

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

"PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE UN NUEVO CROMOFORO
DE AMINAS Y AMINOACIDOS
OPTICAMENTE ACTIVOS"

TESIS
que para obtener el
GRADO ACADEMICO
de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
Presenta la Química
Elvira Santos Santos

M E X I C O

- 1967 -



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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO
BAJO LA DIRECCION DEL
DR. PIERRE CRABBE D.
EN LA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

La realización de los estudios doctorales,
fué posible gracias a la beca otorgada por el
Instituto Nacional de la Investigación Científica
y a la labor estimulante del
Dr. José F. Herrán.

CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	1
II. Discusión <i>o Parte teórica</i>	
Definición del cromóforo de amida vinílica	9
1. Aminas	
A. Aminas alifáticas	12
B. Serie alicíclica	13
C. Estructura del alcaloide esteroideal gitingensina	14
D. Aralquilaminas	17
E. Aralquilaminas con un metileno entre el anillo aromático y el centro asi- métrico	20
F. Aminas secundarias	21
G. Resumen de los resultados	22
2. Aminoácidos	
A. Aminoácidos libres saturados	23
B. Esteres de aminoácidos saturados	23
C. Amidas de aminoácidos saturados	25
D. Aralquilaminoácidos	26
E. Di y tripéptidos	27
F. Tioésteres de aminoácidos	29
III. Parte experimental	30
IV. Conclusiones	51
V. Bibliografía	52

I. INTRODUCCION

En la actualidad tanto el químico como el biólogo tienen a su disposición varios métodos físicos, que lo ayudan en la determinación de las estructuras de las moléculas. Entre los métodos más importantes tenemos la espectroscopía en el infrarrojo, en el ultravioleta, la resonancia magnética nuclear, la espectrografía de masas, la dispersión rotatoria óptica, el dicroísmo circular, los rayos X, etc. Cada una de estas técnicas nos proporciona distinto tipo de información (1). Por ejemplo, el infrarrojo es de gran utilidad en la determinación de los diversos grupos funcionales. El ultravioleta pone de manifiesto la presencia de grupos cromóforos. La resonancia magnética nuclear nos ayuda a clasificar los átomos de hidrógeno en las moléculas. En la espectroscopía de masas encontramos un método rápido y muy exacto para la determinación del peso molecular y del patron de fragmentación de cada sustancia.

Las técnicas anteriormente mencionadas proporcionan importante información acerca de la estructura de los compuestos, pero aún suponiendo que ésta sea conocida, existe el problema de la distribución de sus átomos en el espacio, esto es, su estereoquímica (configuración absoluta y relativa).

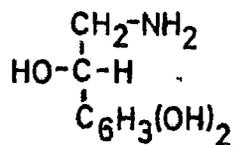
La resonancia magnética nuclear ha resuelto varios problemas relativos a la configuración de los compuestos. Sin embargo en muchas ocasiones la dispersión rotatoria óptica y el dicroísmo circular (2), son las técnicas más indicadas para resolver problemas de estereoquímica, ya que la disimetría de un compuesto se refleja en sus propiedades ópticas. La técnica de rayos X (3)

puede resolver también el problema de la configuración relativa y absoluta, siendo sin embargo, este método sumamente laborioso y costoso.

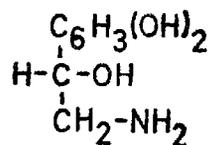
Generalmente dos compuestos ópticamente activos de configuración opuesta (enantiómeros), tienen rotaciones de signo contrario, pero por lo general a partir de esta constante física no se puede asignar con seguridad la configuración absoluta.

Existe cierta confusión en el empleo de los términos "configuración absoluta" y "configuración relativa", a consecuencia de que antes de 1951 no existían métodos para determinar la configuración absoluta de los compuestos. En ese año se determinó la configuración absoluta del tartrato doble de sodio y rubidio por el método de difracción de rayos X (4). Antes de ello se había asignado una configuración arbitraria (D) a la molécula del (+)-gliceraldehído y se habían correlacionado a ella muchas otras. Por una casualidad esta configuración arbitraria resultó ser la correcta, resultando correcta la configuración absoluta de los compuestos que se habían relacionado a ella.

La nomenclatura de la configuración absoluta utilizando las letras D y L dada por E. Fischer (5), basada en la convención de que un sustituyente X en un átomo de carbono asimétrico se encuentre a la derecha (D), ó a la izquierda (L) de la cadena principal de un compuesto, representado por medio de las fórmulas de proyección de Fischer, llevó en muchos casos a una doble especificación configuracional, debido a la dificultad de establecer cual era la cadena principal (6). Por ejemplo el compuesto Ia es L-3,4,6-trihidroxi- β -feniletilamina, si se considera como cadena principal la etilamina, ó Ib, D-2-amino-1-(3,4-dihidroxifenil)-etanol, si se toma como la cadena principal la de el etanol.



Ia



Ib

Además como desventaja de este sistema de nomenclatura existe el hecho de que necesita conocerse la posición en que está orientada la fórmula de proyección.

El método conocido como especificación de configuración absoluta establecido por Cahn, Prelog e Ingold (6,7,8), basado en el empleo de fórmulas tridimensionales carece del problema de la dualidad de especificación y del requerimiento de una clase especial de proyección, y será el utilizado en esta tesis. Si una molécula contiene un átomo de carbono asimétrico, los cuatro átomos unidos a él se arreglan en una secuencia de número atómico decreciente, se coloca el grupo de menor prioridad, tomando en cuenta la distribución tetrahedral del carbono, de manera que se eclipse con el átomo de carbono asimétrico, y se ve entonces si la secuencia (de mayor a menor número atómico) de los tres grupos restantes es en el sentido en que se mueven las manecillas del reloj ó en el sentido contrario. En el primer caso se designa la configuración con la letra (R) (rectus) y en el segundo caso con la letra (S) (sinister).

Los métodos químicos para correlacionar configuraciones, tienen la desventaja de necesitar grandes cantidades de substancia y de tiempo, por lo que siempre se han buscado métodos físicos más rápidos y precisos. De los métodos físicos, hasta ahora empleados el método de difracción de rayos X requiere gran cantidad de tiem-

po y está limitado a sólidos cristalinos que contengan átomos adecuados (generalmente halógenos) (3).

En cambio la dispersión rotatoria óptica y el dicroísmo circular son dos técnicas que han demostrado gran utilidad en la resolución de problemas estereoquímicos (2).

Debido a que sólo los compuestos ópticamente activos que contienen un cromóforo, dan lugar a curvas anómalas de dispersión rotatoria (2), el estudio mediante la dispersión rotatoria, de esta clase de compuestos es el que ha recibido mayor atención.

De entre todos los grupos cromofóricos, el agrupamiento carbonilo es de los pocos en que se pueden establecer reglas seguras para estudios configuracionales y conformacionales, es por ello que sobre aldehídos y cetonas se encuentran gran número de estudios sobre este tema.(9).

Sin embargo, existe una gran cantidad de compuestos orgánicos que carecen de absorción en la región de 230 a 700 μ , por ejemplo, los hidrocarburos saturados, éteres, aminas, ácidos, hidroxí-ácidos, aminoácidos, etc., los cuales sólo dan origen a curvas de dispersión rotatoria normales en ésta región del espectro.

La determinación de la configuración de dichos compuestos puede resolverse preparando derivados de ellos, cuyas propiedades ópticas sean adecuadas para poder estudiarlos mediante la dispersión rotatoria óptica y el dicroísmo circular.

Puesto que las aminas alifáticas y alicíclicas, así como los aminoácidos sin otro cromóforo que el grupo carbonilo, carecen de absorción en el rango de 220 a 700 μ (10), para el estudio de sus propiedades ópticas se ha recurrido a la preparación de diferentes clases de derivados que contengan algún cromóforo ópticamente activo que absorba arriba de 230 μ . Entre estos derivados podemos mencionar los siguientes: nitrosamidas (11-13), ditiocarbamatos

(14,15), N-tiobenzamidas (16), N-tioacetamidas (16), complejos con cobre (II) (17), complejos con níquel (18), ftalimidas (19-23) maleimidas (19-23), itaconimidas (19-23), derivados del salicilaldehído (24-29), etc. Pero cada uno de ellos ha presentado ciertas dificultades, ya sea desde el punto de vista de su preparación ó bien de sus propiedades ópticas, para poder considerarlos como los adecuados para asignar configuraciones absolutas de aminas y de aminoácidos ópticamente activos.

Las N-nitrosamidas (11,12,13) tienen la ventaja de que sus bandas de absorción aparecen en un rango de 375 a 430 μ , es decir, fuera de la región de absorción del grupo carbonilo de un aldehído ó de una cetona. Debido a que todas sus bandas de absorción son ópticamente activas, las curvas de dispersión rotatoria de estos compuestos presentan efectos de Cotton múltiples característicos de este cromóforo. Estos derivados son útiles para clasificar epímeros, en una serie dada de compuestos, especialmente si se dispone de aminas acetiladas. Sin embargo, no existe una relación entre el signo de las curvas de dispersión rotatoria y la configuración absoluta; además en general son aceites inestables y de difícil purificación.

Los ditiocarbamatos de aminas y aminoácidos (14,15) presentan una banda de absorción alrededor de 330 μ ópticamente activa y de una fuerte intensidad. Esta clase de derivados se prepara fácilmente y se prestan para el trabajo en micro escala. Desafortunadamente por medio del signo del efecto de Cotton de las curvas de dispersión rotatoria óptica de los ditiocarbamatos, no se puede asignar la configuración absoluta de aminas y aminoácidos. Pues aunque en general todos los compuestos de configuración absoluta (S) presentan curvas con efecto de Cotton positivo y las de configuración absoluta (R) curvas con efecto de Cotton de signo

negativo, se encuentran algunas excepciones, como en el caso del ácido (S)-aspártico y de la (R)-cistina (14,2c).

Recientemente se ha hecho un estudio en dispersión rotatoria óptica de las ftalimidas, maleimidas e itaconimidas derivadas de una serie de aminas ópticamente activas (19-23). Se llegó a la conclusión de que para los derivados de ciclohexilaminas no es posible relacionar el signo de la curva de dispersión rotatoria con la configuración absoluta. En cambio los derivados de aralquilaminas que tienen el anillo aromático unido directamente al átomo de carbono asimétrico, presentan efectos de Cotton negativo cuando tienen configuración absoluta (R) y positivos para aminas de configuración absoluta (S). Esta división da por resultado que no se puedan utilizar estos derivados, de una manera general, para determinar la configuración absoluta de aminas ópticamente activas por medio de la dispersión rotatoria óptica.

Las ftalimidas de un gran número de aminoácidos se han preparado recientemente y sus propiedades ópticas parecen indicar que son útiles para asignar la configuración absoluta de esta clase de compuestos, teniendo además la ventaja de que la presencia de otro centro asimétrico en la molécula no afecta el signo de la curva de dispersión rotatoria (21). Sin embargo estos derivados presentan la desventaja de mostrar su efecto de Cotton en la región en que lo presentan los grupos carbonilos de aldehídos y cetonas (300 μ), y pueden dar origen a confusión cuando se encuentren en la misma molécula un grupo amino y un grupo cetona ó aldehído. Por otra parte en algunas ocasiones no se puede distinguir con precisión si los extremos de la curva de dispersión rotatoria corresponden al máximo de absorción del cromóforo.

Otro cromóforo útil para determinar la orientación en el espacio de los grupos amino, es la función imino-orto-hidroxil-

bencilo, que se encuentra en los derivados de las aminas con salicilaldehído (24-29). Esta clase de derivados se pueden preparar con facilidad utilizando cantidades pequeñas de aminas. Sin embargo un inconveniente de estos derivados es que sus máximos de dispersión rotatoria se encuentran en la región en la que también aparecen los correspondientes a las funciones carbonilo de los aldehídos y cetonas, es decir en la región de 300 μ . Pero en general se puede decir que los derivados del salicilaldehído se pueden utilizar para determinar la configuración absoluta de aminas ópticamente activas, ya que todos los compuestos con configuración absoluta (S) muestran curvas de dispersión rotatoria óptica con efectos de Cotton positivos, y por el contrario, los de configuración absoluta (R) muestran efectos de Cotton de signo opuesto. Sin embargo existen algunas interesantes excepciones como las que constituyen el N-saliciliden-L-fenilalaninato de metilo y el N-saliciliden-L-tirosinato de metilo (ambos de configuración absoluta (S), que presentan efectos de Cotton negativos (27,2c)).

De acuerdo con todas las consideraciones anteriores, se pensó en buscar otra clase de derivados que tuvieran un cromóforo que diera origen a un efecto de Cotton cuyo signo permitiera determinar la configuración relativa y absoluta de aminas ópticamente activas.

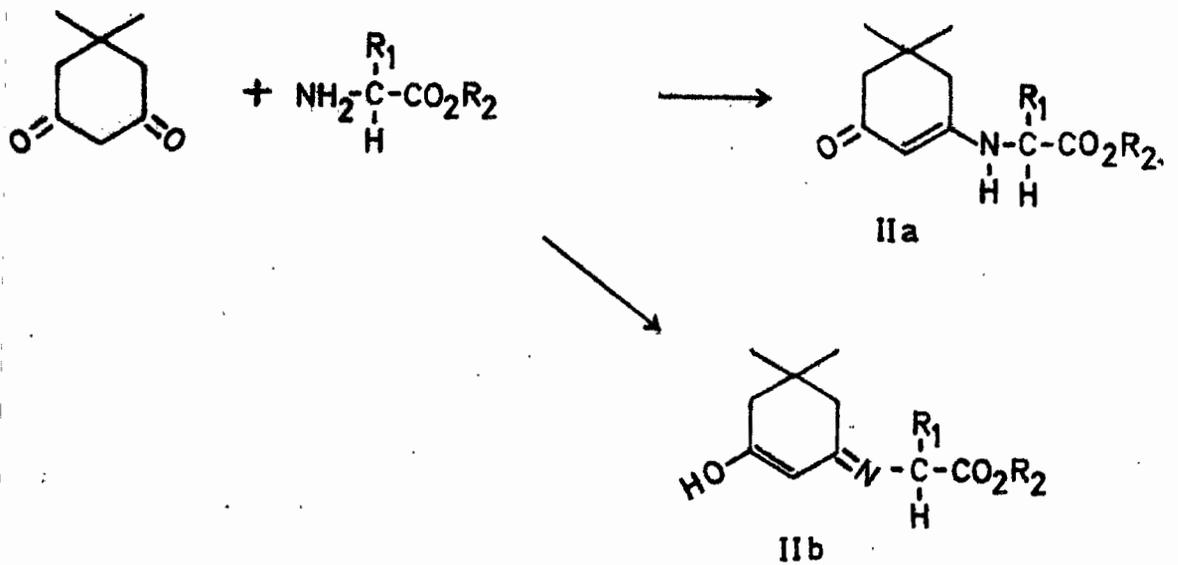
La reacción entre la dimedona y aminas para producir compuestos de condensación, se conoce desde principios de este siglo (30), sin embargo no se llegó a conocer la estructura correcta de estos compuestos. Recientemente Halpern y James (31,32) prepararon un gran número de compuestos de condensación entre la dimedona y ésteres de aminoácidos. Estos productos se pueden obtener puros con facilidad y presentan espectros de ultravioleta y de infrarrojo característicos. Del estudio de sus espectros de resonancia

cia magnética nuclear se pudo establecer la estructura correcta de estos compuestos como IIa, en vez de la estructura alternativa IIb, pues cuando R_1 es H, la resonancia para los protones del metileno, equivalentes magnéticamente aparecen como un doblete, J 6.4 cps a 3.938; (nota 1), demostrando así que el átomo de nitrógeno tiene unido un protón. Como confirmación cuando R_1 es metilo, el protón adyacente al grupo ester da origen a un quintuplete a 4.26, de acuerdo con la presencia de un N-H y un metilo adyacentes. Apoyando las consideraciones anteriores los productos de condensación con dimedona, muestran una estabilidad notable tanto a los ácidos como a los álcalis, demostrando que la estructura de base de Schiff (IIb) es menos probable, pues es sabido que estos compuestos son susceptibles a la hidrólisis ácida (31, 32). La estructura de amida viníloga $-CO-CH=CH-NH-$ en IIa, está más de acuerdo con la estabilidad observada.

La dimedona resulta ser un reactivo muy útil para la protección de grupos amino en la síntesis de péptidos, aprovechando la estabilidad de los productos de condensación de dimedona con ésteres de aminoácidos y la facilidad para regenerar los aminoácidos correspondientes (33).

Los elevados valores que se obtienen en la rotación específica de los productos de condensación de la dimedona y los aminoácidos, aunados al hecho de no producirse racemización durante su preparación, provocó el interés de estudiar sus propiedades ópticas. (34). En este trabajo se observó que los productos de condensación de la dimedona con aminoácidos, que podríamos llamar dimedonil derivados, presentan efectos de Cotton muy intensos, parecidos a los que tienen los cromóforos inherentemente disimétricos (2). Debido a que la mayoría de los productos de condensación de los (S)-aminoácidos presentan curvas con efecto de Cotton nega-

Nota 1.- El desplazamiento químico se da en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ (delta), (ver referencia id p. 47).



tivo y los derivados de los (R)-aminoácidos muestran efecto de Cotton positivo, se pensó en realizar un estudio en dispersión rotatoria más extenso de este tipo de dimedonil derivados.

En ésta tesis se trató de demostrar que este tipo de derivados a partir de aminas, aminoácidos, aminoalcoholes y posiblemente alcaloides, contienen un cromóforo útil para el estudio de las propiedades espectroscópicas y ópticas de dichos compuestos.

II. DISCUSION

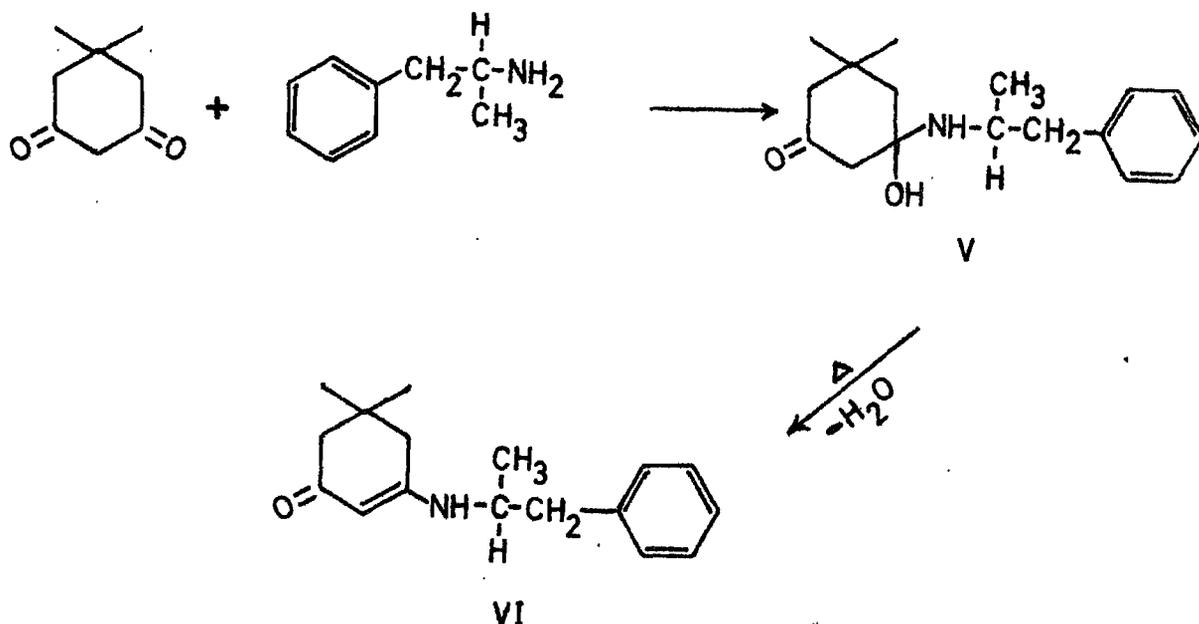
1. AMINAS

Definición del cromóforo.

