



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

S I D N O N A S

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
JOSEFINA ROSALES CACIQUE
MEXICO, D. F. 1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. HELIO FLORES RAMIREZ.

VOCAL: PROF. GUILLERMO JAMES MOLINA.

SECRETARIO: PROF. JAVIER MANRIQUEZ GONZALEZ.

1er. SUPLENTE : DRA. YOLANDA CABALLERO ARROYO.

2o. SUPLENTE: PROF. BENJAMIN RUIZ LOYOLA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUIMICA EXPERIMENTAL Y APLICADA
DE LA FACULTAD DE QUIMICA.

SUSTENTANTE:

JOSEFINA ROSALES CACIQUE.

ASESOR DEL TEMA:

PROF. JAVIER MANRIQUEZ GONZALEZ.

No cesaremos de explorar,
y el final de todo nuestro explorar
será llegar al punto de partida
y conocerlo por primera vez.

T.S. Eliot.

Mi reconocimiento al profesor
JAVIER MANRIQUEZ GONZALEZ,
quien con sus valiosos consejos
hizo posible este trabajo.

A mis padres:
JACOB ROSALES C.
Y
LEONOR CACIQUE A.
por su gran amor y apoyo
en todo el lapso de mi vida.

A mis hermanos.....
por aquella unión y ayuda
que me indujo seguir hacia adelante.

A mis amigos y compañeros, quienes
directa e indirectamente, ayudaron
a una vida armónica durante mi
estancia en la facultad.

C O N T E N I D O.

	Pag.
I. INTRODUCCION.	1
II. GENERALIDADES.	4
III. ASPECTOS TEORICOS.	15
3.1. Estructura electrónica. -----	16
3.2. Propiedades físicas. -----	19
3.3. Propiedades químicas. -----	20
3.4. Síntesis. -----	31
IV. REVISION BIBLIOGRAFICA.	37
4.1. <u>Propiedades físicas.</u>	
4.1.1. Espectroscopia. -----	38
4.1.2. Fotocromismo. -----	50
4.1.3. Constantes físicas. -----	53
4.2. <u>Reactividad.</u>	
4.2.1. Hidrólisis ácida. -----	57
4.2.2. Adición 1,3-dipolar. -----	64
4.2.3. Reacciones fotoquímicas. ---	69
4.2.4. Metalización. -----	76
4.2.5. Sustitución electrofílica. -	82
4.2.6. Reacción con nucleófilos. --	91
4.2.7. Complejos metálicos. -----	94
4.2.8. Interacción con quinonas. --	95
4.2.9. Reacción con pentasulfuro de fósforo. -----	97
4.2.10. Fragmentación. -----	98
4.3. <u>Síntesis.</u>	
4.3.1. Cinética de formación. -----	99
4.3.2. Aminoalquilsidnonas. -----	102
4.3.3. 3-([p-(4-aminofenil)sulfonyl] fenil)sidnona. -----	103

	Pag.
4.3.4. Bis-(3-fenilsidnonil)etileno. ---	106
4.3.5. Derivados de N-(3-piridil)sidnona.	107
4.3.6. 4-tiosidnonas. -----	108
4.3.7. Isosidnonas. -----	110
4.3.8. Sidnonas fusionadas. -----	111

4.4. Aplicaciones.

4.4.1. Actividad biológica.	
A). Estimulante del S.N.C. -----	113
B). Antibiótico. -----	117
C). Antiinflamatorio. -----	118
D). Antiparasítico. -----	123
E). Antitumorígeno. -----	125
F). Diurético. -----	126
G). Hipotensivo. -----	127
H). Hipnótico. -----	128
I). Fungicida. -----	129

4.4.2. Actividad bioquímica.

A). Inhibidor de biotransformación	133
B). Inhibidor de monoamino oxidasa.	134

4.4.3. Aplicación industrial.

A). Agente vulcanizante. -----	138
B). Agente espumante. -----	138
C). Polímeros. -----	138

V. CONCLUSIONES.	140
------------------	-----

VI. BIBLIOGRAFIA.	144
-------------------	-----

I. INTRODUCCION .

Estamos convencidos de que el hombre no está totalmente a merced del ambiente ó de la herencia; él puede -- modificar parcialmente ambos. Durante el siglo actual, la -- tecnología química ha provocado cambios revolucionarios en -- la humanidad. La fabricación de productos químicos ha llega-- do a ser de vital importancia en todos los países industria-- les. Muchos de ellos se producen en cantidades enormes, pero solo algunos nos benefician directamente. La naturaleza es -- la encargada de proporcionar la materia prima básica, la --- cual se encuentra en la tierra, en el mar ó en los gases de la atmósfera.

El presente trabajo, es el estudio de una serie de productos químicos relativamente nuevos, que reciben el -- nombre de sidnonas. El objetivo de tal estudio, es resaltar la importancia de dichas sustancias y así inducir a una pro-- funda investigación experimental, la cual conduzca a una u-- tilización real y benéfica de las sidnonas para la humanidad.

Desde su descubrimiento han producido gran interé-- s en el ámbito de la investigación de los países desarro-- llados, tales como Estados Unidos, Inglaterra, Alemania, --- URSS y Australia. Dicho interés se debe a que las sidnonas -- son una novedad, tanto en su estructura como en sus promete-- doras aplicaciones en la industria farmacéutica, agrícola y de transformación. Es de gran importancia el hecho de que su síntesis es sencilla. De igual manera, la materia prima es -- fácil de preparar.

En este trabajo, primeramente se analiza la se--- cuencia de estudios que se realizaron desde su descubrimien-- to hasta quedar establecida su estructura de tipo mesocióni--- co. Una vez establecida su estructura, se presenta brevemente su comportamiento, tanto físico como químico, así como --

los diferentes métodos de preparación de las primeras sidnonas.

En una publicación de 1964, del Chemical Reviews apareció un repaso general de tales compuestos. Por esta razón, en el capítulo IV se presenta una revisión completa y detallada de las sidnonas, desde 1965 hasta la fecha; con la finalidad de dar a conocer todos los avances del comportamiento de estos compuestos.

Posteriormente, se especifican pruebas de su gran actividad biológica y sus posibles aplicaciones futuras. Finalmente, se concluye la gran perspectiva que tienen en el adelanto de la tecnología química y en la medicina.

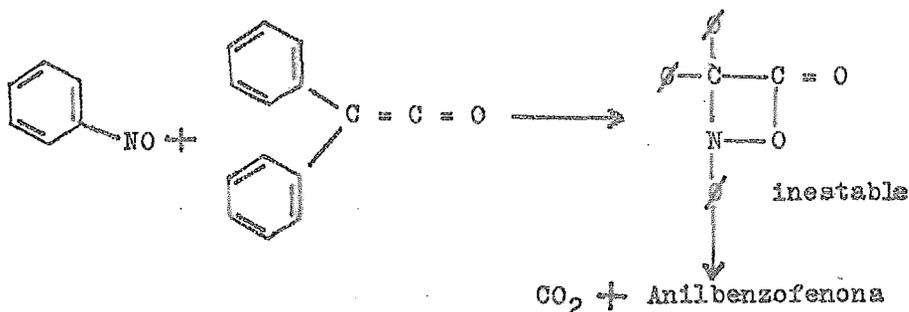
II. GENERALIDADES .

biente, dan los correspondientes compuestos anhidros mono-moleculares llamados "SIDNONAS", nombre que se les dió por la razón de haberse preparado por primera vez en la Universidad de Sydney. En el caso de I sería N-fenilsidnona.

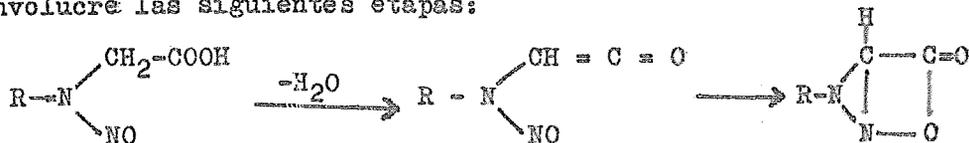
El estudio de la estructura de las sidnonas, -- abrió paso a una extensa tarea de investigación. Así fué -- como Earl y sus colaboradores (5,6) establecieron varios -- puntos a favor y en contra de la estructura I.

Puntos a favor:

a) " La N-fenilsidnona en solución acuosa hir-- viente se descompone rápidamente formando CO_2 y productos -- resinosos cuando se le adiciona un poco de acetato de sodio, lo cual muestra una semejanza con la descomposición de los productos obtenidos cuando compuestos nitroso se condensan con cetenos:



Es lógico, por lo tanto, que la formación de las sidnonas involucre las siguientes etapas:



Se puede concebir también la siguiente estructura:



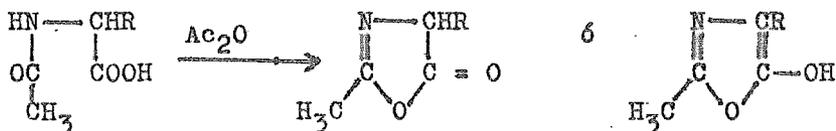
en donde la línea ondulada indica un enlace parcialmente formado entre el carbono y el nitrógeno.

b) Los momentos dipolo de: la N-fenil-; N-fenil-C-metil-; N-fenil-C-bromo-; N-fenil-C-fenil-; N-bencil- y N- β -naftil- sidnonas estuvieron entre 6.0 - 6.9 D. Si la estructura de las sidnonas tuviera una forma híbrida, sus momentos dipolo estarían entre 12 - 20 D., por lo que es probable que sus efectos se anulen."

Puntos en contra:

a) "Se preparó N-fenilsidnona mediante la acción del anhídrido acético sobre una solución de benceno de ácido N-nitroso- α -aminofenilacético. Si se utiliza ácido con actividad óptica, la sidnona resultante es ópticamente inactiva e idéntica a la preparada con el ácido sin actividad óptica. Se concluye, por lo tanto, que la racemización no puede ocurrir en la estructura I.

b) El comportamiento similar del grupo carbonilo y nitroso, hace sugerir que exista una semejanza entre las sidnonas y los compuestos formados por la acción del exceso de anhídrido acético sobre el ácido α -acetil-aminocarboxílico:



en donde no es posible una estructura bicíclica."

Estudios simultáneos de varios investigadores - (3,4,7,9 y 10) propusieron una estructura híbrida derivada de un gran número de estados iónicos. Los fundamentos expuestos fueron:

a) "Las arilsidnonas muestran un carácter parcialmente aromático. Las sidnonas con N-sustituyentes no --

aromáticos (N-ciclohexilsidnona) se comportan igual que las arilsidnonas.

Los momentos dipolo de la N-fenil-; N-p-tolil-; N-p-clorofenil-; y N-ciclohexil-sidnonas determinados en solución de benceno a 25°C. son 6.50 D., 6.93., 5.04 D., y 6.62 D. respectivamente, encontrándose en el enlace R-N.

Se concluye que estos estados iónicos les da un carácter parcialmente aromático a las sidnonas y que estos momentos dipolo altos excluyen la posibilidad que las sidnonas tuvieran solamente la estructura I.

b) "La N-fenilsidnona se comporta igual que los anoles, ya que sufre bromación instantánea en solución de ácido acético glacial, dando un derivado monobromado con punto de fusión de 134°C. (IV).



IV

c) "La hidrólisis con HCl del compuesto IV da p-fenilhidrazina clorada, mientras que la hidrólisis alcalina con NaOH al 5% da anilina, nitrito de sodio y oxalato de sodio."

Finalmente concluyen que las sidnonas tienen estructuras de resonancia derivadas de compuestos polares y que probablemente I es una de las formas contribuyentes.

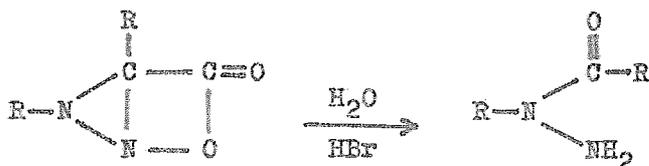
Baker, Hill y otros (11,12) en 1949, concluyeron que las sidnonas son compuestos con características aromáticas y que solo se pueden representar como híbridos de resonancia de un gran número de contribuyentes iónicos. Para llegar a esta conclusión se dieron las siguientes bases.

En favor a la estructura I ó equivalente:

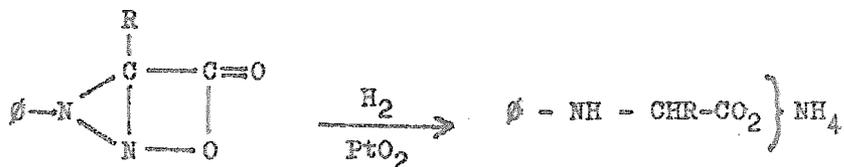
a) "La regeneración rápida de las N-nitroso-N-arylglucinas de las sidnonas por hidrólisis alcalina demuestra que existe una relación muy cercana entre los dos compuestos.



b) La producción de α' -acilhidrazina por tratamiento de una sidnona en solución de benceno con HBr (8):



c) La N-fenilsidnona es reducida catalíticamente con PtO_2 para dar la sal de amonio de la N-fenilglucina:



d) Las sidnonas no muestran la reacción nitroso de Lieberman y por lo consiguiente no contienen un grupo nitroso.

e) Las sidnonas son solubles en hidrocarburos, por lo cual no pueden tener una estructura puramente anfoteriónica.

Por todo lo expuesto, se concluyó que la estructura de las sidnonas es un anillo de cinco miembros como se

muestra en la estructura VII, que es la forma activada ----
 --- de I."

En contra de la estructura I:

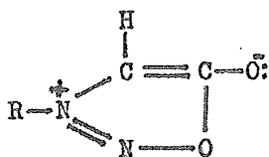
a) "Un sistema de anillos unidos de tres y cuatro miembros sería altamente tenso y solamente se obtendría por deshidratación con anhídrido acético en frío. Las β -lactonas no son preparadas bajo estas condiciones de reacción.

b) Las β -lactonas son inestables al calor y pierden rápidamente CO_2 . Las sidnonas no se descomponen rápidamente cuando son calentadas. (ejm. la N-fenilsidnona puede sublimarse sin cambio a $110^\circ\text{C}/1$ mm. de Hg).

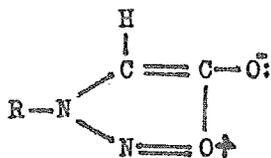
c) La estructura I sería capaz de existir en formas ópticamente activas, pero se ha observado que sidnonas preparadas con ácido-N-nitroso- α -amino-carboxílico ópticamente activos son ópticamente inactivos.

d) En la estructura I, el núcleo de benceno de la N-fenilsidnona sufriría sustitución rápida por agentes catiónicos. La N-fenilsidnona sufre bromación (4) pero el bromo se une a uno de los átomos de carbono del anillo de la sidnona (IV).

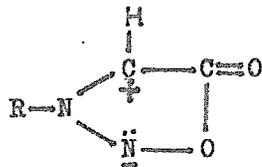
De acuerdo a los razonamientos anteriores, se llegó a la conclusión que las sidnonas no pueden ser representadas satisfactoriamente por alguna fórmula puramente covalente y propusieron una estructura híbrida derivada de un gran número de estados iónicos, algunas dipolares y otras tetrapolares. Algunas formas contribuyentes son:



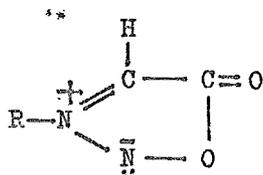
V



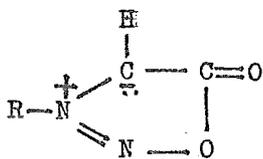
VI



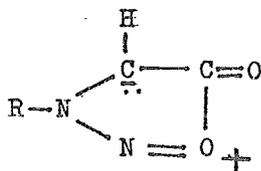
VII



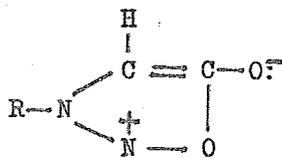
VIII



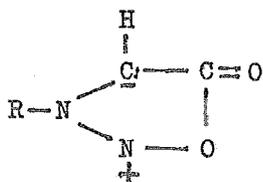
IX



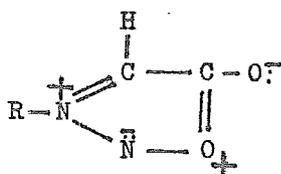
X



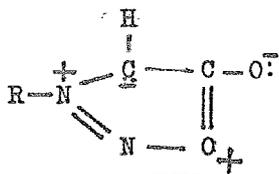
XI



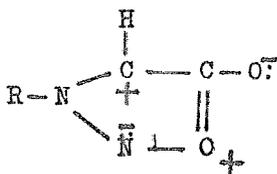
XII



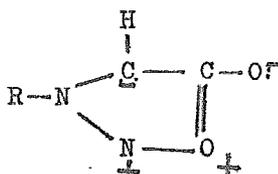
XIII



XIV



XV



XVI

De las ocho formas dipolares, la V y la VI dan un carácter parcialmente aromático, la VIII y la X parecen ser los más importantes contribuyentes.

De las cuatro tetrapolares, la XIII y la XIV contribuyen considerablemente al híbrido total. Las estructuras I, VII y XII solo se pueden considerar como contribuyentes bajo ciertas condiciones.

Determinaciones de momentos dipolo de las sidonas revelaron que tienen valores altos, lo que afirma la idea de que son híbridos de resonancia. Por ejemplo, el núcleo de la sidona tiene un momento de 5.5 D. y tal valor no es compatible con la estructura I, cuyo momento calculado fué 2.0 D., si se encontrara en resonancia (XVII) el momento

calculado fué 3.4 D. y el observado de 4.2 D.

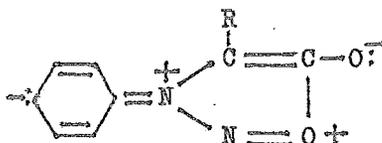


XVII

En el caso de las arilsidnonas hay posibilidad de más resonancia en el núcleo arilo:



XVIII



XIX

Con estudios de momentos dipolo se comprobó la resonancia en las arilsidnonas, pero son muy pequeños comparados con los momentos totales, por lo que, se comprobó que las estructuras XVIII Y XIX no afectan a la estructura de la sidnona.

Se realizó un estudio del espectro de absorción UV en solución alcohólica de la N-ciclohexil-; N-bencil-; --N-fenilsidnona y N-C-difenilsidnona. Los resultados observados fueron:

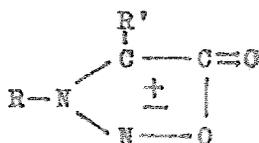
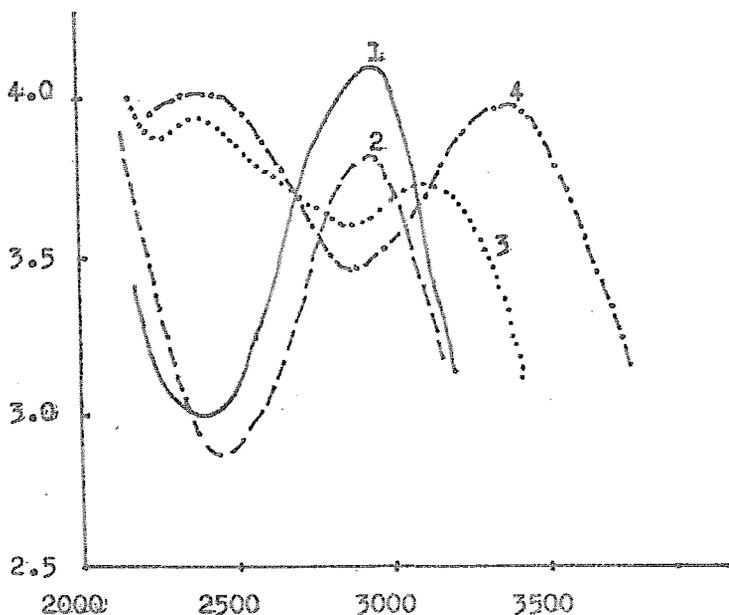
a) La N-ciclohexilsidnona (curva 1: $R=C_6H_{11}$; $R'=H$) que no tiene posibles sistemas conjugados aparte del anillo de la sidnona, mostró una banda de absorción bien definida - en 292 m μ .

b) La N-bencilsidnona (curva 2: $R=C_6H_5$. CH_2 ; $R'=H$) en dónde la conjugación entre el grupo fenilo y el anillo de la sidnona es imposible, mostró absorción exactamente a la misma longitud de onda.

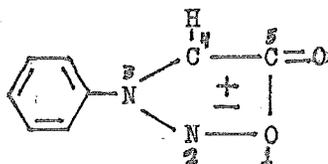
Se concluye que la banda en 292 m μ es característica del anillo de la sidnona. La estructura I no habría mostrado absorción en ésta parte del espectro.

c) La N-fenilsidnona (curva 3; $R=C_6H_5$; $R'=H$) que muestra conjugación entre el grupo fenilo y el núcleo de la sidnona, causó un desplazamiento de la banda de 292 $m\mu$ a 310 $m\mu$ y una nueva banda de absorción aparece a 238 $m\mu$ debido a la absorción etilénica del anillo de benceno.

d) La N-C-difenilsidnona (curva 4; $R=C_6H_5$; $R'=C_6H_5$) muestra una banda de absorción aún más grande, debido a un desplazamiento a 333 $m\mu$; de esta manera se indica la gran conjugación existente.



Las sidnonas son por lo tanto, híbridos de resonancia y se puede representar su estructura con el signo \pm (13). De esta forma, la N-fenilsidnona se representaría por la fórmula XX.



XX

Como esta fórmula es un derivado del 1-oxa-2,3-diazol (XXI), la estructura de XX sería: Ψ -5-ceto-3-fenil-3:5-dihidro-1-oxa-2:3-diazol. En donde Ψ indica la estructura iónica híbrida del compuesto.

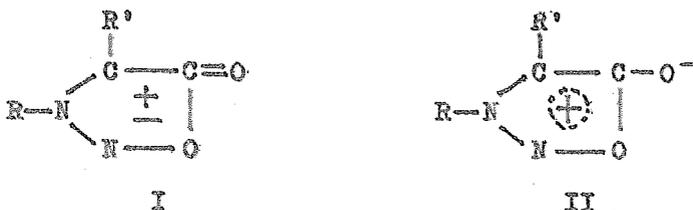


XXI

III . ASPECTOS TEORICOS .

3.1.- ESTRUCTURA ELECTRONICA.

Las sidnonas, los más conocidos de los compuestos mesoiónicos, son híbridos de resonancia derivados de numerosas formas dipolares y tetrapolares que se representan por las siguientes formas:



Estos compuestos poseen una carga parcial positiva deslocalizada, debido a la resonancia de seis electrones π de tipo aromático sobre todo el anillo, más un par adicional no compartido sobre el oxígeno negativo, el cual, estando menos deslocalizado origina el enlace carbonilo (14). Por esta razón se considera más representativa la fórmula I.

Numerosos estudios de cálculos de orbitales moleculares, usando los métodos de Huckel y sus modificaciones (15,16,17,18), han aportado más conocimiento de la estructura electrónica de las sidnonas. Las densidades de carga y ordenes de enlace π , calculadas para los átomos del anillo de la 3-fenilsidnona (fig 1) y de la 3-metilsidnona (fig 2), se muestran a continuación:

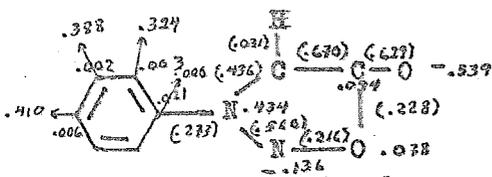


Fig. 1.

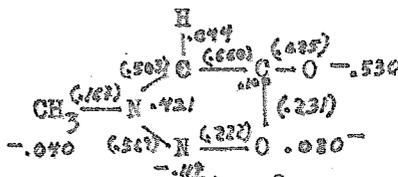


Fig. 2

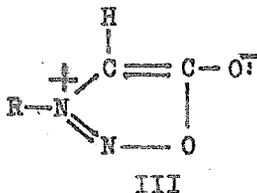
Ordenes de enlace: ()
 Valencias libres: —→
 Densidades de carga: restantes.

Observando detalladamente las densidades de carga y los ordenes de enlace π , se pueden sacar varias conclusiones:

a) El átomo de oxígeno exocíclico soporta una alta densidad de carga negativa (-.539 y -.530 respectivamente). Por comparación con el átomo de oxígeno de una butirrolactona, el átomo de oxígeno de la sidnona tuvo una densidad de carga de 0.15 unidades más alta. Esto indica un carbonilo más polarizado y la participación importante de todos los átomos del anillo en la deslocalización total de los electrones π .

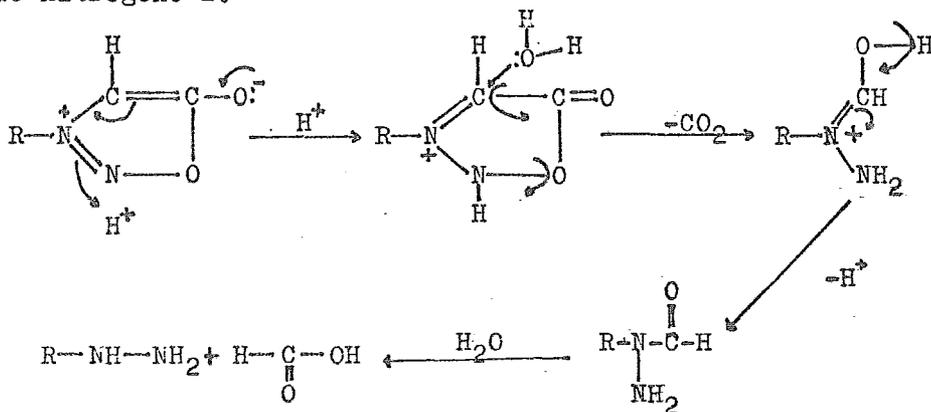
El orden de enlace π indica un carácter de doble enlace. Esto concuerda con la difracción de rayos X de la longitud del enlace C-O, la cual es de 1.20 Å. que es igual al de una longitud del enlace carbonilo normal.

b) El átomo de nitrógeno-3 soporta una alta carga positiva (.434 y .421 respectivamente). El orden de enlace más alto está entre los dos átomos de carbono del anillo, mientras que el más bajo está entre el enlace N-O y el enlace O-C. Esto indica una contribución muy importante de la forma III a la estructura híbrida de la sidnona.

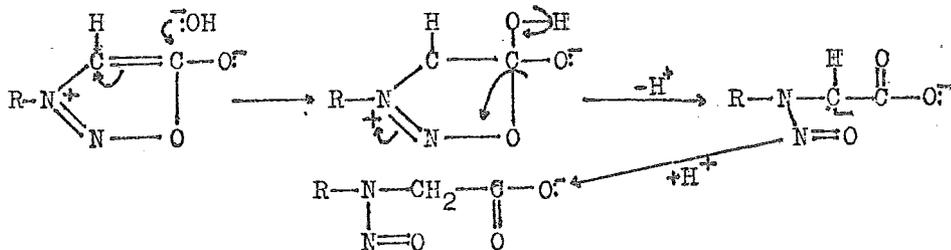


c) El anillo de la sidnona es un sustituyente --jalador de electrones sobre el anillo fenilo en la 3-fenil--sidnona, que desactiva a todas las posiciones. Esto explica por qué la sustitución electrofílica es más retardada en el anillo de benceno, favoreciéndola en la posición-4 de la --sidnona.

d) Los cálculos de energía total Π , E_{π}^p , revelan que el nitrógeno-2 es energéticamente más susceptible para ser atacado por un protón. Esta afirmación apoya a la contribución importante de la forma III, lo cual se ilustra en el mecanismo propuesto para la hidrólisis ácida de las sidnonas, en donde ocurre una protonación inicial al átomo de nitrógeno-2.



e) Los cálculos de energía Π predicen que el carbono del carbonilo pseudolactónico es el más susceptible para ser atacado por un nucleófilo. La reacción en esta posición es facilitada por el par electrónico que se encuentra sobre el átomo de oxígeno exocíclico. Esto permite la posible secuencia de reacción de la hidrólisis alcalina, la cual se inicia de la forma contribuyente III:



Todo lo anterior nos indica que la forma contribuyente III es una estructura muy representativa de las sidnonas.

3.2. - PROPIEDADES FISICAS. (19)

a) Las alquilsidnonas son en su mayoría líquidas ó sólidas de bajo punto de fusión, que pueden ser destiladas con vacío sin descomposición apreciable. Una excepción es la 3-tert-butilsidnona, para la que se reporta un alto punto de fusión (168-170 °C).

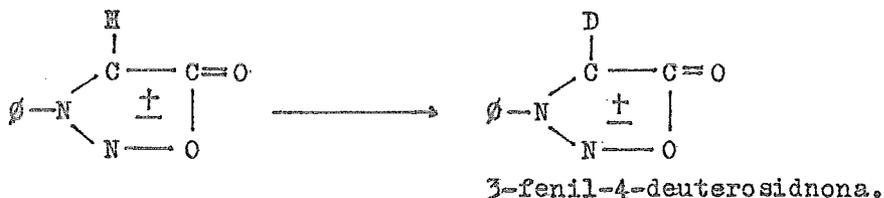
b) Las arilsidnonas son generalmente sólidas altamente cristalinas, relativamente estables, blancas ó amarillos, con punto de fusión superiores a 300°C.

c) Las sidnonas son parcialmente solubles en los disolventes orgánicos comunes (excepto éter de petróleo), -- solubles en hidrocarburos y por lo general poco solubles en agua.

d) Si se aumenta en un extremo de la cadena alquímica un grupo funcional, tal como el carboxilo, la solubilidad en agua tiende a aumentar.

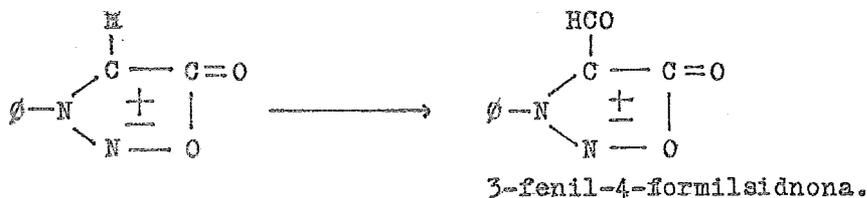
e) Las sidnonas muestran propiedades polarográficas, magnetoquímicas, fototrópicas, de absorción (Ultra violeta, Infrarrojo, y Resonancia Magnética Nuclear); de difracción de rayos X y de superficie. También muestran grandes momentos dipolo.

C). DEUTERACION. (22).



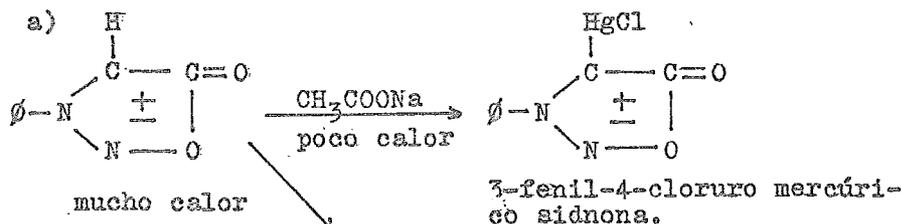
— Sulfato de deuterio.

D). FORMILACION. (23).

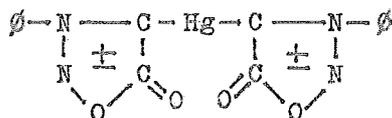


— Metilformanilida y oxloruro de fósforo.

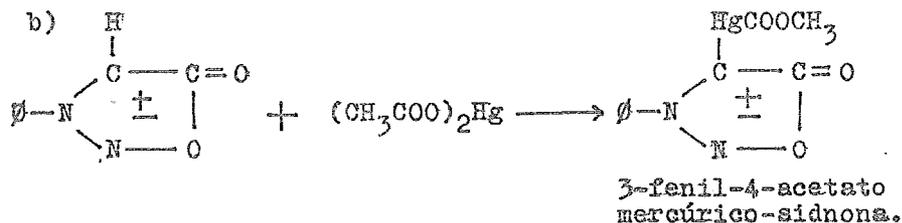
E). MERCURACION. (23).



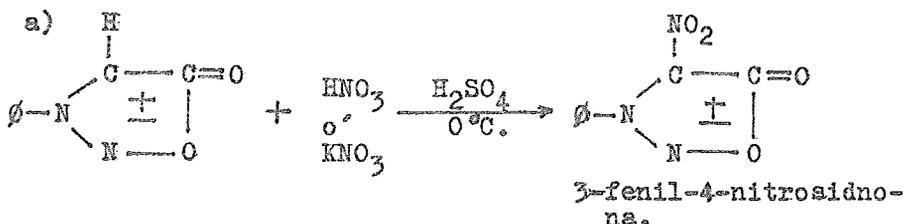
mucho calor



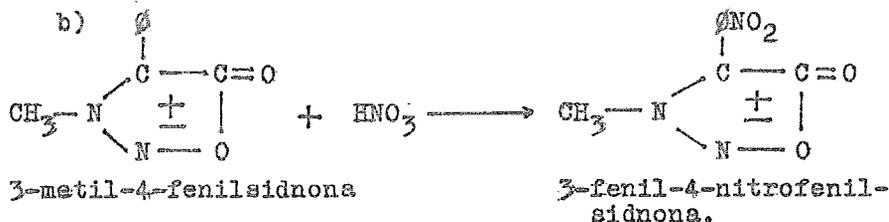
3-fenil-4-mercuri-bisidnona.



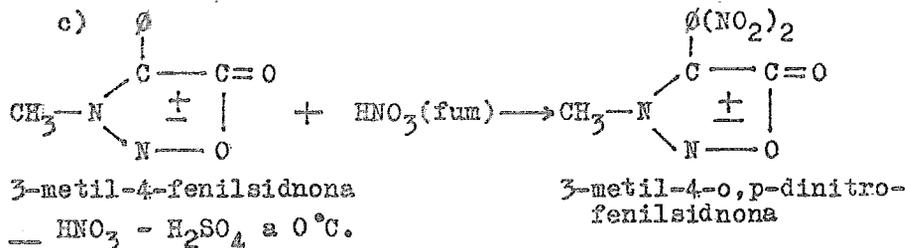
F). NITRACION. (20).



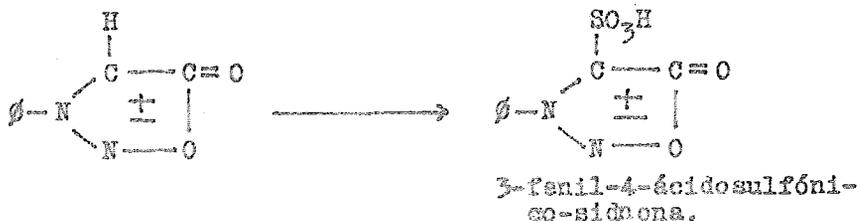
Además del ataque electrofílico a la posición-4 del anillo de la sidnona, hay también la posibilidad de sustitución en grupos aromáticos unidos al anillo:



— Acido acético a temperatura ambiente.



G). SULFONACION. (24).



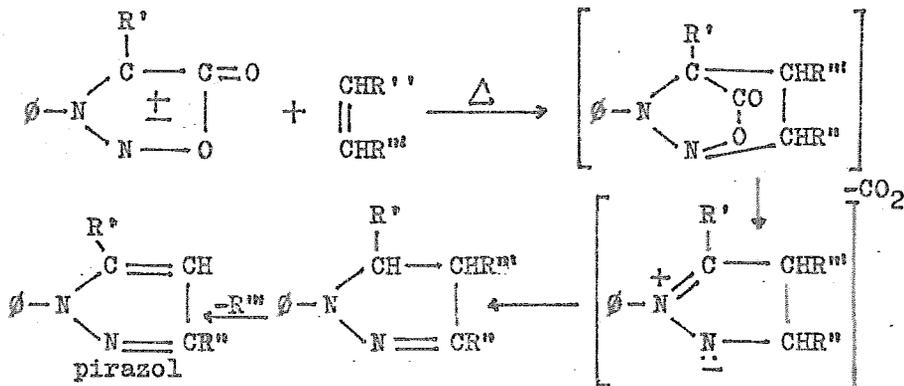
— Complejo de SO₂-dioxano y dicloruro de atileno a 20-40°C.

