

Tesis de Posgrado

Esteres fenólicos de amino ácidos

Vernengo, Marcelo Jorge

1955

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Vernengo, Marcelo Jorge. (1955). Esteres fenólicos de amino ácidos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0832_Vernengo.pdf

Cita tipo Chicago:

Vernengo, Marcelo Jorge. "Esteres fenólicos de amino ácidos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1955.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0832_Vernengo.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

R E S U M E N

" ESTERES FENOLICOS DE AMINO - ACIDOS "

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TITULO DE
DOCTOR EN QUIMICA

-

Marcelo Jorge Vernengo

L. A. 1000:832

Buenos Aires

1955

102

FORNIA

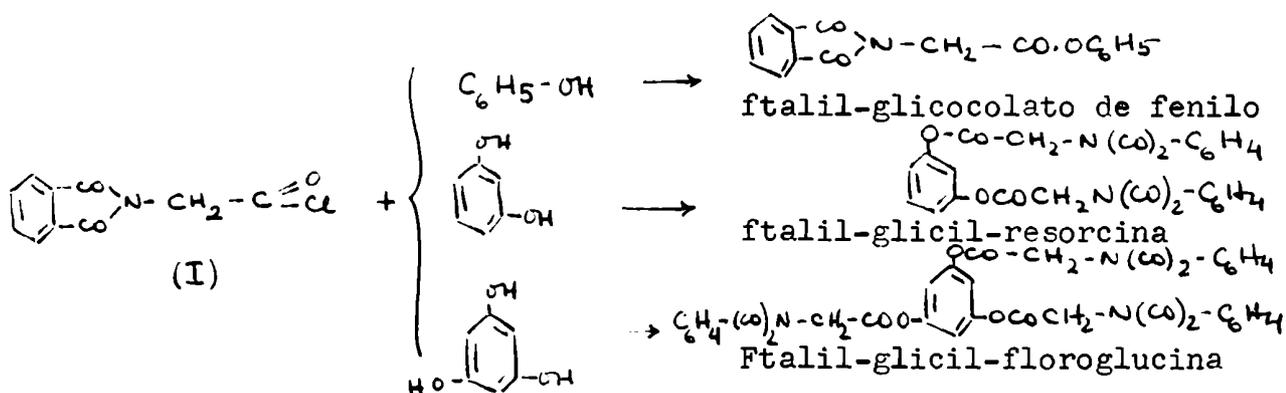
ESTERES FENOLICOS DE AMINO-ACIDOS.-

En los últimos años se ha investigado la preparación de compuestos de fenoles de uso terapéutico, en los cuales se resuelva el problema de su insolubilidad en agua y otros efectos laterales.

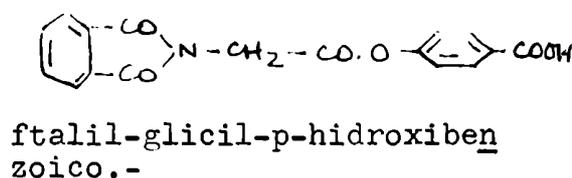
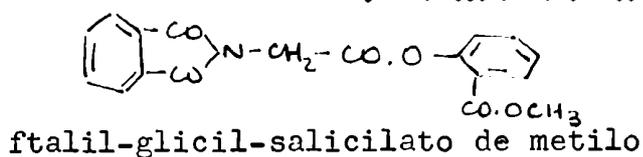
Los primeros intentos se encaminaron (Hager, Anker y Chow - J.Am.Pharm.Assoc. 41, 184 (1952) a condensar amino-ácidos con fenoles y si bien ya se han preparado algunos, en este trabajo se aplicó un método reciente de síntesis de péptidos (King y Kidd - Nature, 162, 776 (1948) y Sheehan y Frank (J.Am.Chem.Soc. 71, 1856 (1949) basado en la protección del amidógeno de los amino-ácidos por un grupo ftalilo. El grupo protector puede ser eliminado posteriormente, con hidracina o fenil-hidracina.

Se estudió la condensación de los ftalil-derivados de dos amino-ácidos, glicina y ácido glutámico, con algunos fenoles y derivados.