Los productos de condensación de la dimedona con aminas se obtienen con facilidad disolviendo cantidades equimoleculares de la amina y de dimedona en diferentes disolventes, como benceno, cloroformo, etanol ó metanol y calentando la mezcla de reacción durante 24 horas a reflujo. El medio debe ser neutro ó ligeramente ácido, lo cual se logra por adición de 0.3 a 0.4 moles de ácido p-toluensulfónico. Originalmente se probó la reacción utilizando la bencilamina y dimedona, aunque el producto de condensación resultante por no ser ópticamente activo no se utilizó en los estudios que constituyen esta tesis.

Un método alternativo es dejar la mezcla de reacción (dimedona, amina y disolvente) reposando a temperatura ambiente durante 24 horas. Pero en algunos casos, como por ejemplo, con la (S)-(+)-amfetamina (IV) se obtiene en estas condiciones de reacción un compuesto intermediario (V). La estructu-

ra de este intermediario quedó demostrada por las siguientes - evidencias: a) el análisis elemental del compuesto es correcto para $C_{17}H_{25}O_2N$; b) el espectro de resonancia magnética nuclear no muestra señal en la región de los protones vinílicos (4.8 a



5.28), indicando así que no ha habido deshidratación; c) la curva de dispersión rotatoria óptica de este compuesto es una curva normal positiva, ó sea que no está presente el cromóforo de amida vinílica; d) el calentamiento de este intermediario (V) en solución produce el compuesto VI.

Los derivados de la dimedona con aminas presentan dos bandas de absorción características en el infrarrojo: a 3500 cm^{-1} (Nota 2), la banda de vibración longitudinal (stretching) de la

Nota 2.- Las unidades empleadas en infrarrojo (IR) son cm^{-1} , conocidas como número de onda. $\text{cm}^{-1} = \frac{1}{\lambda (\text{cm})}$;
 $\text{cm}^{-1} = \frac{10000}{\lambda (\mu)}$, ver referencia 1b p. 2.

unión N-H (ν NH), y a 1580 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración longitudinal de la unión C=O α,β no saturado y substituido en β con un grupo amino (51).

El espectro de absorción de estos compuestos en el ultravioleta entre 220 y 700 μ , solamente presenta un máximo de absorción a 279-281 μ , con coeficientes de extinción molar cuyos logaritmos varían de 4.4 a 4.44 (Nota 3), tanto para los derivados de aminas saturadas como para los derivados de aralquilaminas. Al ir aumentando la polaridad del disolvente empleado en la determinación, la posición e intensidad del máximo de absorción sufre un desplazamiento a mayor longitud de onda (desplazamiento batocrómico) y un aumento en su intensidad (efecto hiperocrómico), aunque de una manera general la forma de la curva no sufre modificación.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de los derivados de la dimedona con aminas, presentan las siguientes señales características: dos singuletes entre 0.78 y 1.07 δ , para el gem-dimetilo del anillo de la dimedona (aunque en algunas ocasiones se superponen formando un singulete); dos singuletes entre 1.95 y 2.25 δ correspondientes a los metilenos vecinos al gem-dimetilo del mismo anillo. El protón vinílico del cromóforo estudiado, aparece en la región de 4.88 a 5.26. El resto del espectro es función de cada amina en particular.

Para el estudio de las curvas de dispersión rotatoria de los derivados de las aminas con dimedona, se puede hacer,

Nota 3. Ver la definición de coeficiente de extinción molar en la referencia 1b p. 5.

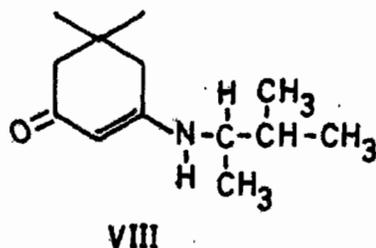
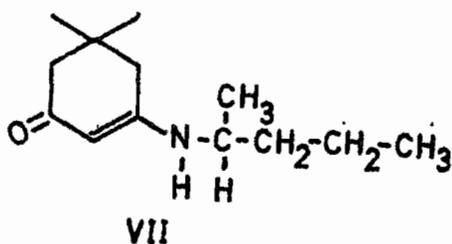
en cierto modo, una división de acuerdo con la naturaleza de las aminas. En primer lugar consideraremos: A. Aminas alifáticas; B. Serie alicíclica; C. Estructura del alcaloide esteroideal gitingensina; D. Aralquilaminas; E. Aralquilaminas con metileno entre el anillo aromático y el centro asimétrico; E. Aminas secundarias.

A. Aminas alifáticas

El estudio de los derivados de aminas alifáticas con dime-dona, se realizó utilizando aminas de configuración ya conocida. Se prepararon derivados de (S)-(-)-2-aminopentano (VII) y de (S)-(-)-2-amino-3-metilbutano (VIII) (35)[¶]. Estos compuestos presentan en el ultravioleta un máximo de absorción a 279 m μ , ($\log \epsilon$ 4.36 y 4.38 respectivamente). Debido a que su espectro de absorción es tan sencillo, se supondría que estos compuestos dieran origen a curvas de dispersión rotatoria con un sólo efecto de Cotton situado a 270-290 m μ , asociado a ese máximo de absorción. Debería esperarse también que el signo del efecto estuviera relacionado a la configuración absoluta de la amina. Sin embargo, las curvas de dispersión rotatoria de estos compuestos presentan efectos de Cotton múltiples situados entre 260 y 325 m μ . Por ejemplo el compuesto VII presenta un mínimo a 327 m μ ($[\phi] = -651^\circ$), un máximo a 319 m μ ($[\phi] = -285^\circ$), otro mínimo situado a 300 m μ ($[\phi] = -855^\circ$)

[¶] Agradecemos al Dr. B. Halpern, Centro Médico Stanford, Universidad de Stanford, EE. UU., el habernos proporcionado estas aminas, purificadas por cromatografía en fase de vapor.

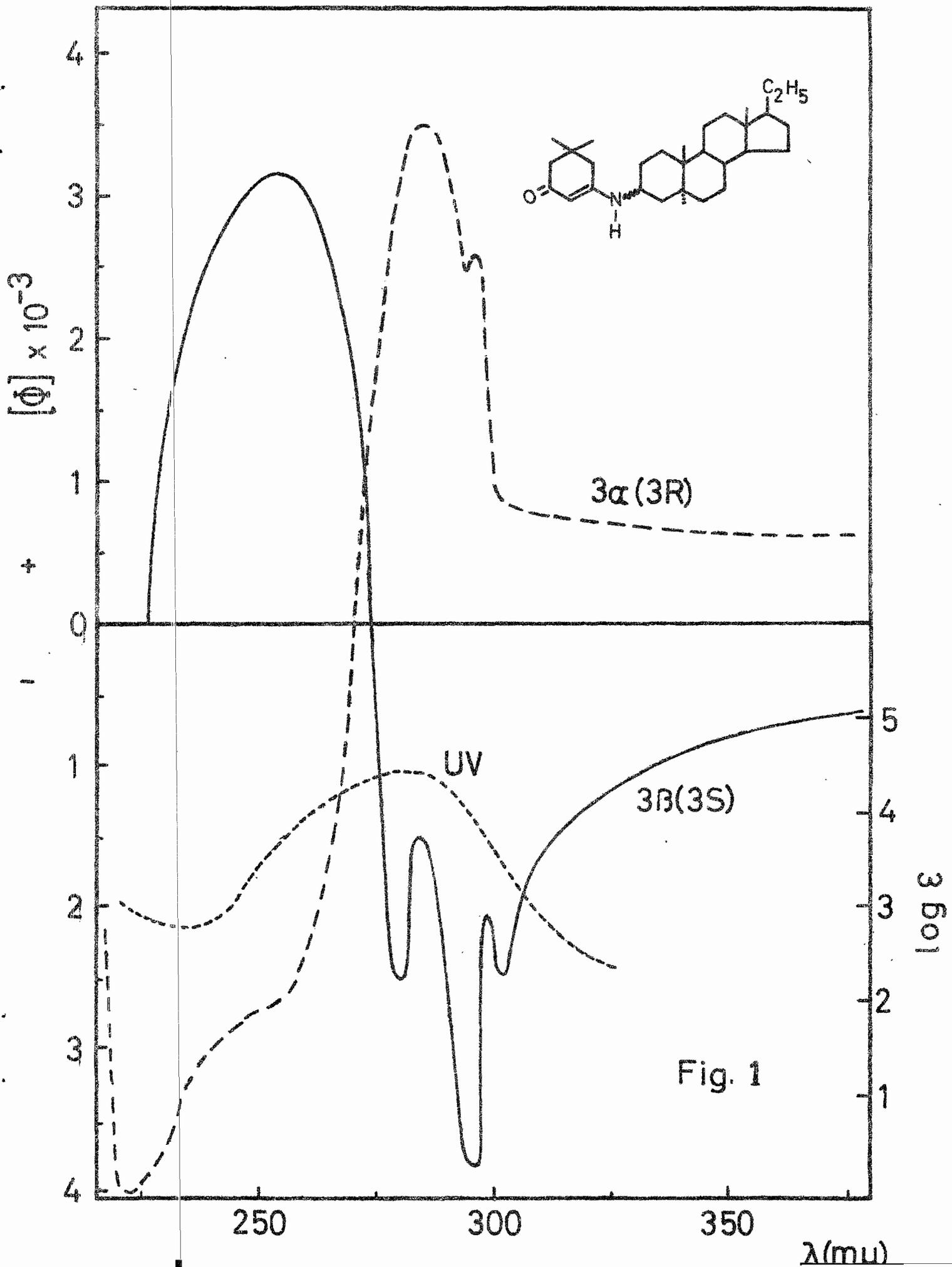
y nuevamente un máximo a 276 μ ($[\Phi] = +1425^\circ$). El compuesto VIII presenta una curva de dispersión rotatoria con los siguientes extremos: un mínimo a 322 μ ($[\Phi] = -351^\circ$), a 312 μ un máximo ($[\Phi] = 0^\circ$), a 297 μ otro mínimo ($[\Phi] = -878^\circ$), a 273 μ un máximo ($[\Phi] = -30^\circ$) y un mínimo a 262 μ ($[\Phi] = -928^\circ$). De los datos anteriores se deduce que debe haber otras bandas de absorción ópticamente activas además de la situada a 279 μ solamente que por ser muy débiles no se pueden distinguir en el espectro de absorción en el ultravioleta. Además es obvio que existe una movilidad conformacional en los compuestos VII y VIII.



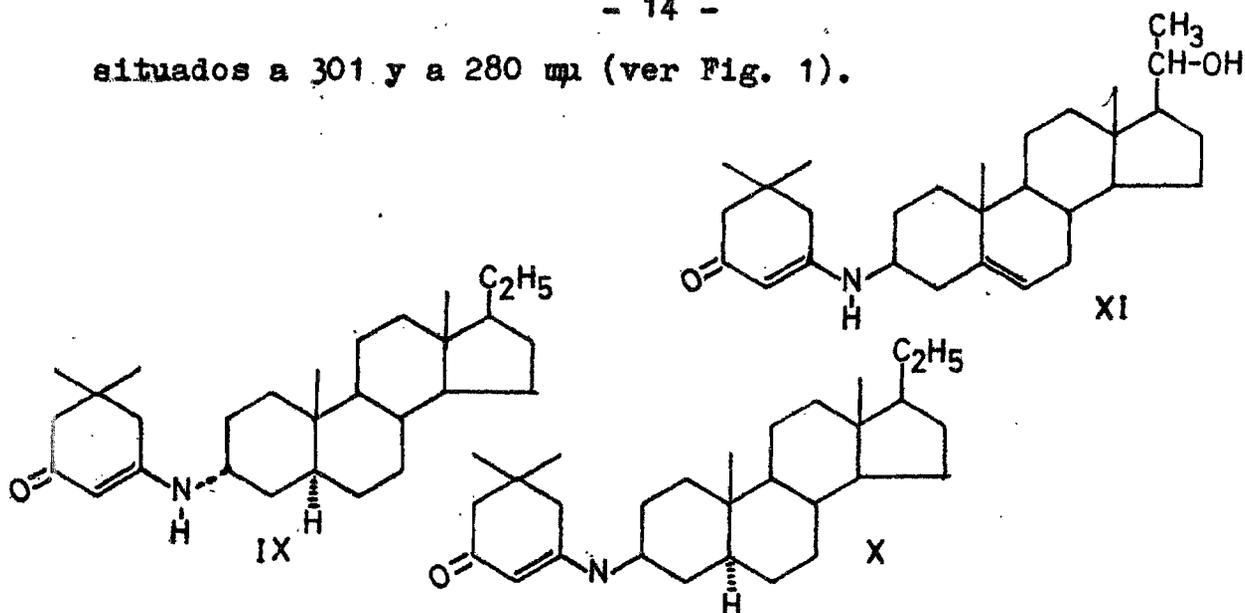
B. Serie Alicíclica

En la serie alicíclica se prepararon los derivados con dimedona de las aminas esteroidales siguientes: (3S)-3 β -amino-5 α -pregnano, (3R)-3 α -amino-5 α -pregnano y (3S)-3 β -amino-20 β -hidroxi-pregn-5-eno.

El derivado con dimedona de (3R)-3 α -amino-5 α -pregnano (IX), presenta en dispersión rotatoria un efecto de Cotton positivo centrado a 270 μ ($a = +63$) con un pequeño hombro a 296 μ , y el derivado con dimedona de (3S)-3 β -amino-5 α -pregnano (X), muestra un efecto de Cotton de signo contrario a 274 μ ($a = -70$), pero a diferencia del compuesto IX que solamente presenta un hombro, el esteroide X presenta dentro del efecto de Cotton principal, una estructura fina como dos mínimos



situados a 301 y a 280 μ (ver Fig. 1).



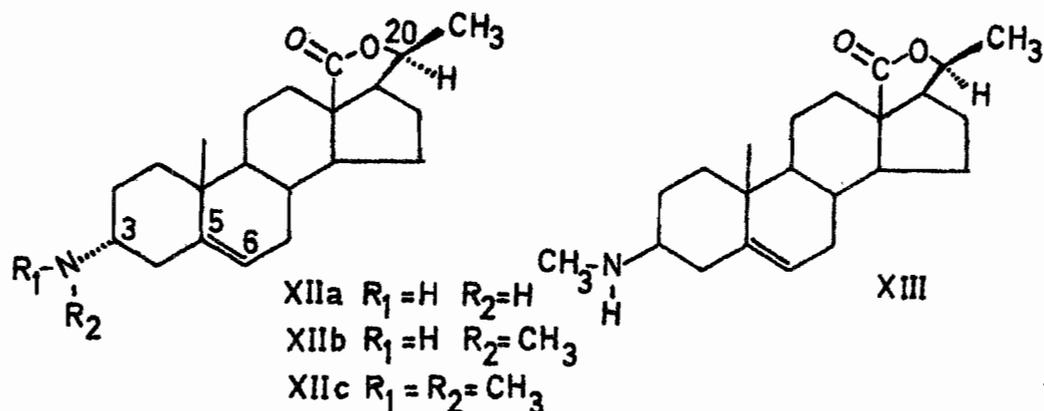
El derivado con dimedona de (3S)-3 β -amino-20 β -hidroxipregn-5-eno (XI) presenta en su curva de dispersión rotatoria un efecto de Cotton negativo centrado a 270 μ ($\alpha = -183$) con un hombro a 298 μ . Es importante observar que en este compuesto (XI) la presencia de la doble ligadura en la posición 5,6 no altera el signo del efecto de Cotton, ya que tanto el esteroide X como el XI, con la misma configuración en la posición 3 (3S), presentan efectos de Cotton del mismo signo, aunque la intensidad del efecto ha sufrido un notable incremento en el compuesto que contiene la doble ligadura. Esto parece indicar que los electrones de la doble ligadura en C-5 del derivado XI actúan sobre el cromóforo en C-3.

C. Estructura del alcaloide esteroide Gitingensina

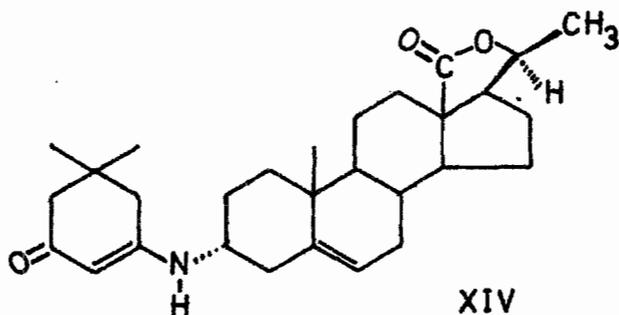
Recientemente Aguilar-Santos aisló el alcaloide esteroide gitingensina del arbusto Kibatalia Gitingensis (36) y propuso la estructura XIIa para este compuesto, demostrando además que la N-metilgitingensina XIIb es isomérica pero diferente de la paravalarina (XIII) aislada y estudiada por Le Men (37).