3.3.2.- ADICION-ELIMINACION. (19).

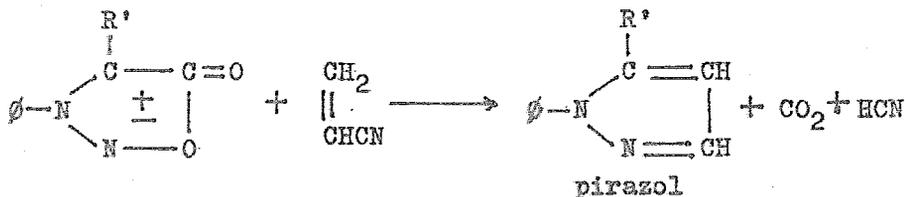
A). FORMACION DE PIRAZOLES Y PIRAZOLINAS.

Calentando sidonas con nitrilos ó ésteres de ácidos insaturados hay pérdidas de CO₂ y formación de pirazoles y pirazolininas.

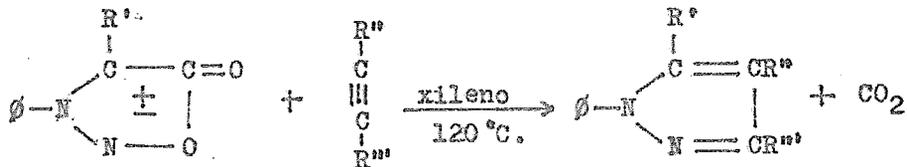
a) Reacción con olefinas.



b) Reacción con nitrilos (25).

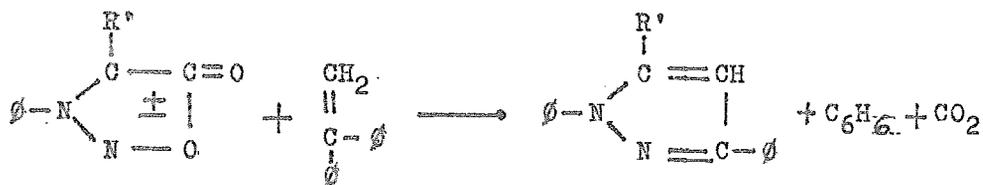


c) Reacción con acetilenos sustituidos (25).

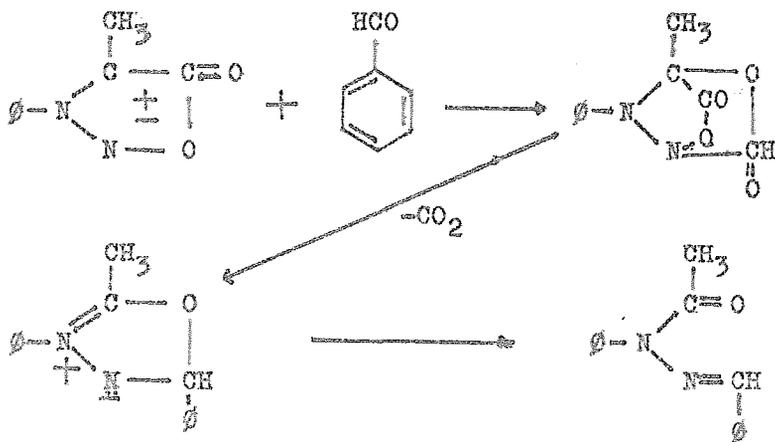


La adición de acetilenos es más rápida que la adición de olefinas y es facilitada por grupos polares adyacentes al enlace triple.

d) Reacción con 1,1-difenil-etileno.

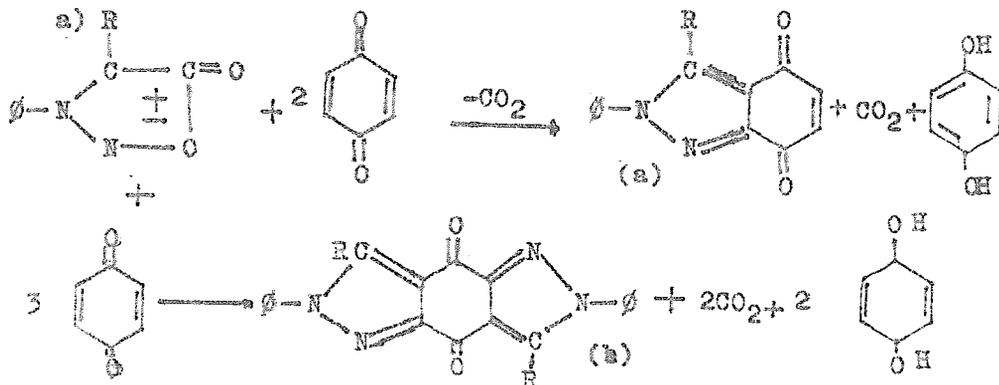


B). REACCION CON BENZALDEHIDO.



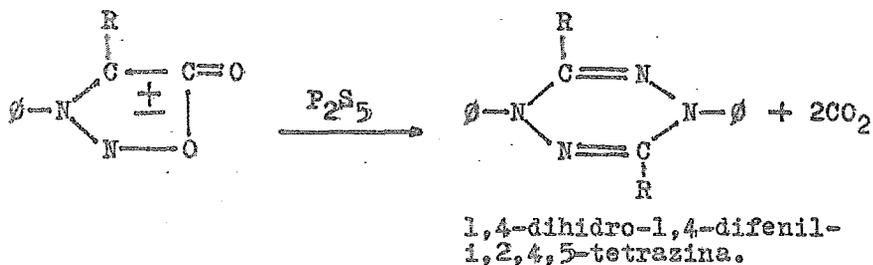
benzal-(α -acetil)fenilhidrazina.

C) CONDENSACION CON p-BENZOQUINONAS (26).



- (a) 2,3-benzoquinona-3,4-l-fenilpirazol.
 (b) 2,3,5,6-benzoquinona-3,4-bis-l-fenilpirazol.

D). CONDENSACION MUTUA.



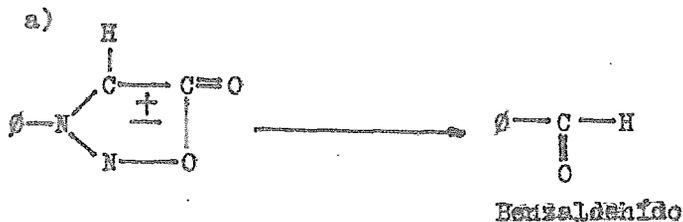
3.3.3.- OXIDACION. (27).

A) OXIDACION DE 3-FENIL-4-METILSIDNONA.

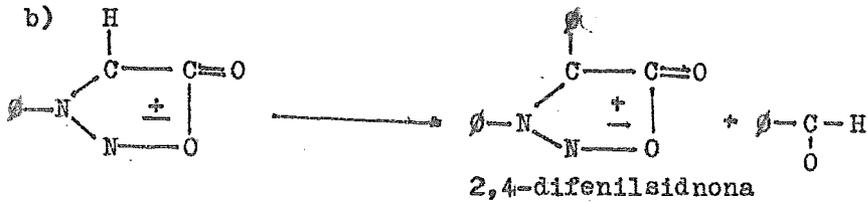


- KMnO_4 en acetona.
- KMnO_4 en piridina. (acuosa)
- H_2O_2 (acuoso) en ácido acético.

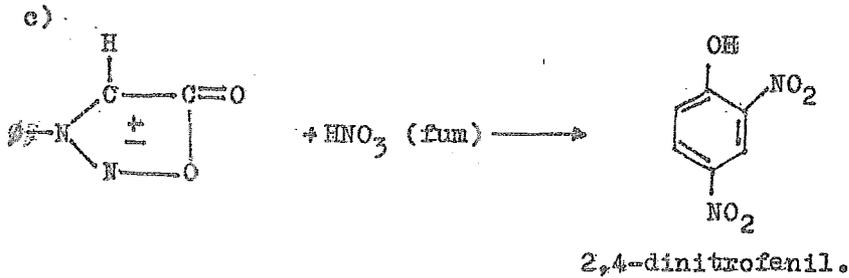
B) OXIDACION DE 3-FENILSIDNONA.



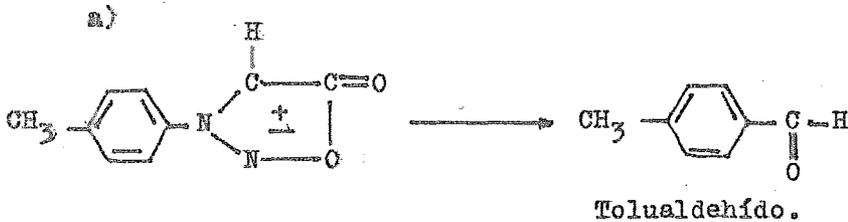
- H_2O_2 (acuoso) en ácido acético.



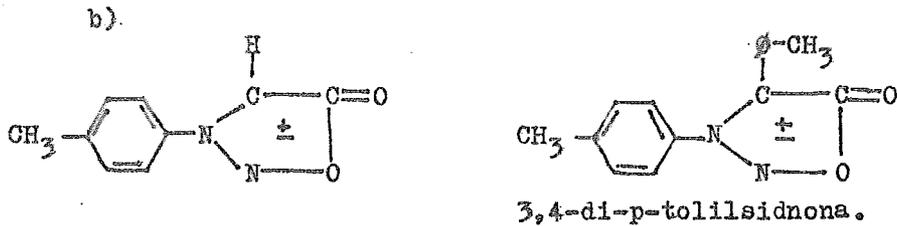
— KMnO_4 en acetona.



C) OXIDACION DE 3-p-TOLILSIDNONA.

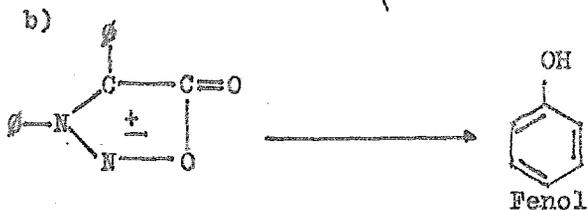
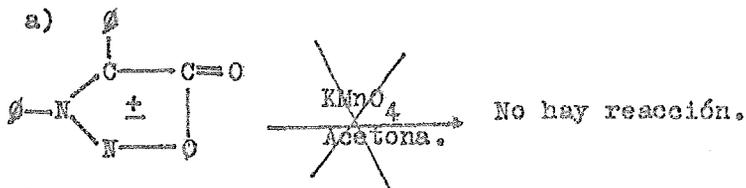


— H_2O_2 (acuoso) en ácido acético.



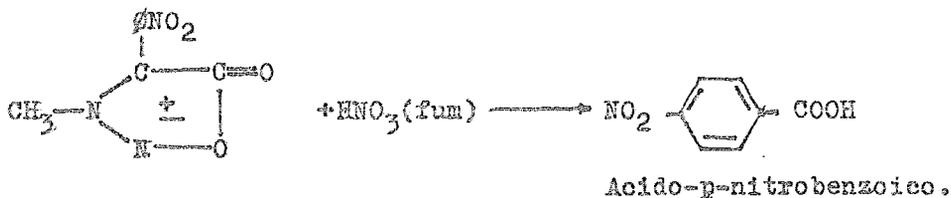
— KMnO_4 en acetona.

D). OXIDACION DE 3,4-DIFENILSIDNONA.

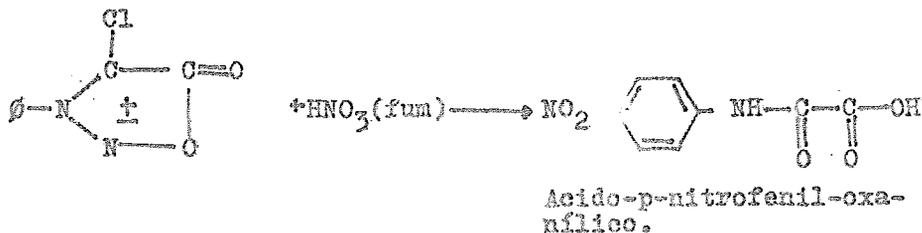


— H_2O_2 (acuoso) en ácido acético y calor.

E). OXIDACION DE 3-METIL-4-NITROFENILSIDNONA.

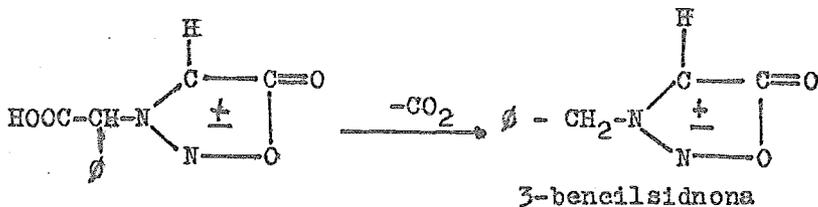


F). OXIDACION DE 3-FENIL-4-CLOROSIDNONA.

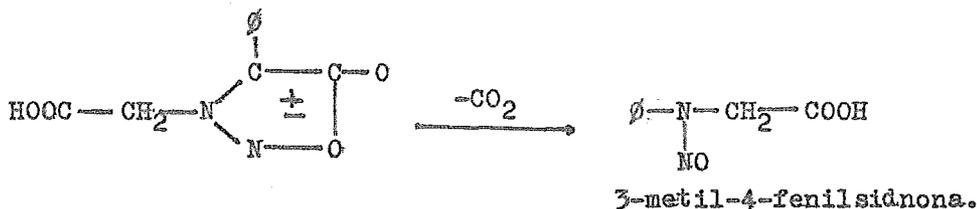


3.3.4.- PIROLISIS. (19).

A) DESCARBOXILACION DE 3- α -CARBOXIBENCILSIDNONA.



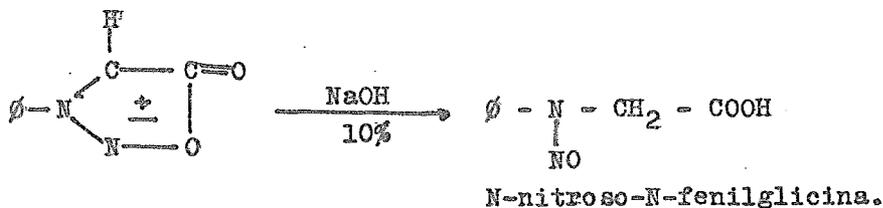
B) DESCARBOXILACION DE 3-ACETOXI-4-FENILSIDNONA.



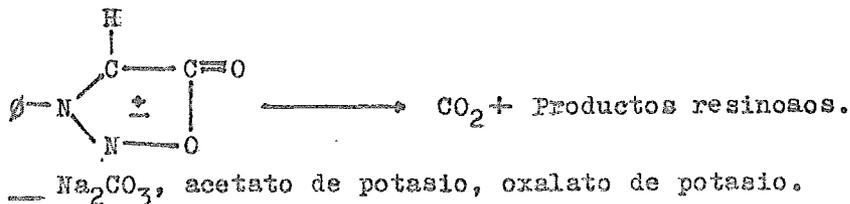
3.3.5.- HIDROLISIS. (19).

A). ALCALINA.

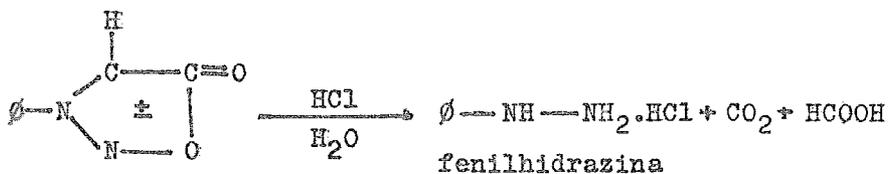
a) Con base fuerte. (2)



b) Con base débil. (10).



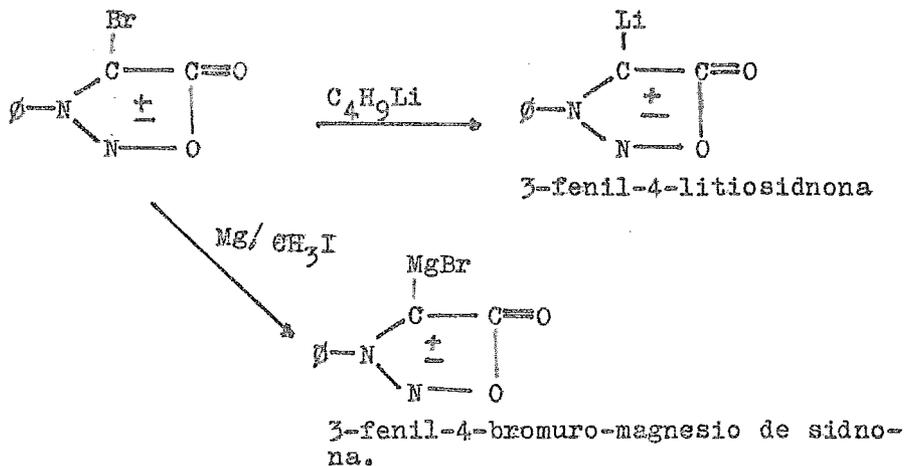
B). ACIDA. (28).



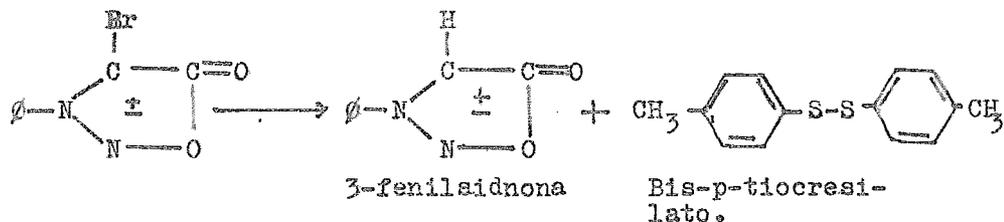
3.3.6.- REACCIONES DE SIDNONAS-4-SUSTITUIDAS. (19)

A). 3-FENIL-4-BROMOSIDNONA. (29).

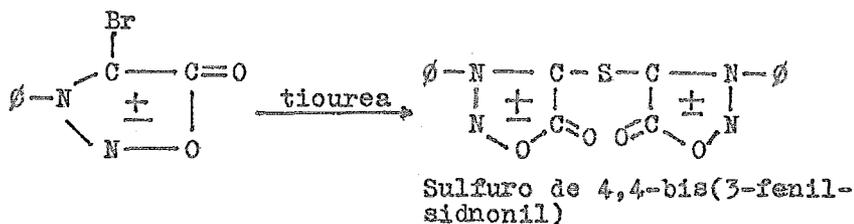
a) Reacción de tipo aromático.



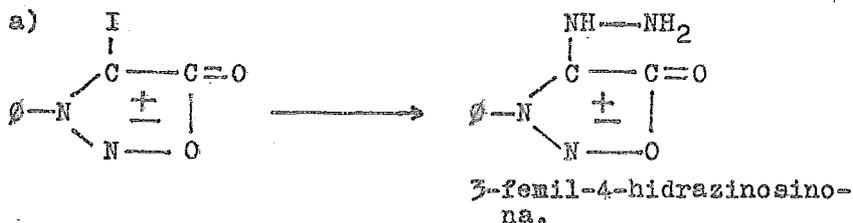
b) Reacción con actividad oxidante.



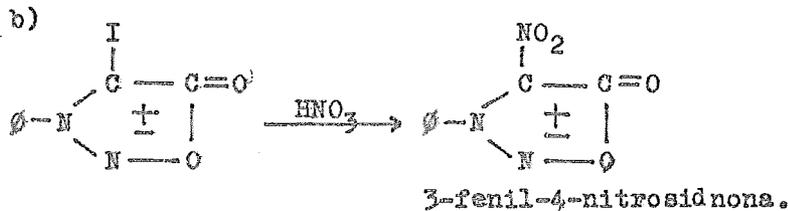
— p-tiocresilato de sodio ó Zn.



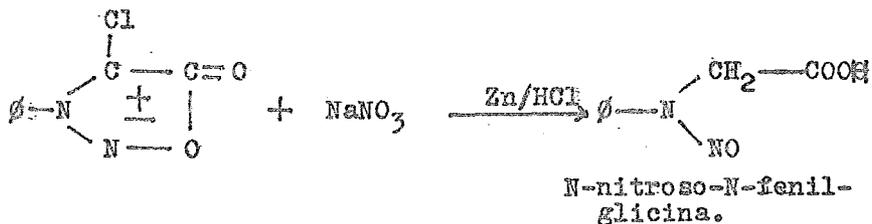
B). 3-FENIL-4-IODOSIDNONA. (30).



— NH₂ - NH₂ · H₂O y etanol.



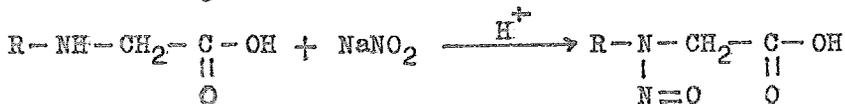
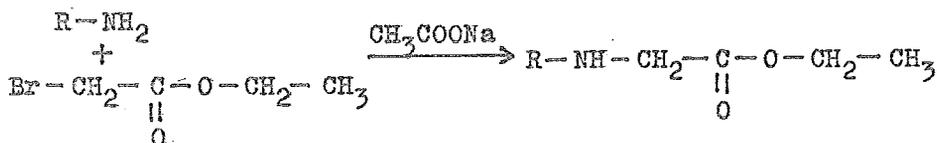
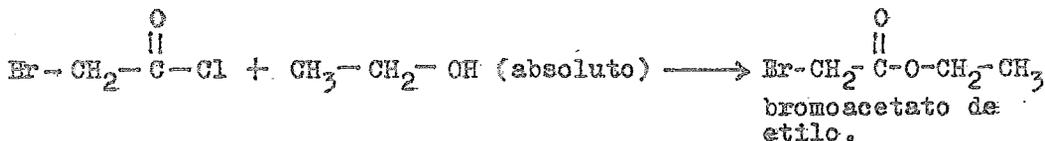
C). 3-FENIL-4-CLOROSIDNONA. (30).



El producto final (II) es una de las formas contribuyentes más importantes para la estructura híbrida de las sidnonas (I).

3.4.2.- PREPARACION DEL N-NITROSO-N-SUSTITUIDO-AMINOACIDO.

El método general para la preparación de los N-nitroso-N-sustituídos- α -aminoácidos (II), está basado en las siguientes reacciones:



N-nitroso-N-sustituído-aminoácido.

Las condiciones de reacción son específicas, según el N-nitroso-N-sustituído- α -aminoácido que se quiera obtener.

3.4.3.- PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACION DE LAS SIDNONAS.

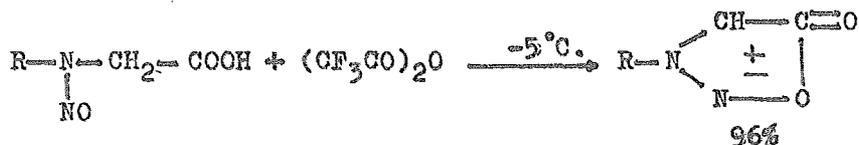
La reacción se efectúa por calentamiento del compuesto nitroso con un exceso de anhídrido acético, sobre un baño de agua por varias horas. Este procedimiento es satisfactorio generalmente para los derivados alquílicos ó arílicos simples. Sin embargo, en muchos casos es mejor dejar la mezcla de reacción en reposo a temperatura ambiente por varios días, hasta que se obtenga un producto claro, debido a que algunas sidnonas con un grupo funcional en el extremo de la cadena alquímica, son descompuestas por anhídrido acético caliente.

Algunas de las sidnonas preparadas por este método son:

	Tiempo de reacción.
1.- NC-di-p-tolilsidnona (20).	5 mín. en baño de agua.
2.- N-p-clorofenilsidnona (11).	90 " "
3.- N-bencilsidnona (10,11).	5 hrs. "
4.- N-p-carboxifenilsidnona (10).	6 hrs. "
5.- N-fenilsidnona (1).	24 hrs. a temp. ambiente.
6.- N-o-metoxifenilsidnona (2).	" "
7.- N-p-metoxifenilsidnona (2).	" "
8.- N-ciclohexilsidnona (10,11).	" "
9.- N-o-tolilsidnona (11).	" "
10.- NC-difenilsidnona (10,11).	" "
11.- N-m-metoxifenilsidnona (2).	48 hrs. "
12.- N-o-etoxifenilsidnona (2).	" "
13.- N-p-tolilsidnona (11).	" "
14.- NC-di-p-clorofenilsidnona (20).	" "
15.- N-alquilsidnonas (31).	3 días. "
16.- N- β -cianoetilsidnonas (32).	4 días. "
17.- N- β -carboxietilsidnonas (32).	" "
18.- N- γ -metoxipropilsidnonas (32).	" "
19.- N- β -hidroxietilsidnonas (32).	" "

- 20.- N- -naftilaidnona (2). 4 días. a temp. ambiente.
 21.- N-m-bromofenilsidnona (10). 6 " "
 22.- N-p-bromofenilsidnona (10). 14 días. "
 23.- N-o-nitrofenilsidnona (2). " "
 24.- N-p-nitrofenilsidnona (2,11). " "
 25.- N-o-carboxifenilsidnona (10). 21 días. "
 26.- N-m-nitrofenilsidnona (2). 30 días. "

Aunque el anhídrido acético ha sido el agente deshidratante más usado, se han utilizado otros reactivos, tal como, anhídrido trifluoroacético (20), cloruro de tionilo (20) y cloruro de carbonilo (19). Usando anhídrido trifluoroacético, la reacción se completa en unos segundos:



Otras sidnonas preparadas son:

27.-

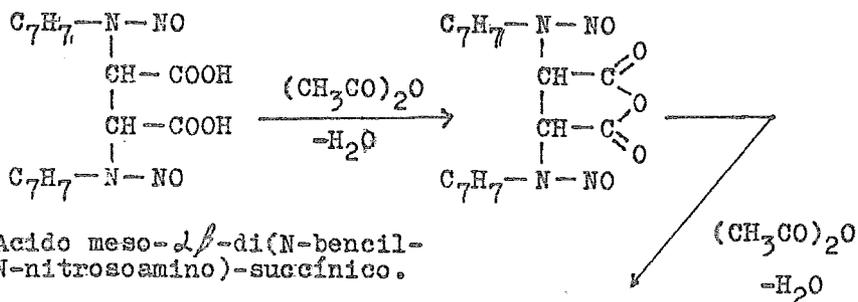


Acido-1,2,3,4-tetrahidro-
 -1-nitroso-quinaldínico.

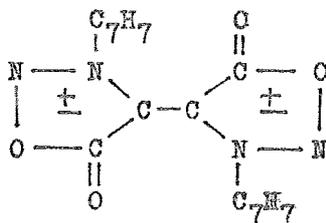
3',4'-Bihidroquino-
 lino-(1',2',3,4)sidno-
 na.

- Anhídrido acético a 100 °C. por 2 hra. (33).
 — " " 30 °C. " 8 ". (34).
 — " " a temperatura ambiente por 6 días (35).
 — Anhídrido trifluoroacético a -10 °C. en seg. (35).

28.-

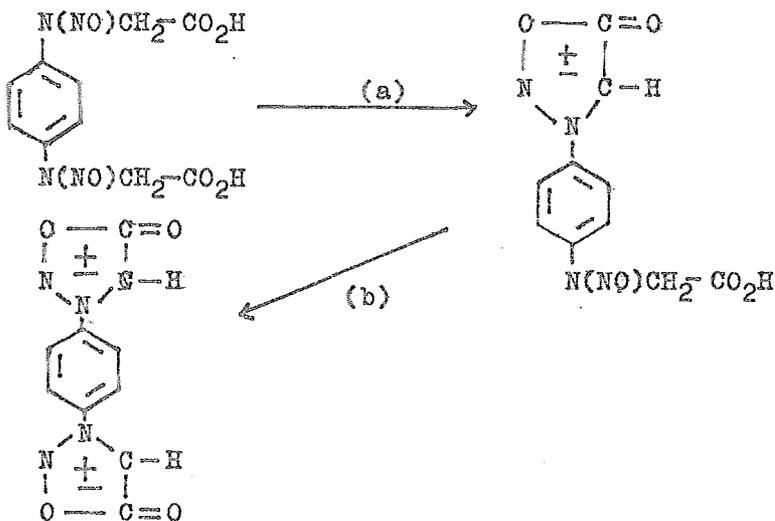


Acido meso- $\alpha\beta$ -di(N-bencil-N-nitrosoamino)-succinico.



3,3'-dibencil-4,4'-bis-sidnona. (36).

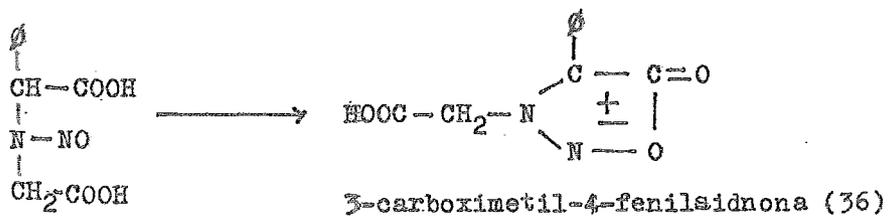
29.- a)



p-fenilen-3,3'-disidnona.

- (a) Anhídrido acético en frío por 10 días.
- (b) Anhídrido acético con calentamiento por 10 días.

30.-



— Anhídrido acético a temperatura ambiente por cuatro días.

IV . REVISION

BIBLIOGRAFICA .

4.1. PROPIEDADES FÍSICAS.

4.1.1.- ESPECTROSCOPIA DE LAS SIDNONAS.

A). ESPECTRO INFRARROJO.

Se han obtenido los espectros infrarrojo de muchas sidnonas, los cuales han confirmado la estructura de dichos compuestos (23, 28, 37).

La característica más notable es la estrecha banda del grupo carbonilo en el rango $1710-1770 \text{ cm}^{-1}$, absorción que concuerda con la de los carbonilos de las γ -lactonas a 1740 cm^{-1} , mientras que la tropona absorbe a 1638 cm^{-1} , lo que indica que es contraria a la estructura mesoiónica de las sidnonas.

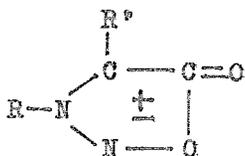
Saitsev y Sheinker (19) midieron la absorción integrada de los grupos carbonilos de ciertas sidnonas. Los valores obtenidos ($6-12 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} / \text{cm}^2$) fueron más grandes que aquellos obtenidos para otros compuestos carbonilos ($1.5 - 5.7 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} / \text{cm}^2$), lo que hace pensar que el carbonilo de la sidnona está altamente polarizado como resultado del corrimiento del electrón requerido para la estructura mesoiónica.

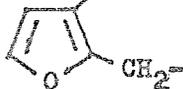
Otra banda característica es la del enlace C-H que ocurre entre $3190-3140 \text{ cm}^{-1}$, esta absorción se ha usado para determinar si una sidnona está sustituida en la posición-4, ya que es muy distinta a la absorción de las sidnonas-4-sustituidas (36).

Frecuentemente aparece un pico aproximadamente a 870 cm^{-1} que se debe probablemente al alargamiento del enlace C-O.

Las absorciones de sidnonas más representativas se muestran en la siguiente tabla 1. (16):

T A B L E 1



R	R ^o	ν CO (cm ⁻¹)	ν C-H (cm ⁻¹)
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	1768	3185
-CH ₂ -CH ₂ - (bis)	H	1735	3190
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	1740	
(CH ₃) ₃ C-	H	1725	
(CH ₃) ₃ C-	CH ₃	1735	
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	1725	
CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃	COOH	1690	
	H		3150
	H	1710	
	Br	1756	
	H	1752	
	H	1768	3140
	H	1766	

E). ESPECTRO ULTRA-VIOLETA.

Las sidnonas muestran en su espectro ultravioleta un máximo a 290 m μ , (E=800). Mientras que las arilsidnonas sufren un desplazamiento batocrómico de esta banda, -- debido a la conjugación interanular, involucrando estructuras resonantes. Por ésto, la 3-fenilsidnona absorbe a 310 m μ (E=5600)(35).

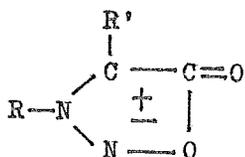
El rango de absorción de las sidnonas de 290-340 m μ (E=6000-8000) es una evidencia de la aromaticidad del anillo.

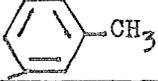
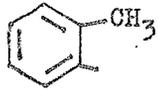
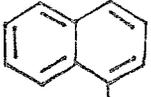
Un grupo fenilo parece estar más conjugado en la posición-4 que en la posición-3, por lo que la 3-metil-4-fenilsidnona tiene un máximo a 317 m μ (E=7700). La presencia de dos sustituyentes arilos como la 3,4-difenilsidnona, causa un desplazamiento batocrómico aún más grande a 340 m μ --- (E=8900).

Las arilsidnonas exhiben además una absorción -- bencenoide en la región 240-290 m μ (E=10,000). Los dos máximos producen un mínimo a 285 m μ .

El anillo de sidnona está sujeto a efectos estéricos con otros sistemas insaturados y ésto va a resultar en la conjugación interanular (35). Por ejemplo, en la 3-o-tolilsidnona, la coplanaridad de los dos anillos está afectada por el grupo metilo orto, lo que resulta en una disminución de su mínimo (255 m μ) y reducido en su intensidad. En estos casos, sus espectros tienden a parecerse a los de las alquilsidnonas, En las diarilsidnonas ocurre un desplazamiento batocrómico inesperado con un máximo a 350 m μ (E=14,700); es posible que la fuerte atracción electrostática entre los -- oxígenos negativos y los nitrógenos positivos del anillo de la sidnona tiende a mantener la molecula en una configuración casi planar. En la tabla II se dan las absorciones máximas de las sidnonas más representativas.

T A B L A II.



R	R'	λ m μ x.	E
CH ₃ -	H	290	6600
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	289.5	6450
CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	H	290.5	4950
(CH ₃) ₃ C-	H	290	5900
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	295	6440
 " "	H	310 255 235	5650 7600 10000
	CH ₃ -CH ₂ -	307	6200
	CH ₃ -C- O	324	6340
CH ₃ -		340	
CH ₃ -		317	7700
	H	312.5 265 236	4450 7300 10000
	H	310 253 223	4700 6000 8800
	H	300	6500
	H	315	
	H	298 225	6500 4250

C). ESPECTRO DE RMN.

Se han obtenido espectros de RMN de sidnonas, como un esfuerzo para esclarecer la naturaleza electrónica del anillo de las sidnonas.

Stewart y Danielli (38) observaron un campo fuerte inesperado para el protón del anillo de varios derivados de sidnonas, lo que no estaba de acuerdo con la formulación mesoiónica; además que la carga positiva sobre el nitrógeno-3, adyacente a esta posición desprotege fuertemente a este protón.

Lawson, Brey y Kier (39) encontraron el mismo resultado. Sin embargo, ellos concluyeron que es un desplazamiento de campo débil de las resonancias normales de los hidrógenos olefínicos, debido al efecto anisotrópico del anillo aromático de las sidnonas; ó al efecto separador de electrones del nitrógeno-3 positivo.