En el caso de la ftalil-glicina, su cloruro (I) pudo condensarse con fenoles simples, salicilato de metilo y ácido p-hidroxibenzoico, para dar los siguientes ésteres:

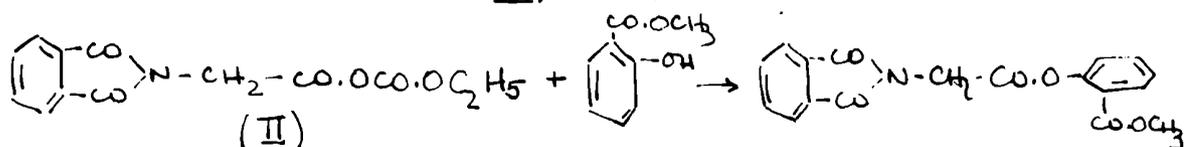


FEN-BA.

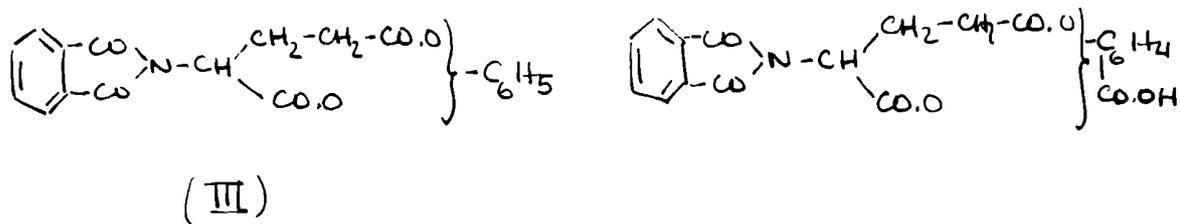


Para prepararlos se utilizaron tres métodos: a) por fusión de los reactivos en ausencia de solvente y de agentes básicos; b) hirviendo los reactivos en piridina y c) condensando el cloruro (I) con el fenol en solución clorofórmica, a temperatura ambiente, en presencia de trietil-amina. La sencillez del método y el rendimiento (85 % para el ftalil-glicocolato de fenilo), así como la pureza del producto obtenido hacen que este último sea considerado como el mejor de los métodos para obtener los ésteres fenólicos de ftalil-amino-ácidos.

Como una variante del anterior método se empleó en una oportunidad el anhídrido mixto de la ftalil-glicina y del ester mono-metílico del ácido carbónico (II) que se condensó con salicilato de metilo, según las líneas generales de la síntesis de péptidos de Boissonas (Helv.Chim.Acta 34, 874 (1951):

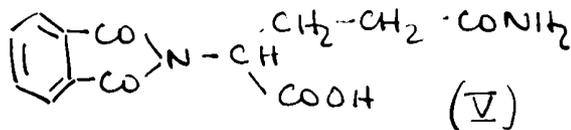


El anhídrido ftalil-DL-glutámico se empleó como agente acilante para obtener los ésteres del ftalil-glutámico con el fenol (III) y el ácido p-hidroxi-benzoico (IV):

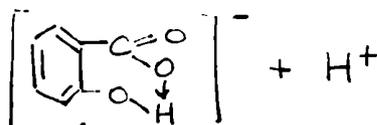


FTALIL-GLICINA

De acuerdo a las conclusiones de King y Kidd éstos deben ser gama-ésteres. Sin embargo esto no ha podido ser demostrado en forma concluyente pues el ester fenólico se transformó en la gama-amida (V), pero su punto de fusión fué siempre algo inferior al dado por King y Kidd, sin que se consiguiera purificarla:



De acuerdo a las conclusiones de Hager no se ha podido obtener derivados satisfactorios de condensación del cloruro de ftalil-glicina y del anhídrido ftalil-DL-glutámico con el ácido salicílico, lo que podría derivar de la posición vecina del oxhidrilo fenólico con el carboxilo con el cual se encuentra en interacción por medio de uniones hidrógeno, favorecida por la presencia de una carga negativa en el carboxilo ionizado del ácido salicílico, pues en el caso de sus ésteres donde esa carga no existe se produce la condensación con relativa facilidad:

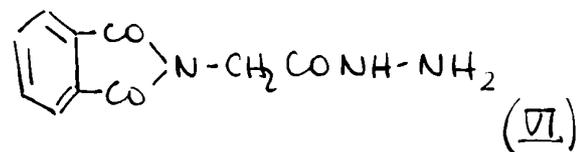


Es posible, también, que la reactividad del cloruro de ftalil-glicina no sea suficiente para producir la condensación en presencia de la unión hidrógeno del ácido salicílico, pues algunos autores han conseguido obviar esta dificultad con algunos cloruros de ácidos alifáticos y aromáticos.