La diferencia entre estos dos compuestos puede radicar en la configuración de las posiciones 3 ó 20 de la gitingen-

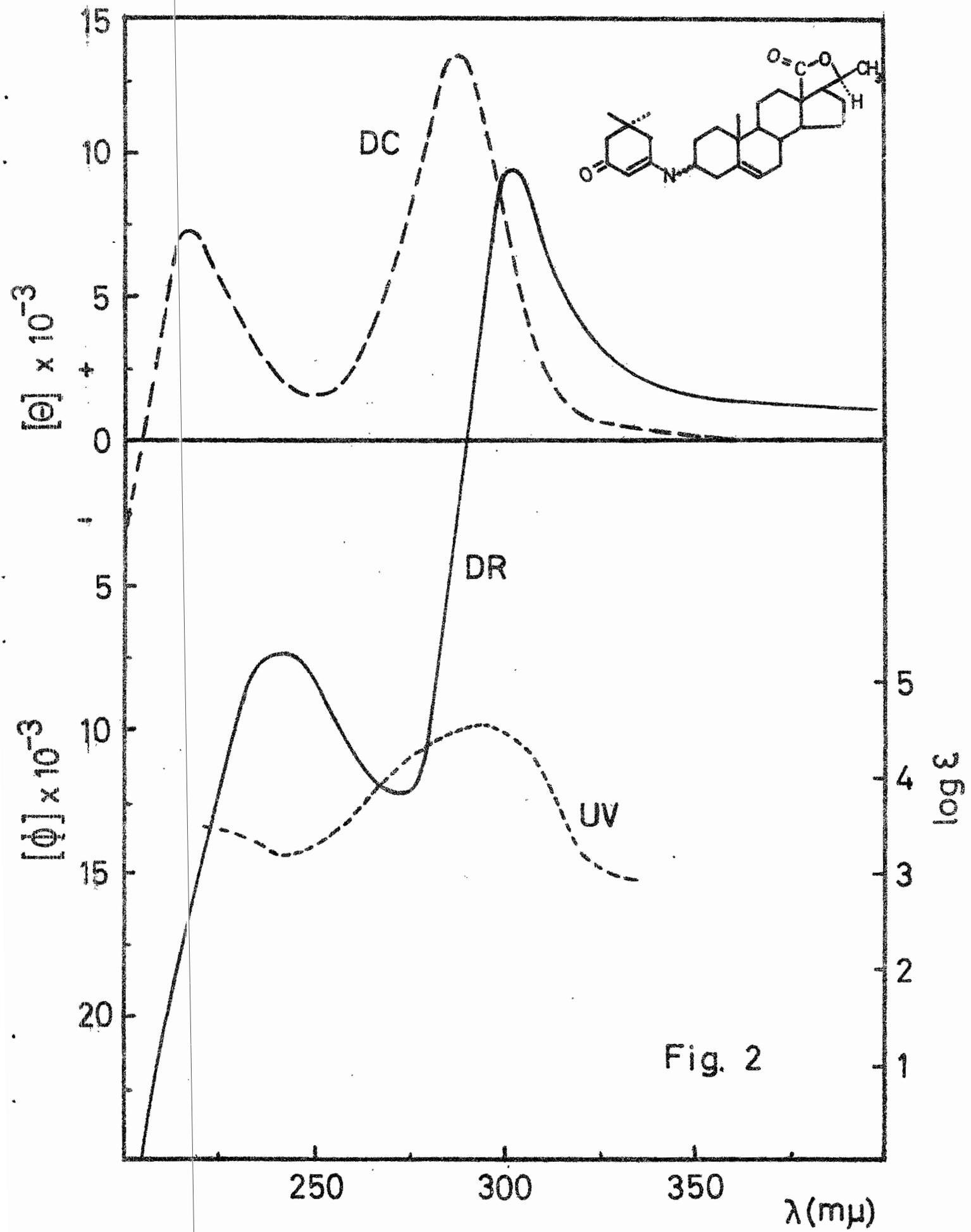
sina. Con el objeto de establecer la configuración en la posición 3, se preparó su derivado XIV, por reacción de XIIa con dimedona.



La curva de dispersión rotatoria y de dicroísmo circular (Fig. 2) de este compuesto muestran un efecto de Cotton fuertemente positivo a 290 $m\mu$ ($a = +214$) ($[\theta] = +13400$), asociado con el cromóforo de amida viníloga cuyo máximo de absorción está situado a 293 $m\mu$ ($\log \epsilon 4.52$) en el ultravioleta. La homocjugación entre la amida viníloga en C-3 y la doble ligadura en C-5 es responsable de la alta intensidad del efecto de Cotton en la región de 290 $m\mu$.



Puesto que los derivados con dimedona de las aminas de configuración (3S) (X y XI) muestran curvas con efectos de Cotton negativos, y el compuesto de configuración opuesta (IX) (3R), muestra efecto de Cotton de signo positivo, a la gitinsina se le puede asignar la configuración (3R)-amino ó

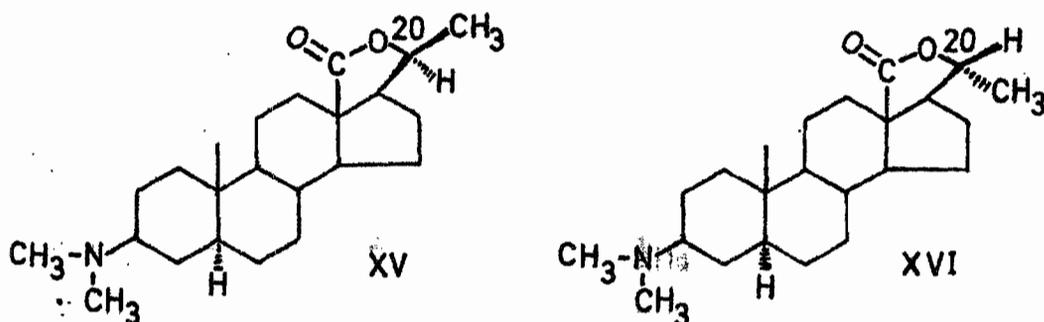


3 α -amino.

Una confirmación de la configuración (3R)-amino en la gitingensina se obtuvo del estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos IX, X, XI y XIV. La diferencia del desplazamiento químico entre un protón axial y uno ecuatorial es bien conocida. Se ha establecido como regla general que los protones axiales de un anillo de seis miembros absorben a mayor campo que sus epímeros ecuatoriales (38). En los compuestos IX y XIV, el protón en la posición 3 es β ecuatorial y su señal de resonancia aparece a 3.7 y 3.67 δ respectivamente, y en cambio para los compuestos X y XI se encuentra a 3.2 y 3.08 δ , la señal correspondiente al protón 3 α -axial.

El paso siguiente fué el de tratar de determinar la configuración en la posición 20 de la gitingensina. Debido a que la transición $n - \pi^*$ de una lactona ó ester, en la región de 200-230 $m\mu$, es ópticamente activa cuando se encuentra en un ambiente asimétrico (39), se pensó en examinar la curva de dicroísmo circular de la gitingensina y compararla con la de algunos compuestos de referencia de configuración conocida en C-20 (40).

El Profesor Le Men gentilmente nos proporcionó muestras de N-metil-dihidro-5 α -paravalarina (XV) y de N-metil-dihidro-5 α -isoparavalarina (XVI), estos alcaloides difieren únicamente en su estereoquímica en la posición 20. El primero tiene



la configuración 20 β -metilo (20S) y el segundo la de 20 α -metilo (20R).

La curva de dicroísmo circular del compuesto (20S) (XV), exhibe un efecto de Cotton positivo, en la región de 230 m μ , mientras que el isómero (20R)-metilo (XVI) muestra efecto de Cotton negativo a la misma longitud de onda. La curva de dicroísmo circular del derivado con dimedona de la gitingensina (XIV) presenta un efecto de Cotton positivo a 217 m μ ($[\theta] = +7185$) (ver Fig. 2), quedando así definida la configuración en la posición 20 de la gitingensina como 20 β -metilo (20S).

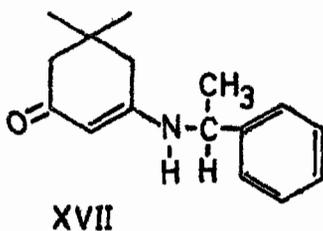
De las razones anteriores se puede concluir que la gitingensina (XIIa) tiene la configuración (3R)-3 α -amino, (20S)-20 β -metilo, y la N-metil-gitingensina (XIIb) difiere de la paravalarina (XIII) unicamente en la configuración del grupo amino en la posición C-3. Además la gitingensina (XIIa) se puede considerar como la bis-desmetil-kibatalina, ya que la kibatalina (XIIc) se sabe que contiene el grupo 3 α -N,N-dimetilamino (50).

D. Aralquilaminas

Después de haber analizado las curvas de dispersión rotatoria de algunos derivados con dimedona de aminas alifáticas y alicíclicas (esteroidales), se estudiarán las propiedades ópticas y de absorción en el ultravioleta de los derivados de aralquilaminas.

Los derivados con dimedona de (R)-(+)- α -feniletilamina (R-XVII) y (S)-(-)- α -feniletilamina (S-XVII) con el anillo aromático adyacente al carbono asimétrico, presentan curvas de dispersión rotatoria con efectos de Cotton muy intensos y de signo opuesto, siendo las curvas casi la imagen en el espejo

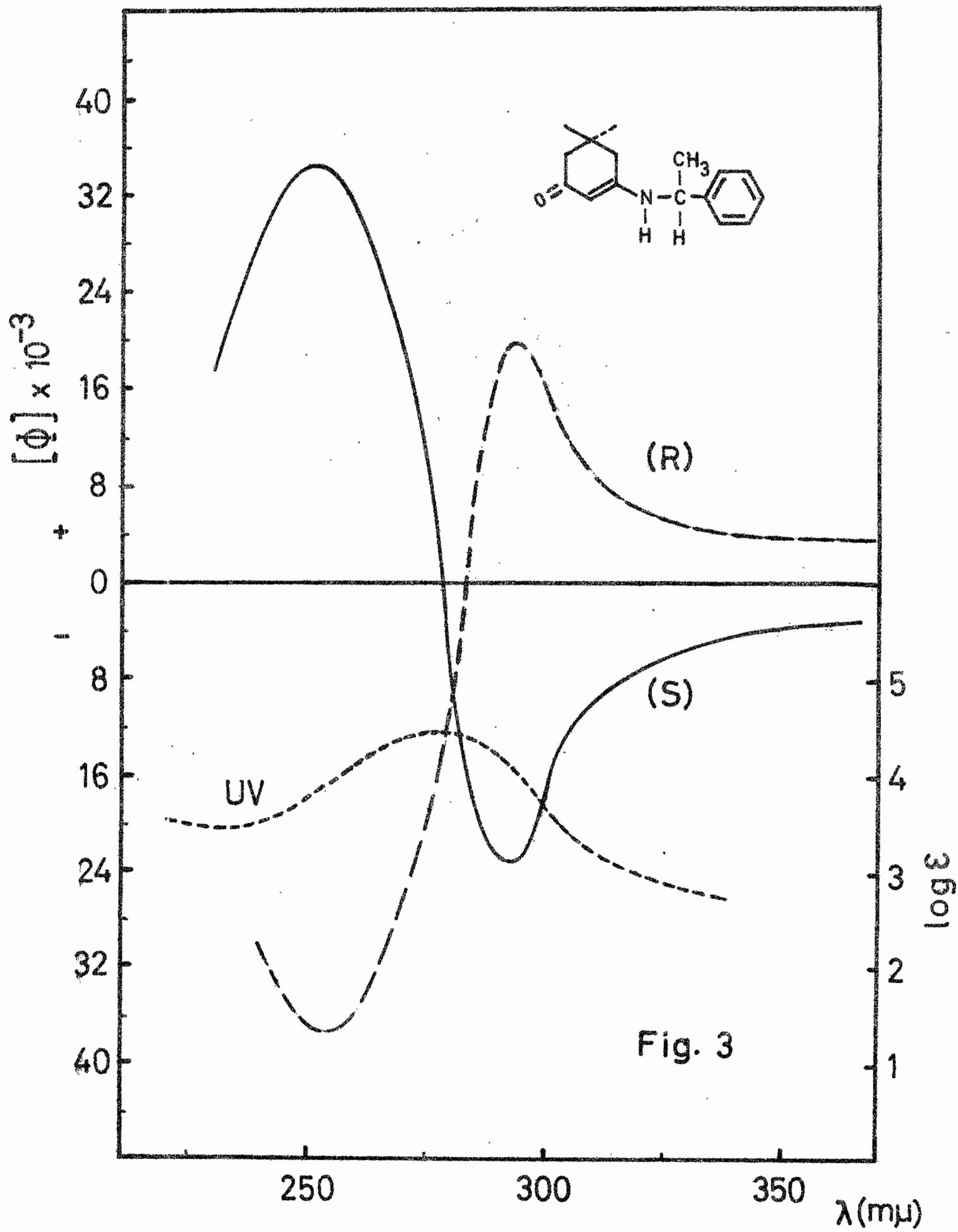
una con respecto a la otra. El derivado con dimedona de (S)-(-)- α -feniletilamina presenta en su curva de dispersión rotatoria un efecto de Cotton negativo situado a 278 m μ ($a = -620$), y el derivado de (R)-(+)- α -feniletilamina (R-XVII), presenta un efecto de Cotton de signo opuesto a 284 m μ ($a = +572$) (ver Fig. 3). Como se puede ver en la Fig. 3, la posición de los efectos de Cotton coincide con el máximo de absorción en el ultravioleta.



Es importante hacer notar la fuerte intensidad de estos efectos de Cotton, comparados con los obtenidos de las aminas alifáticas, (comparar las Figs. 1 y 3), a pesar de que tanto unos derivados como otros, presentan bandas de absorción en el ultravioleta a la misma longitud de onda y con la misma intensidad ($\lambda_{\text{máx}} 279-80 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon 4.4$). Se puede considerar que estos efectos de Cotton tan intensos son debidos a un cromóforo disimétrico, originado por una interacción de los electrones del anillo aromático y los electrones π del cromóforo de amida vinílica, esto se debe a la existencia del fenómeno de homoconjugación ya señalado en el caso de los esteroides XI y XIV.

Este tipo de interacción se ha observado también entre los electrones π de la doble ligadura C=C, y los electrones del grupo carbonilo (C=O) en las cetonas β - γ -nosaturadas (2) y en las α -fenilcetonas (2), pues los compuestos antes mencionados presentan efectos de Cotton de amplitud mucho más grande que las cetonas de la serie saturada, análogas.

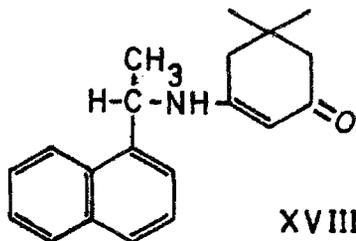
Las cetonas β - γ -nosaturadas además de presentar un-



marcado incremento en su poder rotacional, sufren también un aumento en la intensidad de su banda de absorción a 300 μ . En cambio, los derivados con dimedona tanto de aminas alifáticas como de aralquilaminas, tienen igual intensidad en su banda de absorción a 279-80 μ . Este último fenómeno también ha sido observado en los derivados del salicilaldehído con aminas (27).

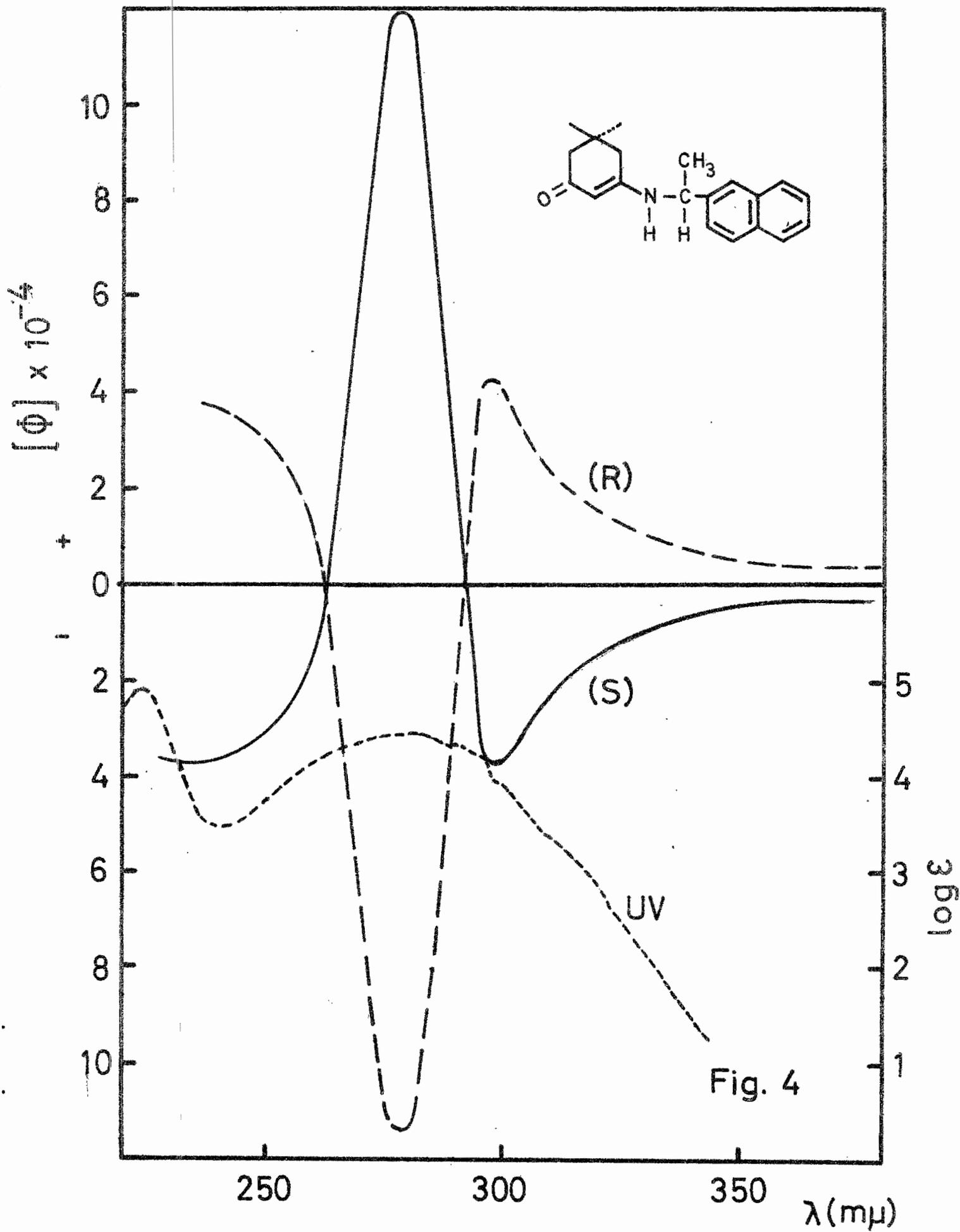
Otra característica importante de las curvas de dispersión rotatoria de los derivados con dimedona de (S)-(-)- y de (R)-(+)- α -feniletilamina es que desaparece la estructura fina que presentan las curvas de dispersión rotatoria de los derivados con dimedona de las aminas alifáticas y alicíclicas (esteroidales), y así solamente se observa un efecto de Cotton sencillo y muy intenso (ver Figs. 3 y 4).

Los derivados con dimedona de (S)-(-)- α -(1-naftil)-etilamina (S-XVIII) y de (R)-(+)- α -(1-naftil)-etilamina (R-XVIII), donde el sistema aromático también se encuentra adyacente al átomo de carbono asimétrico, presentan curvas con efectos de Cotton de signo opuesto, con amplitudes muy intensas parecidas a las que presentan los cromóforos naturalmente disimétricos. El derivado



del isómero de configuración (S) (S-XVIII) presenta efecto de Cotton negativo centrado a 292 μ ($a = -1573$) y el derivado de configuración opuesta (R-XVIII) presenta un efecto de Cotton positivo a 292 μ ($a = +1569$) (ver Fig. 4).