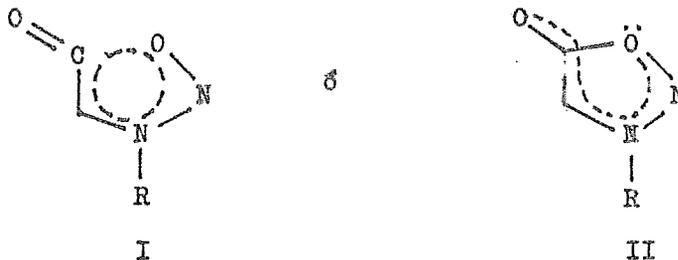
Los desplazamientos químicos de los hidrógenos unidos al carbón- α del anillo de la sidnona no dan evidencias para la estructura electrónica de dichos compuestos (39). Estos protones muestran desplazamientos de campo débil de aproximadamente 1.8-2.1 t. de sus posiciones de resonancia normal en derivados aquilbencenos y alquilaminas sidnonas.

Otro fenómeno descubierto fué que el desplazamiento químico del protón del anillo de sidnona depende de la concentración de la solución de $CDCl_3$. Como la concentración de sidnona decrece en estas soluciones, la resonancia del protón se desplaza a un campo superior. Esta evidencia es apoyada por la razón que el pico del disolvente para concentraciones de sidnonas desde 0-50 % en $CHCl_3$ se desplaza de 2.74 a 2.25 t. Esto indica que el disolvente está formando enlaces hidrógeno con el soluto.

En recientes estudios (40) se ha obtenido el es-

pectro de RMN de C^{13} de la β -metilsidnona, el cual revela grandes aportaciones a la estructura de la sidnona:

1.- Las sidnonas poseen una estructura σ normal extendida a través de los átomos del anillo; un enlace débil en C-O y la deslocalización de seis electrones π sobre el anillo. Esta estructura sería representada por:

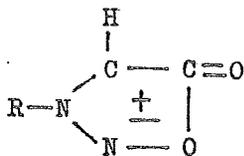


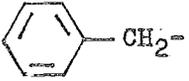
aunque la representación formal seguirá siendo la estructura ya conocida por ser más conveniente.

2.- Los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo sugieren que, los desplazamientos están determinados predominantemente por la contribución π a las densidades electrónicas.

3.- La variación del sustituyente en el nitrógeno cuaternario causa desplazamientos químicos más pequeños en los carbonos de compuestos mesoiónicos que aquellos observados para los nitrógenos terciarios de heterociclos neutros. Los datos de RMN se muestran en la tabla III.

T A B L A III.



R	t (sidnona)	t alquilo α - H	t alquilo α H sobre R-β
CH ₃ -	3.62	5.90	7.70
CH ₃ -CH ₂ -	3.64	5.66	7.38
(CH ₃) ₂ -CH-	3.68	5.29	
(CH ₃) ₃ C-	3.72		
	3.24	2.12	
	3.81	4.64	

D). ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Se han estudiado los espectros de masa de 30 sidnonas aproximadamente (41,42), en donde se incluyen las 3-alkil-; 3-aryl- t 3-alkilsidnonas sustituidas. El espectro de masas de dichos compuestos, generalmente contiene una señal del ión molecular que corresponde a la masa del mesoión.

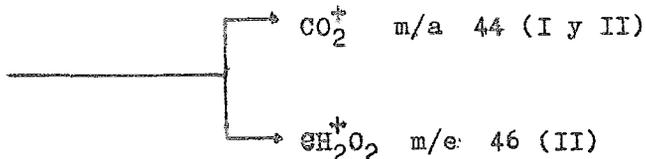
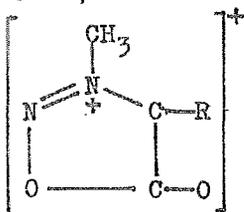
Las alkilsidnonas más estudiadas son las 3-metil- y 3,4-dimetilsidnonas. Para estas sidnonas se propone una descomposición que involucra la formación de cationes de CO₂ y ácido fórmico; así como aquella que involucra pérdida de óxido nítrico y monóxido de carbono. Se observa claramente la señal del ión molecular (M⁺):

I: 3-metilsidnona.

M ⁺											
m/e	100	74	70	59	44	43	42	41	40	43	42
A.R.	100	9	33	55	30	26	91	28	13		

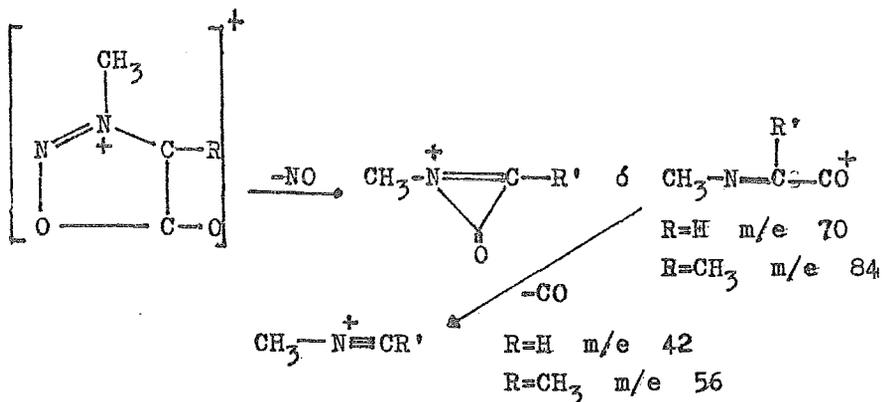
II: 3,4-dimetilsidnona.

m/e	114	56	55	54	46	45	44	43	42	41	40
A.R.	100	56	14	6	15	5	59	22	9	32	18



m/e 100 (R'=H)

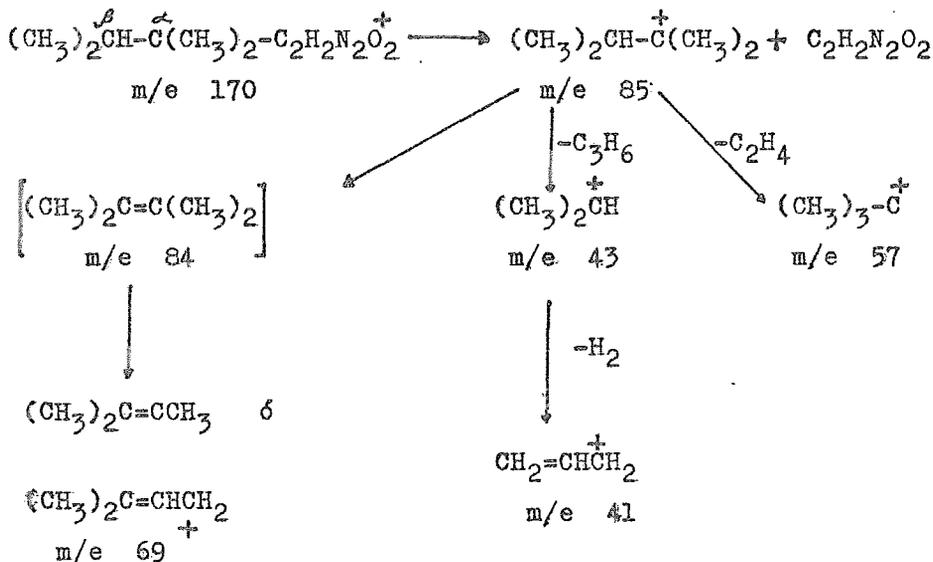
m/e 114 (R'=CH₃)



La descomposición de las alquilsidnonas superiores involucra un rompimiento $\text{C}\alpha-\text{N}_3$ para dar el ión carbonilo alquílico y su descomposición en iones:

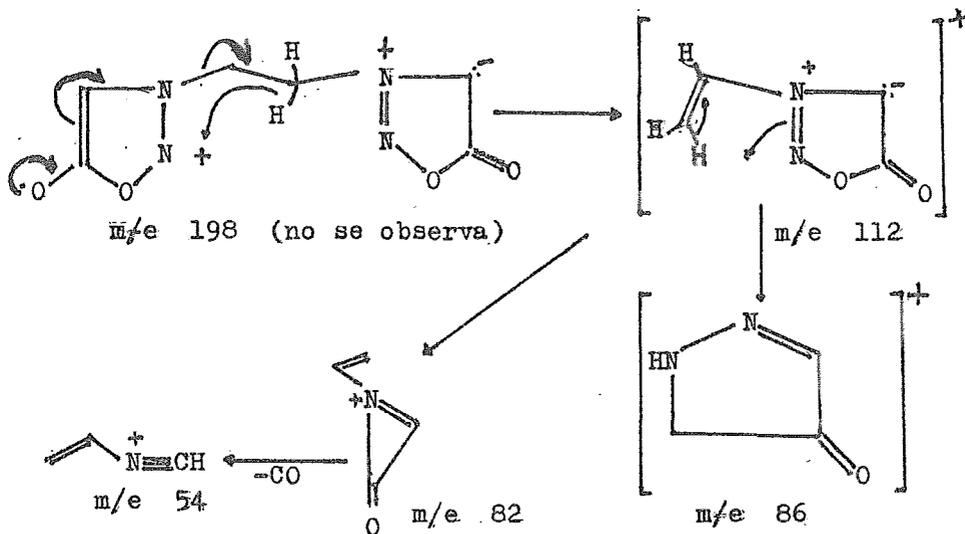
3- (2,3,3-trimetil)-propil sidnona.

m/e	170	86	85	84	71	70	69	67	55	44	43	42	41	39
A.R.	18	9	82	29	10	13	35	25	20	18	100	19	50	15



Etilen-bis-sidnona.

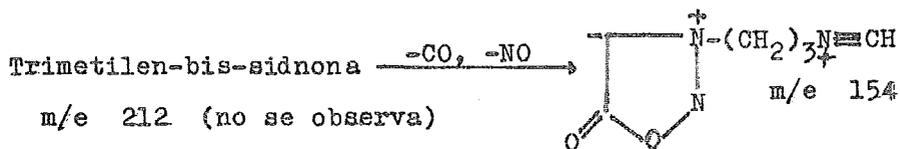
m/e	198	117	113	112	100	86	82	57	56	55	54
A.R.	0	8	7	100	11	15	46	5	5	15	44

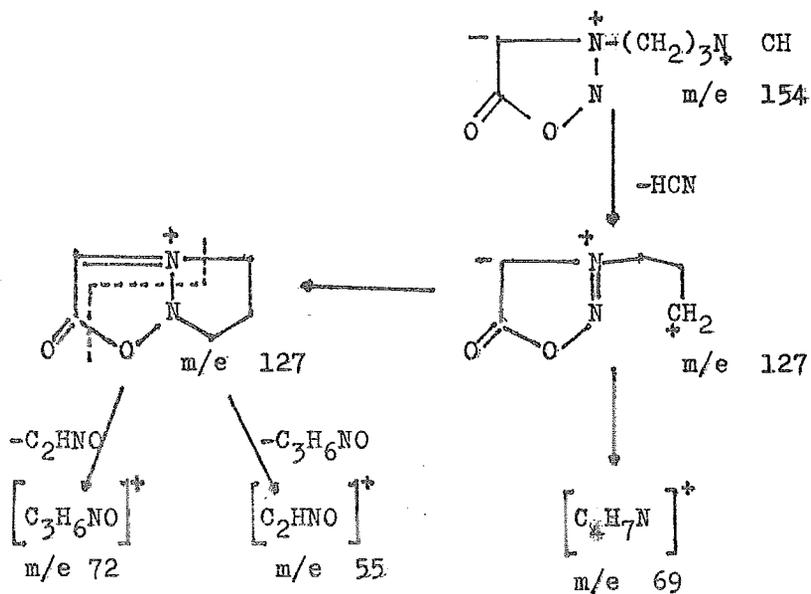


En la fragmentación de la trimetilen-bis-sidnona se sigue la siguiente ruta:

Trimetilen-bis-sidnona.

m/e	212	154	127	97	96	83	72	70	69	68	57	56	55	54
A.R.	0	8	23	2	8	5	31	8	26	21	8	8	8	15





Las arilsidnonas muestran grandes variaciones en su espectro, debido a que hay una gran cantidad de estructuras posibles para sus iones. Es por esto que no se pueden interpretar sus descomposiciones.

4.1.2.- PROPIEDADES FOTOCROMICAS.

El comportamiento fotocromico de las sidnonas fué observado por primera vez por Tien y Hnsberger (19), --- con la 3-(3-piridil)sidnona en estado sólido. Se concluyó -- que el fotocromismo era una propiedad general de las sidmo-- nas. Mas tarde, se encontró que muchas de las sidnonas pre-- paradas no exhibieron un grado importante de fotocromismo.

El mecanismo del fotocromismo en los compuestos orgánicos se debe a la existencia de rupturas heterolíticas y homolíticas de enlaces, isomerización cis-trans, tautome-- rismo, formación de radicales libres y procesos de oxido-re-- ducción. Sin embargo, ninguno de estos principios puede ser aplicado al fotocromismo de la 3-(3-piridil)sidnona. Algunos autores pensaron que era causado por la formación de centros de color similares a los haluros alcalinos. Mitsui y Ebara - (43), que midieron radiólisis, absorción de fotólisis de --- flash y óptica; concluyeron que el fotocromismo era causado por una transición intermolecular de transferencia de carga y no por los centros de color. El anillo de la sidnona es - necesario pero no es condición única para el fotocromismo - de las sidnonas, el cual es muy variado y su naturaleza de-- pende de muchos factores. Es por eso, que su mecanismo pare-- ce inexplicable.

Se han preparado nuevas sidnonas, de las cuales se ha estudiado su comportamiento fotocromico usando sus es-- pectros de RMN, IR, UV (44); así como medidas de absorción ópticas, cinética de fotocromismo, fotoconductivas y absor-- ción de EPR (45). Las observaciones fueron las siguientes:

El compuesto Ia es fotocromico solo en estado - sólido y a temperatura ambiente, pero no a bajas temperatu-- ras. El Ib mostró un cambio de color irreversible.

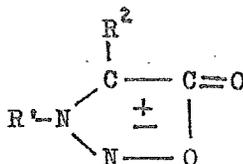
El IIa es fotocromico en vacío y en aire a tem--

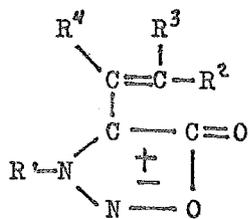
peratura del nitrógeno líquido; y a temperatura ambiente en estado sólido y en solución a bajas temperaturas. El IIb es fotocromico a temperatura ambiente pero no a bajas temperaturas, así como en solución. El IIc no es fotocromico en estado sólido pero sí en soluciones congeladas a bajas temperaturas. Los compuestos IID, IIe y II f se comportan similarmente a I Ia. El IIg es fotocromico a temperatura ambiente en el aire pero no en vacío; y no es fotocromico a temperaturas bajas en estado sólido y solución.

Las sidnonas IIh, III, IIj, IIk, III y III son compuestos cristalinos, estables en la obscuridad y fotocromicas a temperatura ambiente en el estado sólido. La IIh y IIk no son fotocromicas a la temperatura del nitrógeno líquido.

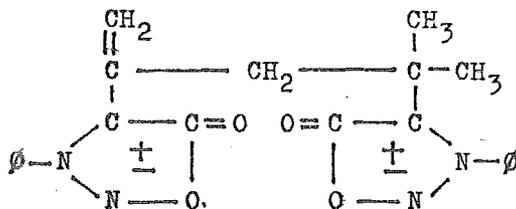
En los compuestos I Ia, IIb, IIj y III no se observa una fatiga rápida. Sin embargo, en IIk se observa una fatiga bastante rápida. La fatiga fotocromica del material depende de la longitud de onda de la luz y del tiempo de irradiación.

De lo anterior se deduce que los efectos de la fuerza de la red cristalina puede influir considerablemente en la resonancia de la estructura del anillo, el cual produce la formación de un producto colorido en estado sólido. De aquí se concluye que el fotocromismo sería de naturaleza molecular. Todas estas observaciones son contrarias a la existencia de centros de color similares a los haluros alcalinos.





II



III

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Ia	3-piridil-	H		
Ib	"	Br		
IIa	fenilo	H	H	CH ₃
IIb	"	CH ₃	CH ₃	CH ₃
IIc	"	H	H	CH(CH ₃) ₂ -
IIId	3-piridil-	H	H	H
IIe	fenilo	H	CH ₃	CH ₃
IIIf	"	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIIg	"	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIH	"	H	H	CH ₃
IIi	fenilo	R = R	H	CH ₃
IIj	"	R - R	H	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -
IIk	"	R - ER	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
III	"	H	H	-CH ₂ -CH ₃
III	-	-	-	-

4.1.3.- CONSTANTES FISICAS.

Se han medido algunas constantes físicas de - cuatro alquilsidnonas (3-metil-; 3-isopropil-; 3-n-butil- y 3-n-propil-4-metil-sidnonas), a diferentes temperaturas (46).

Las constantes físicas medidas son: constante dieléctricas, viscosidad, densidad e índice de refracción (tabla 1). Todas las mediciones experimentales (excepto índice de refracción) para la 3-metilsidnona y la 3-isopropilsidnona fueron también calculadas de ecuaciones apropiadas.

T A B L A I.

Datos experimentales.

Comp.	Temp.°C.	Cte.di.	Vis.cP.	Den.g/cm	In.Ref.
3-metilsidnona	40	144.0	5.501	1.3085	1.515
	50	135.8	4.367	1.2991	1.511
	60	128.3	3.546	1.2896	1.508
	75	118.3	2.731	1.2758	
	100	104.1	1.899	1.2526	
	125	92.1	1.413	1.2294	
3-isopropilsidnona.	60	66.0	3.864	1.1324	1.485
	75	62.3	2.879	1.1198	
	100	56.5	1.913	1.0983	
	125	51.4	1.379	1.0785	
3-n-butilsidnona	25	52.8	21.4	1.097	1.487
	40	49.5	11.5	1.085	1.481
3-n-propil-4-metil-sidnona.	25	66.4	14.7	1.124	1.497
	40	62.9	9.3	1.112	1.492

Las observaciones de todas estas mediciones son:

Constante dieléctrica.- La constante dieléctrica de la 3-metilsidnona fué calculada con la siguiente ecuación:

$$E = 7.759 + 964.18/T + 1.3054 (10^7/T^2).$$

y la de la 3-isopropilsidnona con:

$$E = -34.830 + 3.7933 (10^4/T) - 1.4395 (10^6/T^2).$$

La desviación máxima entre los valores experimentales y calculados fué menor de 0.1%.

Las constantes dieléctricas de las sidnonas son altas comparadas a las de otros líquidos orgánicos.

Esta constante disminuye si la longitud de la cadena alquílica en la posición-3 del anillo de la sidnona es grande.

Densidad.- La densidad de la 3-metilsidnona se calculó con la ecuación lineal:

$$\rho = 1.34558 - 9.2986 (10^{-4}t).$$

con una desviación máxima de 0.012% y la de la 3-isopropilsidnona se calculó de:

$$\rho = 1.18364 - 8.5336 (10^{-4}t).$$

con una desviación máxima de 0.015%. De aquí, se observa una gran dependencia de la temperatura.

La densidad de la 3-metilsidnona resultó ser la más alta, similar a muchos nitrocompuestos orgánicos.

La densidad de las sidnonas disminuye cuando la cadena alquílica sobre la posición-3 del anillo es más larga.

Viscosidad.- La viscosidad de la 3-metilsidnona y la 3-isopropilsidnona se calculó de las siguientes ecuaciones, respectivamente:

$$\eta = \exp \left[-9.3507 + 8.4545 (10^3/T) - 2.8078 (10^6/T^2) + 3.8971 \left(\frac{10^8}{T^3} \right) \right]$$

$$\eta = \exp \left[-1.2760 - 5.9164 (10^2/T) + 4.8878 (10^5/T^2) \right]$$

Las desviaciones máximas son 0.22% y 0.03% respectivamente.

Los datos de viscosidad indican que las sidnonas líquidas son moderadamente viscosas. La viscosidad aumenta si la cadena alquílica en la posición-3 del anillo es más larga.

Los datos experimentales de las constantes dieléctricas, densidades e índices de refracción fueron usados

junto con los momentos dipolo encontrados en la literatura (12), para calcular el factor de Kirkwood-Frohlich con la siguiente ecuación:

$$g = \frac{[(E - E_{\infty}) (2E + E_{\infty}) 9 MKT]}{[E(E_{\infty} + 2)^2 4 \pi N \rho \mu_p^2]}$$

El factor g, indica el tipo de alineamiento dipolo-dipolo que existe en un líquido polar. Para valores de $g > 1$, indica una alineación paralela de los dipolos; para $g < 1$, indica una alineación antiparalela. Los valores de g, que están próximos a la unidad, como es el caso de la 3-metilsidnona y la 3-isopropilsidnona, (tabla II), indican que las fuerzas intramoleculares en tales líquidos están al azar.

T A B L A II.

Factores de correlación de Kirkwood-Frohlich.

Comp.	Mom. dipolo	Temp. °C	Fac. de corr.
3-metilsidnona.	7.31	40	1.03
3-isopropilsidnona.	6.70	60	0.91

Otros ensayos indicaron que una gran cantidad de metales alcalinos, alcalino-térreos y sales de amonio cuaternarias, son solubles en la 3-metilsidnona. El agua, benceno, metanol, acetona y cloroformo son miscibles con la 3-metilsidnona; mientras que, el tetracloruro de carbono es solo ligeramente miscible y el hexano es totalmente inmiscible.

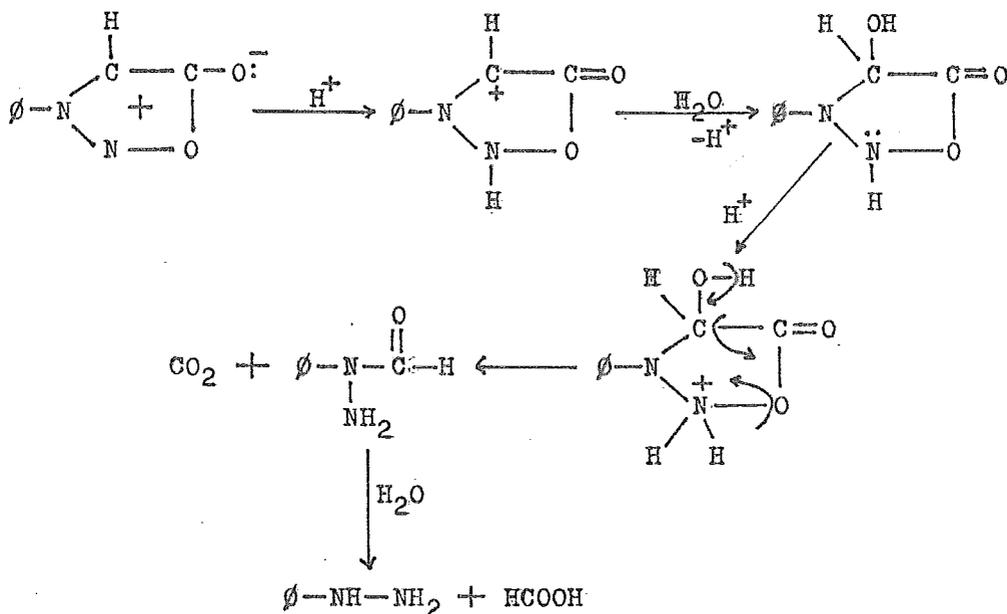
Experimentos cualitativos indicaron que, la 3-metilsidnona es ligeramente higroscópica a 40°C. Garret encontró que la hidrólisis de la 3-metilsidnona es baja, particularmente en solución acuosa neutra, a temperatura ambiente. La mínima conductancia específica, observada para la 3-metilsidnona purificada es $7.5 \times 10^{-8} \text{ cm}^{-1}$ a 40°C.

El conveniente rango líquido, la alta pureza, la baja conductividad específica, la constante dieléctrica muy alta, el momento dipolo grande, la viscosidad moderada y el mediano poder de disolución de la 3-metilsidnona; indican que es una excelente promesa como un nuevo disolvente no acuoso, lo cual está sujeto a posteriores investigaciones.

4.2. REACTIVIDAD.

4.2.1.- HIDROLISIS ACIDA.

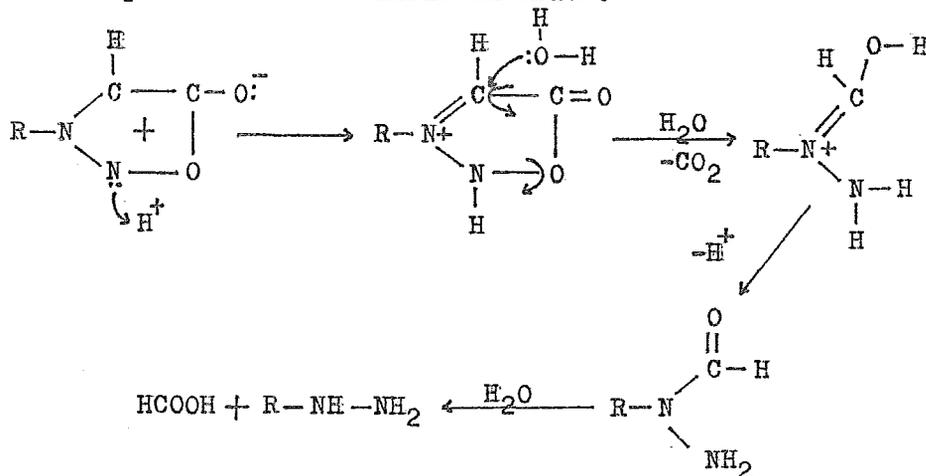
Ya se ha mencionado que la hidrólisis ácida de la 3-fenilsidnona, da como productos finales fenilhidrazina y ácido fórmico con desprendimiento de CO₂. El mecanismo de reacción fué propuesto primeramente por Baker y Ollis; el cual se muestra a continuación:



Este mecanismo fué apoyado posteriormente por Staley Clarke (47); quienes hidrolizaron la 3-fenilsidnona marcando el átomo de nitrógeno-2 con N¹⁵. Simultáneamente demostraron que la hipótesis de la migración arilo N-3→N-2 no puede ocurrir.

Más tarde, Kier y Roche (16,18) propusieron un mecanismo para la hidrólisis de las 3-alquilsidnonas, por -

medio de cálculos de orbitales moleculares. Este mecanismo es una expansión del mecanismo anterior:



Estos mecanismos se vieron favorecidos cuando Zotova y Yashunskii (48), lograron separar la acilhidrazina intermediaria. Esta separación fué posible solamente una vez en varios intentos. Concluyeron que estos fracasos se debieron a la extrema labilidad de los grupos formilo unidos a un residuo hidrazina.

Se reportó también, un porcentaje de 94.5% de la hidrólisis con HCl en solución de dioxano-éter, mientras que en solución acuosa a 20°C. no se pudo observar alguna reacción. Se consideró que el elevado porcentaje de la hidrólisis en dioxano-éter, no se debió a una catálisis ácida sino a la reacción específica de la sidnona con moléculas de HCl no disociadas; ya que, el HCl no tiende a disociarse en disolventes de baja constante dieléctrica. Se observó también que no sucedió reacción alguna en presencia de HClO_4 ó H_2SO_4 en dioxano acuoso al 20%, a lo que explicaron que ocurre una represión del ión común del HCl disociado, lo que ocasiona que aumente la concentración de HCl no disociado. Con todas estas observaciones propusieron un mecanismo que invo-

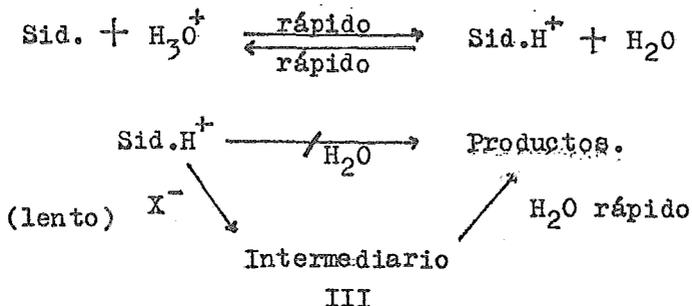
lucra una adición 1,3-dipolar de HCl a través del anillo de la sidnona, para formar un intermediario inestable que subsecuentemente reacciona con agua, eliminando CO_2 para formar el intermediario acilhidrazina.

En estudios más recientes (49,50) se encontró que, aumentando la temperatura a 50°C . sí es posible observar la hidrólisis, tanto con HCl como con HBr en solución acuosa; y que al principio, el porcentaje de la hidrólisis aumenta linealmente con el aumento de concentración ácida, pero al llegar a una concentración $\approx 1\text{M}$, aumenta más rápidamente que con ácido concentrado. Así mismo, se observó que en mezclas de HCl y LiCl_2 ó HBr y LiBr_2 a concentración constante de ión haluro, el porcentaje es directamente proporcional a la acidéz estequiométrica. Se dedujo por lo tanto, que en disolventes como el agua, los ácidos y las sales usadas están completamente disociadas, por lo que no es posible la conclusión de Zotova y Yashunskii; y que el aumento del porcentaje de la hidrólisis bajo condiciones de constantes fuertemente iónicas se debe a una catálisis ácida, ya que hay un efecto similar del HBr y HCl en la hidrólisis de la 3-fenilsidnona en agua y dioxano acuoso.

Se encontró que la hidrólisis con HClO_4 en solución acuosa no se efectúa normalmente, lo que se considera que la hidrólisis se efectúa solo en presencia de un nucleófilo fuerte, como es el caso del HCl y HBr. Para reforzar esta suposición se estudió el efecto causado al adicionar sales. Con la adición de LiClO_4 , el porcentaje aumentó linealmente con la concentración de la sal; y con la adición de LiCl_2 , el porcentaje aumentó bastante rápido conforme aumentó la concentración del ión haluro.

Se dedujo que este efecto, no es un simple efecto salino, sino que aumenta el poder catalítico nucleofílico. Esta observación de catálisis nucleofílica sugirió

el mecanismo siguiente:

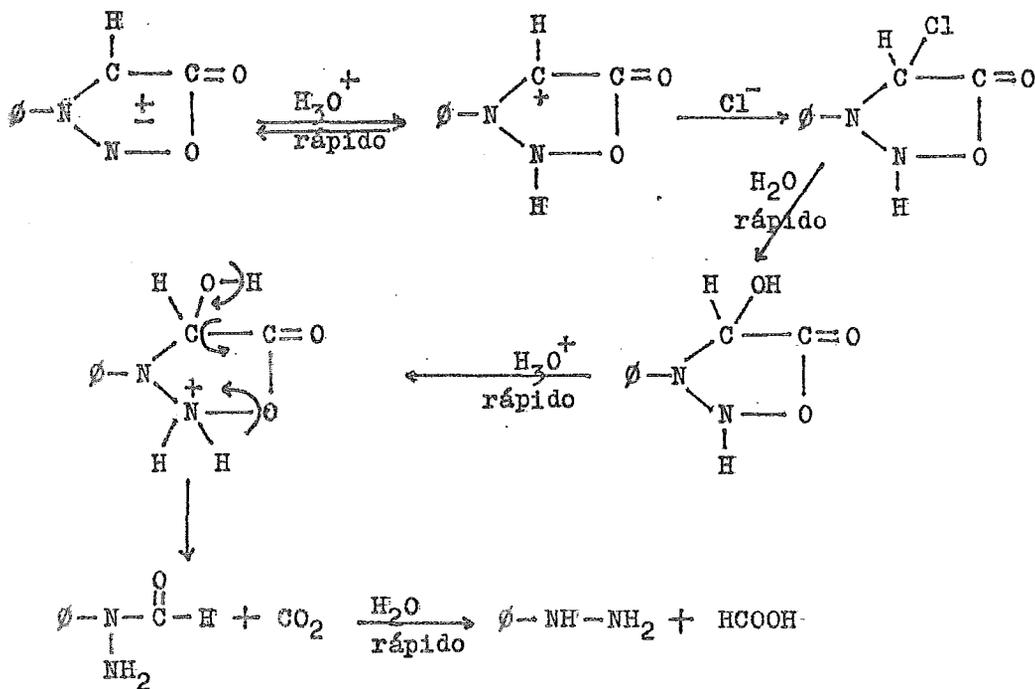


La reacción que ocurre reamente en la presencia de iones haluro, involucra la formación de un intermediario halógeno (III), el cual, rápidamente se descompone con agua a los productos ya conocidos. A esto se debe que la hidrólisis con H_2SO_4 en solución al 40% de dioxano-agua es muy lenta y ligera; la lentitud se debe probablemente al bajo poder nucleofílico del anión HSO_4^- .

El HCl resultó ser el ácido catalizador más efectivo. Así también se determinó que el porcentaje de la hidrólisis aumenta cuando disminuye la polaridad del disolvente.

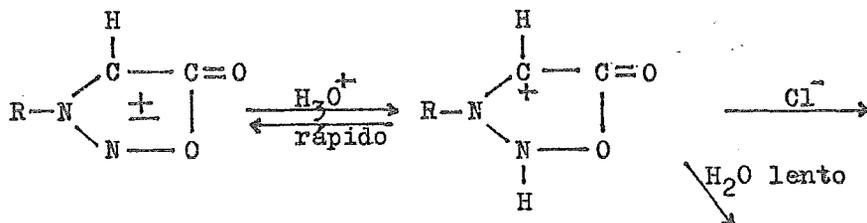
Los anteriores mecanismos involucran una protonación en el átomo de nitrógeno-2, lo que se confirma con la observación de una pequeña banda de absorción N-H en el espectro IR de la 3-fenilsidnona en solución ácida y la completa escasez de una banda en la región stretching O-H.

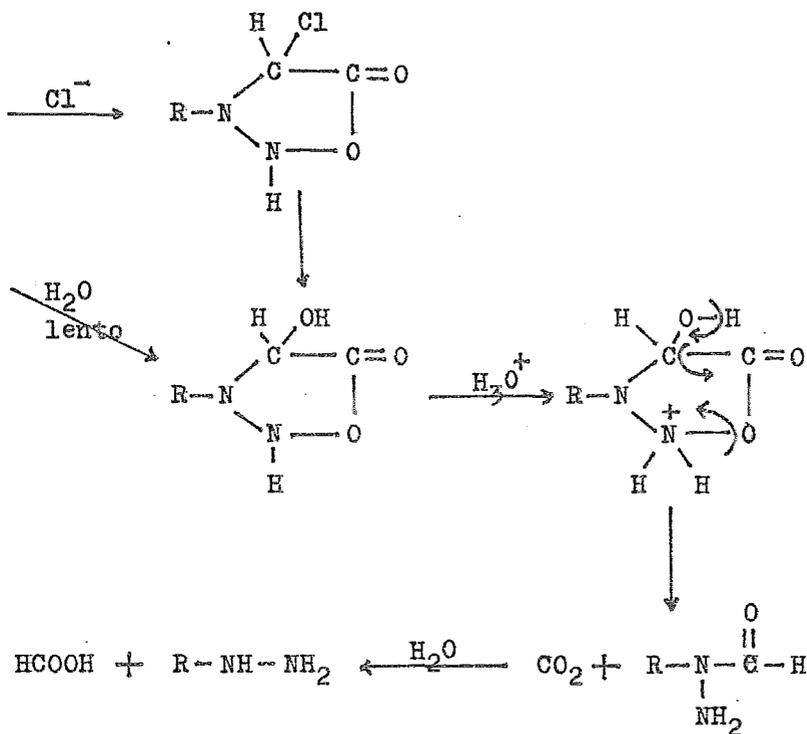
Por todo lo anterior, el mecanismo propuesto -- por Baker y Ollis; y explicado por Staley y Clarke se modificó para permitir la participación de iones haluro. El mecanismo de catálisis nucleofílica de la hidrólisis de la 3-fenilsidnona es:



Se realizó un estudio de la hidrólisis de algunas 3-alquilsidnonas (51); las cuales se hidrolizan tanto con HClO_4 y H_2SO_4 como con HCl y HBr , siguiendo el orden de actividad: HBr , $\text{HCl} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{HClO}_4$. Es claro que ocurre una catálisis nucleofílica, en la que los aniones poseen propiedades nucleofílicas que compiten con el disolvente para formar el ácido conjugado.