Los ensayos de eliminación del grupo ftalilo con hidracina indicaron que los ésteres fenólicos de la ftalil-glicina reaccionan tan rápidamente con la hidracina, que empleando cantidades equimole-

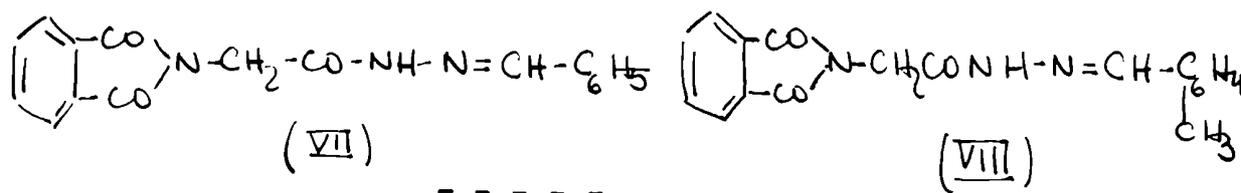
CONCLUSIÓN

culares se produce la ruptura de la unión ester formándose ftalil-glicil-hidracida (VI), sin eliminarse el grupo ftalilo. Por este motivo no pueden emplearse los ftalil-derivados para sintetizar ésteres fenólicos de amino-ácidos:



Esta reactividad de los ésteres fenólicos que está de acuerdo con la observación de Bodánszky (Nature, 175, 685 (1955)) se puede interpretar debido al efecto +I del núcleo fenilo que facilita la reacción del carbono-carboxílico con reactivos nucleofílicos como la hidracina.

La obtención de ftalil-glicil-hidracida (VI) se confirmó preparando sus derivados con benzaldehído (VII) y anisaldehído (VIII).



Meruengo

" ESTERES FENOLICOS DE AMINO ACIDOS "

TESIS PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS
EXACTAS Y NATURALES POR EL EX-ALUMNO MARCE
LO JORGE VERNENGO PARA OPTAR AL TITULO DE
DOCTOR EN QUIMICA.-

Tesis 832

Buenos Aires

1955

Tesis 832

- A mis padres -

Cumplo con el grato deber de agradecer muy especialmente al Dr. Venancio Deulofeu, por su dirección y ayuda inapreciables y por su guía en la realización de este trabajo.

Al Dr. Alfredo Sordelli, Director de los Laboratorios de Investigación de E.R. Squibb and Sons Argentina S.A. debo agradecerle el haberme otorgado una de sus "Becas para el entrenamiento en la Investigación Científica", mediante la cual he podido realizar esta tesis.

Agradezco al Dr. Jorge Deferrari por haberme comunicado sus primeras experiencias sobre el tema de este trabajo.

Asimismo, agradezco al Dr. J.F. Alicino, del Instituto Squibb de Investigaciones Médicas, New Brunswick U.S.A., quién ha realizado los análisis que figuran en esta tesis.

INDICE

INTRODUCCION	pág. 1
CONDENSACION DE FTALIL-AMINO-ACIDOS CON FENCLES	" 4
Parte experimental	" 9
CONDENSACION DE AMINO-ACIDOS CON ACIDOS HIDROXIBENZOICOS Y DERIVADOS	" 16
Parte experimental	" 22
ACCION DE LA HIDRACINA SOBRE LOS ESTERES FTALIL-FENOLICOS	" 26
Parte experimental	" 29
CONCLUSIONES	" 32
BIBLIOGRAFIA	" 33

INTRODUCCION

En los últimos años se ha investigado la preparación de compuesto de fenoles de uso terapéutico, tales como el ácido salicílico y su éster metálico, el dietilestilbestrol (1), en los cuales se resuelva el problema de su insolubilidad en agua y otros efectos laterales.

Uno de los métodos que se ha intentado aplicar (1) para este fin es condensarlos con el Carboxilo de los amino-ácidos. Los productos resultantes que contienen un grupo amino libre son, por lo tanto, solubles en agua en medio ácido o neutro. La literatura sobre estos trabajos de condensación es muy escasa y los trabajos que hemos encontrado se encuentran descriptos más adelante.

En la preparación de derivados del carboxilo de amino-ácidos, se debe proteger el grupo amino a fin de evitar reacciones laterales y disminución de rendimientos.

Nuestros trabajos sobre ésteres fenólicos de amino-ácidos fueron iniciados por el Dr. Jorge Deferrari, quien obtuvo los ésteres fenólicos de la ftalilglicina y del ftalilglutámico. Se resolvió emplear el grupo ftalilo como protector de la función amina.