Se puede observar fácilmente que las curvas de los derivados S-XVIII y R-XVIII (Fig. 4) son semejantes a las de los



compuestos R-XVII y S-XVII (Fig. 3). La diferencia estriba en que los primeros tienen amplitudes más grandes que los últimos. En general, podemos decir que los compuestos S-XVIII y R-XVIII se presenta el fenómeno de homoconjugación y que no hay estructura fina en los efectos de Cotton de sus curvas de dispersión rotatoria.

E. Aralquilaminas con un metileno entre el anillo aromático y el centro asimétrico

Los derivados con dimedona, de aralquilaminas hasta ahora mencionados, tienen el anillo aromático unido directamente al átomo de carbono asimétrico. También se estudiaron los derivados de aminas que contienen un anillo aromático separado del átomo de carbono asimétrico por medio de un metileno.

Los derivados con dimedona de (S)-(+)- y (R)-(-)- α -benziletilamina (S-XIX y R-XIX), presentan en sus curvas de dispersión rotatoria efectos de Cotton de signo contrario. El compuesto de configuración (S) (S-XIX) muestra efecto de Cotton negativo ($\alpha = -305$) en su curva de dispersión rotatoria, y su enantiómero (R-XIX), efecto de Cotton positivo ($\alpha = +248$). Además las curvas de estos compuestos presentan una inflexión en la región de 308 a 311 μ .

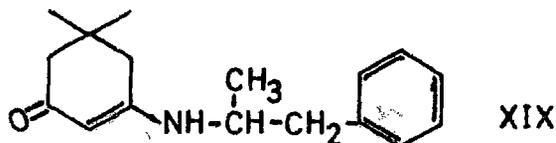
Un estudio comparativo de las curvas de estos compuestos con respecto a las obtenidas de aminas alifáticas, alicíclicas y aralquilaminas con el anillo aromático unido directamente al átomo de carbono asimétrico, nos lleva a las siguientes conclusiones: a) Los derivados de toda clase de aminas de configuración absoluta (S) presentan curvas de dispersión rotatoria y de dicroísmo circular con efecto de Cotton negativo, y los derivados de configuración absoluta (R) tienen efecto de Cotton positivo. b) La intensidad del efecto de Cotton de las aralquil-

aminas que tienen el anillo aromático separado por un metileno del átomo de carbono asimétrico, es más grande que la de los derivados de aminas alifáticas y alicíclicas. Sin embargo resulta ser menor que la de los derivados de aralquilaminas que tienen el anillo aromático unido directamente al átomo de carbono asimétrico. c) Mientras que los derivados de aminas alifáticas y alicíclicas presentan curvas de dispersión rotatoria con estructura fina en su efecto de Cotton principal, los derivados de aralquilaminas con el anillo aromático unido directamente al átomo de carbono asimétrico no presentan esta característica. En cambio en los derivados de aralquilaminas con el anillo aromático separado del átomo de carbono asimétrico por un metileno, se observa únicamente una inflexión en el efecto de Cotton principal, pudiendo decirse que tienen un comportamiento intermedio con respecto a los derivados mencionados al principio de este inciso.

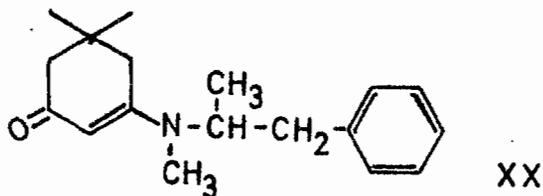
F. Aminas secundarias

Hasta el momento sólo se han descrito derivados con dimedona de aminas primarias, resultaron interesantes las propiedades ópticas de los derivados con dimedona de aminas secundarias comparándolas con los de aminas primarias.

Los productos de condensación con dimedona de (S)-(-)- y de (R)-(+)-desoxiefedrina (S-XX y R-XX), presentan su máximo de absorción en el ultravioleta a 291-292 μ , es decir, que ha sufrido un desplazamiento batocrómico de 11 μ con respecto a la posición en que aparece el máximo de los derivados de aminas primarias, aunque la intensidad de la banda permanece constante ($\log \epsilon$ 4.4 a 4.43).



Esta banda de absorción es ópticamente activa, y así, los derivados S-XX y R-XX, presentan curvas de dispersión rota



toria con efectos de Cotton de signo contrario. El isómero de configuración (R) muestra efecto de Cotton positivo ($\alpha = +227$) y el de configuración (S), efecto de Cotton negativo a la misma longitud de onda ($\alpha = -213$).

De estos datos, podemos deducir que los derivados con dimedona de las aminas secundarias (S-XX y R-XX) sufren un desplazamiento batocrómico de 10 μ en la posición de su máximo de absorción en el ultravioleta. También varía la posición de su efecto de Cotton, con respecto a la posición en que aparecen los de las aminas primarias (S-XIX y R-XIX). Sin embargo, el signo del efecto de Cotton de esta banda es igual al de las aminas primarias, es decir, negativo para las aminas de configuración (S) y positivo en el caso de las aminas de configuración absoluta (R).

G. Resumen de los resultados

Con base en los datos obtenidos, podemos decir que los derivados de toda clase de aminas con dimedona, contienen un cromóforo útil para asignar la configuración absoluta de aminas ópticamente activas.

Los resultados de las propiedades ópticas de los compuestos hasta ahora mencionados los encontramos la Tabla 1.

TABLA 1

Propiedades ópticas y de absorción de algunos derivados con dimedona
de aminas ópticamente activas

Derivados con dimedona de:	Número de la fórmula	Máximo de absorción en UV $\lambda(\mu)(\log \epsilon)$	Amplitud Molecular	Máximos ó mínimos en DRO* $\lambda(\mu) ([\Phi])^{**}$		Referencia Configuracional
(S)-(-)-2-aminopentano	(S-VII)	279(4.36)		327(-651)	300(-855)	276(+1425) (35)
(S)-(-)-2-amino-3-metilbutano	(S-VIII)	279(4.42)		322(-351)	297(-878)	262(-928) (35)
(3S)-3 β -amino-5 α -pregnano	(X)	280(4.42)	-70	301(-2506)	296(-3842)	256(-3842) (41)
(3R)-3 α -amino-5 α -pregnano	(IX)	280(4.43)	+63	296(+2614)	284(+3527)	254(-2697) (41)
(3S)-3 β -amino-20 β -ol-pregn-5-eno	(XI)	280(4.43)	-183	300(-6626)	288(-14799)	260(+3534) (41)
(3R)-(20S)-gitingensina ⁺⁺⁺	(XIV)	279(4.45)	+214		302(+9344)	274(-12059) (41)
(R)-(+)- α -feniletilamina	(R-XVII)	279(4.42)	+572		290(+25078)	255(-37400) (42)
(S)-(-)- α -feniletilamina	(S-XVII)	279(4.39)	-620		286(-25100)	252(+34400) (42)
(S)-(-)- α -(1-naftil)-etilamina	(S-XVIII)	283(4.44)	-1573		298(-37059)	278(+120211) (43)
(R)-(+)- α -(1-naftil)-etilamina	(R-XVIII)	282(4.40)	+1569		297(+42681)	279(-114201) (43)
(S)-(+)- α -benciletilamina	(S-XIX)	280(4.42)	-305	311(-6705)	288(-13000)	260(+17500) (44)
(R)-(-)- α -benciletilamina	(R-XIX)	280(4.38)	+248	308(+5947)	290(+10555)	266(-14227) (44)
(R)-(+)-desoxiefedrina	(R-XX)	292(4.41)	+227		300(+9250)	274(-13400) (42)
(S)-(-)-desoxiefedrina	(S-XX)	291(4.43)	-213		300(-9033)	271(+12307) (42)

* Las determinaciones de las curvas de DRO estan hechas en dioxano, a menos que se indique otro disolvente.

** Las rotaciones moleculares ($[\Phi]$) estan dadas en grados, para la definición de ésta ver la referencia (2).

En etanol.

2. AMINOACIDOS

En un trabajo anterior Crabbé y Halpern (34) iniciaron el estudio de los derivados de algunos ésteres de aminoácidos con dimedona, en el presente trabajo se completa dicha investigación.

De una manera similar a lo que se hizo en el caso de los derivados de aminas con dimedona, el trabajo se inició con los derivados de aquellos aminoácidos que contenían como único cromóforo el grupo carbonilo del ácido ó éster.

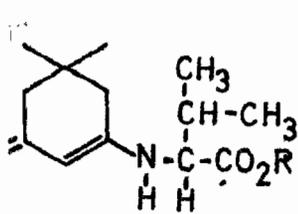
A. Derivados de aminoácidos libres saturados

Los derivados con dimedona de la (S)-valina (XXIa) y de la (S)-leucina (XXIIa) presentan en su curva de dispersión rotatoria un efecto de Cotton negativo ($a = -295$ para el primer compuesto y $a = -272$ para el segundo), asociado con el máximo de absorción en el ultravioleta situado a $273 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.3$). Además presentan un pequeño efecto de Cotton a $323 \text{ m}\mu$. A pesar de que esta banda de absorción es ópticamente activa, no se distingue en el espectro de ultravioleta.

B. Derivados de ésteres de aminoácidos saturados

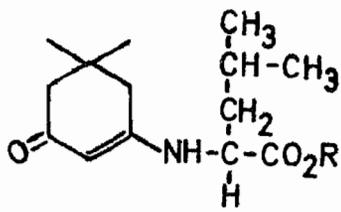
En seguida se pensó en estudiar los derivados con dimedona de algunos ésteres de aminoácidos y observar si se presentan algunos cambios en las curvas de dispersión rotatoria, con respecto a las de los ácidos libres.

Se prepararon los derivados de los ésteres metílicos de la (S)-alanina (SXXIII), (S)-leucina (SXXIIb), (R)-leu



XXIa R = H

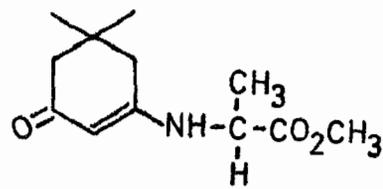
XXIb R = CH₃



XXIIa R = H

XXIIb R = CH₃

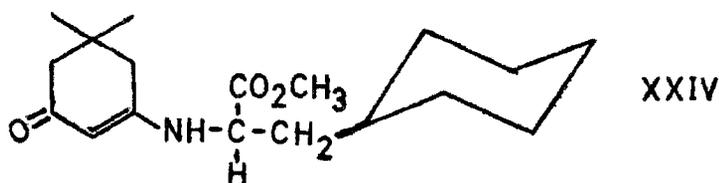
XXIIc R = C₂H₅

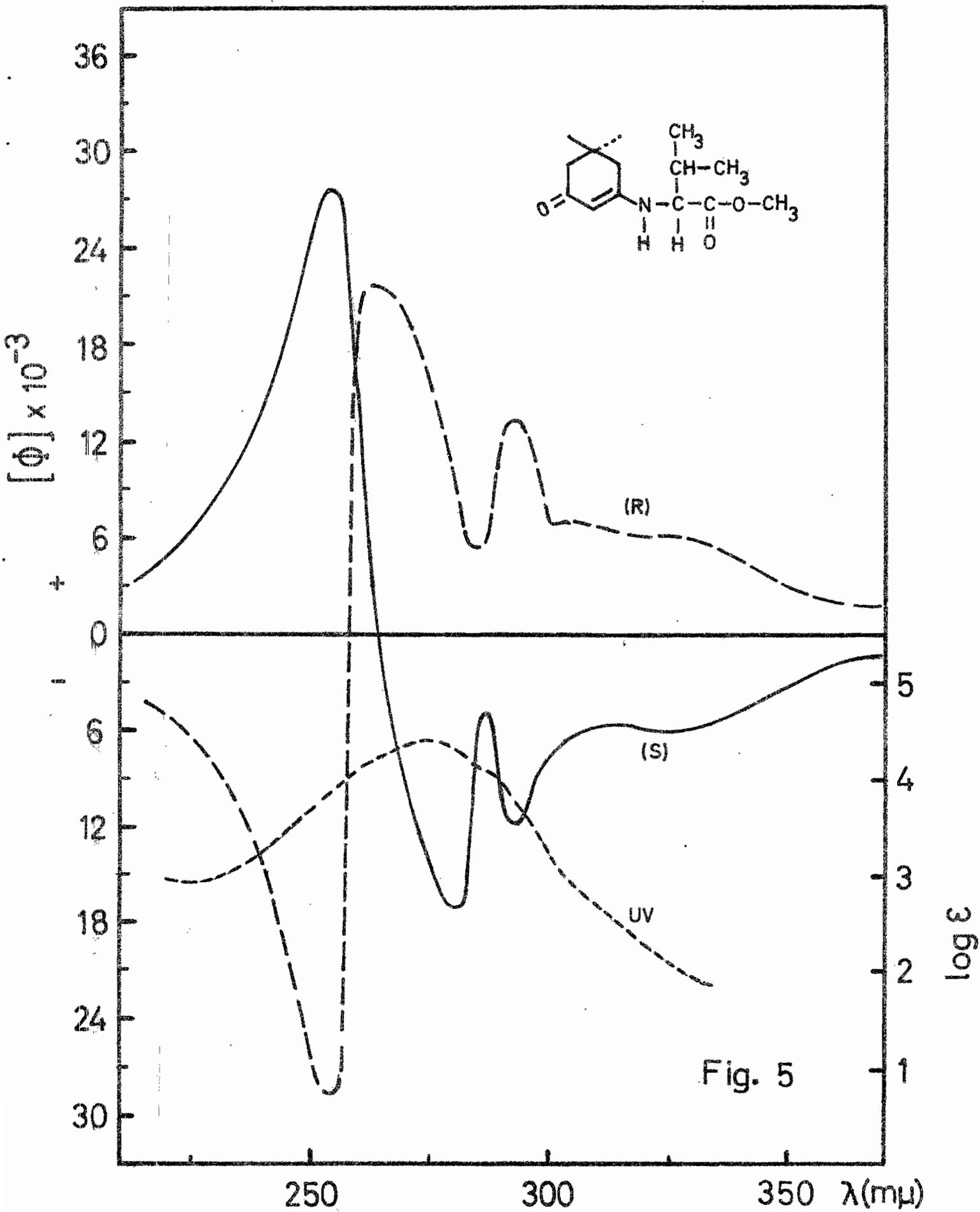


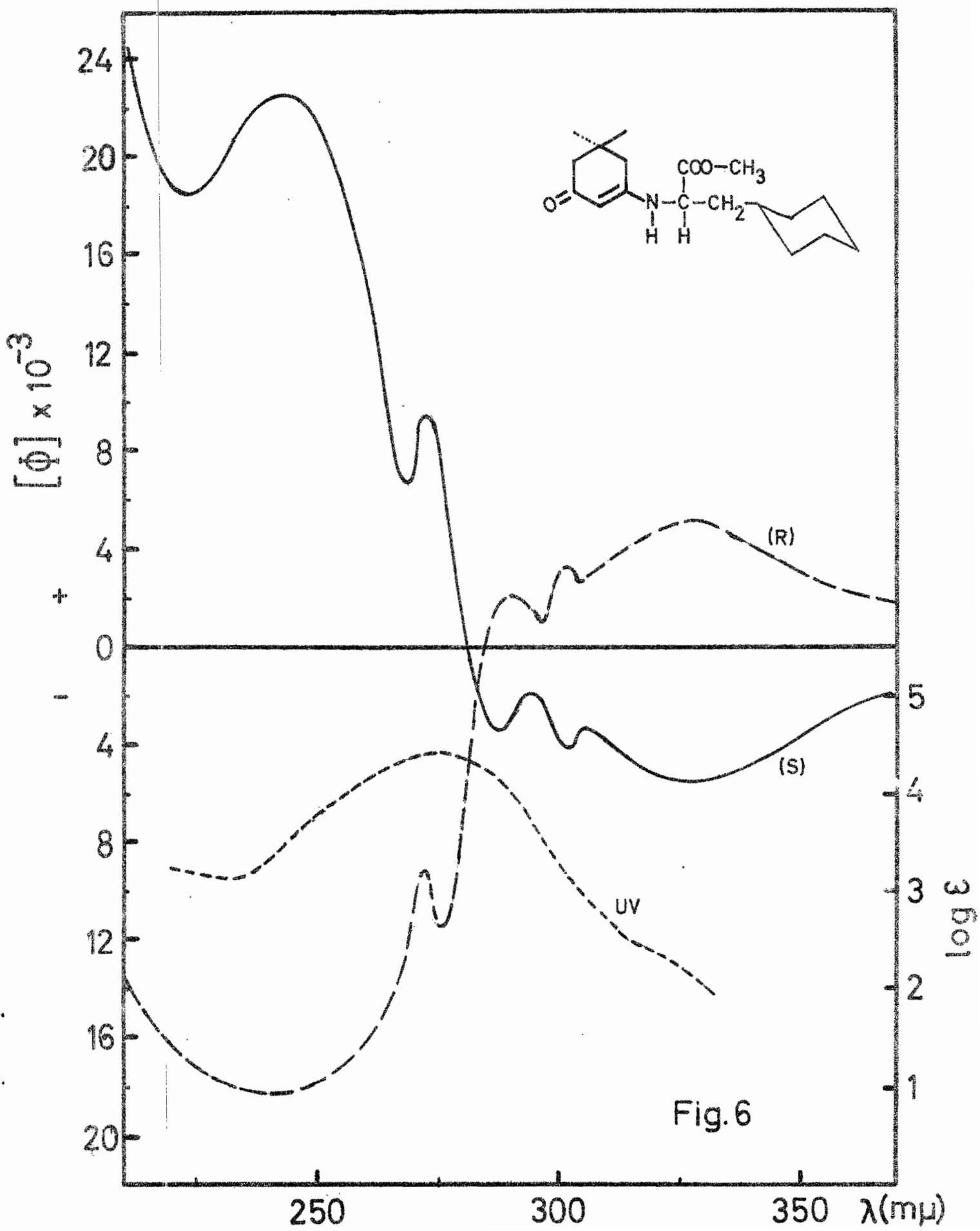
XXIII

cina (R-XXIIb), (S)-valina (S-XXIb), (R)-valina (R-XXIb) y el derivado con dimedona del éster etílico de la (S)-leucina (S-XXIc). Estos compuestos presentan en el ultravioleta un máximo de absorción situado a 275 μ ($\log \epsilon 4.38$) correspondiente al cromóforo de amida viníloga. Por ser esta banda de absorción ópticamente activa se tiene en las curvas de dispersión rotatoria un efecto de Cotton asociado con ella entre 260 y 300 μ . Para los derivados de aminoácidos de configuración absoluta (S) este efecto de Cotton es negativo y para los de configuración (R) el efecto de Cotton es de signo opuesto (positivo), ver Tabla 2. Además del efecto de Cotton principal, en algunos compuestos se presentan uno ó dos efectos de Cotton de menor intensidad a mayor longitud de onda (ver Figs. 5 y 6), debido probablemente a la existencia de otra banda de absorción y a la gran movilidad conformacional de estos compuestos (cf. aminas alifáticas).