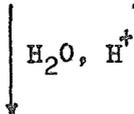
Para la hidrólisis de la 3-metil- y 4-isopropil--sidnonas se propuso el siguiente mecanismo de reacción:





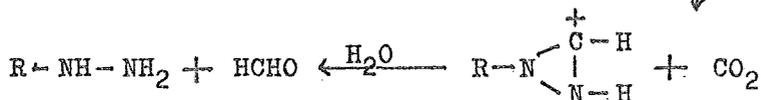
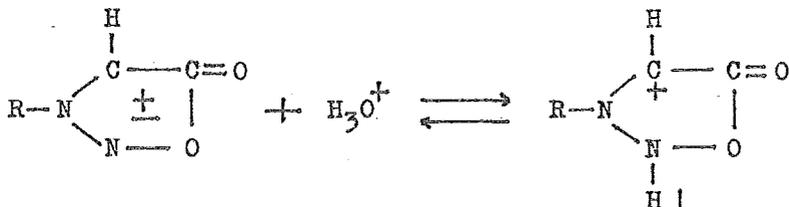
el cual es una versión modificada del de la hidrólisis de la 3-fenilsidnona.

Se encontró que el comportamiento de la 3-t-butil- y 3-furfurilsidnonas es muy similar pero difieren de las otras alquilsidnonas. El porcentaje de la hidrólisis de la 3-furfurilsidnona en dioxano acuoso aumenta conforme aumenta el contenido de agua, lo que es semejante al porcentaje de la hidrólisis de la 3-(1,1-dimetilhexil)sidnona en etanol acuoso. Todas estas evidencias consideraron que la hidrólisis de la 3-t-butilsidnona y la 3-furfurilsidnona, a diferencia de las 3-arilsidnonas y 3-metil- y 3-isopropilsidnonas, siguen un mecanismo que se generaliza a continuación:



PRODUCTOS.

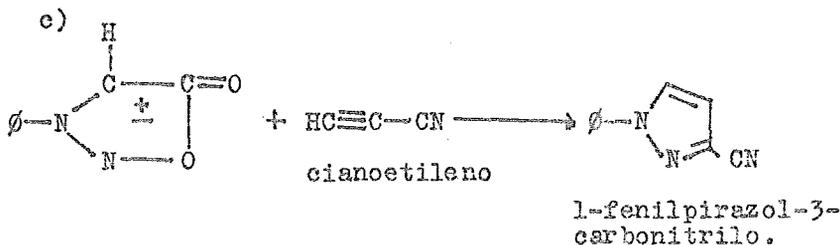
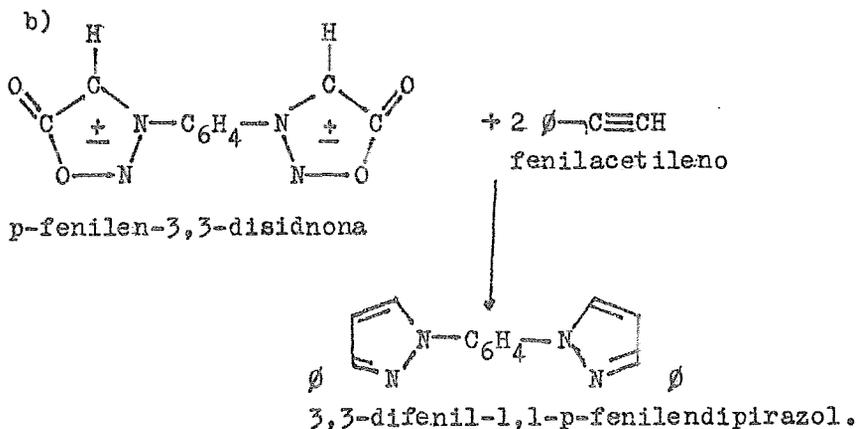
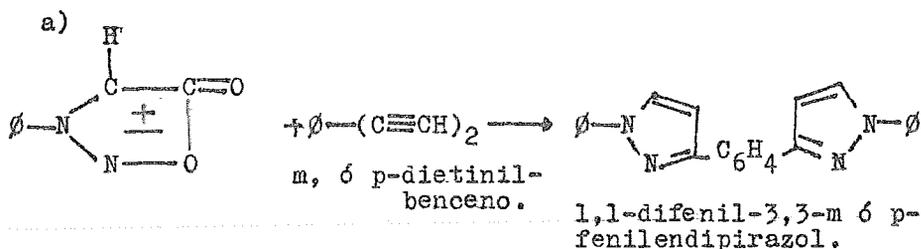
Desarrollando el mecanismo mediante una protonación inicial, la secuencia de reacción involucra la formación de un ión carbonio cíclico:

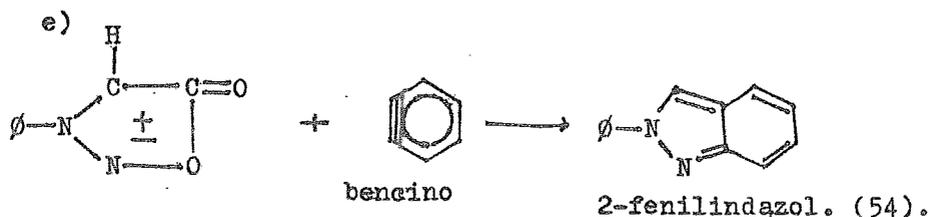
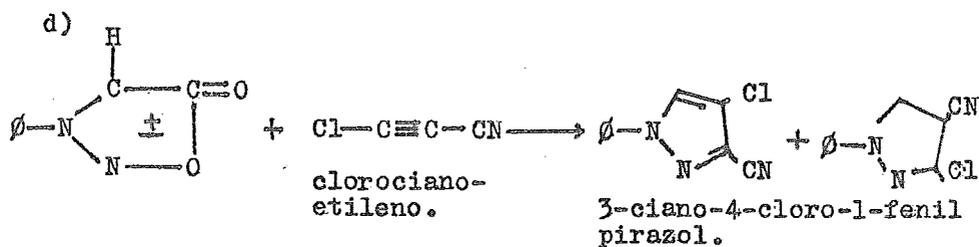


Garret mostró que la 4-metil-3-t-butilsidnona se hidroliza más fácilmente que la 3-t-butilsidnona, lo cual está de acuerdo con la gran estabilidad del ión carbonio --- unido a los grupos metilo.

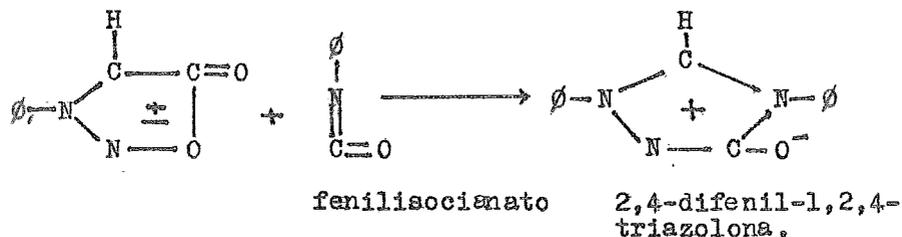
4.2.2.- REACCIONES DE ADICION 1,3-DIPOLAR.

Ya se mencionó que las sidnonas sufren reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con las olefinas y acetilenos a través de un aducto intermediario del tipo Diels-Alder, con pérdida subsecuente de CO₂ para formar pirazolinas y --pirazoles respectivamente. Algunas reacciones de interés obtenidas recientemente (52,53) son:

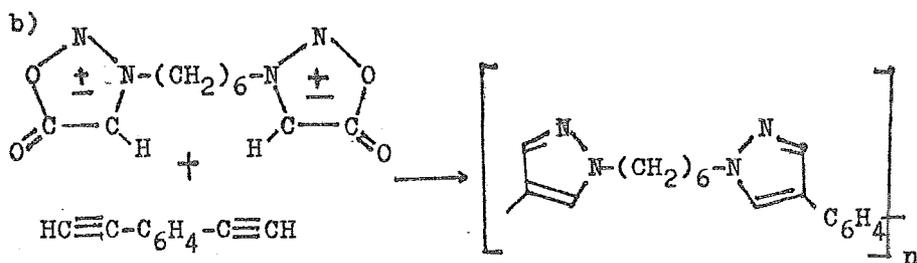
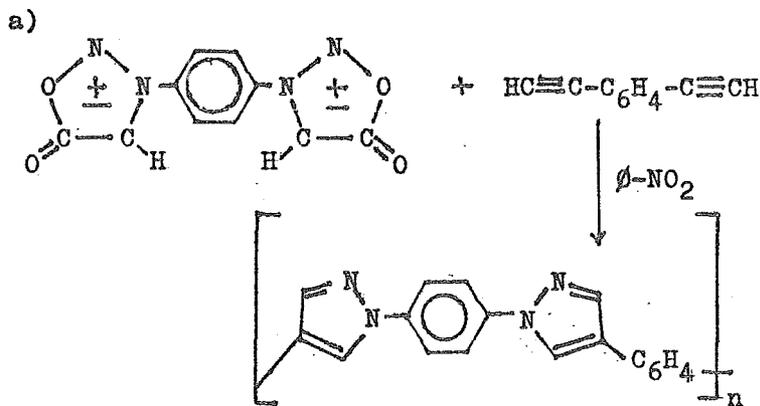




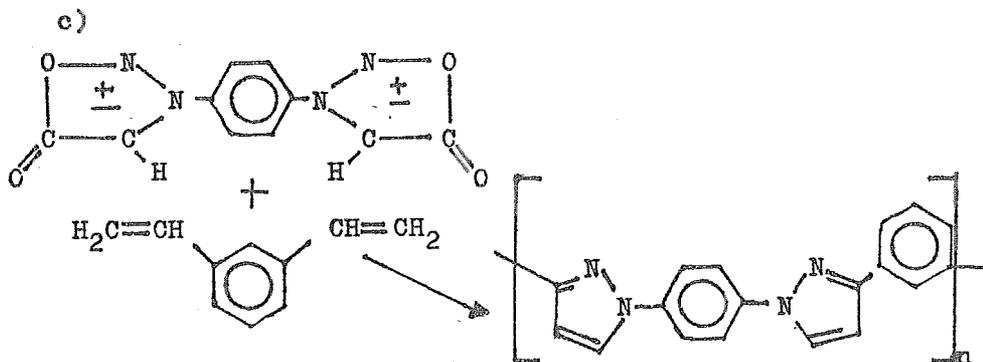
De especial interés es la formación de nuevos compuestos mesoiónicos; un ejemplo es la adición de la sidnona al fenilisocianato (55):

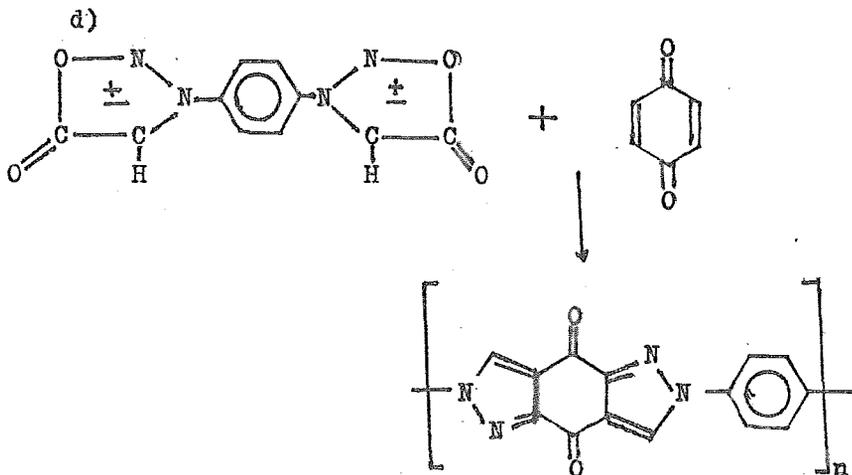


Muchas de estas reacciones de adición 1,3-dipolar son útiles para formar polímeros, los cuales poseen gran estabilidad, que probablemente se debe a que varios de sus componentes son heterociclos aromáticos de cinco miembros (56). Las reacciones de polimerización de las sidnonas con diacetilenos proporcionan polipirazoles en conversiones variables (57):

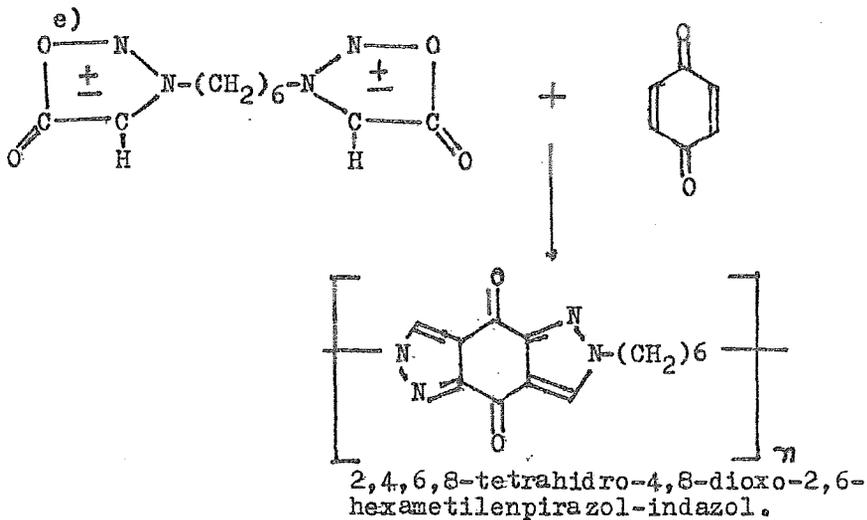


Los polímeros a) y b) fueron ligeramente solubles en disolventes polares como dimetilformamida, dimetilacetamida y hexametilfosforamida. Son de bajo peso molecular, lo que se atribuye a que precipitan antes que alcancen un peso molecular más alto. Son sólidos altamente cristalinos.



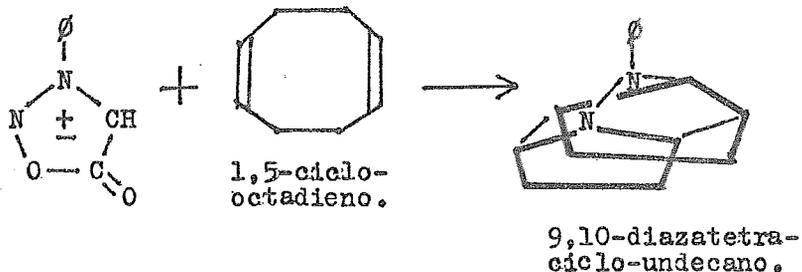


El polímero d) permanece en solución, tiene una viscosidad de: 0.6.



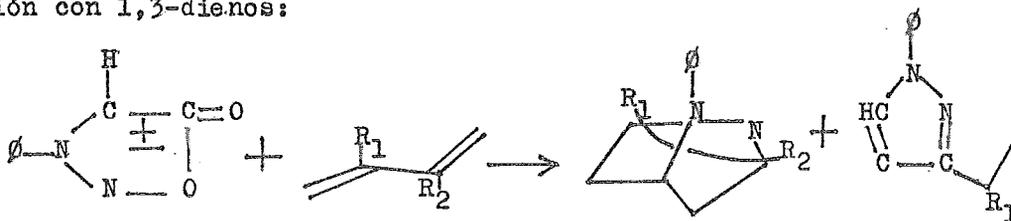
Para este polímero se obtuvo una viscosidad de 0.12.

En estudios recientes (58,59), se ha encontrado un caso intramolecular de una reacción de doble cicloadición 1,3-dipolar:

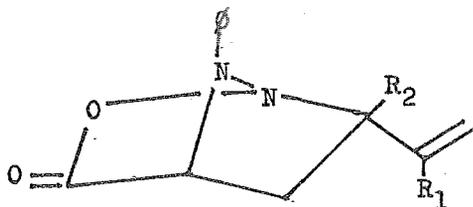


El producto está formado de cuatro anillos, dos de los cuales están formados por las dos cicloadiciones 1,3-dipolar; los otros dos (líneas suaves), se forman debido a la ciclización sucesiva de adición y eliminación.

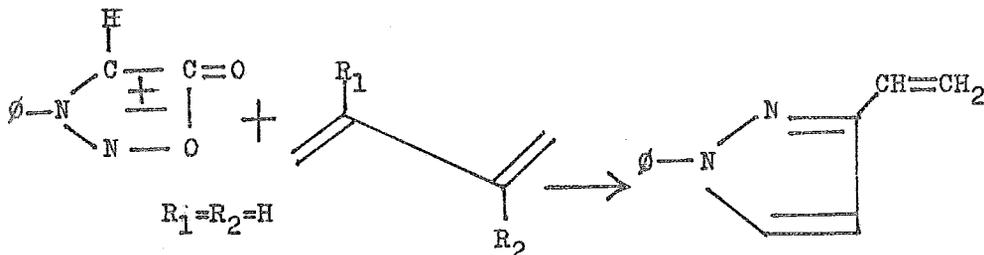
De la misma forma se obtuvo una doble cicloadición con 1,3-dienos:



Se sugirió que el aducto intermediario de esta reacción es el siguiente:

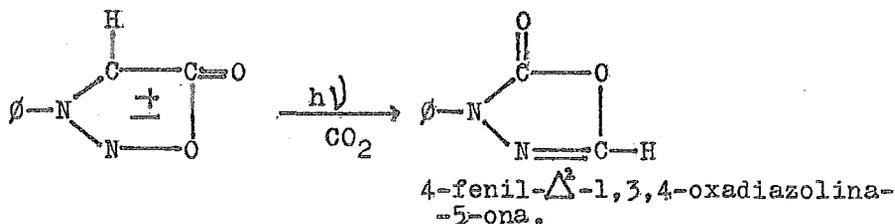


Una reacción similar con butadieno da solamente el 3-vinil-1-fenilpirazol:

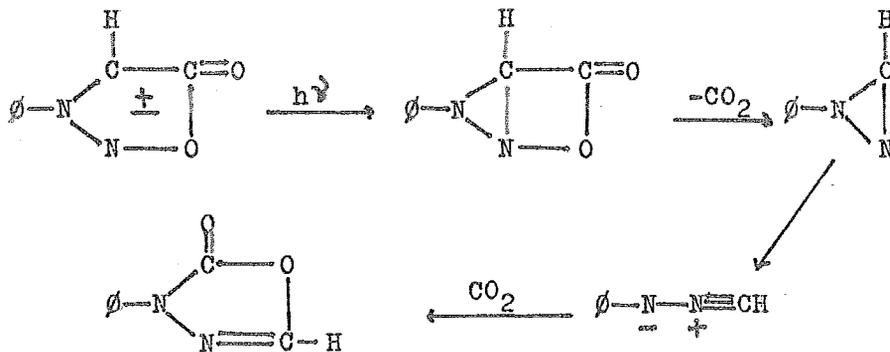


4.2.3.- REACCIONES FOTOQUIMICAS.

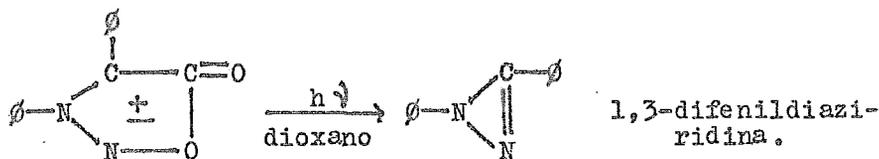
Las sidnonas exhiben gran reactividad a las reacciones fotoquímicas. Esta se debe a su estructura de carácter 1,3-dipolar. El primer estudio se realizó con la 3-fenilsidnona (60), cuya reacción es:



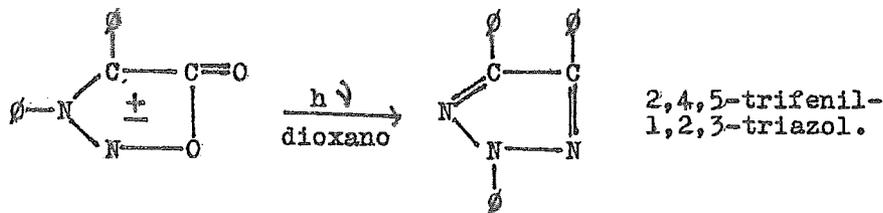
Los probables productos intermedios de la reacción son:



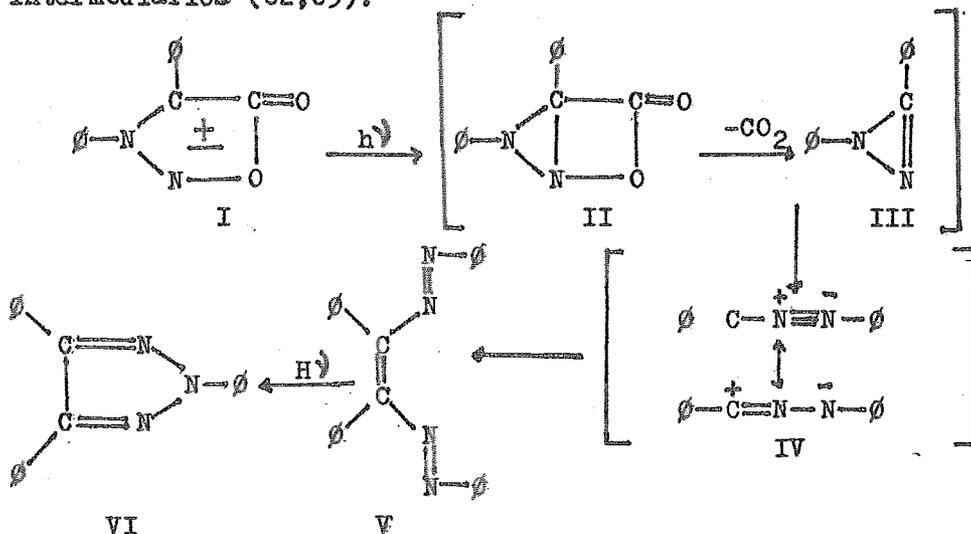
La fotólisis de la 3,4-difenilsidnona se ha estudiado ampliamente. Primeramente (61), se propuso que la reacción fotoquímica era la siguiente:



Más tarde se determinó que el producto de reacción es el 2,4,5-trifenil-1,2,3-triazol (62):

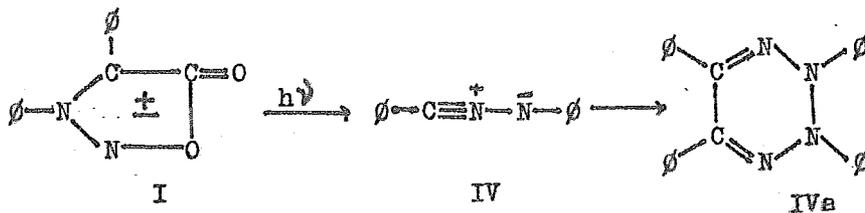


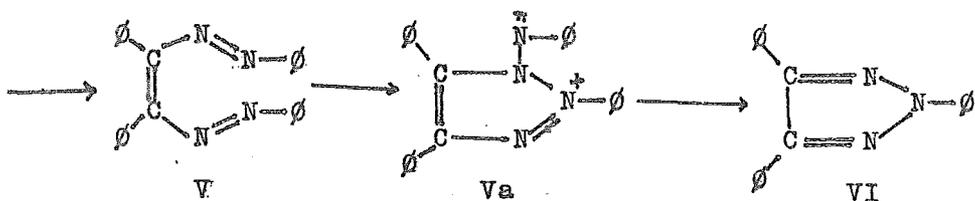
Esta reacción se efectúa por medio de los siguientes pasos intermedarios (62,63):



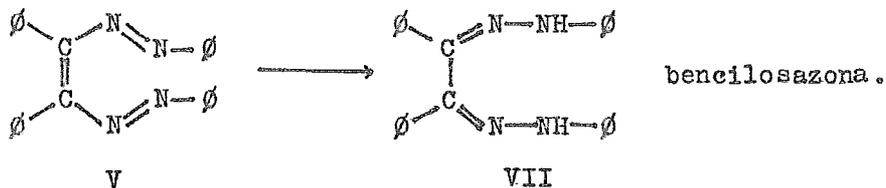
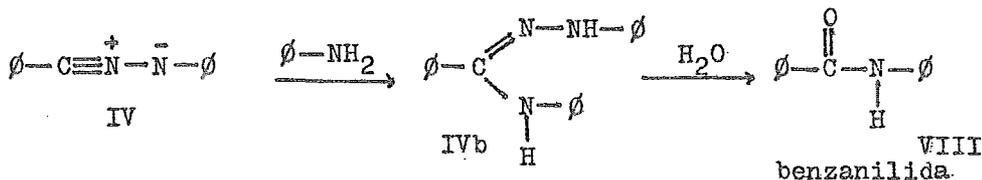
Esta reacción es similar a la de la 3-fenilaidnona.

Angadiyavor y George (64) encontraron que el producto de reacción no solo es el trifenil-triazol, sino que, se obtiene además bencilosazona (3%) y benzanilida (3%). El siguiente esquema indica la formación de estos productos:



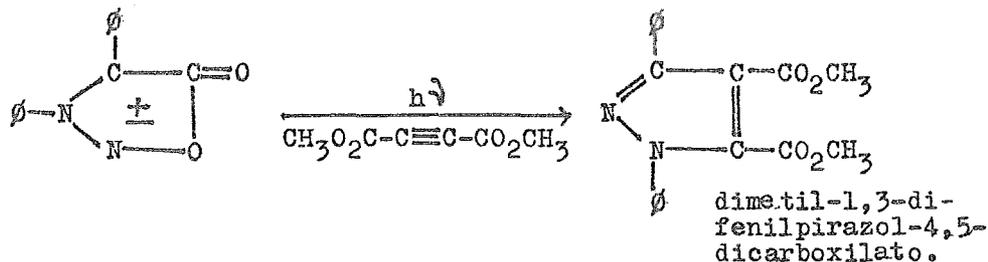


2,4,5-trifenil-
1,2,3-triazol.

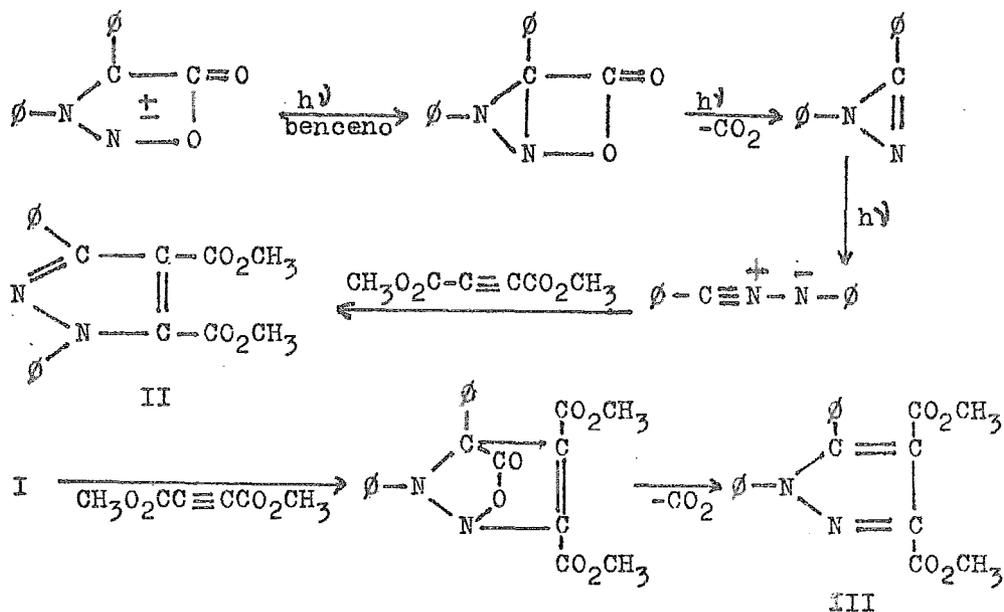


Los rendimientos de VI y VII dependen del tiempo de irradiación. El rendimiento de VI aumenta cuando el tiempo de irradiación aumenta; y VII disminuye conforme aumenta el compuesto VI.

Quando la irradiación se efectúa en la presencia de dimetil-acetilen-dicarboxilato, se obtiene un rendimiento del 67% de dimetil-1,3-difenilpirazol-4,5-dicarboxilato (62, 64, 65):



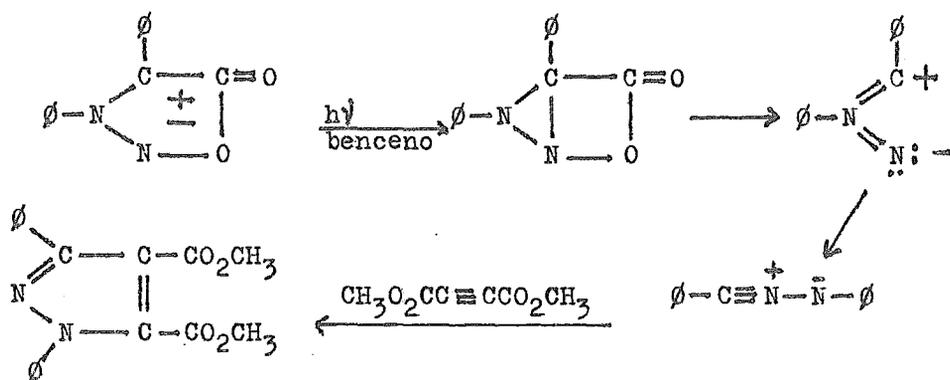
Es importante notar que los pirazoles formados de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar térmica, no son los mismos que - aquellos formados por fotólisis. Esto se indica en el siguiente esquema:



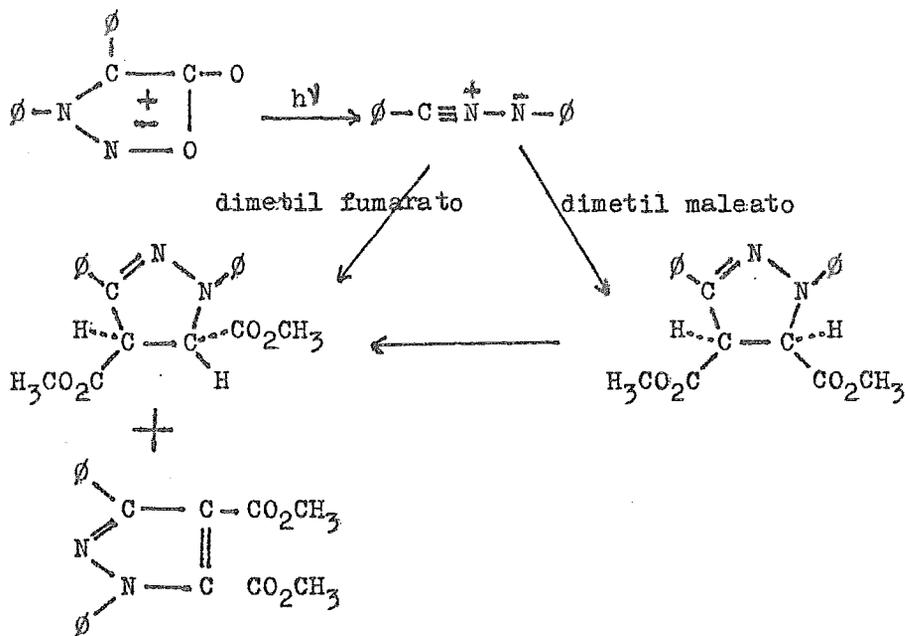
Los compuestos II y III son diferentes.

El mecanismo de la reacción fotoquímica consiste de una ciclización del anillo I a un intermediario bicíclico, el cual pierde CO_2 para formar una diaziridina que por estar en tensión, sufre una apertura a una nitrilimina, la cual por cicloadición dipolar con dimetil-acetilen-dicarboxilato forma el dimetil-1,3-difenil-4,5-dicarboxilato.

Otra ruta probable es que la 3,4-difenilsidnona pierda directamente CO_2 para dar el intermediario carbeno---nitreno, el cual se transforma a la nitrilimina:

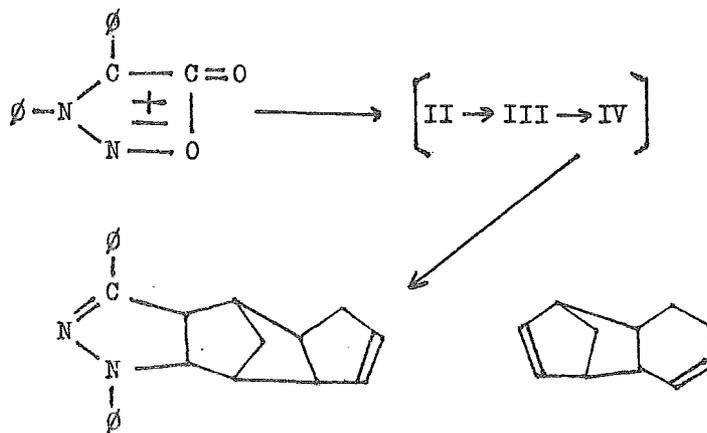


La 3,4-difenilsidnona sufre también cicloadición fotoquímica con dimetilmaleato y dimetilfumarato para dar dimetil-1,3-difenilpirazol-4,5-dicarboxilato y la dimetil-1,3-difenilpirazolina-trans-4,5-dicarboxilato.

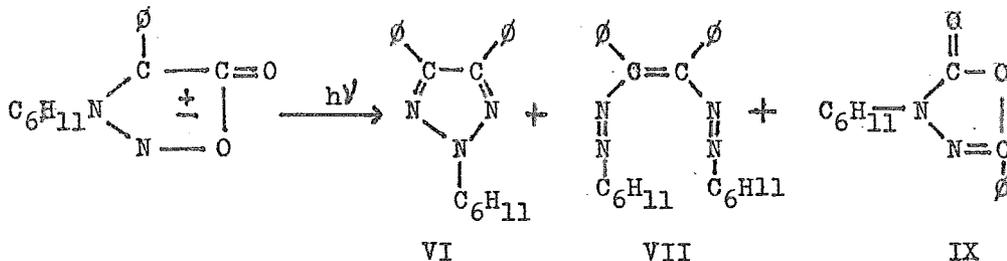


Si se irradia a la 3,4-difenilsidnona en presencia de triciclopentadieno, se obtiene un producto de estruc-

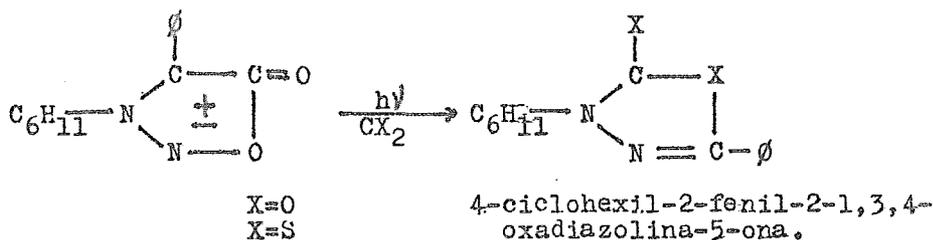
tura tetracíclica (63):



En un estudio de las 3-alkil-4-fenilsidonas (66) se encontró que los productos de su fotólisis son:



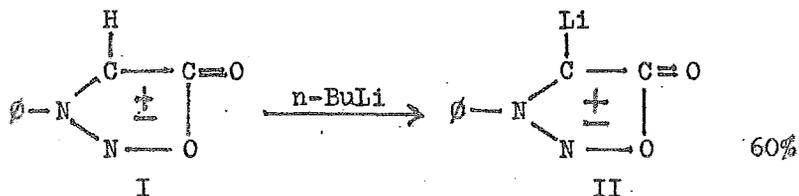
En donde los productos VI y VII son los mismos que los encontrados en las 3,4-difenilsidonas, pero el IX es similar a -- aquel encontrado en la fotólisis de la 3-fenilsidona. El -- producto IX se obtuvo predominantemente cuando se irradió la 3-alkil-4-fenilsidona en benceno bajo una atmósfera de CO₂:



4.2.4.- METALIZACION DE SIDNONAS.