El grupo protector puede ser eliminado fácilmente con hidracina (2) o fenil-hidracina (3 y 4), una vez efectuada la condensación.

King, Jackson y Kidd (5) han utilizado este método para preparar γ -DL-glutamato de metilo, lo cual nos ha inducido para usar el método del ftalilo, en la síntesis de ésteres.

fenólicos.

El uso del ftalilo para preparar derivados de amino-ácidos fué introducido casi simultáneamente por King y Kidd (6) y por Sheehan y Frank (7), para la preparación de péptidos, pues la unión peptídica es estable frente a la hidracina.

Esta tesis estaba ya totalmente terminada en sus aspectos experimentales, cuando apareció el trabajo de M. Bodánszky (8), quien menciona al ester fenólico de la ftalil-glicina, así como los ésteres con o-, m- y p-nitrofenol y dinitrofenol con ftalil-glicina, dando sus puntos de fusión y su aminólisis aunque sin indicar la preparación.

Como se detalla en los próximos capítulos hemos estudiado la condensación de los ftalil-derivados de dos amino-ácidos, glicina y ácido glutámico, con algunos fenoles y derivados.

En el caso de la ftalil-glicina, su cloruro pudo condensarse dando ésteres con fenoles simples, salicilato de metilo y ácido p-hidroxi-benzoico. No se logró la condensación con ácido salicílico.

Como una variante del anterior método se empleó en una oportunidad el anhídrido mixto de la ftalil-glicina y del éster monometílico del ácido carbónico, que fué condensado con salicilato de metilo.

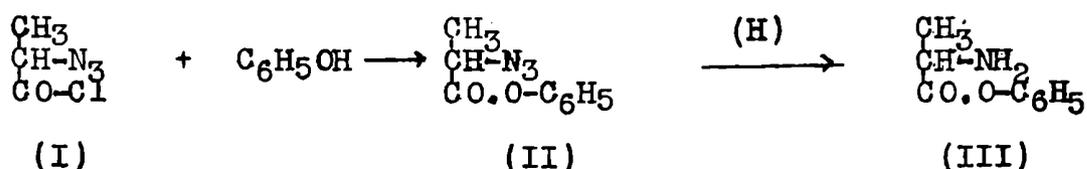
Los primeros ensayos de eliminación del grupo ftalilo con hidracina indicaron que los ésteres fenólicos de la ftalil-glicina reaccionan tan rápidamente con la hidracina, que si se emplean cantidades equimoleculares se produce la ruptura de la unión ester formando hidracidas, antes que se elimine el grupo ftalilo. Por este motivo no pueden emplearse

los ftalil-derivados para sintetizar ésteres fenólicos de los amino-ácidos. Esta conclusión está de acuerdo con la observación de Bodánszky (8) sobre la mayor reactividad de los ésteres fenólicos de la glicina que del ester etílico.

El anhídrido DL-ftalil-glutámico se empleó como agente acilante para obtener los ésteres del ftalil-DL-glutámico con el fenol y el ácido p-hidroxi-benzoico. Tampoco en esta oportunidad pudo condensarse con el ácido salicílico.-

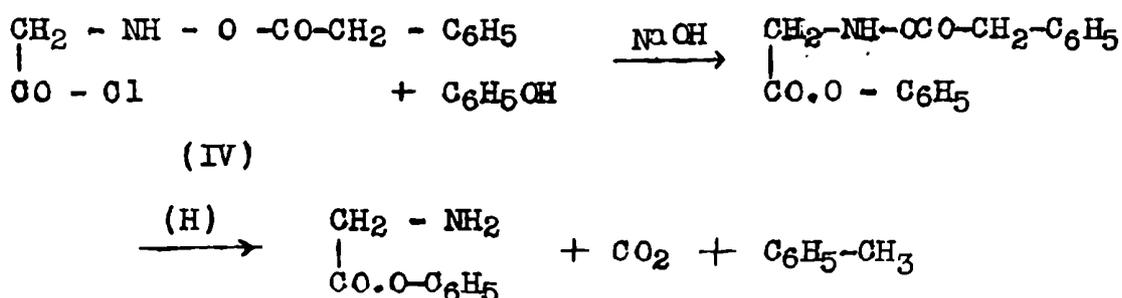
CONDENSACION DE FTALIL-AMINO-ACIDOS CON FENOLES

Freudenberg, Eichel y Leutert (9) parecen haber sido los primeros en preparar los ésteres fenólicos de la glicina y de la alanina. En un trabajo sobre las alfa-azidas de ácidos alifáticos, condensaron el cloruro de la alfa-azida propiónica (I) con fenol, en cloroformo, empleando piridina como catalizador básico, y por reducción del éster fenólico obtenido (II) prepararon el éster fenólico de la alanina (III) que aislaron como clorhidrato:



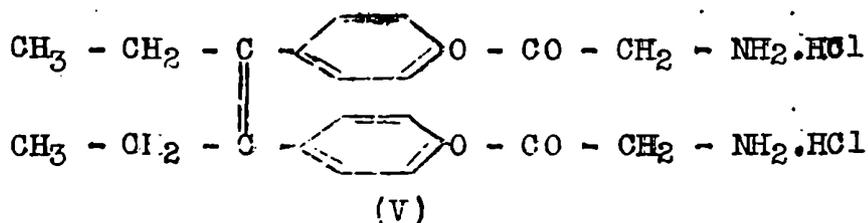
La preparación del éster fenólico de la glicina parece haber sido realizada en la misma forma y por los mismos autores en un trabajo cuyo original no ha podido ser consultado (10).

Años después, Karrer y Heynermann, efectuaron una nueva preparación del éster fenólico de la glicina (11). Protegieron el grupo amino del amino-ácido por el método de Borgmann y Zervas (12), con cloroformiato de bencilo. El cloruro de N-carbobenzoxi-glicina (IV) así obtenido se condensó con fenol en medio alcalino (hidróxido de sodio) y el grupo protector fué separado por reducción:



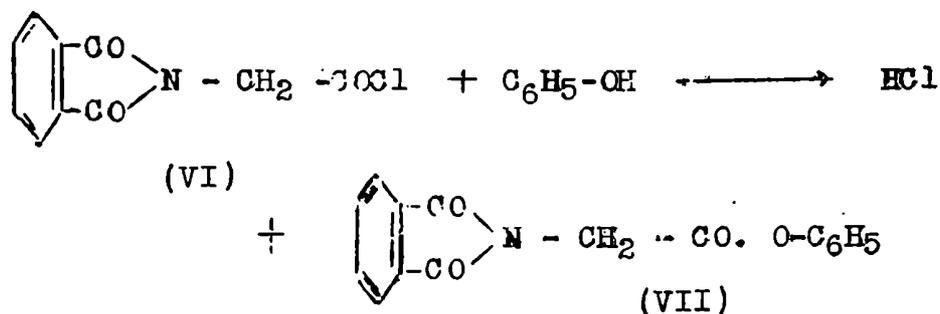
El ester se obtuvo como clorhidrato y en una forma similar prepararon los ésteres fenólicos de la glicil-glicina y de la diglicil-glicina.

La preparación de ésteres de la glicina con fenoles de naturaleza más compleja fué estudiada por Hagg, Anker y Chow (1), quienes protegiendo el grupo amino con el resto carbobenzoxi obtuvieron el éster del dietilestilbestrol (V):



No les dió resultado favorable la condensación con 5-7 dicloro 8- hidroxiquinolina.

Al estudiar la condensación del cloruro de ftalil-glicina (VI) (13, 14 y 15) con el fenol, se buscaron las mejores condiciones de trabajo y rendimiento para poder aplicarlas posteriormente. La reacción global es la siguiente:

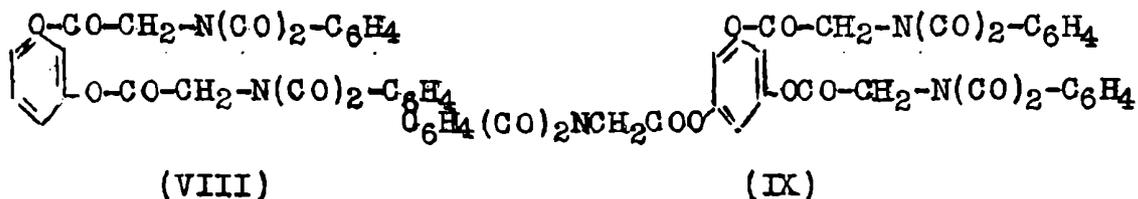


Tratándose de reactivos de preparación simple y económicamente disponibles se estudiaron algunas variantes de la condensación. Se puede operar en condiciones tales que no haya en el medio ninguna sustancia fijadora del ácido clorhídrico. El Dr. J. Deferrari (16) había ya empleado la fusión del cloruro con un exceso de fenol y el método de la piridina. Al repetir el primer método se obtuvo el éster fenólico de la ftalil-glicina (VII) con un rendimiento del 68%.