Los derivados de los ésteres metílicos de la (R) y de la (S)-ciclohexilalanina (R-XXIV y S-XXIV) presentan algunas diferencias en su comportamiento óptico con respecto a los ésteres ya descritos. Estos derivados presentan una estructura fina bastante considerable en sus curvas de dispersión rotatoria (Fig. 6) y además el efecto de Cotton asociado con el máximo de absorción en el ultravioleta a 275 μ , es de menor intensidad del que se encuentra a 326 μ . Este comportamiento es el inverso al observado en los ésteres vistos anteriormente. Sin embargo a pesar de estas diferencias se conserva la relación entre la configuración y el signo del efecto de Cotton, el compuesto de configuración (R) (R-XXIV) presenta efecto de Cotton positivo y el de configuración (S) (S-XXIV) negativo.



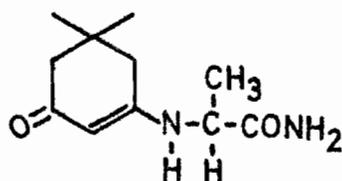




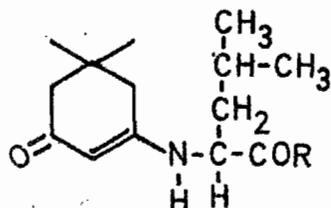
C. Amidas de aminoácidos saturados

Después de haber establecido que las curvas de dispersión rotatoria de los derivados con dimedona, de ésteres de aminoácidos son similares a las de los ácidos libres correspondientes, se creyó conveniente preparar las amidas de algunos aminoácidos y preparar sus dimedonil derivados, con objeto de estudiar el efecto que produce la sustitución de un éster por una amida.

Los derivados con dimedona de las amidas de (S)-alanina (XXV) y de (S)-leucina (XXVIa), así como de la hidracida de la (S)-leucina presentan curvas de dispersión rotatoria muy parecidas entre sí y muy semejantes a las que muestran los derivados de ésteres de aminoácidos (ver Tabla 2). Además se conserva la relación entre el signo del efecto de Cotton y la configuración absoluta del aminoácido.



XXV



XXVIa R = NH₂

XXVIb R = NH-NH₂

Por todo lo anterior, podemos deducir lo siguiente: a) Los derivados con dimedona de ésteres y amidas de aminoácidos así como de aminoácidos libres (sin ningún otro cromóforo además del C=O) presentan curvas de dispersión rotatoria con efecto de Cotton negativo entre 260 y 300 mμ, cuando tienen configuración absoluta (S) y positivos cuando tienen configuración absoluta (R). b) Los efectos de Cotton de estos compuestos son más intensos que los que presentan los derivados de aminas alifáticas y alicíclicas, indicando así que parece haber una interacción entre los electrones π del cromóforo de amida viníloga y los del

TABLA 2

Propiedades ópticas y de absorción de algunos derivados con dimedona
de amidas y esteres de aminoácidos

Derivado con dimedona de:	Número de la fórmula	<u>Ópticamente activos.</u>			Máximos ó mínimos en DRO* $\lambda(\text{m}\mu) \left([\Phi] \right)^{**}$	Referencia Configuración
		Máximo de absorción en UV $\lambda(\text{m}\mu) (\log \epsilon)$	Amplitud Molecular			
(S)-alaninato de metilo***	(XXIII)	274(4.38)	-224		298(-9500)	245(+12870) (42)
(S)-leucinato de metilo	(S-XXIIb)	274(4.38)	-275	320(-4600)	270(-7150)	244(+20300) (35)
(R)-leucinato de metilo	(R-XXIIb)	274(4.38)	+320	318(+7300)	274(+15200)	259(-16800) (35)
(S)-valinato de metilo	(S-XXIa)	274(4.30)	-447	291(-11813)	280(-17228)	255(+27564) (35)
(R)-valinato de metilo	(R-XXIa)	275(4.29)	+502	291(+13329)	263(+21598)	255(-28632) (35)
(S)-leucinato de etilo	(S-XXIIc)	274(4.38)	-411	312(-9900)		244(+31200) (35)
(S)-ciclohexil-alaninato de metilo	(S-XXIV)	275(4.40)	-260	326(-5526)	288(-3401)	245(+22579) (42)
(R)-ciclohexil-alaninato de metilo	(R-XXIV)	275(4.40)	+200	326(+5157)	288(+2142)	245(-17849) (42)
(S)-alanin-amida	(XXV)	272(4.30)	-252	300(-14300)		254(+10900) (42)
(S)-leucin-amida	(S-XXVIa)		-286	319(-4725)	287(-11670)	252(+16970) (35)
(S)-leucin-hidrazida	(S-XXVIb)		-430		280(-22350)	254(+20600) (35)

* Las determinaciones de DRO estan hechas en dioxano, si no se indica otro disolvente

** La rotación molecular ($[\Phi]$) está dada en grados, para la definición de esta constante ver la referencia (2).

*** Las curvas se determinaron a 22-28°C

grupo carbonilo del éster, la amida ó el ácido.

D. Aralquilaminoácidos

A continuación se estudiaron los derivados con dimedona de ésteres de aminoácidos que contienen otro cromóforo, como por ejemplo un anillo aromático, además del grupo carbonilo del éster.

La fenilalanina y la tirosina reúnen las características antes mencionadas. Por lo tanto se prepararon los derivados con dimedona de sus ésteres metílicos. El derivado con dimedona del éster metílico de la (S)-fenilalanina (S-XXVII), presenta en su curva de dispersión rotatoria un sólo efecto de Cotton positivo muy intenso a 271 $m\mu$ ($a = +436$) y de igual manera el derivado del mismo compuesto, pero de configuración (R) (R-XXVII) solamente presenta un efecto de Cotton de signo contrario, a la misma longitud de onda ($a = -371$) (ver Fig. 7). El derivado con dimedona del éster metílico de la O-bencil-(S)-tirosina (XXVIII) presenta un efecto de Cotton positivo pero de una intensidad muy superior a la de los compuestos anteriores a 270 $m\mu$ ($a = +845$).

Este incremento de la intensidad del efecto de Cotton por sustitución en el anillo aromático, está de acuerdo con las observaciones de Moscowitz (45), para este tipo de cromóforos. La naturaleza del sustituyente en el anillo aromático influye sobre la intensidad del efecto de Cotton del cromóforo respectivo.

En el compuesto XXVIII puede verse claramente que el efecto de Cotton en este sistema es atribuible al cromóforo homoconjugado, constituido por la amida vinílica, el anillo aromático y el grupo carbonilo del éster ó del ácido libre. En este caso el cromóforo es diferente del que contienen las aralquilaminas.

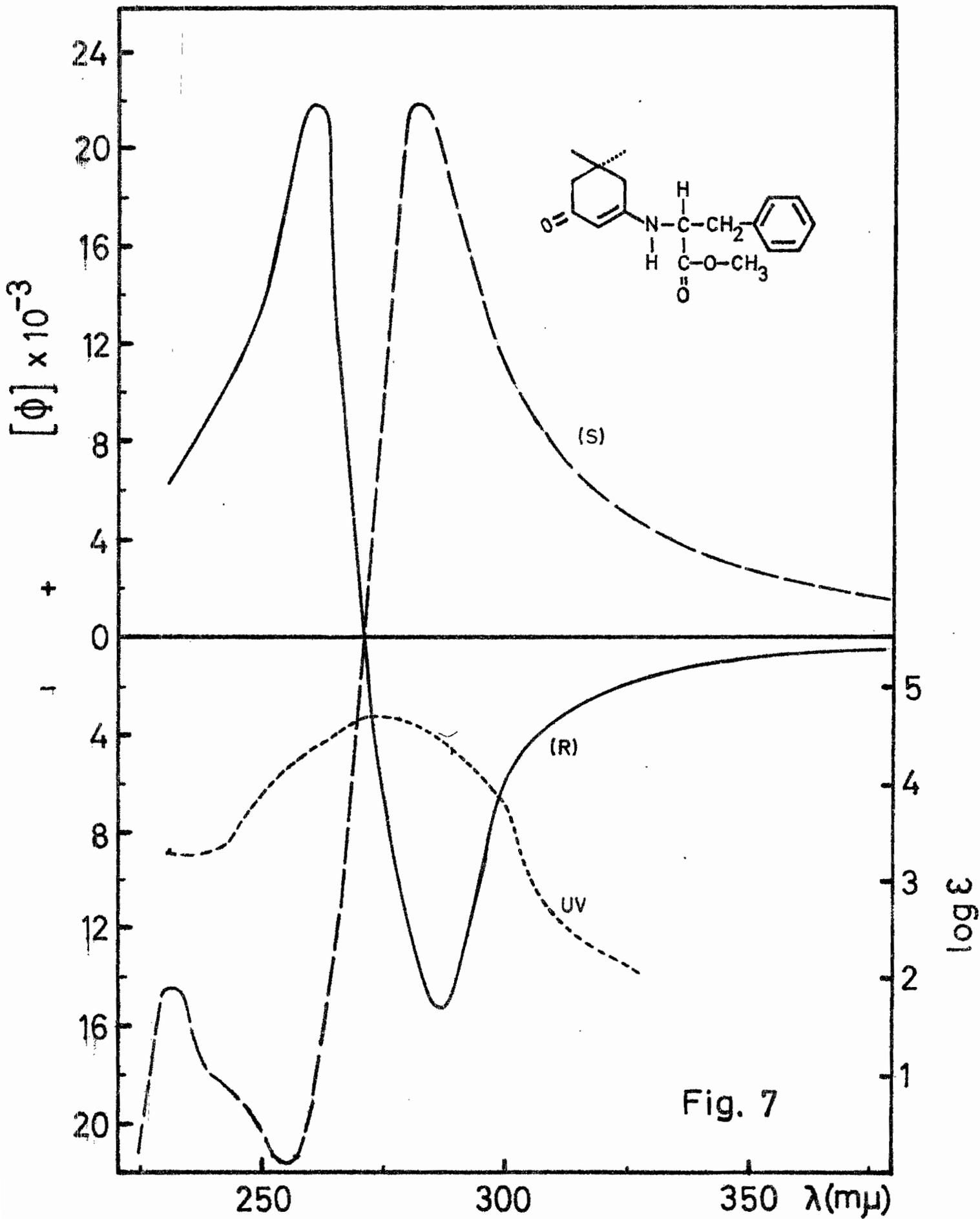
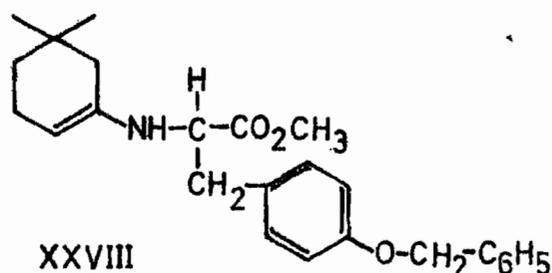
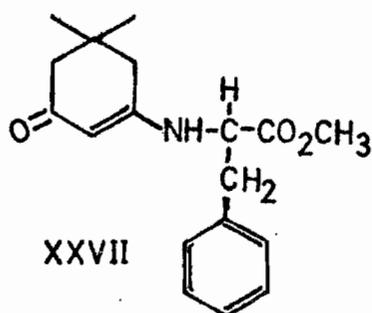


Fig. 7

Podemos observar que la presencia de un anillo aromático en la posición β del aminoácido, (separado del átomo de carbono asimétrico por un metileno), ocasiona una inversión del signo del efecto de Cotton, pues en todos los compuestos hasta ahora estudiados, los que tienen configuración absoluta (S) muestran efecto de Cotton negativo y los de configuración (R) uno positivo. En este sentido los derivados de aminoácidos difieren de los de aralquilaminas (ver 1, D, E, F).



Esta inversión de signo, también ha sido observada en los derivados con salicilaldehído de éstos mismos aminoácidos (fenilalanina y tirosina) (24-29), constituyendo las únicas excepciones dentro de cada serie.

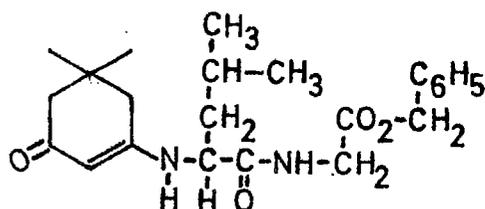
La prueba definitiva de que la inversión del signo del efecto de Cotton la origina el anillo aromático, se obtuvo cuando se estudiaron los derivados obtenidos a partir de los aminoácidos hexahidrogenados correspondientes, R-XXIV y S-XXIV, previamente discutidos (inciso 2B), en los cuales el efecto de Cotton es negativo para el compuesto de configuración (S) y positivo para el de configuración opuesta (R).

E. Di y Tripéptidos

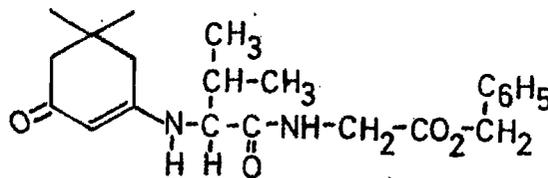
La dimedona se ha utilizado como un buen grupo protector de aminas en la síntesis de péptidos (33). En este trabajo se estudió si los derivados de di ó tripéptidos con

otros centros asimétricos, además del cercano al cromóforo, conservaban las mismas propiedades ópticas de los derivados de aminoácidos sencillos.

El derivado con dimedona del éster bencílico de la (S)-leucil-glicina (S-XXIX) (dipéptido), presenta en su curva de dispersión rotatoria un efecto de Cotton negativo a 271 mμ (a = -407) y el isómero de configuración opuesta (R) (R-XXIX) presenta un efecto de signo opuesto a la misma longitud de onda (a = +377), siendo la curva de un compuesto casi la imagen en el espejo de la otra (Ver Fig. 8). De igual manera el derivado con dimedona del éster bencílico de la (S)-valil-glicina (XXX) muestra un efecto de Cotton negativo a 276 mμ (a = -516) en su curva de dispersión rotatoria.

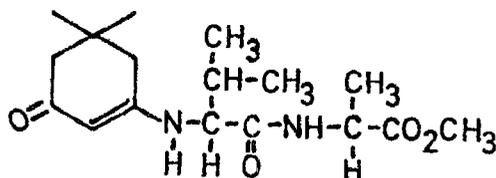


XXIX

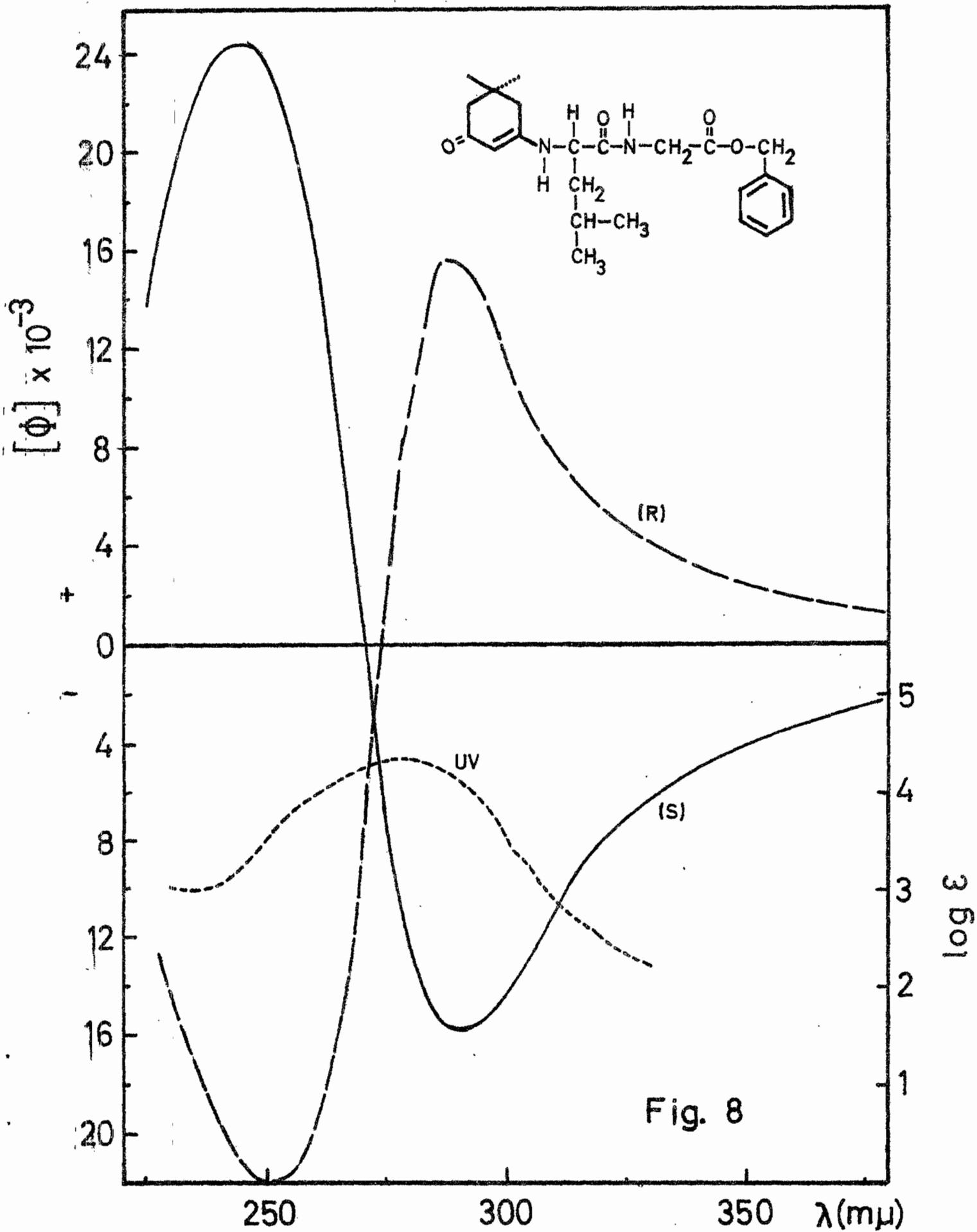


XXX

La introducción de otros centros asimétricos, además del cercano al cromóforo, no afecta ni la posición, ni el signo del efecto de Cotton, y así los derivados del éster metílico de la (S)-valil-(S)-alanina (XXXI), y del éster metílico de la (S)-valil-(S)-alanina (XXXI), y del éster etílico de la (S)-valil-(S)-alanil-(S)-leucina (XXXII), muestran un efecto de Cotton negativo en la misma posición y con una intensidad semejante a la de los derivados del mismo aminoácido sencillo.