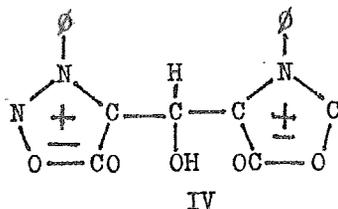
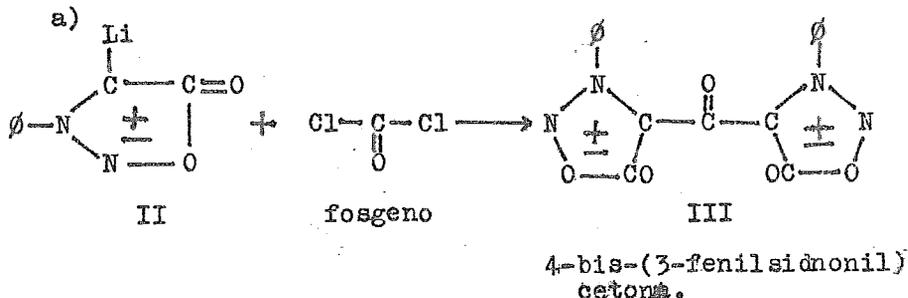
A). LITIACION.

Se mencionó ya la preparación de la 3-fenil-4-litiosidnona por medio de la litiación de la 3-fenil-4-bromosidnona con n-butilo de litio. En un estudio posterior -- (67) se logró la litiación directa de la 3-fenilsidnona:



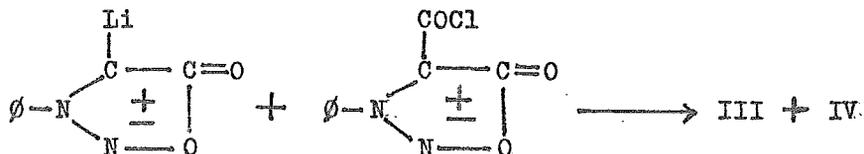
Esta reacción es posible debido a que el hidrógeno del carbono-4 es lo suficientemente ácido para ser --- reemplazado directamente por el litio.

La reactividad de la 3-fenil-4-litiosidnona (II) es muy extensa. Se han estudiado varias de sus reacciones -- (68,69), entre las cuales se encuentran las siguientes:

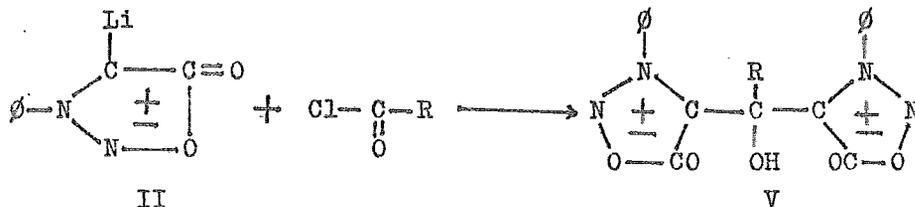


4-bis(3-fenilsidnonil)carbinol.

b) La reacción de II con el ácido clorado del ácido 3-fenilsidnonil-4-carboxílico da los mismos productos de reacción (III,IV):

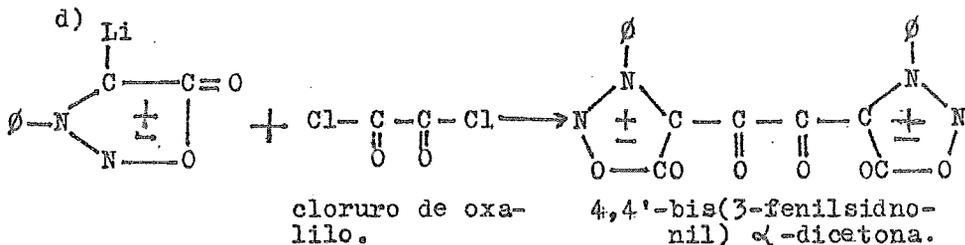


c) La reacción con cloruros no metálicos proporciona -- los correspondientes carbinoles terciarios:

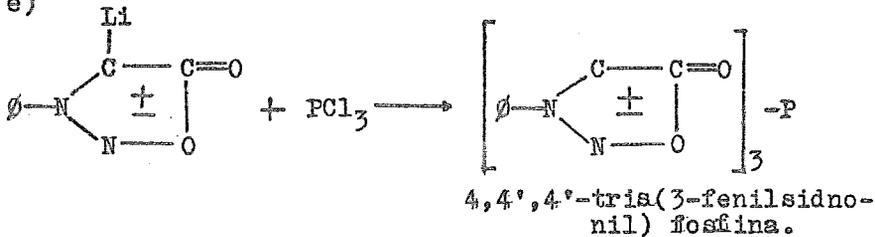


- | | | |
|---------------------------------|------------------------|----|
| R=CH ₃ | cloruro de acetilo | Va |
| R=Bu | cloruro de valerionilo | Vb |
| R=C ₆ H ₅ | cloruro de benzilo | Vc |

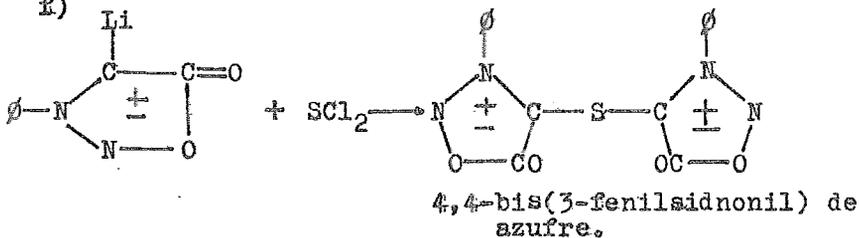
En el caso del cloruro de acetilo se encontró pequeñas cantidades de 3-fenil-4-acetilsidnona. Esta reacciona con II para dar Va.



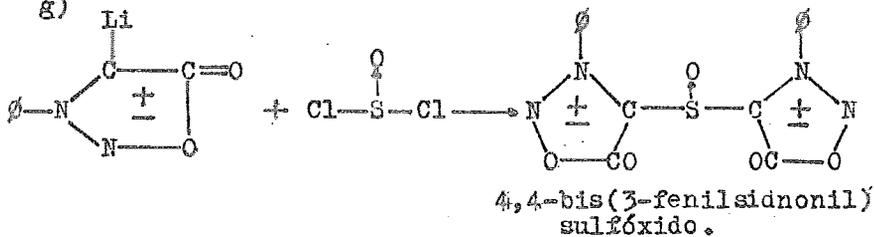
e)



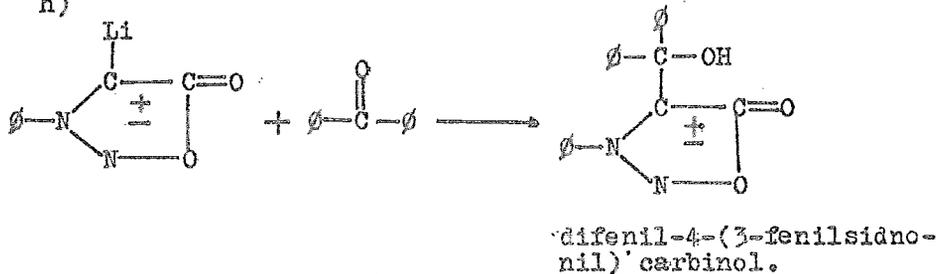
f)



g)

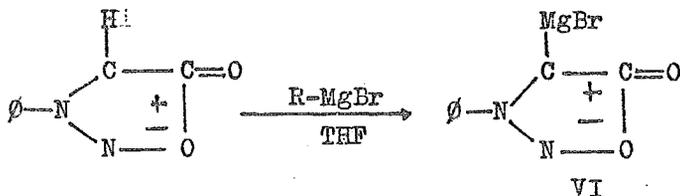


h)

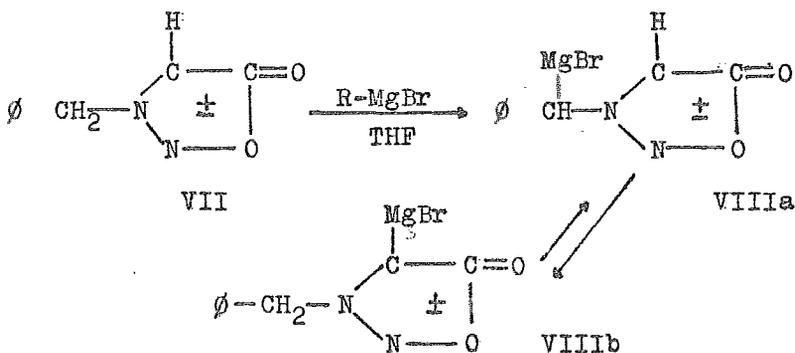


B). REACTIVO DE GRIGNARD.

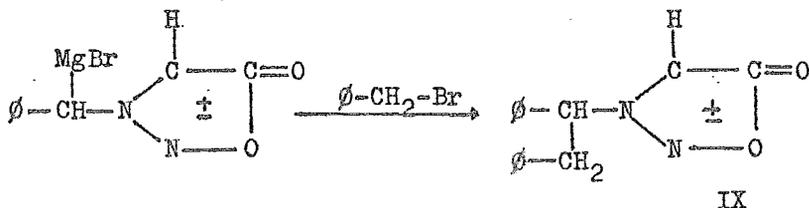
Otro derivado organometálico de la sidnona fué el bromuro de 3-fenilsidnonil-magnesio (70), por medio de una variedad de reactivos de Grignard:



De la misma forma se obtuvo el bromuro de 3-bencilsidnonil-magnesio (71):



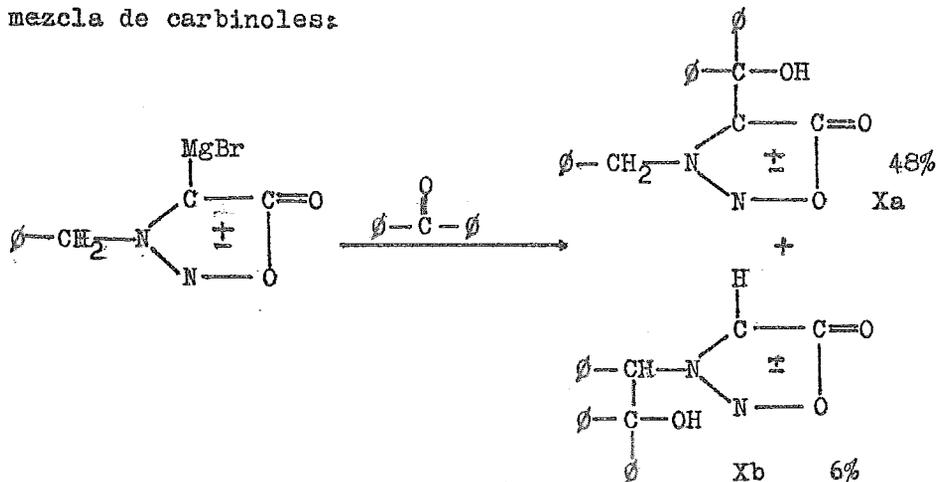
Tratando VIIIa con bromuro de bencilo se obtiene la alquilación de la 3-bencilsidnona:



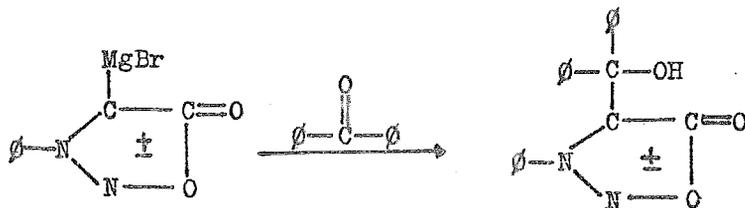
Esta reacción se efectúa por ser el carbono bencílico más nucleofílico que el carbono-4 del anillo de la sidnona.

Al tratarse VIII con benzofenona se obtiene una

mezcla de carbinoles:

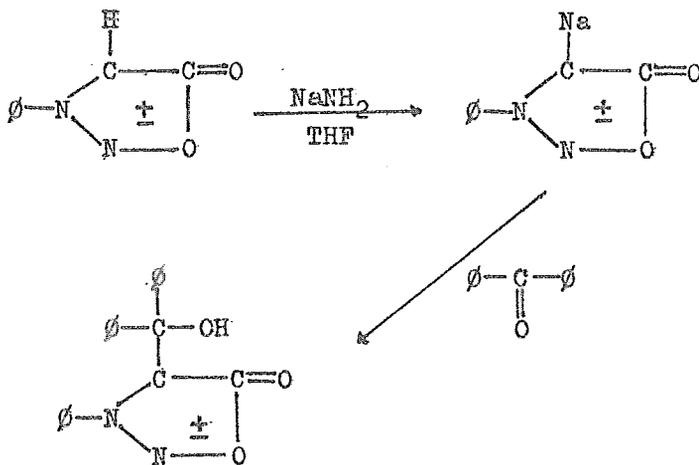


Estos productos se deben probablemente a que el hidrógeno-4 del anillo de la sidnona es más ácido que el -- hidrógeno benéfico. En el caso del bromuro de 3-fenilsid-- nonil-magnesio (VI), solo se forma el difenil-4-(3-fenil-- sidnonil) carbinol:



C). 3-FENILSIDNONIL DE SODIO.

Este derivado se ha preparado por medio de 3-fenilsidnona con una amida de sodio en tetrahidro furano (70):



difenil-4-(3-fenilsidnonil)carbinol.

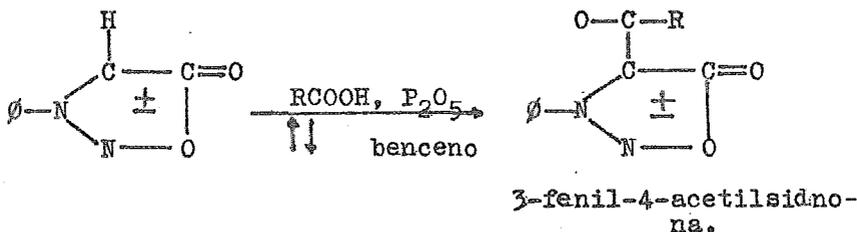
Se observa que las tres sidnonas metalizadas - descritas, dan el difenil-4-(3-arilsidnonas) carbinol cuando son tratadas con benzofenona. Esto hace concluir que el grupo carbonilo unido a un anillo aromático reacciona con - agentes nucleofílicos.

4.2.5.- REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILICA.

La reacción de las sidnonas con agentes electrofílicos, es una de las más conocidas y estudiadas. A continuación se presentan varias reacciones recientes, las cuales, con mejores condiciones de reacción ofrecen rendimientos muy satisfactorios.

A). ACILACION.

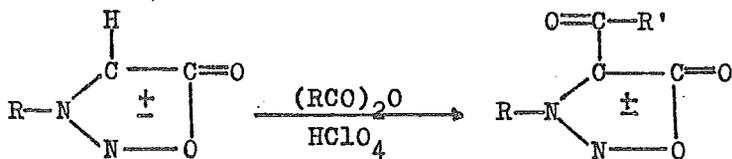
- a) Con ácidos carboxílicos y pentóxido de fósforo.
(72).



- 1: R=CH₃-
- 2: R=CH₃CH₂-
- 3: R=CH₃(CH₂)₂-
- 4: R=(CH₃)₂CH-

Cuando se usa ácido pivalico y decanoico, los rendimientos son casi cuantitativos; pero ni el ácido benzoico ni sustituciones en orto y para del ácido benzoico fueron efectivos. Las acilsidnonas obtenidas mostraron una resistencia no común a la hidrólisis ácida.

b) Con anhídridos ácidos y ácido perclórico (73).



1: R=C₆H₅-

R'=CH₃-

2: R=C₆H₅-

R'=C₂H₅-

3: R=C₆H₁₁-

R'=CH₃-

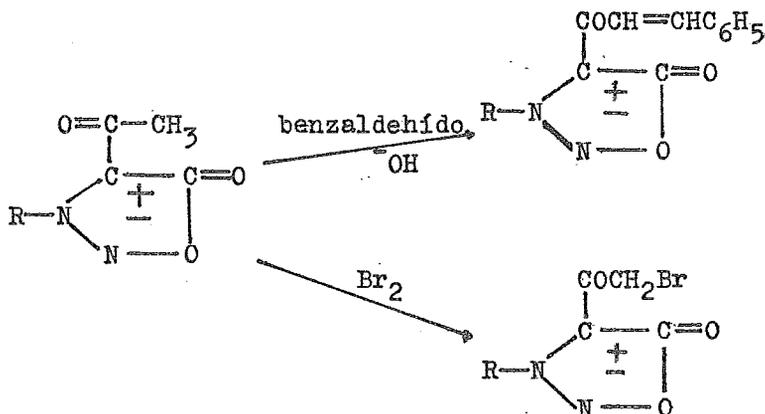
4: R=C₆H₅CH₂-

R'=CH₃-

La acilación fué inefectiva con anhídridos ácidos que tienen grupos jaladores de electrones, tal como los anhídridos monocloroacético, tricloroacético, trifluoroacético ó benzóico.

Las 4-acetilsidnonas son muy reactivas. Algunas de las reacciones estudiadas (74) son:

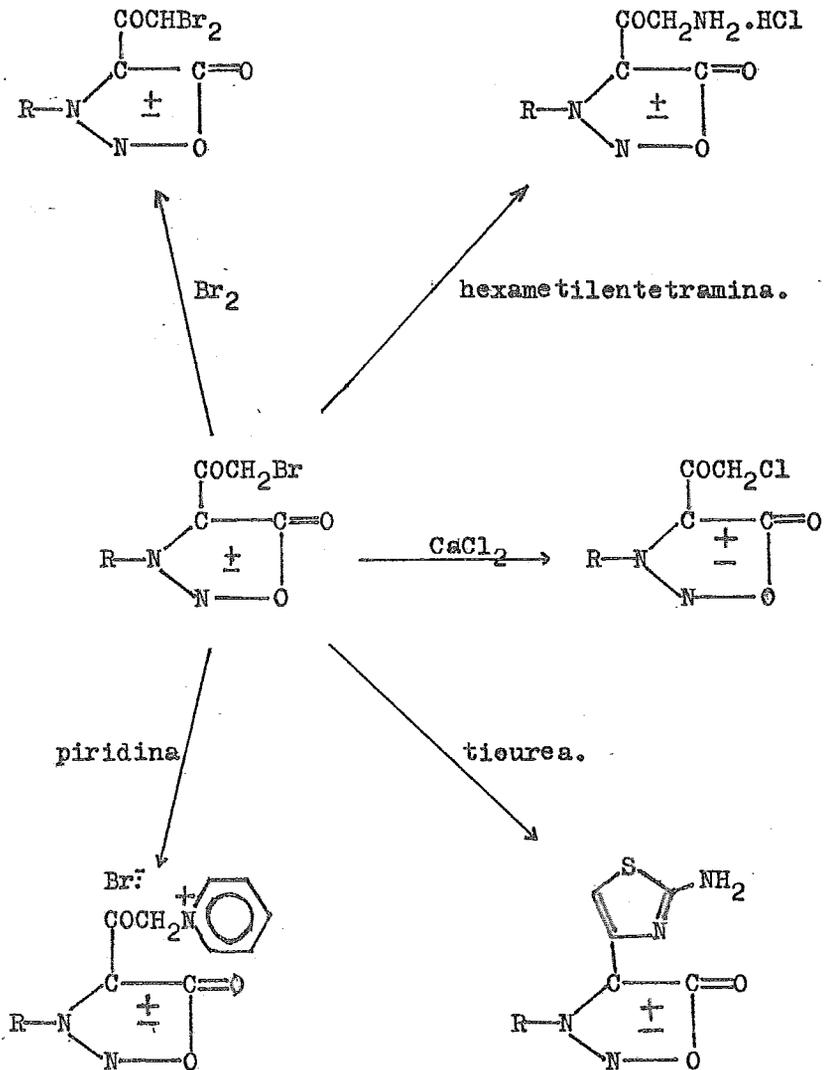
c)



1: R=C₆H₅-

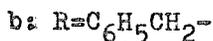
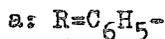
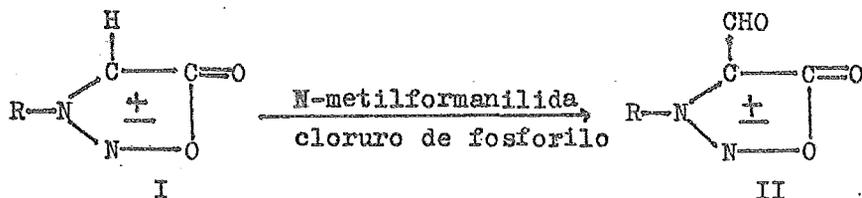
2: R=C₆H₅CH₂-

d)



B). FORMILACION.

La formilación directa de las sidnonas se efectúa por el procedimiento de Vilsmeier (75):

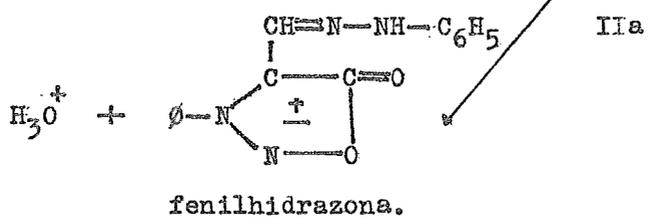
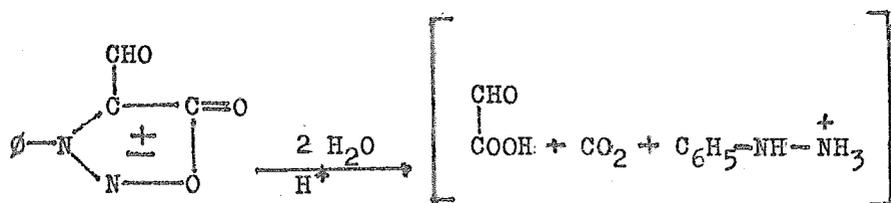


Las condiciones de esta reacción son similares a las usadas en la formilación del tiofeno.

La oxidación de IIa con permanganato de potasio en acetona produce una pequeña cantidad de 3-fenil-4-ácido-sidnonil-carboxílico:

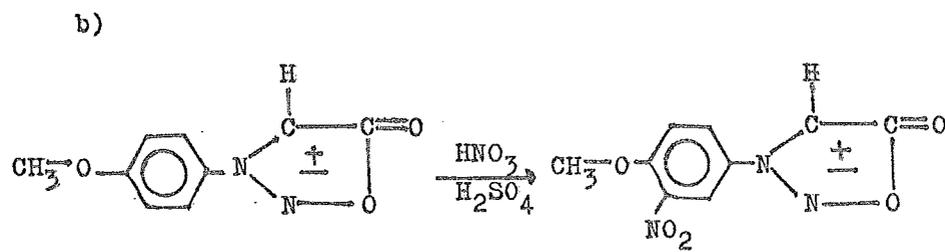
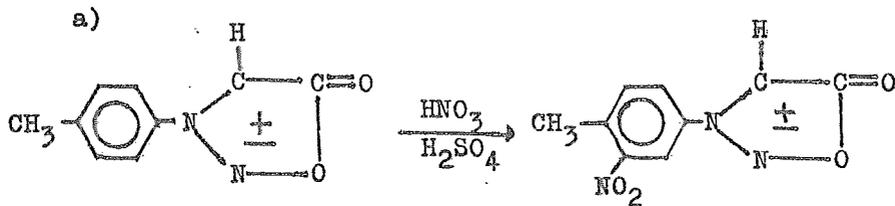


El filtrado ácido de IIa en reposo, forma cristales rojos de la fenilhidrazona de IIa; los cuales, se forman por reacción de moléculas de IIa no hidrolizadas con la fenilhidrazina generada de IIa in situ por hidrólisis ácida:

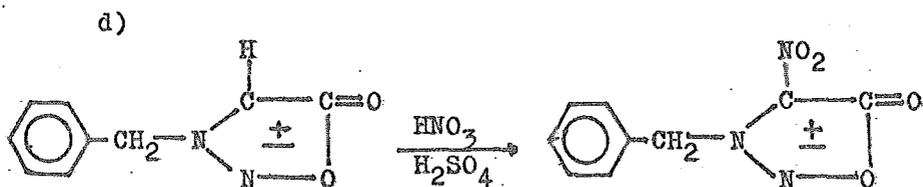
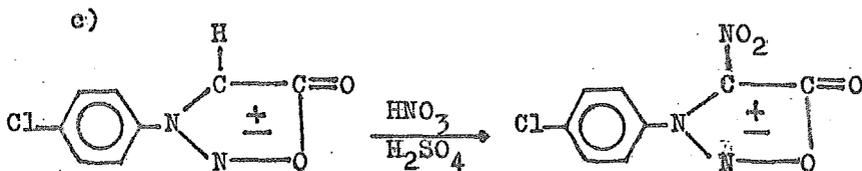


C). NITRACION.

Anteriormente se habló de la nitración de la 3-fenilsidnona en la posición-4; además de la nitración del grupo fenilo unido al anillo de la sidnona. Se han reportado otros ejemplos de nitración sobre el grupo fenilo de las 3-arilsidnonas (76):

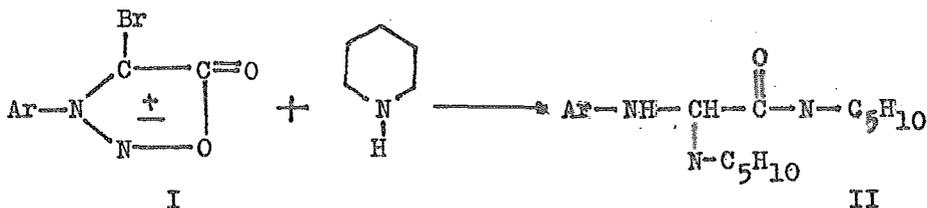


En las 3-(4-clorofenil)- y 3-bencilimidonas la nitración se efectúa en el anillo de la sidnona:



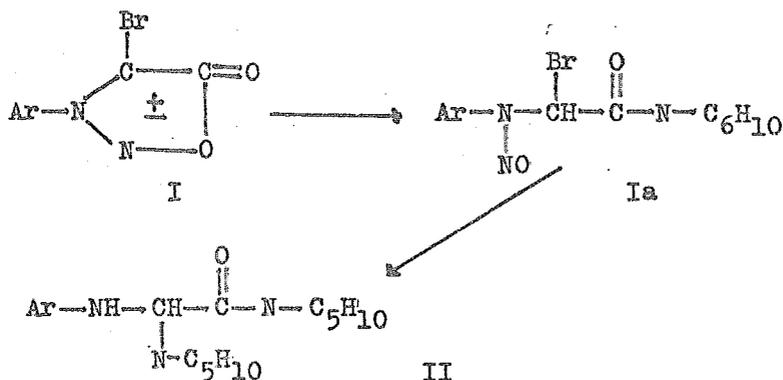
D). HALOGENACION.

La obtención de 4-halogenosidnonas se ha descrito. Se encontró que estas sidnonas halogenadas muestran diferente comportamiento cuando se hacen reaccionar con aminas primarias y secundarias (77,78,79). La reacción de las 3-- aril-4-bromosidnonas con piperidina caliente da las glicil-amidas correspondientes:

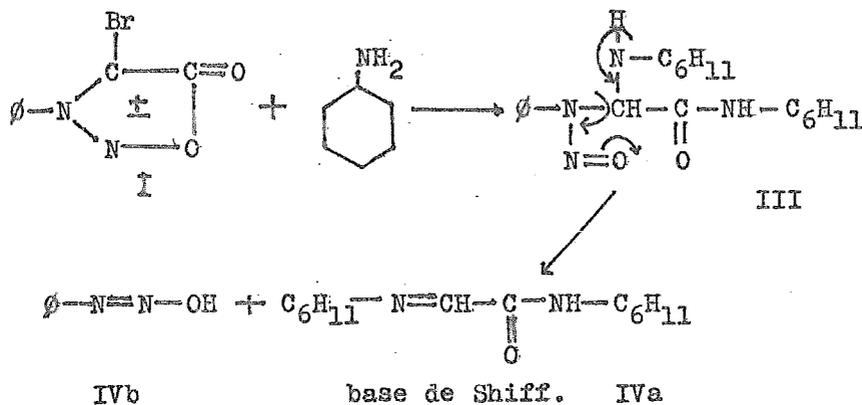


Como el átomo de halógeno en la posición-4 del anillo de las sidnonas no es reactivo al ataque nucleofílico, es factible que la reacción se efectúe por medio de una amida intermedia (Ia), en donde hay un reemplazamiento subsecuente del

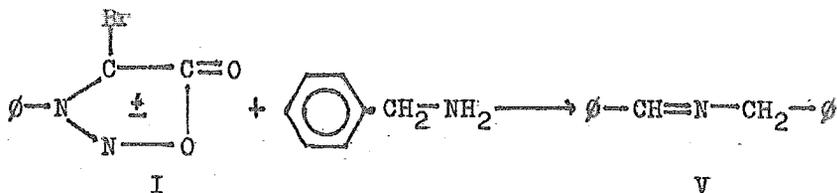
halógeno alifático por piperidina, realizándose simultáneamente la denitrosación para dar lugar a la amida final (II):



Se obtiene un producto diferente cuando la 4-bromo-3-fenilsidnona se trata con ciclohexilamina:

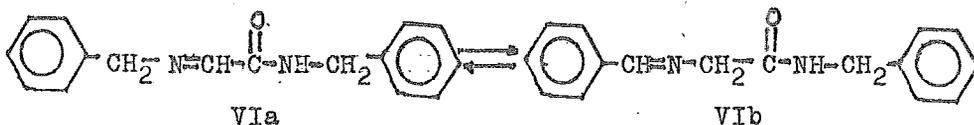
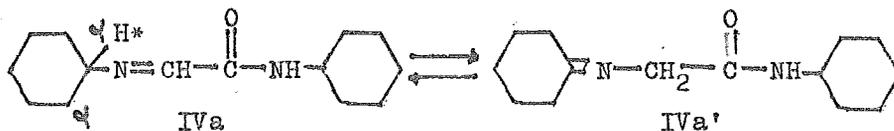


Cuando la 4-bromo-3-fenilsidnona reacciona con bencilamina, no resulta la base de Schiff correspondiente: - sino la bencilidenbencilamina:



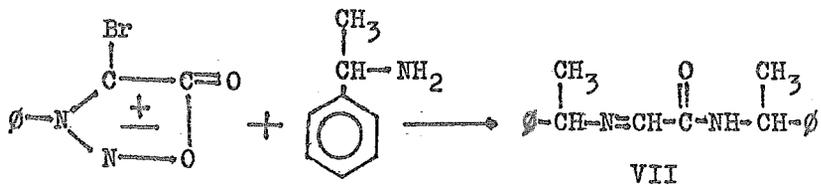
Ambos grupos fenilo de V son derivados de la amina, ya que, la 3-p-clorofenilsidnona da el mismo producto con la bencilamina.

Los diferentes resultados de la aminólisis con -ciclohexilamina y bencilamina, son explicados por la movillización tautomérica de las respectivas metilenzometinas, que se forman en la reacción:



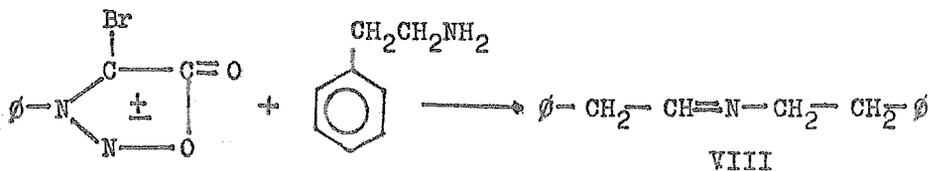
El producto principal del tratamiento con ciclohexilamina (IVa), es más estable que su tautómero (IVa') por la conjugación del enlace azometino (-N=C<) con el carbonilo y también porque los grupos metilenos-α impiden la ionización de H* y por lo tanto la formación del tautómero IVa. En el segundo caso, la conjugación del enlace azometino con el anillo de benceno, favorece la formación de VIb; subsecuentemente la mitad de la amina en la base de Schiff (VIb) es reemplazada por la bencilamina para dar el producto V.

En el caso de aminólisis con α-metilbencilamina, la base de Schiff fué el producto principal:

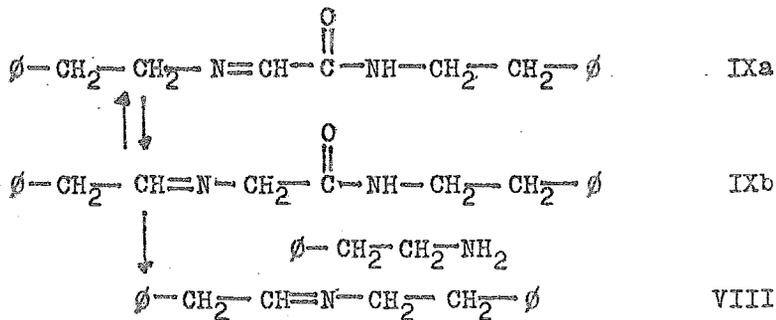


De igual manera el grupo metilo- α impidió la formación de su tautómero.

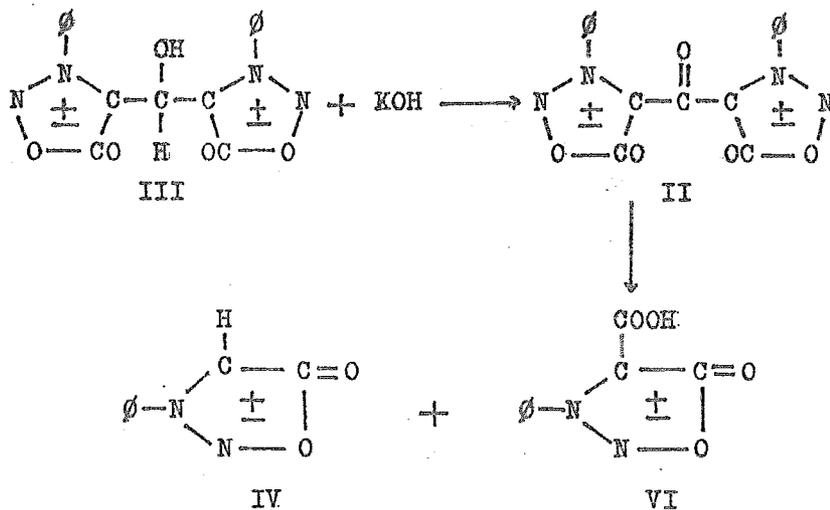
La reacción con fenetilamina fué semejante a la de la bencilamina:



lo que es comprensible por la movilización tautomérica:



en donde es posible el tautómero IXb por la hiperconjugación del grupo β -metileno.



Esta reacción se determinó mediante la absorción máxima de 380 m μ , que es característica de la cetona II. La cetona desapareció gradualmente y se formaron los productos IV y VI.

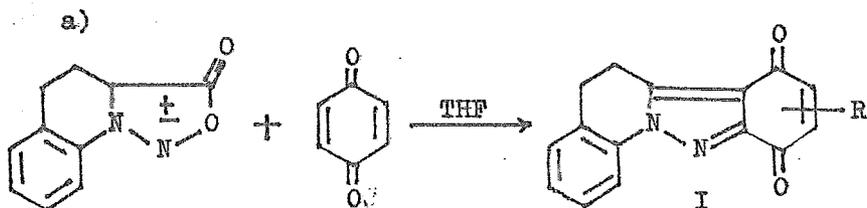
4.2.7.- COMPLEJOS METALICOS DE SIDNONAS.

