mannich y O. Hieronimus; Ber 758 49 (1942)
- 12) C. Weatherbee; W. E. Adcock y D. Winter; J. Org. Chem. 22 465 (1957)
- 13) H. O. House, P. P. Wickman y H. C. Müller, J. Am. Chem. Soc. 84 3139 (1962)
- 14) H. O. House y W. H. Bryant; J. Org. Chem. 30 3634 (1965)
- 15) B. Shimizu, A. Ogiso y I. Iway; Chem. Pharm. Bull 11 3336 (1963)
- 16) Organic Syntheses Collective Volume 2 A. H. Blatt. New York John Wiley Sons Inc. 1947 p 531
- 17) E. F. L. J. Anet, G K Hughes, D. Marmion y E. Ritchie; Australian J. Sci. Research. 3A 330 (1949)
- 18) FF Blicke y F. J. Mc Carty; J. Org. Chem. 24 1379 (1959)
- 19) W. Schneider y H Götz; Naturwissenschaften 47 397 (1960)
- 20) W. Schneider y H. Götz; Arch. Pharm. 294 506 (1961)
- 21) I. Iwai y M. Kurabayasi, Patente japonesa 13.950 13-12-1964
- 22) F.F. Blicke y F. J. Mc. Carty; J. Org. Chem. 24 1069 (1959)
- 23) P. C. Guha y N. K. Seshadriengar; Ber 69 1207 (1936)
- 24) H. Lund y J. Bjerrum, Ber. 64 210 (1931)
- 25) H. O. House y H. C. Müller; J. Org. Chem. 27 4436 (1962)

- 26) Z.B.O. Aschan; Liebigs Ann. Chem. 410 240 (1915)
- 27) G. Komppa; Ber. 44 1536 (1911)
- 28) E. Wedekind; Z. Angew. Chem. 38 315 (1925)
- 29) F.S. Fawcett; Chem. Rev. 47 219 (1950)
- 30) F.H. Westheimer y W. A. Jones; J. Am. Chem. Soc. 63 3283 (1941)
- 31) J. Bredt. Ann 437 1 1924
- 32) F.F. Blicke "Organic Reactions" 1 303 (1942)
- 33) H. Heilman y G. Opitz; Angew. Che. 68 265 (1956)
- 34) B. Reichert "Die Mannich Reaktion" Springer Verlag Berlin 1959
- 35) A. C. Cope, E. Ciganck, L. J. Fleckenstein y M.A.P. Meisinger J. Am. Chem. Soc. 82 4651 (1960)
- 36) E. Douglass y T.B. Ratliff; J. Org. Chem. 33 (1) 1967
- 37) C. Mannich y P. Mohs; Ber. 63 8 608 (1930)
- 38) C. Mannich y F. Veit; Ber. 68B 506 (1935)
- 39) Zu-Yoong Kyi y W. Wilson; J. Chem. Soc. 1706 1951
- 40) K. Hohenlohe-Oehringen. Monatsh. 94(6) 1235 (1963)
- 41) S. Chiavarelli y G. Settimj, Gazz. Chim. It. 88 1234 (1958)
- 42) Chiavarelli y G. Settimj; Gazz. Chim. It. 88 1253 (1958)
- 43) S. Chiavarelli, G. Settimj y F. M. Rabagliati; Gazz. Chim. Ital. 90 311 (1960)
- 44) K.W. Merz y K. Rauchle; Arch. Pharm. 293 968 (1960)
- 45) J. Kuthan y J. Palecek; Collect. Czech. Chem. Commun. 28 (8) 226 (1963)