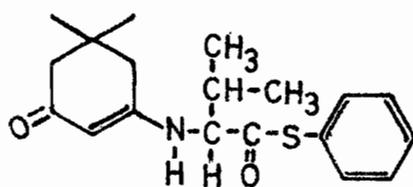


XXXI

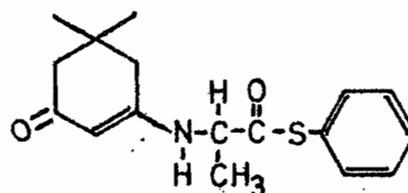


F. Tioésteres de aminoácidos

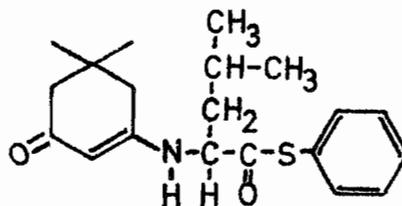
Las curvas de dispersión rotatoria de aminoácidos libres, de los ésteres y las amidas correspondientes, los di péptidos y tripéptidos, muestran en general un efecto de Cotton de una intensidad considerable. Un caso notable, dentro de esta serie de dimedonil derivados lo constituyen los tiofenil ésteres de los aminoácidos, ya que muestran efectos de Cotton muy intensos parecidos a los que presentan los cromóforos inherentemente disimétricos (2). Así el derivado con dimedona del tiofenil éster de la (S)-valina (XXXIII), tiene una amplitud molecular de -1018, el derivado del tiofenil éster de la (S)-alanina (XXXIV) de -785 y para el derivado del tiofenil éster de la (S)-leucina (XXXV) a = -646.



XXXIII



XXXIV



XXXV

TABLA 3

Propiedades ópticas y de absorción de algunos derivados con dimedona

de esteres de aminoácidos ópticamente activos

Derivado con dimedona de:	Número de la fórmula	Máximo de absorción en UV $\lambda(\text{m}\mu)(\log \epsilon)$	Amplitud Molecular	Máximos ó mínimos en $\lambda(\text{m}\mu) \cdot ([\phi])^{**}$	DRO*	Referencia Configuracional
(R)-fenilalaninato de metilo	(R-XXVI)	276(4.67)	-371	286(-15300)	260(+21800)	(44)
(S)-fenilalaninato de metilo	(S-XXVI)	276(4.43)	+436	281(+21800)	255(-21800)	(44)
O-bencil-(S)-tirosinato de metilo	(XXVII)	274(4.44)	+845	285(+40000)	253(-44500)	(44)
(S)-leucil-glicinato de bencilo	(S-XXVIII)	278(4.16)	-407	287(-16150)	247(+24500)	(35)
(R)-leucil-glicinato de bencilo	(R-XXVIII)		+377	287(+15600)	253(-22100)	(35)
(S)-valil-glicinato de bencilo	(S-XXIX)	278(3.84)	-516	290(-18600)	245(+33000)	(35)
(S)-valil-(S)-alaninato de metilo	(S-XXX)	278(4.35)	-637	294(-28700)	250(+35000)	(35,42)
(S)-valil-(S)-alanil-(S)-leucinato de metilo	(S-XXXI)	278(4.43)	-365	289(-11100)	258(+25400)	(35,42)
(S)-valinato de tiofenilo	(XXXII)	275(4.30)	-1018	313(-33400)	267(+68400)	(35)
(S)-alaninato de tiofenilo	(XXXIII)	275(4.35)	-785	312(-31300)	266(+47200)	(42)
(S)-leucinato de tiofenilo	(XXXIV)	276(4.34)	-646	310(-33000)	264(+31600)	(35)

* Las determinaciones de DRO estan hechas en dioxano, si no se indica otro disolvente.

** La rotación molecular ($[\phi]$) está dada en grados, para la definición de esta constante ver la referencia (2).

III. PARTE EXPERIMENTAL*

Técnica general.- De la sal de una amina (clorhidrato, tartrato ó sulfato), se obtuvo la base libre por tratamiento con una solución de hidróxido de sodio y extracción con un disolvente orgánico.

La amina libre (1 Eq.) disuelta en un disolvente orgá-

* Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt, - Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en Kofler y estan corregidos. Las rotaciones se determinaron entre 16 y 22° en tubo de 1 dm en la línea D del sodio (589 mμ). Las curvas de dispersión rotatoria fueron determinadas en un espectropolarímetro con graficador automático JASCO/UV-5^(*). Las curvas de dicroísmo circular fueron determinadas en un instrumento ORD-CD JASCO en la Universidad de California y con un dicrógrafo Jouan en el Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, Bronschweig (Alemania), gracias a la amable cooperación del Profesor J. Cymerman Craig y del Dr. H. Wolf respectivamente. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro UNICAM, Modelo SP-200, con prismas de cloruro de sodio. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en el Instituto de Química, UNAM, en un espectrómetro analítico Varian A-60, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna, el desplazamiento químico está expresado en ppm (δ)^(**). Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 202. Las cromatografías se efectuaron en Alúmina Alcoa F-20. La pureza de las substancias se verificó en capa delgada con sílice G de Merck, revelando con vapores de I_2 .

(*) Agradezco al Dr. L. Throop, Investigación de Syntex, Palo Alto, California, las determinaciones de numerosas curvas de DRO y de RMN.

(**) Agradezco al Q. E. Díaz su valiosa ayuda en la interpretación de los espectros de RMN.

nico (cloroformo ó benceno) se adicionó sobre dimedona (1.1 Eq.) y la solución resultante se hirvió a reflujo durante 24 horas, separando el agua por medio de una trampa de Stark.

En seguida se eliminó el exceso de dimedona extrayéndola con una solución de hidróxido de potasio al 5%. La fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad en las aguas de lavado, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó destilándolo al vacío y el residuo se purificó como se indica en cada caso.

Dimedonil-(D)-(-)-2-aminopentano (VI).- 0.5 g del tartrato de (S)-(-)-2-aminopentano se trataron de acuerdo a la técnica general ya descrita, y produjeron un residuo que en capa fina de sílice mostró ser una mezcla de dos sustancias. La mezcla se disolvió en éter y se formó el clorhidrato del compuesto con cloruro de hidrógeno, enfriando la solución en un baño de hielo. El clorhidrato así obtenido (290 mg) fundió a 164-70°, y después de repetidas cristalizaciones de cloruro de metileno-acetona se obtuvieron unas agujas blancas de p.f. 184°-187°; $[\alpha]_D^{20}$ (c, 0.25; etanol); $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 291-2 μ ($\log \epsilon$ 4.48); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 2500-2800, 1620 y 1580 cm^{-1} .

Análisis para C₁₃H₂₄NOCl:

Calculado: %C 63.52; %H 9.84; %O 6.51; %N 5.70; %Cl 14.43

Encontrado: %C 63.69; %H 9.93; %O 6.61; %N 5.81; %Cl 14.25

Una solución de 100 mg del clorhidrato de dimedonil-(D)-(-)-2-aminopentano en cloruro de metileno (50 ml), se agitó con una solución de bicarbonato de sodio al 5%; se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad. Después de secarla con sulfato de sodio anhidro se filtró y evaporó a sequedad, en atmósfera de nitrógeno. El residuo no se logró cristalizar y sólo se obtuvo un aceite que en

placa fina de sílice da una sola mancha. Este producto se descompone con facilidad. DR, (c, 0.00088; dioxano); $[\Phi]_{600} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{350} -201^{\circ}$; $[\Phi]_{300} -855^{\circ}$; $[\Phi]_{291} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{276} +1425^{\circ}$; $[\Phi]_{266} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{256} -903^{\circ}$; $[\Phi]_{213} -2289^{\circ}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 279 μ ($\log \epsilon$ 4.36); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3490, 1580 y 1525 cm^{-1} .

Dimedonil-(D)-(-)-2-amino-3-metilbutano (VII). - Por tratamiento de 0.5 g de tartrato de (D)-(-)-2-amino-3-metilbutano, de acuerdo a la técnica general ya descrita, se obtuvo un residuo (215 mg) que fundió a 132° . Por repetidas cristalizaciones de este producto con cloruro de metileno-hexano elevó su p.f. a $138-9^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}} -9^{\circ}$ (c, 0.9; dioxano); DR, (c, 0.001047); $[\Phi]_{600} +12^{\circ}$; $[\Phi]_{400} -138^{\circ}$; $[\Phi]_{334} -320^{\circ}$ $[\Phi]_{322} -351^{\circ}$; $[\Phi]_{312} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{310} -319^{\circ}$; (c, 0.0001047); $[\Phi]_{297} -878^{\circ}$; $[\Phi]_{273} -30^{\circ}$; $[\Phi]_{262} -928^{\circ}$; $[\Phi]_{253} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{214} +779^{\circ}$; $[\Phi]_{210} +319^{\circ}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 279 μ ($\log \epsilon$ 4.42); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl_3), 3500, 1580 y 1530 cm^{-1} ; RMN: 5.9 (1H), señal amplia (N-H), 5.1 (1H), singulete ($\text{CH}=\text{C}$), 3.2(1H), multiplete (N- $\text{CH}-\text{Me}$), 2.25(2H), singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.15(2H), singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 2.08 (1H), multiplete ($\text{CH}-(\text{Me})_2$), 1.13(9H), señal múltiple (metilos sobre carbono con 1H), 1.06(6H), singulete ($\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$).

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ON}$;

Calculado: %C 74.59; %H 11.08; %O 7.64; %N 6.69

Encontrado: %C 74.75; %H 11.22; %O 7.38; %N 6.60

5 α -pregnan-3 β -ol. - 1 g de 5 α -pregnan-3 β -ol-20-ona se disolvió en 200 ml de dietilenglicol recién destilado. En seguida se agregaron 16 ml de hidrato de hidrazina al 99% y se calentó a reflujo durante una hora. Después de este tiempo se agregaron poco a poco 2 g de hidróxido de potasio y se destiló el agua de la reacción. Se continuó el calentamiento a reflu-

jo durante una hora y media más, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. Se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo (900 mg) se cristalizó de metanol y fundió a 133-35° (46). El espectro de infrarrojo de este compuesto no mostró banda de carbonilo.

5 α -pregnan-3-ona.- A 2.25 g de 5 α -pregnan-3 β -ol disueltos en 315 ml de acetona destilada de ácido crómico, se agregaron 2.75 ml del reactivo de Jones 8N (52), en atmósfera de nitrógeno. Se dejó reposar 30 minutos y se vertió sobre 2 litros de agua. El producto se filtró y se disolvió en benceno, quedando en suspensión las sales de cromo, las cuales se eliminaron filtrándolas a través de celita. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de etanol, p.f. 110-111° (el p. f. reportado (47) es de 122-23°). Este compuesto con este grado de pureza se utilizó así para la siguiente reacción; $\nu_{\text{máx}}$ (C₂Cl₄) 1710 cm⁻¹.

Oxima de 5 α -pregnan-3-ona.- A 1.22 g de acetato de sodio anhidro y 0.945 g de clorhidrato de hidroxilamina se adicionaron 30.5 ml de etanol y se calentó hasta ebullición. Se filtró el sólido y el filtrado se agregó a una solución de 2.05 g de 5 α -pregnan-3-ona en 75 ml de etanol. Se hirvió a reflujo durante 3 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de concentrar parcialmente se vertió sobre agua y se filtró el sólido obtenido. El producto cristalizado varias veces de etanol fundió a 196-7° (48).

3 β -amino-5 α -pregnano.- 230 mg de la oxima de 5 α -pregnan-3-ona se disolvieron en 20 ml de etanol absoluto, la solución se hirvió a reflujo y se agregaron 1.75 g de sodio en pe-

queñas porciones (aproximadamente durante 4 horas) (49). Se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro y filtró. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío, y el residuo (200 mg), resultó ser una mezcla en la cual predomina el producto esperado (\pm 80%), recuperándose además algo de la oxima inicial. Se decidió hacer la siguiente reacción sin purificar la amina.

Derivado con dimedona de 3 β -amino-5 α -pregnano (X).- A la mezcla de la reacción anterior, se le agregaron 100 mg de dimedona, 20 mg de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de benceno. La solución obtenida se hirvió a reflujo durante 24 horas separando el agua de la reacción por medio de una trampa de Stark. La solución bencénica se lavó con bicarbonato de sodio al 5%, con agua hasta neutralidad y se secó con sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se cromatógrafió sobre alúmina. De la fracción obtenida al eluir con benceno-cloroformo (3:2), se obtuvo un producto (130 mg) que cristalizado varias veces de cloruro de metileno-hexano fundió a 291-2°; $[\alpha]_D^{25} +35^\circ$; DR, (Fig. 1) (c, 0.00051; dioxano), $[\Phi]_{600}^{25} +151^\circ$; $[\Phi]_{350}^{25} -815^\circ$; $[\Phi]_{301}^{25} -2506^\circ$; $[\Phi]_{298}^{25} -2005^\circ$; (c, 0.000051); $[\Phi]_{296}^{25} -3842^\circ$; $[\Phi]_{284}^{25} -1503^\circ$; $[\Phi]_{280}^{25} -2506^\circ$; $[\Phi]_{274}^{25} 0^\circ$; $[\Phi]_{256}^{25} +3174^\circ$; $[\Phi]_{226}^{25} 0^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 280 m μ ($\log \epsilon$ 4.44); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃), 3470, 3050, 2970, 1580 y 1520 cm⁻¹. RMN: 5.17(1H), singulete (CH=C), 4.91(1H), señal amplia (N-H), 3.0-3.41(1H), señal amplia (CH-N), 2.17(4H), singulete (CH₂-C=O y CH₂-C=C), 1.05(6H), singulete (CH₃-C-CH₃), 0.87(3H), singulete (C-19), 0.56(3H), singulete (C-18).

Análisis para C₂₉H₄₇ON:

Calculado: %C 81.82; %H 11.13; %O 3.76; %N 3.29

Encontrado: %C 81.84; %H 11.01; %O 3.74; %N 3.39

3 α -amino-5 α -pregnano.- A 300 mg de óxido de platino en 10 ml de ácido acético glacial previamente hidrogenados se agregaron 500 mg de la oxima de 5 α -pregnan-3-ona, y se hidrogenaron hasta que no absorbió más hidrógeno (49). Se filtró para eliminar el catalizador; al filtrado se le agregaron 100 g de hielo y amoníaco hasta pH alcalino. Se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido mostró ser una mezcla de tres substancias en capa fina de sílice. De estos tres compuestos uno de ellos corresponde a la oxima original y el componente principal fué el producto de reducción (\pm 80%). El producto crudo se utilizó así para la siguiente reacción.

Derivado con dimedona de 3 α -amino-5 α -pregnano (IX).- A la mezcla de reacción anterior se le agregaron 210 mg de dimedona, 30 mg de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de benceno. La solución obtenida se hirvió a reflujo durante 24 horas, separando el agua por medio de una trampa de Stark. La solución bencénica se lavó con bicarbonato de sodio al 5% y con agua hasta neutralidad. Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en alúmina, obteniéndose por elución con benceno-cloroformo (3:7) 450 mg de un producto que mostró ser homogéneo en capa fina de sílice. La cristalización de este producto con acetona produjo 40 mg de un compuesto de p.f. 291-2°, idéntico al obtenido por la condensación de 3 β -amino-5 α -pregnano con dimedona. Las aguas madres de este compuesto no se pudieron cristalizar por lo que se decidió preparar el clorhidrato del producto en solución, pasándole una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. El clor-

hidrato obtenido de esta manera fundió a. 230-1° después de cristalizarlo varias veces de metanol.

El clorhidrato de p.f. 230-1° se trató con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y la base libre se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un compuesto de p. f. 227-8° después de repetidas cristalizaciones de metanol-agua. $[\alpha]_D^{+44}$ (c, 0.000308; dioxano); DR, (Fig. 1); (c, 0.000308; dioxano); $[\Phi]_{600}^{+182}$; $[\Phi]_{320}^{+788}$; $[\Phi]_{296}^{+2614}$; $[\Phi]_{294}^{+2448}$; $[\Phi]_{300}^{+830}$; (c, 0.0000308); $[\Phi]_{284}^{+3527}$; $[\Phi]_{270}^{0}$; $[\Phi]_{254}^{-2697}$; $[\Phi]_{236}^{-3181}$; $[\Phi]_{222}^{-4011}$; $[\Phi]_{218}^{-2351}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 280 m μ (log ϵ 4.43), $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (KBr) 3500, 2950 y 1540 cm $^{-1}$; RMN: 4.85(1H), señal amplia (N-H), 3.5-3.91(1H)(CH-N), 2.24 (4H) singulete (CH $_2$ -C=O y CH $_2$ -C=C), 1.08 (6H) singulete (CH $_3$ -C-CH $_3$), 0.88 (3H) singulete (C-19), 0.55 (3H) singulete (C-18).

Análisis para C $_{29}$ H $_{47}$ ON:

Calculado: %C 81.82; %H 11.13; %O 3.76; %N 3.29

Encontrado: %C 81.70; %H 11.13; %O 3.76; %N 3.20

Derivado con dimedona de 3 β -amino-pregn-5-eno-20-ol.-

300 mg del clorhidrato de holafilamina (3 β -amino-pregn-5-eno-20-ona), se disolvieron en 25 ml de metanol (destilado de borohidruro de sodio). A esta solución se le fueron agregando en pequeñas porciones 600 mg de borohidruro de sodio. Al finalizar la reacción se agregaron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (265 mg) no mos-

tró banda de absorción en el infrarrojo en la región de los grupos carbonilos.

A la mezcla de 265 mg del producto crudo anterior, 117 mg de dimedona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico, se le agregó 70 ml de benceno y la solución obtenida se hirvió a reflujo durante 24 horas separando el agua por medio de una trampa de Stark. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 5%, con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se le pasó una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado obtenido (280 mg) se cristalizó varias veces de cloruro de metileno-acetona mostrando un p.f. de 284-6°.

Por tratamiento del clorhidrato anterior con bicarbonato de sodio se obtuvo la base libre que fundió a 294-6° después de cristalizaciones repetidas de acetona-hexano. DR: (c, 0.000498; dioxano), $[\Phi]_{600} - 353^{\circ}$; $[\Phi]_{350} - 2032^{\circ}$; $[\Phi]_{298} - 6626^{\circ}$; $[\Phi]_{294} - 4771^{\circ}$; $[\Phi]_{288} - 14799^{\circ}$; (c, 0.0000498); - $[\Phi]_{270} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{260} + 3534^{\circ}$; $[\Phi]_{242} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{242} 0^{\circ}$; $[\Phi]_{231} - 884^{\circ}$; $[\Phi]_{224} 0^{\circ}$ y $[\Phi]_{212} + 12370^{\circ}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 280 m μ (log ϵ 4.43); $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3600, 3150, 3050, 1580 y 1520 cm⁻¹; RMN: 5.4(1H) señal amplia (N-H), 5.14(1H) singulete (CH=C), 3.92-3.33(1H) señal amplia (2O-H), 2.83-3.33(1H) señal amplia (N-CH), 1.04(6H) singulete (CH₃-C-CH₃), 1.01(3H) singulete (C-19), 0.78(3H) singulete (C-18).