Las sidnonas poseen gran habilidad para formar complejos (16). La 3-fenilsidnona formó un complejo con I_2 en acetonitrilo, pero no pudo ser separado. Gentile y Mao (81), prepararon complejos con 18 sidnonas y haluros metálicos por interacción sólido-sólido, ya que, no se puedan preparar en solución porque se disocian instantáneamente en disolventes polares y no polares. Estos complejos se formaron con catalizadores Friedel-Crafts, tales como $TiCl_4$, $SbCl_5$, $SnCl_4$, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ y $TeCl_4$. Sin embargo, los resultados fueron negativos con los cloruros de cobre, cobalto y níquel. En todos los casos el enlace ocurrió a través del átomo de oxígeno exocíclico; y el radio molar de la sidnona al cloruro metálico fué 1:1. Por lo general no se observó cambio de color en los complejos. Algunos de ellos fueron higroscópicos, por lo que se disociaron cuando se dejaron en reposo. Todos los complejos resultantes fueron de transferencia de carga.

Más tarde (82), se logró preparar complejos de transferencia de carga de 3-metilsidnona-TCNE (tetracianoetileno); 3-fenilsidnona-TCNE y de 3,4-difenilsidnona-TCNE. Todos estos complejos no pudieron ser separados en forma cristalina, debido a que se disocian cuando el disolvente se evapora.

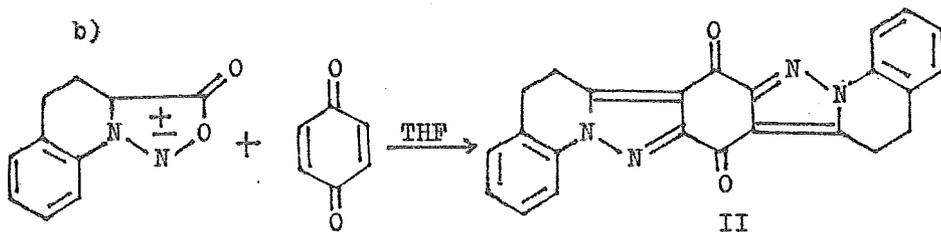
4.2.8.- INTERACCION DE SIDNONAS Y 1,4-QUINONAS.

Las sidnonas reaccionan con las 1,4-quinonas, mediante una adición en las posiciones-2,3 libres de las 1,4-quinonas. Esta adición va acompañada de un desprendimiento de CO₂. Se han estudiado algunas reacciones en solución de THF para dar los derivados de 2H-indazol-4,7-quinonas (83). La reacción es general para una ó dos moléculas de sidnona con una ó dos moléculas de 1,4-quinonas. Las reacciones son:

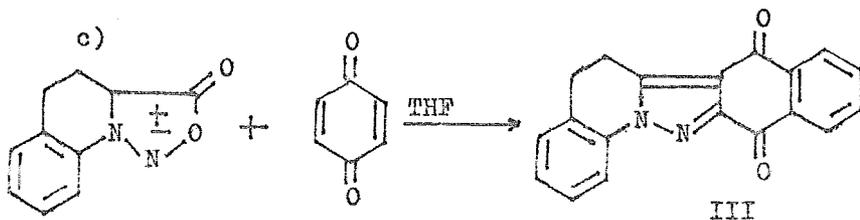


R=H. 5,6,7,10-TH-7,10-dioxoquino (1,2-b) indazol.

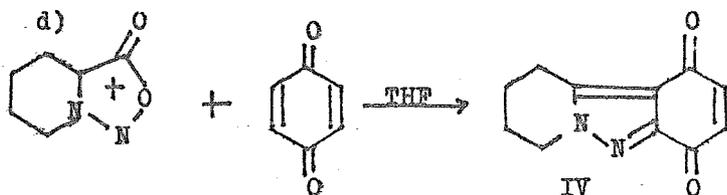
R=CH₃. 5,6,7,10-TH-8 (ó 9)metil-7,10-dioxoquino (1,2-b) indazol.



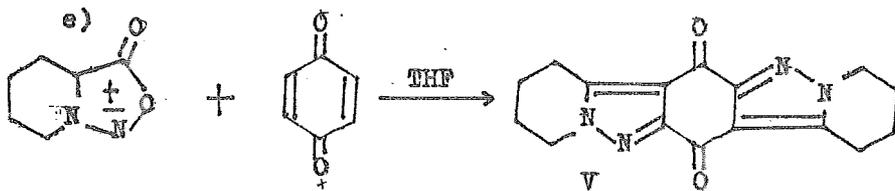
6,7,15,16-TH-7,6-dioxo-5H,14H-diquino(1,2-c:1',2'-c)benzo (1,2-c:4,5-c) dipirazol.



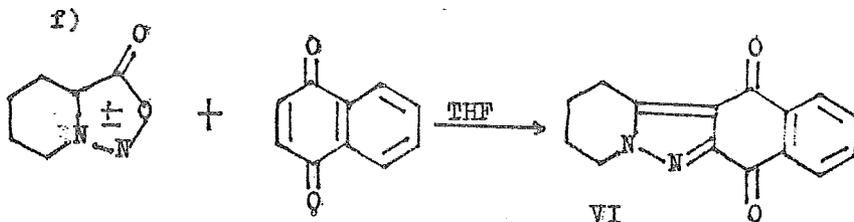
5,6,7,12-TH-7,12-dioxoquino (1,2-b) benzoindazol.



1,4,7,8,9,10-hexahidro-
dioxopirido (1,2-b)indazol.



1,2,4,5,8,9,11,12-octahidro-
5,12-dioxo-3H,10H-dipirido
(1,2-c:1,2-c)benzo (1,2-c:4,
5-e) dipirazol.



1,2,3,4,7,12-hexahidro-7,12-
dioxo-pirido (1,2-b)benzo (f)
indazol.

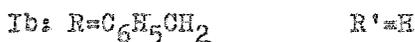
Los compuestos II, III, V y VI son más coloridos que I y IV. Esto se debe a que los compuestos coloridos poseen grupos fenilo, los cuales tienen hidrógenos que absorben fuertemente a 13.22 m μ . y 13.32 m μ . Todos estos compuestos multianillos son inestables a los ácidos y álcalis.

4.2.2.- REACCION CON PENTASULFURO DE FOSFORO.

Se ha mencionado que la 3-fenilsidnona se condensa mutuamente en presencia de pentasulfuro de fósforo, dando la 1,4-dihidro-1,4-difenil-1,2,4,5-tetrazina (19):



Se estudió también las reacciones de la 3,4-difenilsidnona (Ia); 3-bencilsidnona (Ib) y la 3-isopropil-4-fenilsidnona (Ic) con pentasulfuro de fósforo (84):

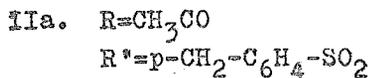
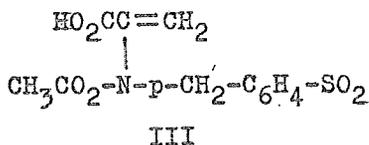
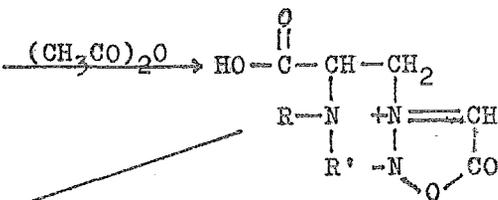
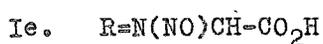
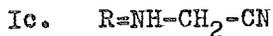
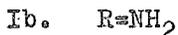
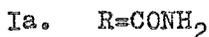
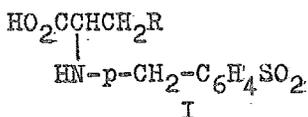


Las reacciones de Ia y Ib se efectuaron en una mezcla de cloruro de metileno y CO₂ a temperatura ambiente, dando la N-fenil-N-tiobenzoilhidrazina (IIa) y la N-bencil-N-tioformilhidrazina (IIb) respectivamente. No hubo reacción de Ic con las condiciones de reacción anteriores, por lo que se realizó en benceno bajo reflujo para dar la N-isopropil-N-tiobenzoilhidrazina (IIc). Estas reacciones probablemente proceden a través de una adición 1,3-dipolar del doble enlace de P=S al anillo de la sidnona, con eliminación de CO₂.

4.2.10.- FRAGMENTACION DE UNA SIDNONA. VIA ELIMINACION.

Se encontró un nuevo tipo de fragmentación de sidnonas, cuando se trató de preparar la sidnona alanina -- (85). Esta fragmentación fué inesperada, ya que, se efectúa bajo condiciones similares a su síntesis.

Al tratar de preparar la sidnona alanina (IIb), se efectúa una secuencia de reacciones, partiendo de N²-tosilasparagina (Ia) hasta la correspondiente N-nitroglicina (Ie), la cual, con anhídrido acético da una substancia (IIa) que al ser tratada con anhídrido acético se fragmenta al -- compuesto III:



Esta fragmentación probablemente es una reacción general para sidnonas preparadas por este método.

4.3 - SINTESIS .

Se han sintetizado recientemente varias aril, alquil, aminoalquil y aminosulfonil-aril-sidonas. Algunas de ellas se han seleccionado por su actividad farmacológica. El método utilizado es la técnica clásica, descrita anteriormente, salvo algunas condiciones de reacción específicas para cada tipo de sidonas.

4.3.1.- CINETICA DE LA FORMACION DE SIDONAS.

Se propuso un mecanismo de la formación de las sidonas (ya descrito); pero no se había hecho algún estudio cinético, sino hasta 1974, en que se publicó el estudio de Ogato y colaboradores (86) sobre la cinética de la formación de las N-arilsidonas de las N-nitroso-N-arilglicinas. El estudio se efectuó por medio de espectrometría UV. Los resultados obtenidos fueron:

a) El etil-N-nitroso-N-fenilglicinato no reacciona con anhídridos ácidos y por lo tanto no se puede formar la sidona correspondiente.

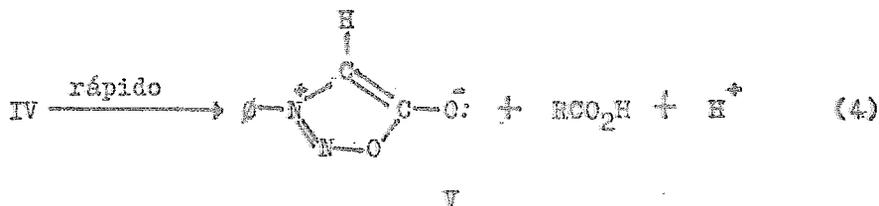
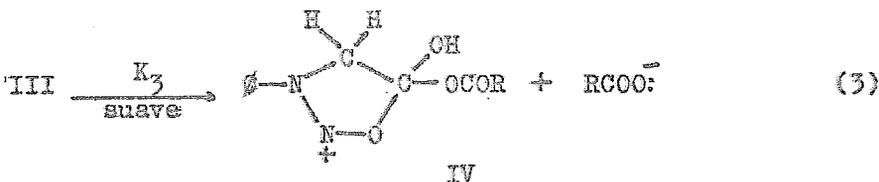
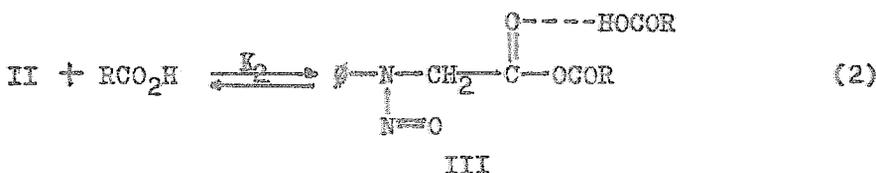
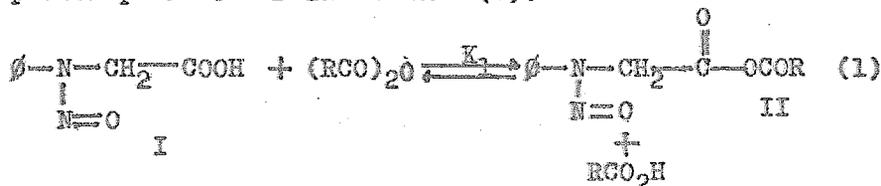
b) La reacción con anhídrido dicloroacético en una cantidad en exceso de anhídrido acético es muy suave.

c) La adición de ácido acético ó piridina influye ligeramente en el porcentaje de rendimiento.

d) Los grupos jaladores de electrones en el anhídrido acético, excepto los grupos Cl_2 y F_2 , aceleran la reacción.

e) Un grupo jalador de electrones sobre el grupo N-fenilo del sustrato, inhibe la reacción, mientras que, sobre el carbono- α la acelera.

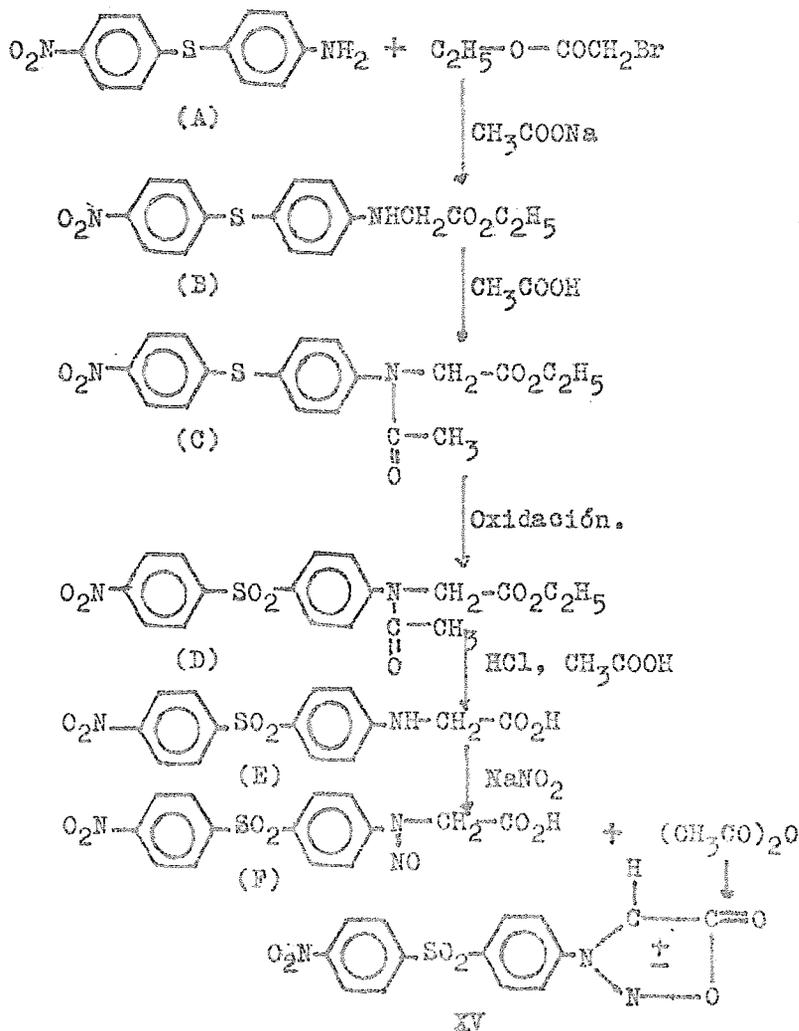
Estas observaciones sugieren un mecanismo, el cual, involucra un ataque determinante del oxígeno nitroso sobre el carbono carbonilo (activado por el enlace hidrógeno-ácido acético) del anhídrido mezclado (III), para dar un producto ciclizado, que rápidamente elimina ácido acético y un protón para formar la sidnona (V):



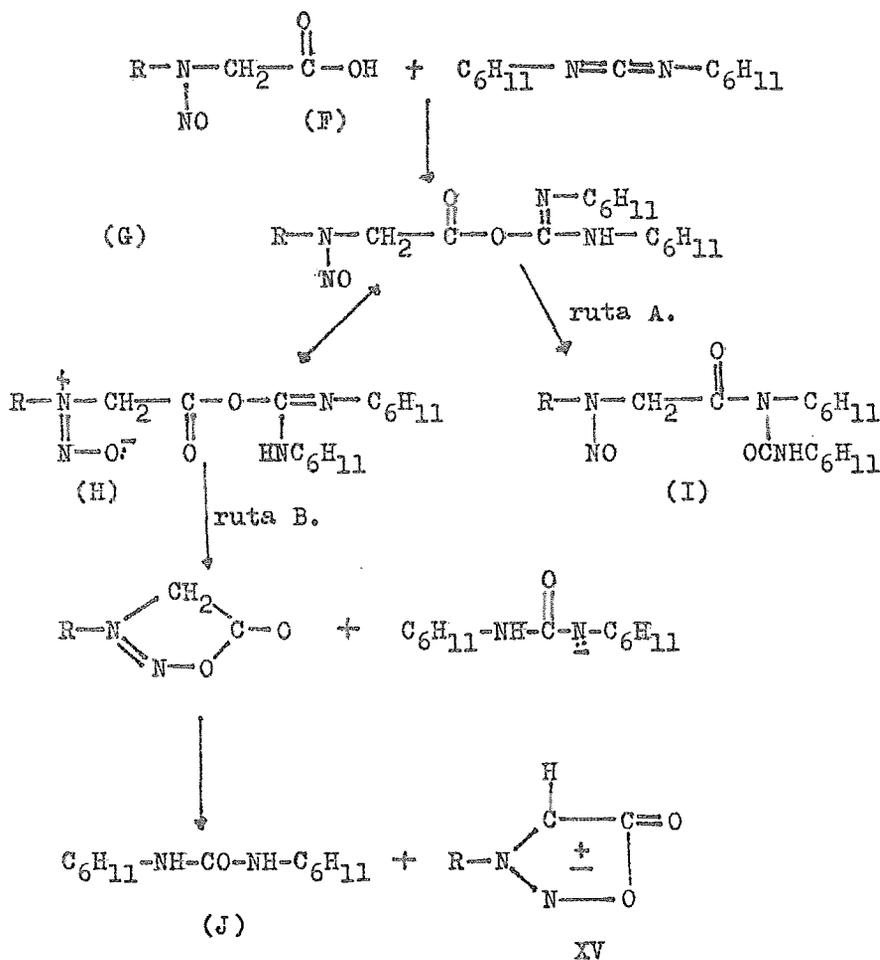
Un ácido fuerte acelera la descomposición de las sidnonas y es por eso que disminuye la constante de porcentaje; mientras que, la piridina suprime la descomposición del producto y por lo tanto aumenta el rendimiento. La inhibición de la reacción con anhídrido dicloroacético, en exceso de anhídrido acético se distribuye a un equilibrio muy bajo de la concentración de $C_6H_5-N(NO)CH_2COOCOCHCl_2$, a causa de un desplazamiento de equilibrio a $C_6H_5-N(NO)CH_2COOCDCH_3$, el cual, es ciclizado mucho más ligaramente que el primero. Un grupo jalador de electrones en el anhídrido acético acelera la ciclización ya que, aumenta la electrofilidad del carbono carbonilo del sustrato. Por el contrario, un grupo jalador de electrones en el anillo fenilo inhibe la reacción, además de que baja la nucleofilidad del oxígeno nitroso, el cual ataca al carbono carbonilo; aunque el grupo puede aumentar débilmente la electrofilidad del carbono carbonilo. Un grupo jalador de electrones sobre el carbono α acelera la ciclización porque hay un aumento de electrofilidad del carbono carbonilo. Es interesante notar que el efecto del impedimento estérico es mucho más pequeño en $\alpha-CH_3$ que en $\alpha-C_6H_5$. La falta de reacción con etil-N-nitroso-N-fenilglicinato apoya al mecanismo mencionado, además el grupo acilo, jalador de electrones, en el anhídrido II es favorable para un ataque nucleofílico de NO, comparado con el grupo etoxi en el éster.

4.3.3.- 3-([p-(4-AMINOFENIL)SULFONIL] FENIL)SIDNONA.

Se ha descrito detalladamente la síntesis de la 3-([p-(4-aminofenil)sulfonil]fenil)sidnona (XVI), debido a que muestra gran actividad farmacológica (88). El precursor de dicha sidnona fué la 3-([p-(4-nitrofenil)sulfonil]fenil)sidnona (XV), la cual se preparó a partir del 4-amino-4'-nitrodifenil sulfuro (A):

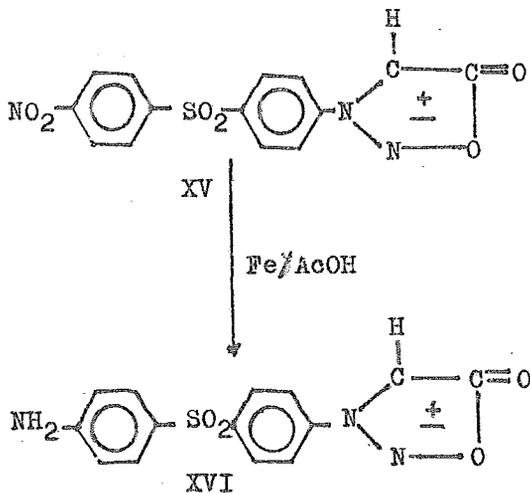


La deshidratación de la N-nitrosoglicina (F) se efectuó también con ciclohexilcarbodiimida, con el propósito de mejorar el rendimiento. Los resultados fueron un 33% de rendimiento de la sidnona y un 57% de N,N'-diciclohexilurea. Además se encontró acilurea (I) en las aguas madres de los productos resultantes. Este comportamiento anormal en la síntesis de esta sidnona, usando diciclohexilcarbodiimida se explica por medio de las siguientes reacciones:



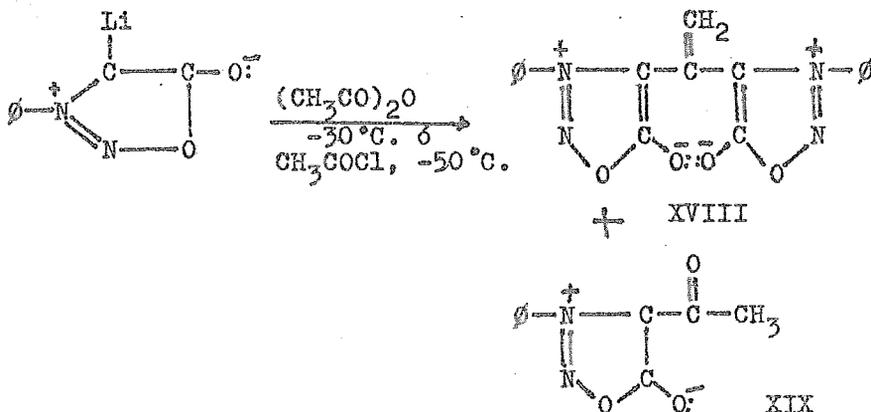
El iminoanhídrido (G) se rearregla inmediatamente (ruta A) para dar la urea acetilada (I). La forma polarizada H sufre ciclización resultando la formación de la sidnona XV y la dicitclohexilurea (J). De acuerdo a lo anterior, la reacción procede por ambas rutas (A y B) para dar la sidnona XV, la dicitclohexilurea (J) y la dicitclohexilurea acetilada (I). - Para obtener un rendimiento cuantitativo de la sidnona (91%), la N-nitrosoglicina (F) se deshidrató con anhídrido trifluoroacético. La nitrosidnona (XV) da todas las reacciones comunes de las sidnonas.

Para la preparación de XVI se realizó la reducción de la nitrosidnona (XV) (89). Se ha reportado que el anillo de sidnona es inestable a la reducción, ya que, reductores aparentemente suaves como Zn/AcOH ó H₂/cat, son lo suficientemente fuertes para abrir el anillo de sidnona. -- Por esta razón, antes de ejecutar la reducción de XV, se -- efectuó con la p-nitrofenilsidnona, la cual sirvió de modelo. Se encontró que la reducción se puede realizar con Fe en polvo en ácido acético al 2%; obteniéndose la 3-([p-(4-aminofenil)sulfonyl] fenil)sidnona (XVI) en un rendimiento muy satisfactorio:

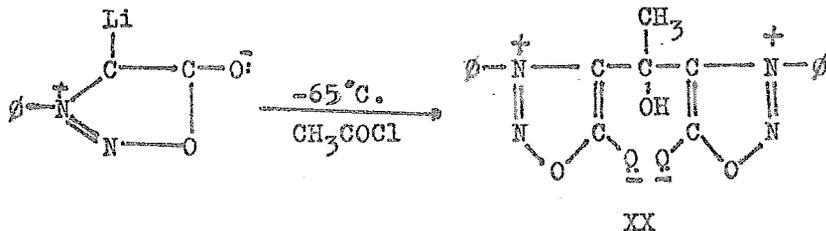


4.3.4.- 4,4-BIS-(3-FENILSIDNONIL)ETILENO.

Al tratar la 3-fenil-4-litiosidnona (XVII) con anhídrido acético, se esperó que el producto obtenido fuera el correspondiente carbinol; pero por análisis se encontró que se trataba de una nueva bis-sidnona, la cual es el 4,4-bis-(3-fenilsidnonil)etileno (XVIII), además de la metil-4-(3-fenilsidnonil)cetona (XIX) (90). Las reacciones correspondientes son:



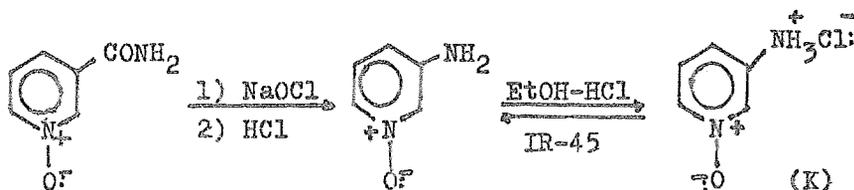
El carbinol se logró preparar en bajo rendimiento con cloruro de acetilo a -65°C .



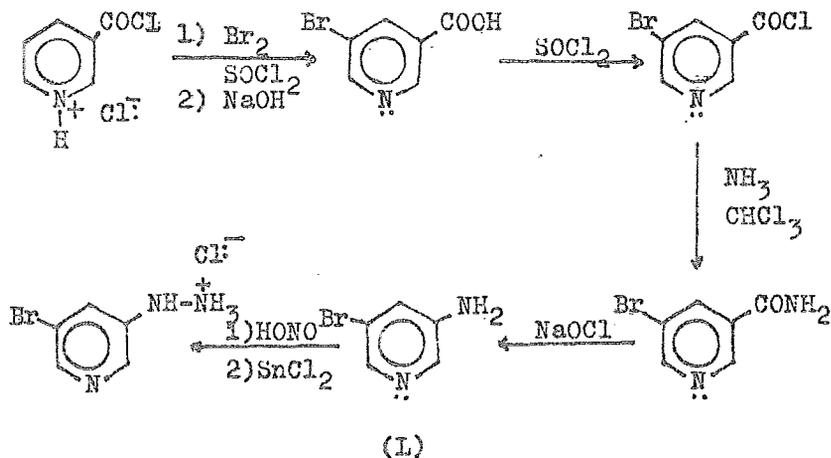
La deshidratación del carbinol con H_2SO_4 concentrado dió la nueva bis-sidnona XVIII.

4.3.5.- DERIVADOS DE N-(3-PIRIDIL)SIDNOMA.

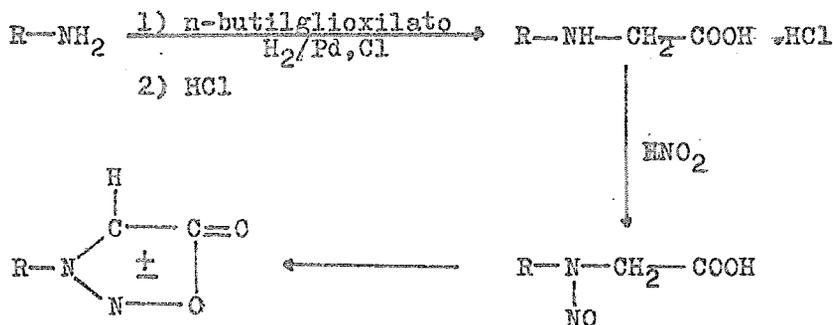
Se han preparado varios derivados de la N-(3-piridil)sidnoma, tal como la N-(3-piridil-1-oxido)sidnoma XXI y la N-(5-bromo-3-piridil)sidnoma (XXII) (91). Estos compuestos fueron preparados por medio de las correspondientes aminopiridinas y N-piridilglicinas, a través del procedimiento general ya conocido. El 3-amino-pirido-1-oxido (K), precursor de XXI fué preparado de la forma siguiente:



El precursor de XXII fué la 3-amino-5-bromopiridina (L), el cual se prepara como se indica:



Los precursores (K) y (L) fueron tratados por aminación reductora con n-butilglioxilato y H₂/Pd,Cl al 5% para formar las correspondientes glicinas y después las sidonas - XXI y XXII:



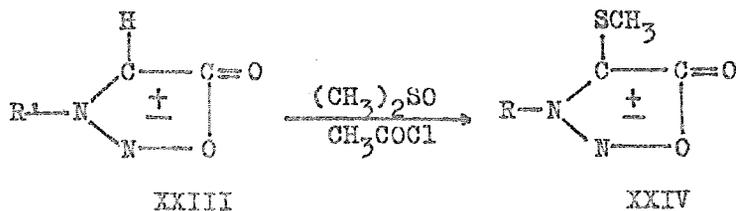
XXI. R=K=3-piridil-1-oxido.

XXII. R=L=5-bromo-3-piridil.

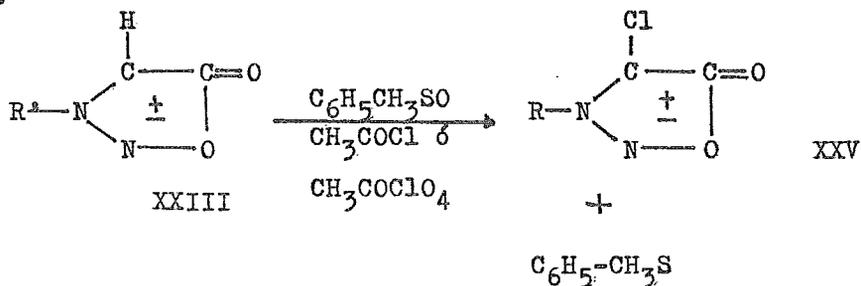
Estos derivados de la N-(3-piridil)sidona no mostraron propiedades fotocromicas.

4.3.6.- 4-TIOSIDONAS-3-SUSTITUIDAS.

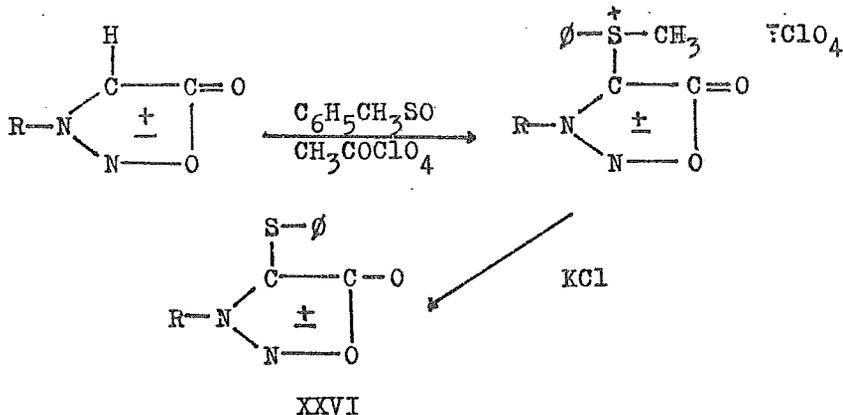
Derivados de 4-tiosidonas fueron preparados de sidonas-3-sustituídas (XXIII), las cuales son poco inestables a reactivos ácidos (92). Por esta razón se trataron -- con sulfóxido de dimetilo y cloruro de acetilo a baja temperatura para dar las correspondientes 4-metil-tiosidonas (XXIV):



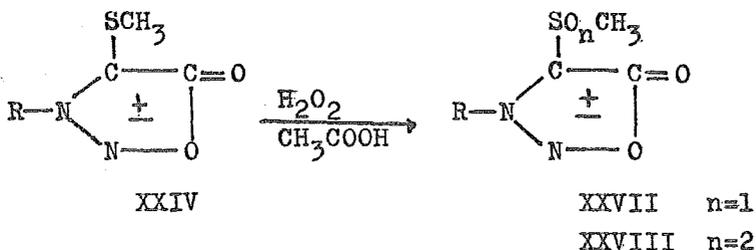
Si se usa clorometil-metil-éter en lugar de cloruro de acetilo ocurre una completa descomposición. Si XXIII se trata con sulfóxido de metilo y fenilo; y cloruro de acetilo, no resulta la 4-fenil-tiosidnona esperada sino la 4-cloro--sidnona correspondiente (XXV) y el sulfuro de metilo y fenilo:



Esta formación se debe probablemente a que el cloro es generado por la oxidación del HCl con el sulfóxido de metilo y fenilo, y que el HCl es generado del cloruro de acetilo y la humedad de la mezcla de reacción. A fin de evitar la cloración, la 3-dimetilamina sidnona (XXIII:R=(CH₃)₂N) fué tratada con metilfenilsulfóxido y perclorato de acetilo para dar el metil-fenil-sulfonio-perclorato, el cual, al ser tratado con KCl da la 4-fenil-tiosidnona correspondiente (XXVI):



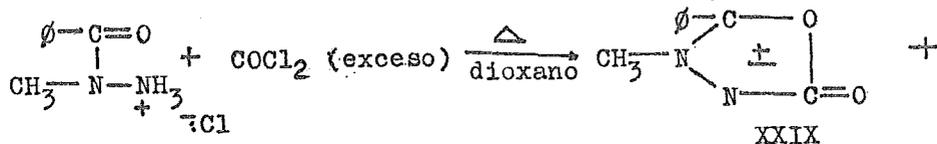
Las 4-tiosidnonas (XXIV), fueron oxidadas a las correspondientes 4-metilsulfinilsidnonas (XXVII) ó 4-metilsulfonilsidnonas (XXVIII), con peróxido de hidrógeno en ácido acético:



La sidnona XXVI fué resistente a la oxidación, y algunas veces resultó la descomposición de la misma. Cuando XXVII y XXVIII se trataron con borohidruro de sodio a temperatura ambiente, se obtuvo la 3-arilsidnona. Se observó que hubo descomposición del anillo con la 3-dimetilamino-4-metilsulfinilsidnona, mientras que las 3-bencil-4-metilsulfonil- y 4-metil-tio-3-fenilsidnonas fueron inertes bajo las mismas condiciones.

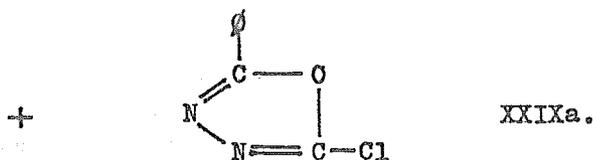
4.3.7.- ISOSIDNONAS.

En 1965, se logró preparar una sidnona isomérica (XXIX) (93), y un sistema isomérico no mesoiónico (XXX). La isosidnona se obtuvo juntamente con el 2-cloro-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (XXIX) en un rendimiento del 50% cada uno:



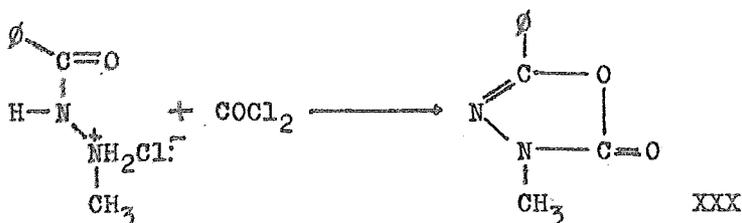
Cloruro de 1-benzoil-1-metil-hidrazina.

4-metil-5-fenil-iso-sidnona.



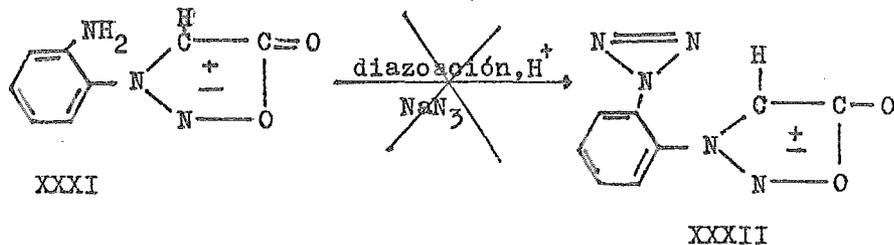
2-cloro-5-fenil-1,3,4-oxadiazol.