- 46) G. Settimj, R. Landi, F. Delle Monache y S. Chiavarelli
Gazz Chim. Ital. 96 (3) 311 (1966)
- 47) K. Hohenlohe-Oeringen y D. Saffer; Monatsch. 92 310 (1961)
- 48) S. Chiavarelli, F. Töffler, L. V. Fennoy, R. Landi y
P. Mazzeo; Il. Farmaco 20 (6) 408 (1965)
- 49) R. Haller; Arz. Forsch 15 (11) 1327 (1965)
- 50) G. Settimj, R. Landi, F. Gatta, N. Sarti y S. Chiavarelli;
Gazz. Chim. Ital. 96 (5) 604 (1966)
- 51) S. Chiavarelli, L. Gramiccioni, F. Töffler y G. P.
Valsecchi; Gazz. Chim. Ital. 97 (8) 1231-8 (1967)
- 52) R. Haller; Arch. Pharm. 302 (2) 113 (1969)
- 53) D. Misiti, G. Settimj, P. Mantovani y S. Chiavarelli;
Gazz. Chim. It. 100 (6) 495 (1970)
- 54) S. Chiavarelli, F. Töffler, P. Mazzeo y L. Gramiccioni;
Il Farmaco 23 (4) 360 (1968)
- 55) P.S. Ugryumov; Comp. Rend. Ac. Sci. URSS 29 (1) 48 (1940)
- 56) C. Mannich y M. W. Muck; Ber. 63 604 (1930)
- 57) A. Kötze y A. Michels; Ann. 350 204 (1906)
- 58) P.B.D. de la Mare, W. Klyne, D. Millen, J. Pritchard y
D. Watron; J. Chem. Soc. 1956 1813
- 59) Angyal y Mills; Rev. Pure. Appl. Chem. (Australia) 2 185
1952
- 60) N. J. Leonard, D.F. Marrow y M. T. Rogers; J. Am. Chem.
Soc. 79 5476 (1957)
- 61) R. Lygo, J. Mc. Kenna y I.O. Sutherland, Chem. Comm. 15
356 (1965)
- 62) M. Dobler y J. D. Dunitz; Helv. Chim. Acta 47 695 (1964)

- 63) D. Misiti y S. Chiavarelli; Gazz Chim. Ital. 96 (12) 1696 (1966)
- 64) R. Haller y H. Unholzer; Arch. Pharm. 304 (11) 866 (1971)
- 65) R. Haller y H. Unholzer; Arch. Pharm. 305 855 (1972)
- 66) H. Bergs, patente alemana 40, 566-094 (1929)
- 67) H.T. Bucherer y Lieb; J. Prakt Chem. 141 5 (1934)
- 68) H. T. Bucherer y H. T. Fischbeck; J. Prakt. Chem. 140 68 (1934)
- 69) H. T. Bucherer y W. Brandt; J. Prakt. Chem. 140 129 (1934)
- 70) H. T. Bucherer y H Barsch; J. Prakt. Chem. 140 151 (1934)
- 71) H. T. Bucherer y W. Steiner y J. Prakt Chem. 140 291 (1934)
- 72) K. Slotta P. Behnisch y G. Szyska; Ber 67 1529 (1934)
- 73) P. A. Trübsbach; Z. Physik. Chem. 16 708 (1895)
- 74) J. K. Wood; J. Chem. Soc. 89 1831 (1906)
- 75) M. Zief y J. T. Edsall; J. Am. Chem. Soc. 59 2245 (1937)
- 76) H. Erlenmeyer y A. Kleiber; Helv. Chim. Acta 22 851 (1939)
- 77) L. W. Pickett y M. Mc. Lean; J. Am. Chem. Soc. 61 423 (1939)
- 78) F. Bohlman; Chem. Ber. 91 2157 (1958)
- 79) T. M. Mohynehane, K. Schofield, R.A.Y. Jones y A. R. Katritzky; proc. Chem. Soc. 218 (1961)

- 80) C. S. Foote, Ph Disertation, Harvard University 1961
- 81) G. Herzberg "Infrared and Raman Spectra of Poliatomic Molecules" D. Van Nostrand Co; New York N. Y. 1955 p 198
- 82) E. B. Nilson Jr. J. C. Decius y P. C. Cross "Molecular Vibrations" Mc Graw Hill Book Co; New York N. Y. p 198
- 83) R. N. Jones, C. I. Angell, T. Ito y R. J. D. Smith; Can. J. Chem. 37 2007 (1959)
- 84) P. Yates y L. L. Williams, J. Am. Chem. Soc. 80 5896 (1958)
- 85) T. H. Elliott y P. N. Natarajan; J. Pharm. Pharmacol 19 209 (1967)
- 86) H. O. House, H. C. Müller, C. G. Pitt y P. P. Wickam; J. Org. Chem. 28 2407 (1963)
- 87) R. A. Locock y R. T. Comtts; Org. Mass.Spectrom. 3 735 (1970)
- 88) R. A. Corral, O. O. Orazi, A. M. Duffield y C. Djerassi; Org. Mass Spectrom. 5, 551 (1971)