Análisis para C₂₉H₄₅ON:

Calculado: %C 79.22; %H 10.32; %O 7.28; %N 3.19

Encontrado: %C 79.07; %H 10.25; %O 7.35; %N 3.33

Derivado con dimedona de la gitingensina (XIV).- El

clorhidrato de gitingensina (250 mg) se trató con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y la base libre se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con agua - hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 100 ml de benceno agregándosele 100 mg de dimedona. La solución se hirvió a reflujo durante 24 horas, separando el agua de la reacción con una trampa de Stark. La solución se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se cromatografió en placa preparativa de sílice usando como eluyente una mezcla de benceno-metanol (7:3). Por elución con metanol de la zona que fluorecía con luz ultravioleta, se obtuvo un compuesto - ligeramente impuro (\pm 85%), que disuelto en éter se le hizo pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, obteniéndose 185 mg de un compuesto que cristalizado varias veces de cloruro de metileno-acetona fundió en un rango amplio (245-260°). Por tratamiento de este compuesto con bicarbonato de sodio se obtuvo el derivado con dimedona de la gitingensina que cristalizado repetidas veces de cloruro de metileno-hexano fundió a 252-3° y mostró una sola mancha en placa delgada de sílice. DR; (Fig. 2), (c, 0.058; etanol); $[\alpha]_{302}^{+9344^{\circ}}$; $[\alpha]_{290}^{0^{\circ}}$; $[\alpha]_{274}^{-12056^{\circ}}$; DC, (Fig. 2) (c, 0.058; etanol); $[\epsilon]_{288}^{+13400}$; $[\epsilon]_{217}^{+7185}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 279 m μ (log ϵ 4.45); $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 293 m μ (log ϵ 4.52); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 3000-3100, 1750, 1580 y 1520 cm⁻¹; RMN: .5.4(1H) señal amplia (N-H), 5.1(1H) singulete (CH=C), 4.92-4.42(1H) señal amplia (CH-N), 1.36 (3H) doblete (Me en C-20), 1.1(3H) singulete (CH₃-C), 1.05 (6H) singulete (CH₃-C-CH₃); EM: P.M. 451.63, m/e (intensidad relativa), 140(55%), 311(30%), 422(78%), 451(100).

Derivado con dimedona de bencilamina.- A 1.1 g de bencilamina se adicionaron 1.45 g de dimedona disueltos en la menor cantidad posible de cloroformo. La solución se dejó reposar durante 24 horas. Se evaporó a sequedad y el residuo (1.33 g) se cristalizó de cloruro de metileno-hexano repetidas veces, fundiendo finalmente a 130-1°; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 291 μ ($\log \epsilon$ 4.49) $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 278 μ ($\log \epsilon$ 4.33); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3450, 1580 y 1520 cm^{-1} ; RMN: 7.28 (2H) singulete (CH₂-C=O), 2.08 (2H) singulete (CH₂-C=C), 1.01 (6H) singulete (CH₃-C-CH₃).

Análisis para C₁₅H₁₉ON:

Calculado: %C 78.56; %H 8.35; %O 6.98; %N 6.11

Encontrado: %C 78.83; %H 8.42; %O 7.02; %N 6.23

Derivado con dimedona de (S)-(-)- α -feniletilamina,
(S-XVI).- 1.67 g de (S)-(-)- α -feniletilamina se hicieron reaccionar de acuerdo a la técnica general descrita inicialmente, obteniéndose un residuo (1.81 g; 55%), que cristalizado varias veces de acetona-hexano produjo cristales ligeramente amarillos de p.f. 138-40°. La muestra analítica se preparó cristalizando varias veces el producto de acetona-hexano, p.f. 145-46°; $[\alpha]_{\text{D}}^{-245}$ (c, 0.0010255; dioxano); DR; (Fig. 3), (c, 0.001025; dioxano); $[\Phi]_{600}^{-595}$; $[\Phi]_{589}^{-595}$; $[\Phi]_{400}^{-1898}$; $[\Phi]_{330}^{-6453}$; $[\Phi]_{309}^{-11616}$; $[\Phi]_{306}^{-10629}$; (0.00001281); $[\Phi]_{314}^{-8536}$; $[\Phi]_{286}^{-25134}$; $[\Phi]_{274}^{0}$; $[\Phi]_{252}^{+36991}$; $[\Phi]_{219}^{+17073}$ y $[\Phi]_{211}^{+16409}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 278-9 μ ($\log \epsilon$ 4.4); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 1580 y 1520 cm^{-1} ; RMN: 7.27 (5H) singulete (aromáticos), 6.57 (1H) banda amplia (N-H), 4.96 (1H) singulete (CH=C), 4.45 (1H) multiplete (N-CH-CH₃), 2.25 (2H) singulete (CH₂-C=O), 2.12 (2H) singulete (CH₂-C=C), 1.4 (3H) doblete (CH₃-CH) J, 7 cps, 1.07 (3H) singulete (CH₃-C

1.0 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$).

Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$:

Calculado: %C 78.97; %H 8.70; %O 6.58; %N 5.76

Encontrado: %C 79.10; %H 8.79; %O 6.69; %N 5.91

Derivado con dimedona de (R)-(+)- α -feniletilamina,

(R-XVII)W- 1.32 g de (R)-(+)- α -feniletilamina se trataron de acuerdo a la técnica general ya descrita. El residuo obtenido (1.47 g; 56%) se cristalizó de acetona y fundió a $140\text{-}2^\circ$. Por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano se obtuvieron unas placas ligeramente amarillas de p.f. $144\text{-}5^\circ$. $[\alpha]_D^{+220}$ (c, 0.001035; dioxano); DR, (Fig. 3), (c, 0.001035; dioxano); $[\Phi]_{600}^{+535^\circ}$; $[\Phi]_{589}^{+535^\circ}$; $[\Phi]_{450}^{+1169^\circ}$; $[\Phi]_{350}^{+4085^\circ}$; $[\Phi]_{310}^{+10917^\circ}$; $[\Phi]_{308}^{+9931^\circ}$; (c, 0.00001293); $[\Phi]_{318}^{+10524^\circ}$; $[\Phi]_{290}^{+25071^\circ}$; $[\Phi]_{278}^{+9843^\circ}$; $[\Phi]_{274}^{0^\circ}$; $[\Phi]_{265}^{-15788^\circ}$; $[\Phi]_{248}^{-32062^\circ}$; $[\Phi]_{222}^{-15524^\circ}$; $[\Phi]_{215}^{-21951}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 279 m μ ($\log \epsilon$ 4.39); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3500, 1580 y 1520 cm^{-1} ; RMN: 7.26 (5H) singulete (aromáticos), 6.23 (1H) señal amplia (N-H), 4.98 (1H) singulete ($\text{CH}=\text{C}$), 4.48 (1H) multiplete (N- CH_2 -Me), 2.23 (2H) singulete ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 2.12 (2H) singulete ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 1.42 (3H) doblete ($\text{CH}_3\text{-CH}$) J, 7 cps, 1.07 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1.0 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$).

Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$:

Calculado: %C 78.97; %H 8.70; %O 6.58; %N 5.76

Encontrado: %C 79.19; %H 8.92; %O 6.62; %N 5.94

Derivado con dimedona de dl- α -feniletilamina (XVII).-

Una mezcla de 1.21 g de dl- α -feniletilamina y 1.26 g de dimedona se hirvió a reflujo disuelta en 50 ml de benceno durante 24 horas. El residuo obtenido por evaporación del disolven-

te se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose cristales ligeramente amarillos con p.f. de 183-4°. $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 278-9 m μ (log ϵ 4.4); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3450, 1580 y 1520 cm⁻¹; RMN: 7.27 (5H) singulete (aromáticos), 6.27 (1H) señal amplia (N-H), 4.97 (1H) singulete (CH=C), 4.5 (1H) multiplete (CH-CH₃), 2.23 (2H) singulete (CH₂-C=O), 2.15 (2H) singulete (CH₂-C=C), 1.45 (3H) doblete (CH₃-CH). J, 7 cps, 1.07 (3H) singulete (CH₃-C), 1.0 (3H) singulete (CH₃-C).

Análisis para C₁₆H₂₁NO:

Calculado: %C 78.97; %H 8.70; %O 6.58; %N 5.76

Encontrado: %C 79.18; %H 8.82; %O 6.54; %N 5.74

Derivado con dimedona de (R)-(+)- α -(1-naftil)-etilamina (R-XVIII)..- A 1.71 g de (R)-(+)- α -(1-naftil)-etilamina se agregaron 1.4 g de dimedona disueltos en la mínima cantidad de cloroformo y se dejaron reposar durante 24 horas. La solución se evaporó a sequedad y el residuo disuelto en benceno-hexano (7:3) se cromatografió sobre alúmina. De la fracción que se obtuvo por elución con benceno-cloroformo (8:2) se obtuvieron 2 g de un sólido amarillo de p.f. 178-9°. Por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano se obtuvo la muestra analítica en forma de agujas blancas de p.f. 185-6°; $[\alpha]_{\text{D}}^{+106}$ (c, 0.001016; dioxano); DR, (Fig. 4), (c, 0.001016; dioxano); $[\Phi]_{600}^{+312}$ °; $[\Phi]_{450}^{+785}$ °; $[\Phi]_{350}^{+4412}$ °; $[\Phi]_{321}^{+14656}$ °; $[\Phi]_{318}^{+12060}$ °; (c, 0.000012); $[\Phi]_{324}^{+12020}$ °; $[\Phi]_{297}^{+42681}$ °; $[\Phi]_{292}^{00}$ °; $[\Phi]_{279}^{-114201}$ °; $[\Phi]_{262}^{00}$ °; $[\Phi]_{255}^{+25839}$ °; $[\Phi]_{238}^{+36913}$ °; $[\Phi]_{225}^{+46142}$ °; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 224, 282 m μ (log ϵ 4.86, 4.40), $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 224, 293 m μ (log ϵ 4.95, 4.53); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 1580 y 1520 cm⁻¹; RMN: 8.1 (7H) banda amplia (aromáticos), 5.91 (1H) señal

amplia (N-H), 5.15 (1H) multiplete ($\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.93 (1H) singulete ($\text{CH}=\text{C}$), 2.2 (2H) singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.09 (2H) singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 1.48 (3H) doblete (CH_3-CH), J, 6.5 cps, 1.05 (6H) singulete (CH_3-C).

Análisis para ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}$):

Calculado: %C 81.87; %H 7.90; %O 5.45; %N 4.77

Encontrado: %C 81.86; %H 7.76; %O 5.64; %N 4.95

Derivado con dimedona de (S)-(-)- α -(1-naftil)-etilamina (S-XVIII).- A 1.48 g de (S)-(-)- α -(1-naftil)-etilamina se agregó una solución de 1.21 g de dimedona en la mínima cantidad de cloroformo, y se dejaron reposar durante 24 horas. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en benceno y se cromatógrafió sobre alúmina. De la fracción obtenida por elución con benceno-cloroformo (7:3) se obtuvieron 1.8 g de un producto de p.f. 180-81°, el cual por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano elevó su p.f. a 185-6°. $[\alpha]_D^{25}$ -59° DR, (Fig. 4), (c, 0.001014; dioxano); $[\Phi]_{600}^{25}$ -329°; $[\Phi]_{589}^{25}$ -174°; $[\Phi]_{450}^{25}$ -711°; $[\Phi]_{350}^{25}$ -4334°; $[\Phi]_{321}^{25}$ -14910°; $[\Phi]_{317}^{25}$ -11616°; (c, 0.0000253); $[\Phi]_{324}^{25}$ -12739°; $[\Phi]_{298}^{25}$ -37059°; $[\Phi]_{292}^{25}$ 0°; $[\Phi]_{278}^{25}$ +120211°; $[\Phi]_{263}^{25}$ 0°; $[\Phi]_{254}^{25}$ -28721°; $[\Phi]_{229}^{25}$ -37059° y $[\Phi]_{224}^{25}$ 0°; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 224, 293 m μ (log ϵ 4.92 y 4.48), $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 224, 283 m μ (log ϵ 4.90 y 4.44); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3450, 1580 y 1520 cm^{-1} . RMN: 8.09-7.28 (7H) señal amplia (aromáticos), 6.21 (1H) señal amplia (N-H), 5.12 (1H) multiplete ($\text{CH}-\text{CH}_3$), 4.88 (1H) singulete ($\text{CH}=\text{C}$), 2.2 (2H) singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.07 (2H) singulete ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 1.42 (3H) doblete (CH_3-CH) J, 6.5 cps, 1.03 (3H) singulete (CH_3-C), 0.90 (3H) singulete (CH_3-C).

Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}$:

Calculado: %C 81.87; %O 5.45; %N 4.77; %H 7.90

Encontrado: %C 82.24; %O 5.36; %N 4.88; %H 7.83

Clorhidrato del derivado con dimedona de (R)-(-)- α -benciletilamina.- 2 g del sulfato de (R)-(-)- α -benciletilamina se trataron de acuerdo a la técnica general ya descrita, de esta manera se obtuvo un residuo, el cual se disolvió en éter y se le pasó una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, obteniéndose un precipitado (2.33 g) que recristalizado varias veces de cloruro de metileno-acetona funde a 205-10° s; $[\alpha]_D^{20}$ (c, 0.2; metanol), DR, (c, 0.000203; dioxano); $[\Phi]_{296}^{20}$ -6180°; $[\Phi]_{278}^{20}$; $[\Phi]_{263}^{20}$ +5420°; $[\Phi]_{252}^{20}$ +3700°; $[\Phi]_{243}^{20}$ +4940°; $[\Phi]_{233}^{20}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 293 m μ (log ϵ 4.47); $\lambda_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 289 m μ (log ϵ 4.28); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (KBr) 2730, 2660, 2460, 1580 y 1530 cm⁻¹.

Derivado con dimedona de (R)-(-)- α -benciletilamina, (R-XIX).- 300 mg del clorhidrato de dimedonil-(R)-(-)-amfetamina se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, se agitó y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad en atmósfera de nitrógeno. El residuo así obtenido funde a 82-3° y se descompone con mucha facilidad. $[\alpha]_D^{20}$ +106° (c, 0.001128; dioxano); DR, (c, 0.001128; dioxano); $[\Phi]_{600}^{20}$ +274°; $[\Phi]_{350}^{20}$ +2358°; $[\Phi]_{308}^{20}$ +5947°; $[\Phi]_{302}^{20}$ +5264°; (c, 0.0000282); $[\Phi]_{320}^{20}$ +5507°; $[\Phi]_{290}^{20}$ +10555°; $[\Phi]_{280}^{20}$; $[\Phi]_{266}^{20}$ -14227°; $[\Phi]_{238}^{20}$ -6884°; $[\Phi]_{216}^{20}$ -14686°; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 280 m μ (log ϵ 4.38); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 1580 y 1530 cm⁻¹; RMN: 7.23 (5H) singulete (aromáticos), 5.98 (1H) señal amplia (N-H), 5.2 (1H) singulete (CH=C), 3.73 (1H) multiplete (CH-CH₃), 2.83 (2H) multiplete (CH₂-CH-Me) sistema ABX J_{AX} 7.5 cps J_{AB} 13

J_{BX} 5.5 cps, δ_{A} 177 cps, δ_{B} 158 cps, 2.21 (2H) singulete ($\text{CH}_2\text{-C=C}$), 2.15 (2H) singulete ($\text{CH}_2\text{-C=C}$), 1.18 (3H) doblete ($\text{CH}_3\text{-CH}$) J , 7cps, 1.05 (6H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$).

Clorhidrato del derivado con dimedona de (S)-(+)- α -benciletilamina.- A 1.93 g de (S)-(+)- α -benciletilamina se agregó una solución de 2 g de dimedona en 50 ml de cloroformo, se dejaron reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó destilándolo al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetona, se enfrió a 0° y se le hizo pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. El clorhidrato obtenido (1.65 g) se recristalizó varias veces de acetona dando agujas blancas con p.f. 202-6°. $[\alpha]_{\text{D}}^{-22}$ (c, 0.16; metanol); DR, (c, 0.00103; metanol); $[\Phi]_{600}^{0}$; $[\Phi]_{589}^{-34}$; $[\Phi]_{450}^{-162}$; $[\Phi]_{350}^{-784}$; $[\Phi]_{314}^{-2764}$; $[\Phi]_{308}^{-2681}$; (c, ϕ .00002575); $[\Phi]_{324}^{-114}$; $[\Phi]_{300}^{-3089}$; $[\Phi]_{292}^{-2052}$; $[\Phi]_{290}^{-2257}$; $[\Phi]_{287}^{0}$; $[\Phi]_{242}^{+9917}$; $[\Phi]_{224}^{+8332}$ y $[\Phi]_{209}^{+12310}$; DR, (c, ϕ .000203; dioxano); $[\Phi]_{303}^{+5050}$; $[\Phi]_{287}^{0}$; $[\Phi]_{268}^{-5800}$; $[\Phi]_{238}^{-2530}$; $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 293 μ ($\log \epsilon$ 4.47); $\lambda_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 291 μ ($\log \epsilon$ 4.32); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (KBr) 2700, 2660, 2460, 1615, 1580 y 1550 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ONCl}$:

Calculado: %C 69.49; %H 8.23; %O 5.44; %N 4.77; %Cl 12.07

Encontrado: %C 69.34; %H 8.42; %O 5.23; %N 4.60; %Cl 12.30

.Derivado con dimedona de (S)-(+)- α -benciletilamina, (S-XIX).- A 0.5 g del clorhidrato del derivado con dimedona de (S)-(+)- α -benciletilamina se adicionaron 10 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, se agitaron y la base libre se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio an-

hidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad en atmósfera de nitrógeno. El residuo, fué un sólido de p.f. 82-3° que se descompone con mucha facilidad en presencia del aire. $[\alpha]_D$ -109°; DR, (c, 0.0002354; dioxano); $[\Phi]_{400-3000}^0$; $[\Phi]_{288-13000}^0$; $[\Phi]_{271}^0$; $[\Phi]_{260+17500}^0$; $[\Phi]_{220+17000}^0$; $\lambda_{máx}$ (dioxano) 280 m μ (log ϵ 4.42); $\lambda_{máx}$ (etanol) 293 m μ (log ϵ 4.5); $\bar{\nu}_{máx}$ (KBr) 2700, 1590 y 1550 cm $^{-1}$; RMN: 7.25 (5H) singulete (aromáticos), 5.53 (1H) señal amplia (N-H), 5.2 (1H) singulete (CH=C), 3.7 (1H) multiplete (CH-CH $_3$), 2.82 (2H) multiplete (CH $_2$ -CH-CH $_3$) sistema ABX J_{AX} 7.5 cps, J_{AB} 13 cps, J_{BX} 5.5 cps, A 177 cps, B 158 cps, 2.17 (4H) singulete (CH $_2$ -C=O y CH $_2$ -C=C), 1.16 (3H) doblete (CH $_3$ -CH) J, 7 cps, 1.03 (6H) singulete (CH $_3$ -C-CH $_3$).

Análisis para C $_{17}$ H $_{24}$ ONCl:

Calculado: %C 69.49; %H 8.23; %O 5.44; %N 4.77; %Cl 12.07

Encontrado: %C 69.34; %H 8.42; %O 5.24; %N 4.60; %Cl 12.30

Derivado con dimedona de (R)-(+)-desoxiefedrina (S-XX).