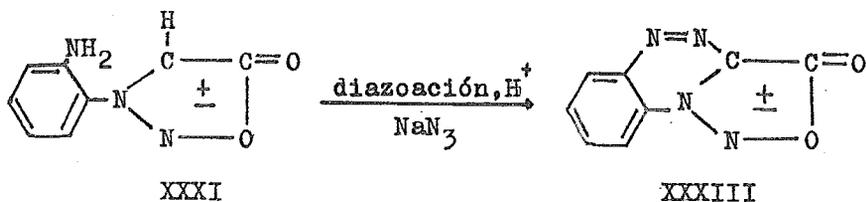
El sistema isomérico no mesoiónico (XXX) isómero de XXIX, fué preparado del cloruro de 1-benzoil-2-metilhidrazina y fosgeno:



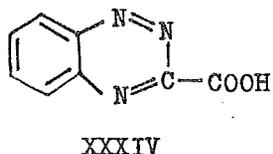
4.3.8.- SIDNONAS FUSIONADAS.

Recientemente se intentó preparar sidnonas unidas a un segundo anillo aromático ó heteroaromático (94). Se usaron compuestos nitreno como los precursores. Al intentar preparar la 3-(2-azidafenil)sidnona (XXXII) a partir de la 3-(2-aminofenil)sidnona (XXXI), mediante la diazoación con tratamiento de azida de sodio; se obtuvo la estructura mesoiónica [1,2,3]oxadiazol [4,3-c] [1,2,4]benzotriazina (XXXIII):

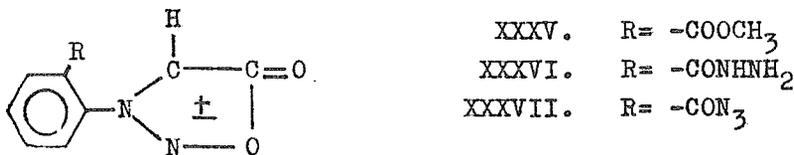




El compuesto XXXIII no muestra las reacciones características de las sidnonas, ya que al ser tratadas con NaOH-2M a temperatura ambiente; HCl-2M; termólisis con arena en medio ácido; cantidades equimoleculares de borohidruro de sodio en CH₃OH a temperatura ambiente, se obtuvo el 3-ácido carboxílico-1,2,4-benzotriazina (XXXIV):



En el caso del tratamiento con NaOH y HCl, no se obtuvo la regeneración de la N-nitrosoglicina; y la formación de la N-fenilhidrazina, CO₂ y formaldehído, respectivamente. Además que no forma heterociclos vía adiciones 1,3-dipolares. De todo ésto, se puede concluir que los derivados de sidnonas fusionadas no se comportan químicamente como las sidnonas comunes. En este mismo estudio se reporta la síntesis de las siguientes sidnonas:



Todas son preparadas por la técnica clásica.

4.4.- APLICACIONES.

4.4.1.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Por el solo hecho de que las sidnonas proceden de α -aminoácidos, se pensó muy anticipadamente que dichas sustancias podrían presentar gran actividad biológica. Esta sugerencia fué hecha por vez primera por Brookes y Walker (95), quienes prepararon varias 3-metil-4-alquilsidnonas -- como probables antagonistas aminoácidos. Para ésto, se probó dichas sustancias frente a varios microorganismos, tales como *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *B. coli*, *L. messenteroides* e infecciones filariales. Ninguna actividad se observó.

Estudios posteriores han revelado varias propiedades biológicas de las sidnonas, las cuales se presentan a continuación:

✓ A). ESTIMULANTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

a) Analgésico.- Varias 3-aminoalquilsidnonas -- (tabla 1) resultaron tener acción analgésica, especialmente II y X (87). Así como también las 3-sustituídas-4-aminosidnonas (96,97,98,99). La acción analgésica de sidnonas no -- aminadas resultó ser de 1/30 aproximadamente, comparadas a la de la morfina (100).

✓ b) Anticonvulsivo.- Algunas arilsidnonas mostraron una marcada acción anticonvulsiva, la cual aumentó -- al máximo en un período de 1-2 hrs.; persistió de 3-5 hrs. y fué indetectable después de 24 hrs. (100). La 3-(o-tolil) sidnona fué la más activa de los compuestos probados.

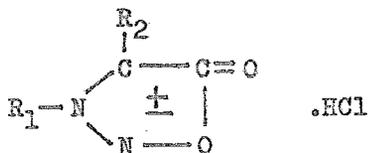
c) Convulsivo.- En contraste a la actividad anti-convulsiva encontrada para las 3-arilsidnonas; Kier y colaboradores (101) encontraron que una serie de 3-alquilsidnonas son potentes estimulantes del sistema nervioso central, causando convulsiones. La prueba se efectuó inyectando subcutáneamente una dosis de 117 mg/kg. de sidnona a ratones machos. Las convulsiones comenzaron en menos de un minuto. Inmediatamente después de la administración del compuesto, se produjo un tic-tac en la musculatura facial y miembros anteriores. Esto fué seguido por movimientos convulsivos. Casi todos los animales murieron en las convulsiones dominantes. El rango de mortalidad fué de 72 hrs.. Kier y Dhanwan (31,102) estudiaron los coeficientes de partición de varias alquil- y dialquil-sidnonas. Este parámetro físico se correlacionó con la dosis convulsiva. Ellos sugirieron que las sidnonas con una afinidad más grande para los lípidos, penetrarían la barrera lípida en el sistema nervioso central con mucha facilidad; ésto se demostró al observar que aquellas con coeficientes más altos, necesitaban de una dosis más baja (mmol/kg) para causar las convulsiones en el 50% de los animales tratados. Todas las 3-alquilsidnonas mostraron efecto similar, particularmente sobre la respiración, excepto la fenetilsidnona. En una publicación reciente (103), la 3-t-butilsidnona se sometió a un estudio farmacológico, se encontró que este compuesto causó convulsiones cuando se administró tanto subcutáneamente como oralmente a ratas. En pruebas de presión sanguínea resultó ser inefectivo. Las observaciones de este estudio sugirieron que este compuesto actúa principalmente en el tronco ramificado del sistema nervioso.

d) Depresor.- Algunas alquilsidnonas muestran una actividad depresiva en la presión sistolítica (104). Se

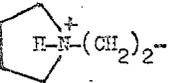
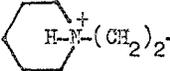
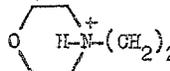
observó que los sustituyentes en el extremo de la cadena alquímica, influyen grandemente en esta actividad. La 3-tert-butilsidnona secundaria deprimió la presión sanguínea aproximadamente a la dosis administrada, mientras que, la 3-isopropil-4-carboxilato de sodio-sidnona tuvo poca ó ninguna actividad depresiva. La actividad de la 3-butil-4-etilsidnona no se pudo determinar, ya que, la dosis necesaria para producir depresión produjo actividad convulsiva. Otras sidnonas que actúan como depresores (87) son la I, IV; VIII y X.

e) Excitante.- Las aminosidnonas II, III, V, VI, VII, IX, XII, XIII, XIV (tabla 1); en solución acuosa fueron útiles como drogas para excitar el sistema nervioso central (87). También actuaron sobre el sistema circulatorio (105,106).

T A B L A 1.

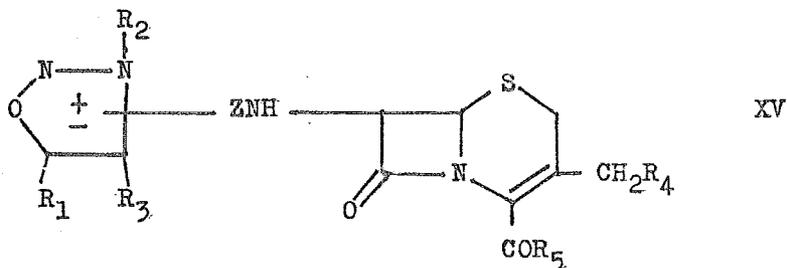


T A B L A I.

Comp.	R ₁	R ₂	LD ₅₀ (Aprox) Ratón. mmol/kg.	Act. analgésica. ratón.		Act. antiinflamatoria.		Act. hipoglucémica. rata.	
				mmol/kg. I.P	Aumento del tiempo de reacción	mmol/kg I.P	rata inhibición de edema	mmol/kg P.O	Disminución de azúcar!
I	$(C_2H_5)N(CH_2)_2$	H	2.93-3.3	0.23	71	0.23	inactivo	0.23	10
II	"	CH ₃	1.15-1.4	0.42	114	0.42	27	0.21	14
III	"	C ₆ H ₅	1.75-2.2	0.67	82	0.67	13	0.17	13
IV		H	2.46-2.9	0.46	48	0.46	21	0.23	15
V		CH ₃	2.05-0.5	0.86	50	0.86	14	0.21	34
VI		C ₆ H ₅	0.57-0.7	0.34	57	0.34	inactivo	0.17	inactivo
VII		H	1.54-1.8	0.43	92	0.43	"	0.21	"
VIII		CH ₃	2.34-2.7	0.81	26	0.81	18	0.20	"
IX		C ₆ H ₅	0.84-1.1	0.16	52	0.16	inactivo	0.16	37
X		H	6.79	0.85	129	0.85	"	0.21	inactivo
XI		CH ₃	12.82	1.60	73	1.60	"	0.20	"
XII		C ₆ H ₅	1.19-1.3	0.32	24	0.32	27	0.16	"
XIII	$(CH_3)_2N(CH_2)_3$	H	7.23-10.6	0.96	28	0.96	19	0.24	"
XIV	"	CH ₃	7.67-10.3	0.90	67	0.90	inactivo	0.22	"
	MORFINA			0.013	67				
	PERILBUTAZONA					0.32	18		
	FOLILBUTAMIDA							0.18	48

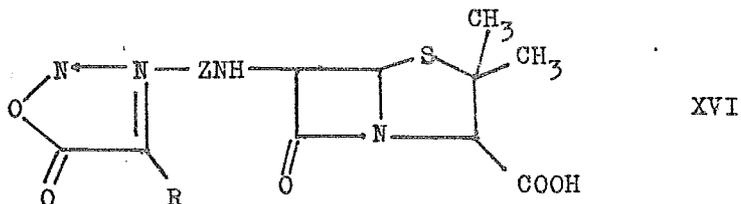
B). ANTIBIOTICO.

Los derivados de sidnona y sidnonimina (XV) de ácido-7-amino-cefalosporónico, dan alta actividad antibiótica (107).



- $R_1 = O \text{ ó } NH.$ $R_2 = \text{arilo ó areno.}$
 $R_3 = \text{arilo, alquilo, areno, halógeno ó hidrógeno.}$
 $R_4 = \text{acetoxi, azido, piperidina, amina sustituida ó grupos tío-sustituídos.}$
 $R_5 = \text{hidroxi, alcoxi, acetoxi, oxígeno, aminas sustituidas ó tío-sustituídas.}$
 $Z = CO \text{ ó carbonilo sustituido.}$

Se prepararon penicilinas sintéticas de la serie de las sidnonas (XVI) (108). Para ésto, se usó la sidnona-3-ácido acético, la dicitclohexilcarbodiimida en THF y el ácido 6-amino penicilínico.

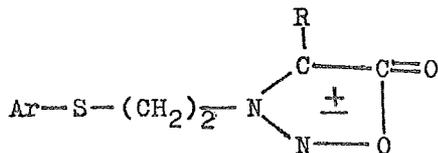


Estos antibióticos fueron efectivos contra el *Staphylococcus aureus*.

C). ANTIINFLAMATORIO.

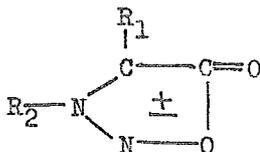
Las aminoalquilsidnonas II, III, IV, V, VIII, XII y XIII (tabla 1) mostraron propiedades antiinflamatorias -- cuando se les administró en diferentes dosis a ratas (87). Varias sidnonas con un heteroátomo a lo largo de la cadena 3-alquílica, resultaron tener gran actividad antiinflamatoria (tabla 2) (109). Se encontró que la 3-(o-difenil)sidnona (XVII), posee alta actividad antiinflamatoria, pero si el grupo o-difenil se sustituye por un grupo 2-ariltío- y 2-arilsulfoxietilo, se obtiene una serie de potentes sidnonas antiinflamatorias.

El ED₅₀ de 5 mg/kg. de XVIII (tabla 2) es igual al de la hidrocortisona. Comparando los sulfuros (XIX y XX), los sulfóxidos (XXI y XXII) y las sulfonas (XXIII y XXIV); se observó que disminuye su potencia antiinflamatoria conforme aumenta su estado de oxidación. La actividad también disminuye cuando el azufre es reemplazado por oxígeno (XXV), y es eliminada totalmente cuando es reemplazado por una ---sulfonamida (XXVI) ó grupos metileno (XXVII). La prolongación de la cadena etilénica (XXVIII) y el acortamiento de la misma (XXIX) también afecta adversamente a la actividad antiinflamatoria. De acuerdo a lo anterior se deduce que la estructura general:



exhibe una potente actividad antiinflamatoria.

T A B L A 2.



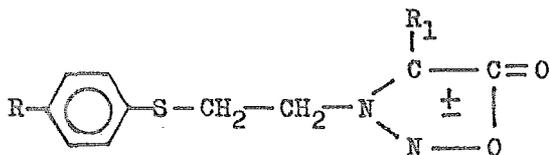
Comp.	R ₁	R ₂	P. fusión C.	Actividad a	ED ₅₀
XVII	H	o-φ-C ₆ H ₄ -	139-139.5	1 (+ +)	
XVIII	CH ₃	φ-S-(CH ₂) ₂ -	69-71	2.5 (+ +)	5
XIX	CH ₃	p-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄ S(CH ₂) ₂	60-61	2.5 (+ +)	1.7
XX	H	φ-S(CH ₂) ₂ -	40-42	2.5 (+ +)	2
XXI	CH ₃	p-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄ SO(CH ₂) ₂	101-103	2.5 (+ +)	3.5
XXII	H	φ-SO(CH ₂) ₂ -	118-119	5 (+++)	4.3
XXIII	CH ₃	p-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄ SO ₂ (CH ₂) ₂	135-137	32 (+ +)	
XXIV	H	φ-SO ₂ (CH ₂) ₂ -	141-142	10 (+ +)	
XXV	CH ₃	φ-O(CH ₂) ₂ -	78-80	15 (+)	
XXVI	CH ₃	p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ NH(CH ₂) ₂	158-160	30 (0)	
XXVII	CH ₃	φ-(CH ₂) ₃ -	61-65	25 (0)	
XXIX	CH ₃	p-ClC ₆ H ₄ SCH ₂ CH(CH ₃)-	84-85	30 (0)	

a. Dosis mínima (mg/kg) a la que fué probada el ensayo de artritis juvenil y disminución de la actividad. Inhibición de la inflamación artrítica; 70-100% (+++), 40-69%(+ +), - 25-39% (+).

b. mg/kg.

Un estudio posterior (110), comprobó la deducción anterior. Para ésto, se sintetizaron varios derivados de 3-(2-feniltio)etil-sidnonas; algunas de las cuales, mostraron una actividad antiinflamatoria más potente que la de la hidrocortisona y fenilbutazona en la artritis juvenil. En la tabla 3 se muestra la actividad de dichas sidnonas:

T A B L A 3.



Comp.	R ₁	R	P.fusión.	Actividad	ED ₅₀ ^b
XXX	O	H	81-82	25 (0)	
XXXI	propilo	H	50-52	10 (+ +)	10
XXXII	t-butilo	t-butilo	86-87	7.5 (+ +)	
XXXIII	H	H		2.5 (+ +)	2
XXXIV	Br	H	86-88	25 (+)	
XXXV	COOH	H	132-133	16 (0)	
XXXVI	CH ₂ CO ₂ Et	t-butilo	80-81	30 (+)	
XXXVII	CH ₂ CO ₂ H	t-butilo	136-137	30 (+)	
XXXVIII	H	Cl	66-68	5 (+ +)	2.5
XXXIX	H	2,4,6-CH ₃	136-137	4 (+ +)	5
XL	CH ₃	"	93-94	7.5 (+ + +)	2.1
HIDROCORTISONA					6.5
FENILBUTAZONA					5.0

De los datos anteriores se pueden deducir las siguientes observaciones:

- La potencia es máxima cuando R₁ es metilo ó hidrógeno (XVIII,XXXIII).

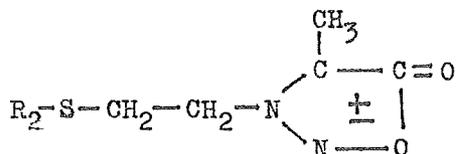
- Cuando aumenta el efecto estérico (XXXI,XXXII), disminuye gradualmente el nivel de actividad, así también, cuando se reemplaza con un sustituyente electronegativo (XXXIV) ó con la introducción de un anillo aromático XXX.

- Los sustituyentes de ácido carboxílico (XXXV y XXXVII) reducen grandemente la potencia.

- El metilo fué escogido como el sustituyente en

la posición-4, ya que, tales sidnonas son más estables que los análogos 4-H y muestran potencia similar (ver XVIII y XXXIII; XXXVIII y XLVIII y XLI).

T A B L A 4.



Comp.	R ₂	P.fusión.	Actividad. a.	ED ₅₀ ^b .
XLI	∅-CH ₂ -	82-84	25 (0)	
XLII	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	57-59	25 (0)	
XLIII	∅ ₃ C-	126-127	25 (0)	
XLIV	C ₆ H ₁₁ -	82-83	30 (++)	
XLV	1-adamantilo	92-93	7.5 (++)	9.4

Los efectos de variación de la tabla 4 son:

- La inserción de un metileno entre el azufre y el anillo aromático (XLI-XLIII) ó la sustitución de un anillo saturado por benceno (XLIV) reduce considerablemente la potencia.

- La alta actividad mostrada por el análogo adamantilo (XLV), indica que el grupo lipofílico en esta posición de la molécula tiene un efecto benéfico.

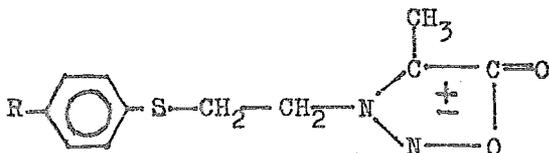
La tabla 5 muestra que:

- La potencia de las sidnonas XLVI-LI aumenta cuando aumenta la electronegatividad del sustituyente, aunque la diferencia no es grande, una excepción es el sustituyente 3-t-butilo (LII), pero probablemente la es su elevada lipofilicidad.

La sustitución de 2-naftilo (LIII) por fenilo ---

(XVIII), aumenta la potencia, mientras que las sustitución por 1-naftilo (LIV) causa una disminución del 50%.

T A B L A 5.



Comp.	R	P.fusión.	Actividad. a.	ED ₅₀ b.
XLVI	p-CH ₃ O	60-61	5 (+)	
XLVII	p-CH ₃	102-103	7.5 (+)	9.7
XLVIII	p-Cl	77-78	2.5 (+ +)	3.2
XLIX	p-F	92-93	3 (+ + +)	3.7
L	p-Br	78-80	8 (+ + +)	
LII	p-NO ₂	111-112	2.5 (+ +)	4.8
LII	p-t-Butilo		2.5 (+ + +)	1.7
LIII	3,4-benzo	81-82	2 (+ +)	1.9
LIV	2,3-benzo	85-87	16 (+ +)	12.8
LV	3,4-Cl ₂	84-85	8 (+)	7.9
LVI	2,5-Cl ₂	74-75	2 (+ + +)	2.4
LVII	2,6-Cl ₂	106-107	1 (+ +)	1.1
LVIII	o-CH ₃	91-92	4 (+ + +)	3.7
LIX	m-OCH ₃	55-56	30 (+ + +)	
LX	3-CH ₃ , 4-Br	76-77	7.5 (+)	
LXI	2,3,4,5,6-Cl ₅	109-110	0.5 (+ +)	

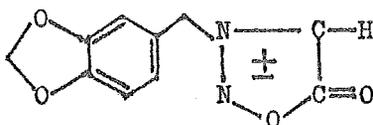
El efecto de la posición del sustituyente también fué examinado. Comparando XLVIII y IV se nota que la -

introducción de un cloro adicional en la posición-meta, tiene un efecto negativo en la potencia. En el caso del IV y -- LVI, ambos tienen un cloro en la posición-meta, LVI es más activo, por lo que, la sustitución orto es más benéfica que la posición-para. Esto se comprueba con LVII y LVIII.

De todos estos datos se concluye que R_1 , preferiblemente debe ser pequeño y no polar; y R_2 debe ser un anillo aromático no necesariamente fenilo. Se alcanza la potencia máxima por introducción de sustancias electronegativas a las posiciones-orto del anillo aromático. Las investigaciones para determinar la naturaleza de esta actividad --- antiartrítica y la posible utilidad de estos compuestos en el tratamiento de la artritis reumatoide se está realizando en la actualidad (111).

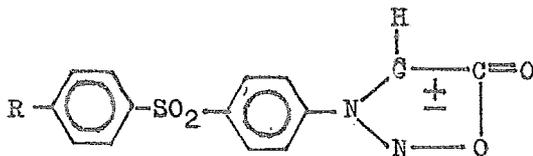
D). ANTIPARASITICO.

a) Antimalarial.- La 3-piperonilsidnona (LXII) resultó ser un nuevo tipo de agente antimalarial (112). Se encontró que a una dosis de 10 mg/kg., es activo contra el Plasmodium berghei en ratones, ya sea oral ó subcutánea--- mente. No se observó toxicidad alguna, cuando se administró a una dosis de 500 mg/kg. Este nuevo tipo de agentes anti-malariales no encuentra resistencia contra el desarrollo de los parásitos malariales; los cuales, son resistentes a los agentes antimalariales ya conocidos.



LXII

La 3- p- (4-aminofenil)sulfonil fenil sidnona (LXIII), fué también activa contra el Plasmodium berghei - cuando se inyectó a un ratón infectado, con dosis de 80, -- 160, 320 y 640 mg/kg. (89). El compuesto análogo nitro ---- (LXIV), fué curativo a una dosis de 640 mg/kg. Ambos com--- puestos no tienen efectos tóxicos a dosis mayores de 640 -- mg/kg.



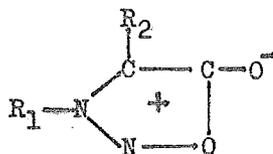
LXIII. R=NH₂

LXIV. R=NO₂

b) Ascaricida.- Desde 1960-61, se encontró que varias sidnonas (113,114) exhibieron actividad ascaricida, especialmente contra parásitos resistentes a los ascaricidas comunes de fósforo. Más tarde se encontró que los nitro-derivados de arilsidnonas, poseen también propiedades similares (115).

Las sidnonas LXV (6.25 g/ml) y LXIX fueron activas in vitro contra la Trichonoma foetus; LXV, LXVIII, LXX (3.12 g/ml) contra la Entamoeba hystolytica. Pruebas en ratón, los compuestos LXVIII, LXVII y LXIX fueron activos contra la infección de Syphacia obuclata y LXV, LXVI, LXIX contra la hymenolepisona. La sidnona LXV (200 mg/kg. oralmente ó 50 mg/kg. subcutáneamente) anuló las infecciones de T. -- foetus en un 60 y 70% de los ratones, respectivamente.

Todos estos derivados se muestran a continua--- ción:



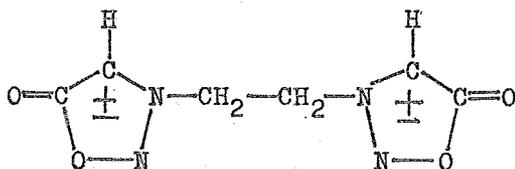
Comp.	R ₁	R ₂
LXV	C ₆ H ₅	NO ₂
LXVI	o-O ₂ NC ₆ H ₄	H
LXVII	o-O ₂ NC ₆ H ₄	NO ₂
LXVIII	m-O ₂ NC ₆ H ₄	NO ₂
LXIX	o-ClC ₆ H ₄	NO ₂
LXX	p-ClC ₆ H ₄	NO ₂

✓ c) Coccidicida.- Los derivados de 3-arilsidnonas, son consideradas como compuestos coccidiostáticos (116). Estos se probaron, suministrándolos a animales infectados por protozoarios de la familia Eimariidae. Cuando se experimentó con 3-fenilsidnona en la dieta de pollos infectados con Eimariatenella, se encontró que sobrevivieron el 85% de ellos; mientras que sobrevivieron solamente un 21% de pollos sin tratar.

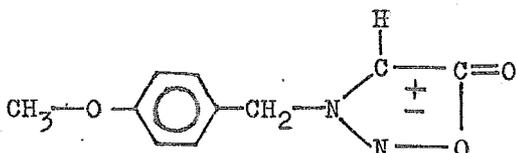
E). ANTITUMORIGENO.

Se han examinado varias sidnonas en la búsqueda de agentes antitumorígenos. Daeniker y Druey (117), reportaron que la 3,3'-etilen-bis-sidnona (LXXI), posee ligera actividad antitumorígena. Posteriormente (118), se informó -- que la 3-(p-metoxibencil)sidnona (LXXII) tuvo una actividad específica contra una carcinoma 755 de ratón; mientras que, frente al sarcoma 180 y síntomas de leucemia 1210 fué inac-

tiva. Así también las aminoalquilsidnonas muestran propiedades antitumorales (119).



LXXI



LXXII

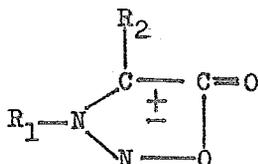
F). DIURETICO.

Se estudiaron las propiedades diuréticas de la 3-sec-butilsidnona (LXXVIII), 3-butil-4-etilsidnona (LXXIV) y la 3-isopropil-4-carboxilato de sodio de sidnona (LXXV) - (104). Con respecto al porcentaje de sodio urinario, la 3-butil-4-etilsidnona fué la más activa. Los otros dos compuestos solo alcanzaron una tercera parte de actividad de aquella. La dosis de LXXVIII para dar la mejor reacción diurética fué de aproximadamente la mitad del CD₅₀.

Las propiedades convulsivas de las sidnonas limitan su utilidad como agentes diuréticos.

Las 3-alquilsidnonas-4-ácidos carboxílicos (120), también tienen un efecto moderado en el aumento de cantidad de orina y en el porcentaje de Na⁺, Cl⁻ y K⁺ en la misma. Dichos compuestos se muestran en la tabla 6.

T A B L A 6.



Comp.	R ₁	R ₂
LXXIII	CH ₃ -CH ₂ -C- CH ₃	H
LXXIV	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -CH ₂ -
LXXV	CH ₃ -CH- CH ₃	-CH ₂ -C-O-Na O

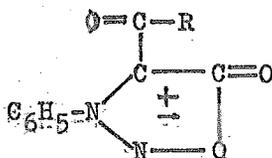
G). HIPOTENSIVO.

Los compuestos de la tabla 6, muestran también propiedades hipotensivas (104). La sidnona LXXIII, redujo la presión sanguínea de la rata en un 5-10% a una dosis de 10-20 mg/kg. El compuesto LXXV, mostró un efecto mínimo y el LXXIV, a una dosis suficientemente baja causó convulsiones, por lo que, no se pudo determinar su efecto sobre la presión. La reducción de la presión sanguínea de ratas con la butilsidnona fué de corta duración y se asocia con efectos específicos sobre el miocardio. Con las 3-alkylsidnonas-4-ácidos carboxílicos no hubo efectos sobre la presión sanguínea de ratas hipertensivas (120). Sin embargo, éstos no causaron convulsiones. Los compuestos mostrados en la siguiente tabla, resultaron ser moderadamente hipotensivos (72) cuando se administraron en dosis de 10 mg/kg.

La presión sanguínea de una gota en cada caso, fué aproximadamente del 10% y de corta duración. El LD₅₀ en

que ocurrió la toxicidad en ratones fué aproximadamente de 700 mg/kg. para los cuatro compuestos. Se encontró que la actividad hipotensiva es intermedia entre las sidnonas y los compuestos mesoiónicos pseudo-oxatriazoles.

T A B L A 7.



Comp.	R
LXXVI	CH ₃
LXXVII	CH ₃ -CH ₂ -
LXXVIII	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
LXXIX	(CH ₃) ₂ CH-

✓H). HIPNOTICO E HIPOGLUCEMICO.

Las sidnonas no tienen efectos hipnóticos por sí solas, pero influyen a nivel de narcosis hexobarbital en pequeñas dosis (100). Las más efectivas son la 3-(o,m y p)-tolilsidnonas, 3-(p-metoxifenil)- y 3-fenil-4-isopropilsidnonas; las cuales prolongan más del doble tiempo de adormecimiento. Esto hizo sugerir que la causa de la prolongación de la narcosis hexobarbital se debe a que actúan en el proceso de descomposición microsomal del barbitúrico.

Las sidnonas muestran también efectos hipoglucémicos, los cuales se muestran en la tabla 1, especialmente las sidnonas V y IX.

✓ I). FUNGICIDA.

Las 3-fenilsidnonas sustituidas inhiben el desarrollo de infecciones establecidas de moho en hojas de frijol y trigo (121). La tabla 8 muestra algunas relaciones -- interesantes entre la estructura y la actividad de las sidnonas.

a) Todas las sidnonas investigadas estuvieron -- sustituidas en la posición-3. Solamente las 3-fenilsustituidas redujeron el moho en hoja de frijol y trigo.

b) De los sustituyentes sobre el anillo aromático de la 3-fenilsidnona, solamente el cloro aumentó la actividad quimioterapéutica contra el moho de trigo. En el caso del moho del frijol, todos los sustituyentes excepto el o-- etilo redujeron la actividad quimioterapéutica.

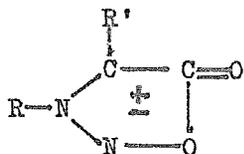
c) Los sustituyentes metilo, cloro y bromo en la posición-4, inactivaron a la 3-fenilsidnona en el control -- del moho del trigo pero no del frijol. Sin embargo, es interesante que las sidnonas con sustituyente cloro ó bromo en la posición-4, no fueron activas contra el moho del frijol si el grupo fenilo se reemplaza por un grupo p-clorofenilo en la posición-3.

d) Dos intermediarios en la síntesis de 3-fenilsidnona (N-fenilglicina y N-nitroso-fenilglicina) no inhi-- bieron moho de trigo y frijol.

El moho en avena no fué inhibido por la 3-fenilsidnona, 3-(p-clorofenil)sidnona ni con 3-(2,4-diclorofenil) sidnona. El tizón prematuro tampoco fué inhibido por las -- sidnonas anteriores ni por la 4-bromo-3-fenilsidnona.

Característicamente, las sidnonas quimioterapé-- úticamente activas produjeron un ligero efecto formativo -- sobre el follaje del frijol. Los grupos cloro sobre el anillo aromático de la 3-fenilsidnona aumentó el efecto forma-- tivo.

T A B L A 8.



Comp.	R	R'	Indice de enfermedad mojo de trigo, de frijol a.	fitotoxi- cidad so- bre frijol. b
LXXX	fenilo	H	+ + + + + +	Sl-M
LXXXI	o-clorofenilo	"	+ + + + + + +	S
LXXXII	m- "	"	+ + + + + +	M
LXXXIII	p- "	"	+ + + - - -	M-S
LXXXIV	2,4-diclorofenil	"	+ + + + + +	M-S
LXXXV	3,4- "	"	+ - - -	N
LXXXVI	p-bromofenilo	"	- - - +	N
LXXXVII	p-nitrofenilo	"	- - - - - -	N
LXXXVIII	p-metilfenilo	"	- - - +	N
LXXXIX	p-metoxifenilo	"	- - - - - -	N
XC	p-sec-amilfenilo	"	- - - - - -	N
XCI	o-etilofenilo	"	- - - + + + +	S
XCII	fenilo	CH ₃	- - - + + +	Sl
XCIII	"	NO ₂	- - - - - -	N
XCIV	"	Cl	+ + + + +	S
XCV	"	Br	- - - + + + +	Sl
XCVI	p-clorofenilo	Cl	- - - - - -	N
XCVII	p-bromofenilo	Br	- - - - - -	N
XCVIII	metilo	H	- - - +	N
XCIX	bencilo	H	- - - - - -	N
C	ciclohexilo	H	- - - +	N
CI	-naftilo	H	- - - +	N

a. ++++=100-76% de reducción de enfermedad (ninguna ó poca actividad). +++=100-76% de reducción de enfermedad (mucho actividad). ++=75-51% de red. de enf. +=50-10% de red. de enf. -=9-10% de red de enf. b. Sl=ligerafitótoxicidad. S=fuerte fitotoxicidad. M=moderada fitotoxicidad. N=ninguna fitotoxicidad.

Los cambios experimentales indicaron que las 3-fenilsidnonas, no afectaron la enfermedad más allá de las áreas tratadas. El tratamiento de una hoja de frijol impartió resistencia a la hoja adyacente. Fortuitamente, dos de los más activos inhibidores de moho de frijol, 3-fenilsidnona y 4-bromo-3-fenilsidnona, fueron los menos tóxicos. Por esto, no hubo correlación directa entre la magnitud de inhibición de moho y la fitotoxicidad. En contraste al frijol, el trigo no fué adversamente afectado por las sidnonas.

Pruebas en el campo para el control de moho de frijol, indicaron que la 3-fenilsidnona y la 4-bromo-3-fenilsidnona, aplicada a 1000 ppm. a grandes intervalos redujeron marcadamente la enfermedad. Las sidnonas no fueron fungicidas in vitro. La correlación negativa entre la actividad in vitro e in vivo, sugiere que las sidnonas aumentan la resistencia a la enfermedad por mecanismos que proporcionan tejidos huésped no favorables al desarrollo de la enfermedad.

Las sidnonas se pudieron convertir a un producto fungitóxico en el huésped ó induce la formación de un producto fungitóxico del mismo compuesto nativo en los tejidos huéspedes.

Las sidnonas pueden así, alterar los procesos bioquímicos del huésped que no pudieron soportar largamente el crecimiento del patógeno. Los mohos, siendo parásitos necesarios con un alto grado de especialización fisiológica, son dependientes de la estabilidad bioquímica del huésped.

La N-fenilsidnona y la N-(p-clorofenil)sidnona, formuladas como polvos ó sprays (compuestos con tierra diatomacea) en una concentración de 0.1%, fueron más efectivas (122).

La N-fenilsidnona se inyectó a un árbol de ciruela, con el fin de investigar su acción contra los hongos --

que invaden el tronco, los cuales al penetrar profundamente en los tejidos son difíciles de controlar (123). Esta sidnona fué absorbida tan bien como el agua destilada y --
tendió a ser menos dañina que las 8-quinolinas. Sin embar--
go, no resultó efectiva en los bioensayos, pero es de in--
terés, ya que no es tóxica y se absorbe con facilidad, ---
además su estructura mesoiónica le puede favorecer en in--
vestigaciones posteriores.)

✓ 4.4.2.- ACTIVIDAD BIOQUIMICA.

Las sidnonas poseen efectos inhibidores sobre las enzimas. Esta propiedad se atribuye a que, estos compuestos contienen una estructura que cumple con las condiciones electrónicas de los inhibidores clásicos./

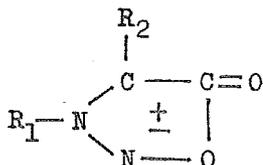
A). INHIBIDORES DE BIOTRANSFORMACION.