3.5 g del clorhidrato de (R)-(+)-desoxiefedrina se trataron de acuerdo a la técnica general descrita inicialmente, obteniéndose un residuo (3.5 g; 70%) que cristalizado varias veces de cloruro de metileno-hexano fundió a 102-3°. $[\alpha]_D$ +92° (c, 0.2; dioxano); DR, (c, 0.0001993; dioxano); $[\Phi]_{300+9250}^0$; $[\Phi]_{294}^0$; $[\Phi]_{274-13400}^0$; $[\Phi]_{249-3470}^0$; $[\Phi]_{218-17800}^0$; $[\Phi]_{215-15000}^0$; $\lambda_{máx}$ (dioxano) 292 m μ (log ϵ 4.41); $\bar{\nu}_{máx}$ (CHCl $_3$) 1600 y 1550 cm $^{-1}$; RMN: 7.24 (5H) multiplete (aromáticos), 5.17 (1H) singulete (CH=C), 4.2 (1H) multiplete (CH-CH $_3$), 2.63 (3H) singulete (CH $_3$ -N), 2.04 (4H) singulete (CH $_2$ -C=O y CH $_2$ -C=C), 1.92 (2H) multiplete (CH $_2$ -CH-N) sistema AB A 124 cps, B 107 cps, J_{AB} 16 cps, 2.07 (3H) doblete (CH $_3$ -CH), J 6.5 cps, 0.94 (3H) singulete (CH $_3$ -C),

0.76 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$).

Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ON}$:

Calculado: %C 79.66; %H 9.29; %N 5.16; %O 5.90

Encontrado: %C 79.80; %H 9.25; %N 5.16; %O 5.86

Derivado con dimedona de (S)-(-)-desoxiefedrina (S-XX).

1.34 g de (S)-(-)-desoxiefedrina se sometieron al tratamiento dado en la técnica general descrita inicialmente. El residuo obtenido después de secar y eliminar el disolvente, fundió a 98-100° y pesó 1.023 g. La muestra analítica se obtuvo por repetidas cristalizaciones del producto con acetona-hexano, p.f. 105-6°. $[\alpha]_D -103^\circ$ (c, 0.16; dioxano); DR, (c, 0.001; dioxano); $[\Phi] 600-179^\circ$; $[\Phi] 589-217^\circ$; $[\Phi] 450-596^\circ$; $[\Phi] 400-932^\circ$; $[\Phi] 350-1962^\circ$; $[\Phi] 322-3924^\circ$; $[\Phi] 317-3480^\circ$; (c, 0.000025) $[\Phi] 323-3469^\circ$; $[\Phi] 312-6233^\circ$; $[\Phi] 308-6504^\circ$; $[\Phi] 250+5420^\circ$; $[\Phi] 240+5528^\circ$; $[\Phi] 226+13116^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 291 m μ (log ϵ 4.43); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1600 y 1550 cm^{-1} ; RMN: 7.23 (5H) multiplete (aromáticos), 5.17 (1H) singulete ($\text{CH}=\text{C}$), 4.18 (1H) multiplete (CH-Me), 2.95 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-N}$), 2.76 (2H) doblete (Ar-CH_2), J 7 cps, 2.04 (2H) singulete ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 1.95 (2H) multiplete ($\text{CH}_2\text{-C=C}$) sistema AB A 124 cps, B 107 cps, J_{AB} 16 cps, 1.25 (3H) doblete ($\text{CH}_3\text{-CH}$), J 7 cps, 0.94 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$), 0.78 (3H) singulete ($\text{CH}_3\text{-C}$).

Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ON}$:

Calculado: %C 79.66; %H 9.29; %O 5.90; %N 5.16

Encontrado: %C 79.54; %H 9.09; %O 6.08; %N 5.32

(S)-hexahidrofenilalanina. - Una solución de 4.5 g de (S)-tirosina en 75 ml de ácido clorhídrico 2N, se hidrogenó en presencia de platino obtenido por reducción de 0.5 g de

óxido de platino a 30 libras de presión, hasta que no consumió más hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó en baño maría para disolver el clorhidrato del aminoácido y se filtró en caliente para separar el catalizador. El filtrado se enfrió en baño de hielo y se le agregó acetato de sodio en polvo hasta neutralidad. Se filtró y el producto crudo se cristalizó de metanol, obteniéndose un compuesto que no tiene p.f. definido y que no presenta absorción en el ultravioleta a 275 mμ (44).

Ester metílico de la hexahidro-(S)-fenilalanina.- A 10.2 ml de metanol, enfriando en baño de hielo y con agitación, se fueron adicionando 1.34 g (0.82 ml) de cloruro de tiónilo en un lapso de 30 minutos. En seguida se agregaron 1.8 g de (S)-hexahidrofénilalanina y la mezcla de reacción se mantuvo a 50° durante 2 horas con agitación. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo (clorhidrato de (S)-hexahidrofénilalaninato de metilo), se agregó una solución de bicarbonato de sodio al 5%. El amino éster se extrajo con cloroformo, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar a sequedad se obtuvo un aceite (1.44 g) que en capa fina de sílice mostró ser un sólo producto.

Derivado con dimedona de (S)-hexahidro-fenilalaninato de metilo (S-XXIV).- El producto crudo de la reacción anterior (1.44 g) se trató de acuerdo a la técnica general ya descrita. El residuo obtenido (1.72 g; 72%) se disolvió en metanol, se decoloró con carbón activado y se cristalizó, p.f. 140-1°. La muestra analítica se obtuvo por repetidas cristalizaciones con acetona, en forma de agujas blancas de p.f.

143-4°. $[\alpha]_D^{25} -88^\circ$ (c, 0.016; dioxano); DR, (Fig. 6), (c, 0.0011; dioxano); $[\Phi]_{600} -246^\circ$; $[\Phi]_{400} -1167^\circ$; $[\Phi]_{314} -4513^\circ$; $[\Phi]_{305} -3316^\circ$; $[\Phi]_{302} -4114^\circ$; (c, 0.0000275); $[\Phi]_{320} -3710^\circ$; $[\Phi]_{294} -1855^\circ$; $[\Phi]_{288} -3401^\circ$; $[\Phi]_{250} 0^\circ$; $[\Phi]_{272} +9740^\circ$; $[\Phi]_{269} +6493^\circ$; $[\Phi]_{259} +17027^\circ$; $[\Phi]_{245} +22579^\circ$; $[\Phi]_{225} +15305^\circ$; $[\Phi]_{212} +23808^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 275 m μ (log ϵ 4.4); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 1740, 1595 y 1530 cm⁻¹; - RMN: 5.5 (1H) señal amplia (N-H), 5.03 (1H) singulete (CH=C), 4.08 (1H) multiplete (CH-N), 3.71 (3H) singulete (CH₃-O), 2.25 (2H) singulete (CH₂-C=O), 2.16 (2H) singulete (CH₂-C=C), 1.0-2.0 (13H) señal amplia (anillo alicíclico), 1.06 (6H) singulete (CH₃-C-CH₃).

Análisis para C₁₈H₂₉NO₃:

Calculado: %C 70.32; %H 9.51; %O 15.61; %N 4.56

Encontrado: %C 70.41; %H 9.56; %O 15.81; %N 4.72

(R)-(+)-hexahidrofénilalanina.- Una solución de 4.5 g de (R)-(+)-fénilalanina en 75 ml de ácido clorhídrico 2N, se hidrogenó a 30 libras de presión, en presencia de platino, obtenido por hidrogenación de 0.5 g de óxido de platino. La mezcla de reacción se calentó hasta disolver el clorhidrato del aminoácido, y así poder separar el catalizador por filtración. El filtrado se enfrió en baño de hielo y se le agregó acetato de sodio hasta pH neutro. El sólido obtenido se filtró y se recristalizó de metanol-agua, obteniéndose un producto que funde en un rango muy amplio de temperatura pero que no mostró absorción en el ultravioleta a 250-270 m μ .

(R)-(+)-hexahidro-fenilalaninato de metilo.- 2.71 g de cloruro de tiónilo (1.7 ml) se agregaron gota a gota sobre 21 ml de metanol, con agitación y en baño de hielo. En segui-

da se agregaron a 4 g de (R)-(+)-hexahidrofenilalanina y la reacción se mantuvo durante 2 horas a 50°. Se evaporó al vacío el metanol y al residuo se agregó una solución de bicarbonato de sodio al 5% y 100 ml de cloroformo, se agitó y se separó la fase acuosa, la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 3.3 g de (R)-(+)-hexahidrofenilalaninato de metilo.

Derivado con dimedona de (R)-(+)-hexahidrofenilalaninato de metilo (R-XXIV).- 3.3 g del éster metílico de la hexahidro fenilalanina se trataron de acuerdo a la técnica general ya descrita. El residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose un producto cristalino de color amarillo y de p.f. 140-2°. Por repetidas cristalizaciones de este producto se obtuvo la muestra analítica como cristales blancos de p.f. 144-5°. $[\alpha]_D^{25} +88^\circ$ (c, 0.2; dioxano); DR, (Fig. 6), (c, 0.00103; dioxano); $[\Phi]_{600}^{25} +239^\circ$; $[\Phi]_{400}^{25} +954^\circ$; $[\Phi]_{336}^{25} +4501^\circ$; $[\Phi]_{326}^{25} +5157^\circ$; $[\Phi]_{314}^{25} +4024^\circ$; $[\Phi]_{304}^{25} +2832^\circ$; $[\Phi]_{302}^{25} +3381^\circ$; (c, 0.00002575); $[\Phi]_{272}^{25} -9103^\circ$; $[\Phi]_{288}^{25} +2142^\circ$; $[\Phi]_{284}^{25} 0^\circ$; $[\Phi]_{274}^{25} -11980^\circ$; $[\Phi]_{272}^{25} -9103^\circ$; $[\Phi]_{266}^{25} -16599^\circ$; $[\Phi]_{245}^{25} -17849^\circ$; $[\Phi]_{225}^{25} -17312^\circ$ y $[\Phi]_{212}^{25} -14279^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ (dioxano) 275 μ ($\log \epsilon$ 4.4); $\lambda_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 284 μ ($\log \epsilon$ 4.49); $\lambda_{\text{máx}}$ (éter) 276-7 μ ($\log \epsilon$ 4.51), $\lambda_{\text{máx}}$ (metanol) 292 μ ($\log \epsilon$ 4.56), $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 292 μ ($\log \epsilon$ 4.57), $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3500, 1740, 1590 y 1530 cm^{-1} ; RMN: 5.86 (1H) señal amplia (N-H), 5.05 (1H) singulete (CH=C), 4.10 (1H) multiplete (CH-N), 3.7 (3H) singulete (CH₃-O), 2.28 (2H) singulete (CH₂-C=O), 2.16 (2H) singulete (CH₂-C=C), 2.08-1.25 (13H) señal amplia (protones alicíclicos), 1.06 (6H) singulete (CH₃-C-CH₃).
Análisis para C₁₈H₂₉NO₃:

Calculado: %C 70.32; %H 9.51; %O 15.61; %N 4.56

Encontrado: %C 70.37; %H 9.63; %O 15.72; %N 4.56

III. CONCLUSIONES

- 1) Todos los derivados con dimedona de aminas y aminoácidos de configuración absoluta (R) presentan efecto de Cotton positivo en la región de 270 a 290 μ , y los derivados de configuración absoluta (S) efecto de Cotton negativo en la misma región. Los derivados con dimedona del éster metílico de la (R) y de la (S)-fenilalanina (RXXVII y S XXVII), así como de la O-bencil-(S)-tirosina, (XXVIII), constituyen una excepción a esta regla.
- 2) El cromóforo ópticamente activo en los derivados de aminas alifáticas y alicíclicas, lo constituye la amida viníloga.
- 3) Los electrones π del anillo aromático influyen sobre la actividad óptica del cromóforo, como queda demostrado en los derivados de aralquilaminas, en los cuales aumenta la intensidad del efecto de Cotton.
- 4) El cromóforo en los derivados de los aminoácidos saturados, está constituido por la amida viníloga y los electrones π del grupo carbonilo, ya sea del ácido ó del éster.
- 5) El cromóforo ópticamente activo en los derivados de aminoácidos insaturados está formado por un sistema homocconjugaado constituido por la amida viníloga, carbonilo y anillo aromático.

BIBLIOGRAFIA

1. a) W. J. Ehacca y D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day, Inc., San Francisco (1964); b) J. C. D. Brand y G. Eglinton, Applications of Spectroscopy to Organic Chemistry, - Oldbourne Book Co. Ltd., London (1965); c) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco (1962); d) L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, McMillan Co. Inc., New York (1962).
2. a) C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1960); b) P. Crabbé, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San Francisco (1965); c) L. Velluz, M. Legrand y M. Grosjean, Optical Circular Dichroism. Principles, Measurements and Applications, Verlag Chemie, Weinheim (1965).
3. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1962). P. 97.
4. J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman y A. J. van Bommel, Nature, 168, 271 (1951).
5. E. Fischer, Ber., 24, 2683 (1891).
6. R. S. Cahn, C. K. Ingold, J. Chem. Soc., 612 (1951).
- 7.- R. S. Cahn, C. K. Ingold y V. Prelog, Experientia, 12, 81 (1956).
8. R. S. Cahn, C. Ingold y V. Prelog, Angew. Chem. Intern. Edit., 5, 385 (1966).
9. Ver referencia 2b Cap. 11.
10. a) B. Hansson, R. Dahlbom y B. Sjöberg, Acta. Chem. Scand., 16, 1057 (1962); b) J. P. Jennings y W. Klyne, Biochem. J., 86, 12P (1963); c) A. Kjaer, W. Klyne, P. Scopes y D. R. Sparrow, Acta. Chem. Scand., 18, 2412 (1964); - d) J. P. Jennings, W. Klyne y P. Scopes, J. Chem. Soc., 294 (1965); e) A. Fredga, J. P. Jennings, W. Klyne, P. Scopes, B. Sjöberg y S. Sjöberg, J. Chem. Soc., 3928 (1965).
11. C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg y B. Sjöberg, J. Am. Chem. Soc., 83, 2307 (1961).

12. A. La Manna y V. Ghislandi, Il Farmaco, 17, 355 (1962).
13. A. La Manna, V. Ghislandi, P. M. Scopes y R. J. Swan, Il Farmaco, 12, 842 (1965).
14. B. Sjöberg, A. Fredga y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 81, 5002 (1959).
15. C. Djerassi, K. Undheim, R. C. Sheppard, W. G. Terry y B. Sjöberg, Acta Chem. Scand., 15, 903 (1961).
16. B. Sjöberg, B. Harlen y R. Dahlbom, Acta Chem. Scand., 16, 1071 (1962).
17. T. Uasui, J. Hidaka y Y. Shimura, J. Am. Chem. Soc., 87, 2762 (1963); b) R. D. Gillard, H. M. Parkins, N. C. Payne y L. D. Pettitt, J. Chem. Soc., 1159 (1966).
18. P. Plieque, C. R. Acad. Sc. Paris, 262, 381 (1966).
19. J. H. Brewster y S. F. Osman, J. Am. Chem. Soc., 82, 5754 (1960).
20. C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg y J. Sheehan, J. Org. Chem., 26, 4509 (1961).
21. H. Wolf, E. Bunnenberg y C. Djerassi, Chem. Ber., 97, 533 (1964).
22. A. La Manna y V. Ghislandi, Il Farmaco, 19, 480 (1964).
23. A. La Manna, V. Ghislandi, P. M. Scopes y R. J. Swan, Il Farmaco, 20, 842 (1965).
24. H. E. Smith, M. E. Warren y A. W. Ingersoll, J. Am. Chem. Soc., 84, 1513 (1962).
25. D. Bertin y M. Legrand, C. R. Acad. Sc. Paris, 256, 960 (1963).
26. H. E. Smith, S. L. Cook y M. E. Warren Jr., J. Org. Chem., 29, 2265 (1964).
27. M. E. Warren Jr. y H. E. Smith, J. Am. Chem. Soc., 87, 1757 (1965).
28. H. E. Smith y T. Ch. Willis, J. Org. Chem., 30, 2654 (1965).
29. H. E. Smith y R. Records, Tetrahedron, 22, 813 (1966).
30. P. Haas, J. Chem. Soc., 95, 421 (1909).
31. B. Halpern y L. B. James, Nature, 202, 592 (1964).
32. B. Halpern y L. B. James, Aust. J. Chem., 17, 1282 (1964).
33. B. Halpern y A. D. Cross, Chem. and Ind., 1183 (1965).
34. P. Crabbé y B. Halpern, Chem. and Ind., 346 (1965).
b) P. Crabbé, B. Halpern y E. Santos, Bull. Soc. Chim.

- France, 1446 (1966).
35. P. Karrer y P. Dinkel, Helv. Chim. Acta, 36, 122 (1953).
 36. G. Aguilar-Santos, Philippine J. Sci., 94, 217 (1965).
 37. a) J. Le Men; Bull. Soc. Chim. France, 860 (1960). b) R. Goutarel, Les Alcaloides des Apocynaces, Hermann, edit., París (1964). P. 39, 86.
 38. Ver referencia 1, P. 47 y 77.
 39. a) J. P. Jennings, W. Klyne y P. M. Scopes, J. Chem. Soc., 7211, 7229 (1965); b) W. Klyne, P. M. Scopes y A. Williams, J. Chem. Soc., 7237 (1965); c) H. Wolf, Tetrahedron Letters, No. 16, 1075 (1965); d) H. Wolf, Tetrahedron Letters, No. 42, 5151 (1966).
 40. G. Aguilar Santos, E. Santos y P. Crabbé, J. Org. Chem., en prensa.
 41. De acuerdo con la especificación de la configuración absoluta dada por R. S. Cahn, C. Ingold y V. Prelog, --- Experientia, 12, 81 (1956).
 42. W. Leithe, Ber., 64, 2827 (1931).
 43. a) H. Wolf, L. Bunnenberg y C. Djerassi, Ber., 97, 533 (1964); b) H. E. Smith y T. Ch. Willis, J. Org. Chem., 30, 2654 (1965).
 44. P. Karrer y K. Ehrhardt, Helv. Chim. Acta, 34, 2202 (1951).
 45. A. Moscowitz, A. Rossenberg y A. E. Hansen, J. Am. Chem. Soc., 87, 1813 (1965).
 46. a) A. Ercoli y P. De Ruggieri, Farm. sci. e tec., 7, 11 (1952); b) A. Ruff y T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 34, 70 (1951).
 47. M. M. Janot, K. H. Qui, Bull. Soc. Chim. France, 1669 (1960).
 48. R. D. Haworth, J. McHenna y R. G. Powell, J. Chem. Soc., 1110 (1953).
 49. M. M. Janot, Q. Khuong-Huo y R. Goutarel, Bull. Soc. Chim. France, 1640 (1960).
 50. A. Cavé, P. Potier, An. Cavé y J. Le Men, Bull. Soc. Chim. France, 2415 (1964).
 51. a) N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank y D. J. Wallace, J. Am. Chem. Soc., 71, 3337 (1949); b) J. Weinstein y G. M. Wyman, J. Org. Chem., 23, 1618 (1958); c) H. F. Holtzclow Jr., J. P. Collman y R. M. J. Am. Chem. Soc., 80, 1100 (1958).

52. C. Djerassi, R. Engel y A. Bowers, J. Org. Chem., 21,
1547 (1956).