Se estudiaron varias arilsidnonas (tabla 9), con la finalidad de probar su habilidad para inhibir el metabolismo de la dimetilaminofenazona, hexobarbital y codeína, in vivo en ratas e in vitro en microsomas de hígado de rata (125). La actividad inhibidora de estos compuestos fué comparada con la actividad del SKF 525 A. In vitro, la sidnona CIII fué el inhibidor más fuerte en la N-dimetilación de la dimetilaminofenazona; pero in vivo, no tuvo efecto sobre el metabolismo de la dimetilaminofenazona, hexobarbital ó codeína. El inhibidor más fuerte in vivo fué la sidnona CII.

Todos estos compuestos resultaron ser inhibidores más suaves que el SKF 525A in vitro é in vivo, excepto el compuesto CII, el cual tuvo un efecto inhibidor in vivo más fuerte que el SKF 525A.

Por todas estas razones, las sidnonas son consideradas como compuestos inhibidores de la biotransformación.

T A B L A 9.



Comp.	R ₁	R ₂
CII	m-tolil	H
CIII	"	isobutilo
CIV	m-metoxifenilo	H
CV	o-tolil	H
CVI	o-metoxifenilo	H
CVII	p-tolil	H
CVIII	"	isopropilo
CIX	"	metilo
CX	p-carboxifenilo	H
CXI	fenilo	fenilo
CXII	metilo	H

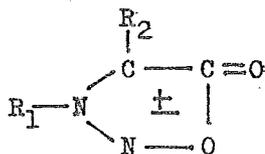
B). INHIBIDORES DE MON AMINO OXIDASA.

Las arilsidnonas (tabla 10) son inhibidores moderados de la monoamino oxidasa (MAO), tanto in vivo como in vitro. Sin embargo, las N-alquilsidnonas y las 4-arilsidnonas isoméricas fueron inactivas in vitro e in vivo (126).

Las N-arilsidnonas, pueden inhibir la MAO por interacción directa del carbono-4 ó el carbono carbonilo, con una función nucleofílica de la enzima. En el primer ca-

so, es un proceso en el cual, es esencial un rompimiento por catálisis ácida del anillo mesoiónico. (esquema 1, ruta A). Se forma un enlace N-aminoamidina (Z=N)I-enzima. En el segundo caso (esquema 1, ruta B), el ataque al carbono carbonilo de la sidnona, formaría un enlace ácido nitroso aminoéster (Z=O ó S) ó amida (Z=N)II-enzima.

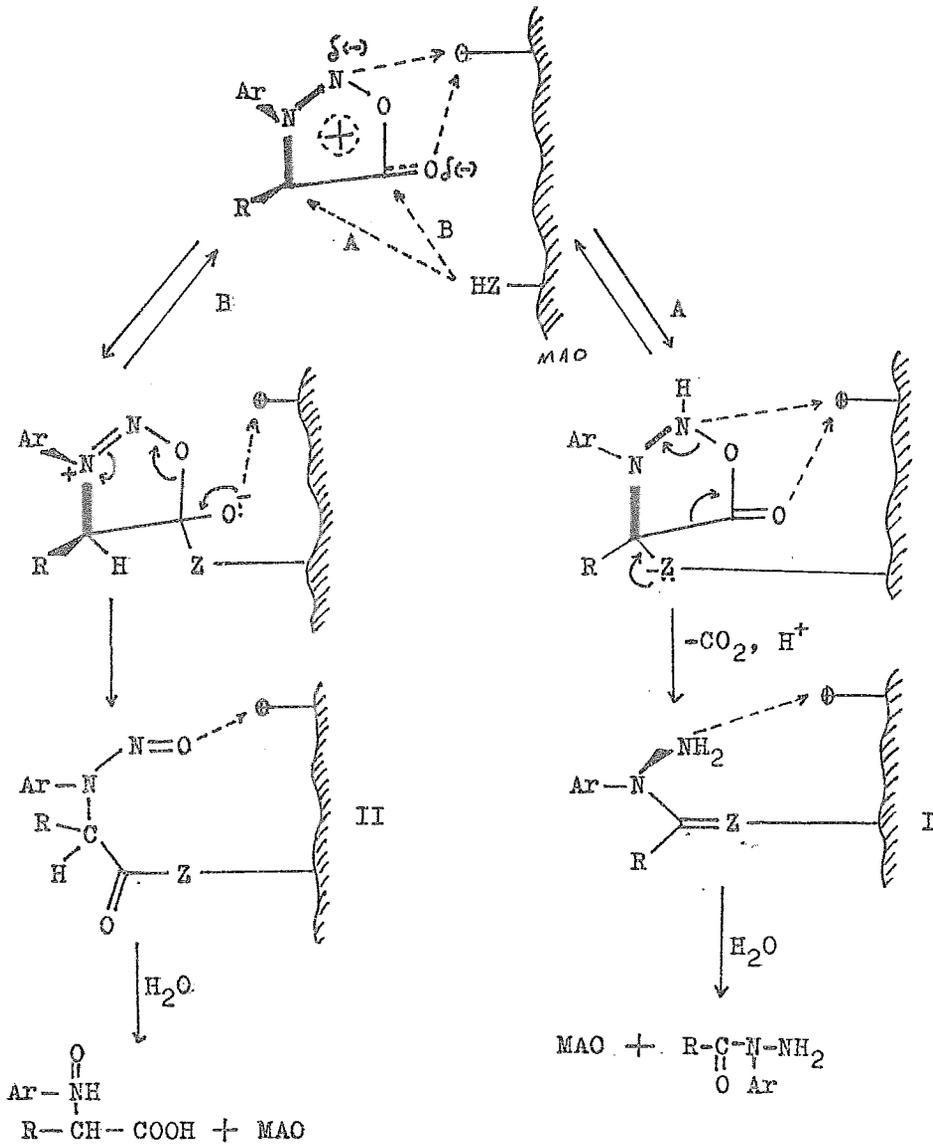
T A B L A 10.



Comp.	R ₁	R ₂	P.fusión. C	Inhibición. MAO in vitro vivo	
CXIII	C ₆ H ₄	CH ₂ COOH	156-156.5	a. 0	b. 0
CXIV	4-HOC ₆ H ₄	H	247-248	1	0
CXV	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	144.5-146	1	1
CXVI	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	92.5-94	1	1
CXVII	2,4-(CH ₃ O) ₂ -5-ClC ₆ H ₂	H	185.5-186	2	2
CXVIII	"	CH ₃	173-173.5	1	2
CXIX	"	n-C ₄ H ₉	112.5-114	0	
CXX	2,4-(CH ₃ O) ₂ -4-ClC ₆ H ₂	H	151-151.5	2	2
CXXI	"	CH ₃	193.5-194.5	0	0
CXXII	"	C ₆ H ₅	230-230.5	0	0

- a. Potencia relativa de inhibición a 17 g/ml: 0=ninguna inhibición; 1=inhibición parcial; 2=inhibición total.
- b. Potencia relativa de inhibición a dosis oral de 100 mg/kg: 0=ninguna inhibición; 1= inhibición parcial; 2= inhibición total.

ESQUEMA 1.



Estas interacciones enzima-sustrato son compatibles con las reacciones comunes de rompimiento de las sidnonas a bajo y alto pH, respectivamente.

Se considera que la inhibición de la MAO por --- unión competitiva con la enzima es improbable, a causa de la ligera basicidad del oxígeno carbonilo.

La sustitución a la posición-4 del anillo de la sidnona causó una pérdida de la actividad inhibidora de la MAO. Una excepción a esta generalización fué la sidnona --- CXVIII, la cual es un inhibidor activo, tanto in vivo como in vitro. El mecanismo no competitivo (esquema 1; ruta A), exige que el inhibidor sea estéricamente compatible con el grupo enzima Z. Además, los inhibidores competitivos de las enzimas solo muestran actividad in vivo si poseen una extensa vida media biológica. Si las sidnonas son inhibidores in vivo e in vitro, indica que la inhibición es del tipo no -- competitivo.

[Todo lo anterior hace concluir que las N-aril--sidnonas son inhibidores no competitivos de la MAO. La única excepción a esta conclusión es la sidnona CXIV, ya que, solamente es activa in vitro, se debe probablemente a que posee una corta vida media biológica.

✓ 4.4.3.- APLICACION INDUSTRIAL.

Las sidnonas son una perspectiva para la industria química, ya que, ellas forman polímeros estables, los cuales pueden ser ampliamente usados para el adelanto de la tecnología química.

✓ A). AGENTE VULCANIZANTE.

Se ha encontrado que las sidnonas poseen propiedades vulcanizadoras (127). Cuando los cauchos insaturados fueron vulcanizados con polisidnonas, se obtuvo un producto de alta resistencia y de gran elasticidad. Por ejemplo: 100g. de polibutadieno se vulcanizó con 2.5g. de 3,3'-p-fenilendisidnona a 170 C. durante 45 min. Se obtuvo una resistencia de 18.5 kg/cm² y una elongación del 750%.

✓ B). AGENTE ESPUMANTE.

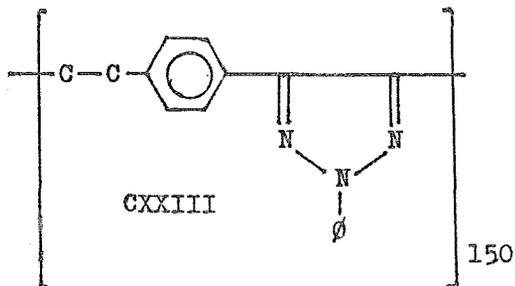
La N-fenilsidnona se usó como agente espumante para resinas epoxi, las cuales, conteniendo un endurecedor adecuado, se pueden preparar espumas plásticas epoxi (128). Dichas espumas poseen buenas propiedades físico-mecánicas.

✓ C). POLIMEROS.

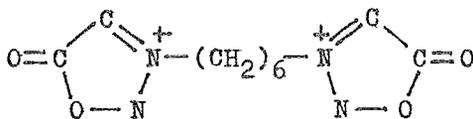
Recientemente se encontró que al reaccionar las sidnonas con otros polímeros, se obtienen productos de mucha utilidad en la industria.

Al reaccionar la N-fenilsidnona con compuestos poliacetilénicos, se forman polímeros poliacetilénicos con unidades de pirazoles (CXXIII); los cuales, son útiles como cintas aislantes eléctricas para conductores y motores; y -

como condensadores dieléctricos (129).



Polímeros, tales como isoftalato maleatopropilenglicol-poliéster, epiclorohidrina-etilenóxido terpolímero, copolímero amorfo de poliepiclorohidrina-propilenóxido, se unieron a sidnonas polifuncionales como la hexometileno-bis-sidnona CXXIV (130):

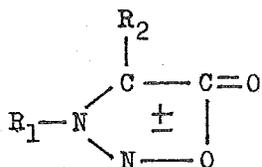


CXXIV

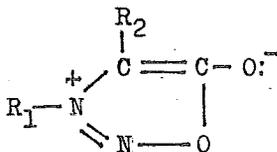
para formar polímeros resistentes a disolventes. Estos polímeros, diferentes a otros, no son afectados por el agua ni por el aire.

V. CONCLUSIONES.

5.1.- Las sidnonas son compuestos mesoiónicos, los cuales no se pueden representar satisfactoriamente por alguna fórmula covalente. Por lo tanto, poseen una estructura híbrida, derivada de varias formas dipolares y tetrapolares:



el signo \pm indica la estructura iónica híbrida del compuesto. Todas las formas iónicas contribuyentes, le dan al anillo de la sidnona un carácter parcialmente aromático. - Estructuralmente, la forma siguiente es la más representativa de las sidnonas:



Esta estructura mesoiónica imparte a las sidnonas ciertas propiedades características, tales como fotocromismo, un amplio y claro espectro ultravioleta, infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y de masas.

5.2.- El amplio rango líquido, la alta estabilidad, la baja conductividad específica, la constante dieléctrica muy alta, la viscosidad moderada, el gran momento dipolo y el mediano poder de disolución de algunas sidnonas; indican que son una excelente promesa como nuevos disolventes no acuosos.

5.3.- Las reacciones de adición 1,3-dipolar de las sidnonas son útiles para formar polímeros, los cuales poseen gran estabilidad. Las sidnonas en combinación con otros polímeros dan como resultado a otros polímeros muy resistentes al agua y al aire.

5.4.- Por su estructura única, las sidnonas poseen varias propiedades biológicas. Se les ha encontrado aplicaciones farmacológicas, tales como estimulantes del sistema nervioso central, antibiótica, antiinflamatoria, antiparasítica, antitumorígena, diurética, hipotensiva, hipnótica y fungicida. Debido a dichas propiedades, se consideran como unos potentes agentes medicinales en la farmacología futura.

5.5.- Industrialmente, las sidnonas constituyen una gran promesa como agentes auxiliares en la vulcanización, así como agentes espumantes en la preparación de espumas de resinas epoxi.

5.6.- Por su reactividad química, las sidnonas pueden ser empleadas para la síntesis de hidrazinas, de pirazoles y pirazolininas. De igual manera, se utilizan para la preparación de productos intermediarios en diferentes síntesis heterocíclicas. Todo ésto es posible por la facilidad con que se preparan las sidnonas.

Resumiendo todo lo anterior, se concluye que las sidnonas son compuestos químicos que ofrecen un amplio futuro en la industria, en la medicina y en la química básica. Dicha aplicación depende del interés y de la profunda investigación de instituciones y centros educativos de enseñanza superior de todo el País.

Se desea que este trabajo sirva de apoyo para el desarrollo de la síntesis y aplicaciones de las sidnonas.

VI. BIBLIOGRAFIA .

1.- Earl, J.C. and Mackney, A.W. The action of acetic anhydride on N-nitroso phenylglycine and some of its derivatives. J.Chem.Soc. 899-900 (1935).

2.- Eade, R.A. and Earl, J.C. A new class of compounds containing two adjacent nitrogen atoms. J.Chem.Soc. 591-3 (1946).

3.- Baker, W. and Ollis, W.D. Structure of the --sydnones. Nature. 158 703 (1946).

4.- Kenner, J. and Mackay, K. Structure of the --sydnones. Nature. 909-10 (1946).

5.- Earl, J.C. Structure of the sydnones. Nature. 158 910 (1946).

6.- Earl, J.C. et al. Sydnones. Nature. 160 366 (1947).

7.- Baker, W. and Ollis, W.D. et al. Dipole moments and structure of the sydnones. Nature. 160 366-7 (1947).

8.- Kenner, J. and Mackay, K. α -acyl hydrazines. Nature. 160 465-6 (1947).

9.- Earl, J.C. et al. The dipole moments of N- and C-substituted sydnones. J.Chem.Soc. 2269-75 (1948).

10.- Eade, R.A. and Earl, J.C. Further studies on the sydnones. J.Chem.Soc. 2307-10 (1948).

11.- Baker, W.; Ollis, W.D. and Poole, U.D. Cyclic mesoionic compounds. Part.I. The structure of the sydnones and related compounds. J.Chem.Soc. 307-14 (1949).

12.- Hill, R.A.W. and Sutton, L.E. Cyclic mesoionic compounds. Part.II. The electric dipole moments of some sydnones. J.Chem.Soc. 746-53 (1949).

- 13.- Simpson, J.C.E.
J.Chem.Soc. 95 (1946).
- 14.- Tin-Lok, Ch.; Miller, J. and Stanfield, F. The Sn mechanism in aromatic compounds. Part.XXX. The syndnone - ring. J.Chem.Soc. 1213-16 (1964).
- 15.- Kier, L.B. and Roche, E.B. Molecular orbital calculations of the electronic structure of syndnones. J. - Pharm.Sci. 55 (8) 807-11 (1966).
- 16.- Kier, L.B. and Roche, E.B. Medicinal chemistry of the mesoionic compounds. J.Pharm.Sci. 56 (2) 149-59 (1967).
- 17.- Martensson, O. Valence electron density and structure of syndnones. J.Mol.Structure. 9 321-6 (1971).
- 18.- Roche, E.B. and Kier, L.B. A molecular orbital study of the reactions of syndnones. Tetrahedron. 24 -- 1673-85 (1968).
- 19.- Stewart, F.H.C. The chemistry of the syndnones. Chem.Rev. 64 (2) 129-47 (1964).
- 20.- Baker, W. et al. Cyclic mesoionic compounds. Part.III. J.Chem.Soc. 1542-51 (1950).
- 21.- Kato, H. and Ohta, M. Mesoionic compounds.I. Nippon Kagaku Zasshi. 77 1304-6 (1956). C.A. 53 5251i (1959).
- 22.- Yashunskii, V.G. and Vasil'eva, V.F. Reactions of acetylation and deuterium exchange in the syndnones series. Doklady Akad. Nauk.SSSR. 130 350-2 (1960).C.A. 54 11000 (1960).
- 23.- Tien, J.M. and Hunsberger, M.I. Syndnones III. J.Am.Chem.Soc. 83 178-82 (1961).

24.- Vasil'eva, V.F. and Yashunskii, V.G. Sulfonation of sydrones. Khim. Nauka. i. Prom. 3 282-3 (1958). C.A. 52 20013a (1958).

25.- Wiley, R.H. Pyrazoles, Pyrazolines, Indazoles and condensed rings. paj. 59-62. Interscience Publishers. New York-London-Sydney. (1967).

26.- Hammick, D.L.L. and Voaden, A.J. A reaction of sydrones with some 1,4-quinones. Chem. & Industry. 739 (1956).

27.- Hashimoto, M. and Ohta, M. Studies on mesoionic compounds. VIII. Oxidation of sydrones. Bull. Chem. Soc. Japan. 31 (9) 1048-50 (1958).

28.- Fugger, J. et al. The preparation of substituted hydrazine. J. Am. Chem. Soc. 77 1843-8 (1955).

29.- Kato, H. and Ohta, M. Studies on mesoionic compounds. III. Bull. Chem. Soc. Japan. 30 210-3 (1957).

30.- Ohta, M. and Kato, H. Studies on mesoionic compounds. VII. Kagaku Zasshi. 78 1653-6 (1957). C.A. 54 1503g (1960).

31.- Kier, L.B. and Dhawan, D. Synthesis of sydrones as potential therapeutic agents. J. Pharm. Sci. 51 1058-61 (1962).

32.- Stewart, F.H.C. Preparations of some N-alkyl sydrones containing a functional group in the side chains. J. Org. Chem. 27 687-9 (1962).

33.- Hammick, D.L. et al. Condensed rings sydrones. Chem & Ind. 251-2 (1954).

34.- Kruger, S. Fused-rings sydrones. Chem & Ind. 465-6 (1954).

35.- Hammick, D.L. Chemical and Physical properties of some sydnones. J.Chem.Soc. 3303-8 (1961).

36.- Stewart, F.H.C. Competitive reactions including formation of sydnones and cyclic anhydrides. J.Chem.Soc. 701-6 (1963).

37.- Earl, J.C. et al. The infra-red spectra of three sydnones and certain N-nitroso compounds. J.Chem.Soc. 2207-8 (1951).

38.- Stewart, F.H.C. Proton magnetic resonance (NMR) spectra of sydnones. Chem & Ind. 1926-7 (1963).

39.- Lawson, K.D. et al. Hydrogen chemical shifts of 3-alkyl- and 3-phenylsydnones. J.Am.Chem.Soc. 86 (3) 463-5 (1964).

40.- Hearn, M.T. et al. Pulsed fourier-transformed carbon-13 NMR spectra of methylsydnone and related compounds. J.Chem.Soc.Perkin.Trans. 2 (8) 875-7 (1974).

41.- Goudie, R.S. and Preston, D.N. The mass spectra of sydnones. Org.Mass.Spectrometry. 2 953-63 (1969).

42.- Shima, T. et al. Mass spectrometry of sydnones, sydnonimines and 5-iminooxatriazoles. Zhitsuryo.Bunsek. 17 (2) 661-3 (1969). C.A. 73 87149j (1970).

43.- Mitsui, A. and Ebara, N. Photocromism of N-3-pyridilsydnone. Bull.Chem.Soc.Japan. 46 327-8 (1973).

44.- Sorm, M. and Nespurek, S. Mesocionic compounds. Sydnones and their photocromic properties. Collect.Czech. Chem.Comm. 40 3459-68 (1975).

45.- Nespurek, S. and Sorm, M. Sydnones and their photochromic properties. Collect.Czech.Chem.Comm. 42 (3) 811-8 (1977).

46.- Lemire, R.J. and Sears, P.G. Dielectric constants, viscosities, densities and refractive indices of some alkylsydnones at several temperatures. *J.Chem.Eng.Data.* 22 (4) 376-9 (1977).

47.- Staley, J. and Clarke, D.D. Acid hydrolysis of 3-phenylsydnone-2-N. *J.Org.Chem.* 29 (8) 2483-4 (1964).

48.- Zotova, S.A. and Yashunskii, V.G. Sydnones and sydnoneimines. XXXIII. Sydnone ring opening with hydrogen chloride. *Zh.Org.Khimm.* 3 (5) 942-7 (1967). C.A. 67 53276j (1967).

49.- Aziz, S.; Cockerill, A.F. and Tillet, J.G. Hydrolysis of 3-phenylsydnone. *Tetrahedron Lett.* (52) 5479-82 (1968).

50.- Aziz, S.; Cockerill, A.F. and Tillet, J.G. Nucleophilic catalysis. III. Acid-catalyzed hydrolyses of 3-phenylsydnone and 3-m-nitrophenylsydnone. *J.Chem.Soc.B.* (3) 416-20 (1970).

51.- Aziz, S.; Buglass, A.J. and Tillet, J.G. Nucleophilic catalysis. IV. Acid-catalyzed hydrolyses of 3-alkylsydnones. *J.Chem.Soc. B.* (10) 1912-16 (1971).

52.- Stille, J.K.; Harris, F.W. and Bedford, M.A. Phenyl substituted dipyrazoles; 1,3-dipole addition reactions of sydnones and nitrileimines (I). *J.Heterocyclic.Chem.* 3 (2) 155-7 (1966).

53.- Todashi, S. and Kanematsu, K. Cyanoacetylenes. IX. Preparations of pyrazole derivatives by 1,3-dipolar cycloadditions of cyanoacetylenes with N-phenylsydnone. *J.Chem.Soc. C.* (11) 2147-50 (1971).

54.- Gotthard, H. et al. 1,3-Dipolar cycloaddition. XXXVIII. Reactions of sydnones with benzyne and some hetero-multiple bonds. *Chem.Ber.* 101 (3) 1056-8 (1968).

55.- Kato, H.; Sato, S. and Ohta, M. The cycloaddition of 3-phenylsydnone with phenylisocyanate. *Tetrahedron Lett.* (43) 4261-2 (1967).

56.- Stille, J.K. and Bedford, M.A. Polymers from 1,3-dipolar addition reactions: The sydnone dipole. *J.Polymer.Sci.Pt. B.* 4 (5) 329-31 (1966).

57.- Stille, J.K. and Bedford, M.A. Polymers from 1,3-dipole addition reactions: The sydnone dipole. *J.Polymer.Sci.Pt. A-1* 6 2331-42 (1968).

58.- Weintraub, P.M. Double 1,3-cycloadditions of sydnone. *J.Chem.Soc. D.* (12) 760-1 (1970).

59.- Haneda, A. et al. Double 1,3-dipolar cycloadditions reactions of 3-phenylsydnone with 1,3-dienes. *Bull. Chem.Soc.Japan.* 49 (3) 748-9 (1976).

60.- Krauch, C.H. et al. 4-phenyl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazolin-5-one from N-phenylsydnone. A photochemical reaction with CO₂. *Tetrahedron Lett.* (34) 4043-8 (1966).

61.- Chinone, A.; Huseya, Y. and Ohta, M. Photochemical reactions of mesoionic compounds. *Bull.Chem.Soc.Japan.* 43 (8) 2650 (1970).

62.- Maerky, M.; Hansen, H.J. and Schmid, H. Photochemical reactions of heterocycles. 14. Photochemical behavior of 3,4-diarylsydnone. *Helv.Chim.Acta.* 54 (5) 1275-8 (1971).

63.- Huseya, Y.; Chinone, A. and Ohta, M. Photochemical reaction of 3,4-diphenylsydnone. *Bull.Chem.Soc.Japan.* 44 1667-8 (1971).

64.- Angadiyavor, C.S. and George, M.V. Photochemical cycloadditions of 1,3-dipolar systems. I. Additions of N,C-diphenylsydnone. *J.Org.Chem.* 36 (12) 1589-94 (1971).

65.- Gotthard, H. and Reiter, F. Photolysis of sydnone in the presence of multiple bond systems. *Tetrahedron Lett.* (29) 2749-52 (1971).

66.- Huseya, Y. et al. Photochemical reactions of 3-alkyl-4-phenylsydnones. Bull.Chem.Soc.Jap. 45 3202-5 (1972).

67.- Greco, C.V. et al. The direct lithiation of 3-phenylsydnone. J.Heterocyclic.Chem. 3 (3) 391-2 (1966).

68.- Suciu, N.; Mihal, G.H. et al. Sydnones I. Reaction of lithium phenylsydnone with phosgene. Tetrahedron. 21 (6) 1369-71 (1965).

69.- Suciu, N. and Mihai, G.H. Sydnones. III. Some reactions of lithium phenylsydnone with acid nonmetallic chlorides. Tetrahedron. 24 (1) 37-42 (1968).

70.- Greco, C.V. and O'Reilly, B.P. Mesoionic compounds. VI. (1a). Metallation of sydnones. An estimation of acidity. J.Heterocycl.Chem. 7 (6) 1433-4 (1970).

71.- Greco, C.V. and O'Reilly, B.P. Alkylation of 3-benzylsydnone. Tetrahedron Lett. (32) 3057-60 (1971).

72.- Greco, C.V. et al. Acylation of 3-phenylsydnone with carboxylic acids and phosphorus pentoxide. J.Heterocycl.Chem. 4 (1) 160-2 (1967).

73.- Tien, H. and Ohta, M. Acylation of sydnones. Bull.Chem.Soc.Jap. 45 2944-5 (1972).

74.- Tien, H. et al. Reaction of 4-acetylsydnones. Bull.Chem.Soc.Jap. 46 3304-6 (1973).

75.- Thoman, J.Ch. et al. Direct formilation of sydnones. J.Org.Chem. 29 (7) 2044-5 (1964).

76.- Weintraub, P.M. and Bambury, R.E. Nitration of 3-arylsydnones. Tetrahedron Lett. (7) 579-81 (1969).

77.- Bellas, M. and Suschitzki, H. Reactions of 3-aryl-4-bromosydnones with amines. Chem.Comm. (7) 136-7 (1965).

78.- Bellas, M. and Suschitzky, H. Halogen-substituted 3-aryl-sydnonones. J.Chem.Soc. (C) (2) 189-92 (1966).

79.- Puranik, G.S. and Suschitzky, H. Aminolysis of 3-aryl-4-bromosydnonones and acid hydrolysis of 3-aryl-sydnoneimines. J.Chem.Soc. (C) (10) 1006-8 (1967).

80.- Suciu, N. and Mihai, Ch. Sydnonones II. Action of alcoholic KOH on some substituted sydnone derivatives. -- Tetrahedron 24 (1) 33-6 (1968).

81.- Gentile, P.S. and Mao, T.L. Preparations of complexes of sydnonones by solid-solid interactions. J.Inorg. Nucl.Chem. 27 867-9 (1965).

82.- Chinone, A. and Ohta, M. Charge-transfer complex of sydnonones. Bull.Chem.Soc.Japan. 47 (4) 1032 (1974).

83.- Hammick, D.LL. and Voaden, D.J. The interaction of sydnonones and 1,4-quinones. J.Chem.Soc. 5871-4 (1965).

84.- Sugimoto, K. and Ohta, M. Reaction of sydnonones with phosphorus pentasulfide. Bull.Chem.Soc.Japan. 46 2921-2 (1973).

85.- Fliedner, L.J. and Hunsberger, I.M. Fragmentation of a sydnone via elimination. J.Org.Chem. 35 (7) 2447-9 (1970).

86.- Ogata, Y. et al. Kinetics of the formation of N-arylsydnonones from N-nitroso-N-arylglycines. J.Org.Chem. 39 3676-9 (1974).

87.- Bruzzese, T. et al. Synthesis and pharmacological screening of 3-aminoalkyl-sydnonones. J.Pharm.Sci. 54 (7) 1041-4 (1965).

88.- Singhal, G.H. and Popoff, J.C. Antimalaria - agents.II. Synthesis and reactions of 3-(p-(4-nitrofenyl) sulfonyl phenyl)sydnone. J.Heterocycl.Chem. 5 (2) 217-21 (1968).

89.- Popoff, J.C. and Singhal, G.H. Antimalarial agents. I. Reduction of sydnone derivatives. *J. Med. Chem.* 11 (3) 631-3 (1968).

90.- Greco, C.V. and Pesce, M. A new bis-sydnone. *J. Heterocycl. Chem.* 6 (2) 259-60 (1969).

91.- Greco, C.V. and Hunsberger, M. Synthesis of some substituted pyridylsydnones (1a). *J. Heterocycl. Chem.* 7 (4) 761-6 (1970).

92.- Masuda, K. and Okutani, T. Studies on meso-ionic compounds-IV. Synthesis and reactions of 4-thiosydnone derivatives. *Tetrahedron*, 30 409-14 (1974).

93.- Ainsworth, C. Isomeric sydnones. *Can. J. Chem.* 43 (5) 1607-13 (1965).

94.- Preston, P.N. and Turnbull, K. Approaches to the synthesis of compounds containing fused mesoionic ring. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* (10) 1229-33 (1977).

95.- Brookes, P. and Walker, J. Formation and properties of sydnoneimine, a class of mesoionic compounds and sydnones related to natural α -aminoacids. *J. Chem. Soc.* 4409 (1957).

96.- Yoshio, I. and Katsutada, M. Analgesic 3-substituted-4-aminomethylsydnones. *Ger. Offen.* 1,802,568. 11 Jun. 1970, Appl. 11 Oct. 1968.

97.- Yoshio, I. and Katsutada, M. Analgesic sydnone derivatives. *U.S.* 3,591,586. 6 Jul. 1971. Appl. 16 Apr. 1968.

98.- Y.I. and K.M. Analgesic 3-hydrocarbon-4-(*t*-aminomethyl)sydnones. *U.S.* 3,642,792. 15 Feb. 1972. Appl. 764,306,01. Oct. 1968.

99.- Takeda, Chemical Industries. Analgesic sydnone derivatives. *Fr. M.* 7966, 01 Jun 1970, Appl. 169,065. 08 Oct.

100.- Oheme, P. et al. Pharmacology of sydnones and sydnonimines. Acta.Biol.Med.Ger. 14 (3-4) 869-89 (1965).

101.- Kier, L.B. et al. A new class of central nervous systems stimulants. Nature. 195 817-8 (1962).

102.- Kier, L.B. and Dhawan, D. Synthesis of several disubstituted sydnones. J.Pharm.Sci. 53 (1) 83-6 (1964).

103.- Bulger, W.H. et al. Pharmacological assessments of 3-t-butylsydnone. J.Pharm.Sci. 65 109-11 (1976).

104.- Fregly, M.J.; Kier, L.B. Chloruretic, Natriuretic and depressor activities of some substituted sydnones. Toxicol. and Appl.Pharm. 6 529-41 (1964).

105.- Yoshio, I. and Katsutada, M. 4-disubstituted aminomethylsydnones. Japan. 6932, 41. 24 Dec. 1969, Appl. 21 Nov. 1966. C.A. 72 111482q (1970).

106.- Katsutada, M. and Yoshio, I. Sydnones. Japan. 7006, 016. 28 Feb. 1970. Appl. 22 Mar. 1965.

107.- Fujisawa Pharmaceutical, Co.Ltd. Antibiotic sydnone and sydnoneimine derivatives of 7-aminocephalosporonic acids. Brit. 1,187,323. 08 Apr, 1970. Japan. Appl. 02 Nov. 1966, 18 Feb. 1967.

108.- Kiyashi, H. and Susumu, H. Synthetic penicillins of the sydnone series. Japan 7037, 975. 01 Dec. 1970, Appl. 10 Nov. 1966. C.A. 74 100034k (1971).

109.- Wagner, H. and Hill, J.B. Antiinflammatory sydnones. I. J.Med.Chem. 17 (12) 1337-8 (1974).

110.- Hill, J.B. et al. Antiinflammatory sydnones 2. J.Med.Chem. 18 (1) 50-3 (1975).

111.- Rox,R.E. and Wagner,H. Antiinflammatory synd-
nones.U.S. 4,020,079. 26 Apr. 1977. Appl. 493,930. 01 Aug.
(1974).

112.- Wayne,H. et al. 3-piperonylsydnone. New type
of antimalarial agent. J.Med.Chem. 8 (4) 531-3 (1965).

113.- Bayer,F. Ascaricidal sydnone. Ger.Brit. 823,
001. Nov. 4. 1959. C.A. 54 8854b (1960).

114.- Bayer,F. Sydnones. Akt-Ger. Ber. 1,069,633.
Nov. 26,1959. C.A. 55 10472 (1961).

115.- Gionfranco,Pala. et al. Antiparasitic proper-
ties of nitro derivatives of arylsydnones. Chim.Ther. 4 (1)
31-3 (1969).

116.- Weintraub,P. et al. Preventing and controll-
ing coccidiosis with sydnone derivatives. U.S. 3,574,856. 13
Apr. 1971. Appl. 17 oct. 1968. C.A. 75 67496h (1971).

117.- Daeniker,H.V. and Druey,J. Chemotherapeutic
studies in the heterocyclic series. XVIII. Polymethylenedi(syd-
nones) and polymethylendi(hydrazines). Helv. Chim.Acta. 40 918-
32 (1957).

118.- Greco,C.V. et al. Synthesis of sydnones and
sydnone imines. J.Med.Pharm.Chem. 5 861-5 (1962).

119.- Angelini,F. Aminoalkylsydnone. Brit. 1,002,
890. Sep. 2. 1965. Ital. Appl. Jan. 25 (1965).

120.- Kier,L.B. et al. Synthesis of 3-alkylsydnone-
4-carboxylic acids. J.Pharm.Sci. 53 (6) 677-8 (1964).

121.- Davis,D. et al. The chemotherapy of wheat
and bean rust disease with sydnones. Phytopathology. 49 821-3
(1959).

122.- Davis,D. Fungicidal phenylsydnones. U.S. 3,189,
520. Jun 15. 1965. Appl. Jul. 9. (1956).

123.- Helton, A.E. and Ruhrbach, K.G. Translocation of twelve fungicidal compounds injected into trees of *Prunus domestica*. *Phytopathology*. 56 (8) 933-9 (1966).

124.- Wiley, P.F. Sydnone-containing insecticidal compositions. U.S. 3,224,937. Dec. 21 (1965). Appl. Oct 22 (1958).

125.- Ackerman, E. Sydnones as inhibitors of biotransformation. *Acta. Biol. Med. Ger.* 17 (4) 498-506 (1966).

126.- Cameron, D.P. and Wiseman, E.H. Heterocyclic mesoionic structures, a novel class of monoamine inhibitors. I. Arylsydnones. *J. Med. Chem.* 11 (4) 820-4 (1968).

127.- Shinzo, Y. et al. Sydnones as vulcanizing agents. *Kokai* 73100,443. 18 Dec. (1973). Appl. 7232,781. 01 Apr. 1972. C.A. 81 26971q (1974).

128.- Dobrakhotov, Z.M. et al. Epoxi foams plastics. USSR 422,753. 05 Apr. (1974). Appl. 1,768,306. Appl. 31 Mar. 1972. C.A. 81 153807r (1974).

129.- Hay, A.S. Compositions based on polyacetylenic polymers containing pyrazole units. *Fr.* 1,568,198. 23 May. 1969. U.S. Appl. 02 Mar. (1967).

130.- Breslow, D.S. Crosslinking polymers with polyfunctional sydnones. *Brit.* 1,182,526. 25 Feb. 1970. Appl. 04 Mar. 1968. C.A. 72 112315z (1970).

Fin.