Condiciones más suaves se logran añadiendo una base que fije el ácido clorhídrico desprendido. Hirviendo los reactivos en solución piridínica durante media hora se obtuvo igualmente el mismo compuesto pero la reacción es menos conveniente en estas condiciones porque se forman productos coloreados que impurifican el producto.

En cambio el rendimiento alcanzó 85 % al realizar la reacción en solución clorofórmica a temperatura ambiente, utilizando como base para fijar el ácido clorhídrico, trietilamina. La sencillez del método y el rendimiento, así como la pureza del producto obtenido hacen que sea considerado como el mejor de los métodos para obtener esta sustancia.

Análogamente se pudieron obtener trabajando en las mismas condiciones el di-éster de la ftaloil-glicina con la resorcina (VIII) y el tri-éster con la floroglucina (IX):

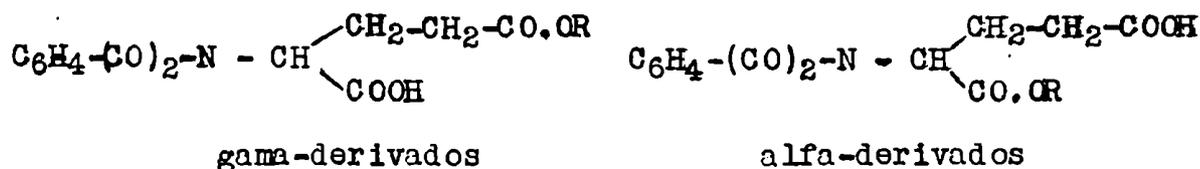


Los rendimientos fueron menores (73% y 26% respectivamente).

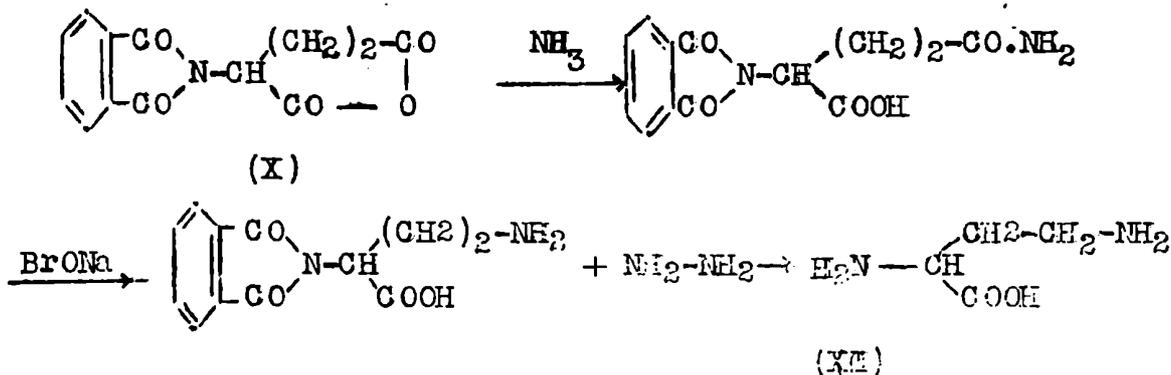
- -

Para la preparación de ésteres fenólicos del ftalilglutámico se empleó el anhídrido ftalil-DL-glutámico (X) (17). King y Kidd han demostrado que este compuesto es un buen agente acilante para la obtención de ésteres, amidas y péptidos y tiene la ventaja de su preparación sencilla (18).

La asimetría del anhídrido ftalil-DL-glutámico determina que al abrirse y condensarse tan solo uno de los dos carboxilos con otra sustancia, puedan formarse dos series de productos: gama-derivados y alfa-derivados:

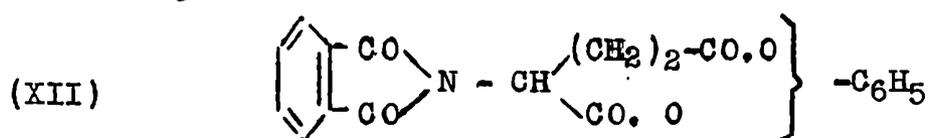


King y Kidd han demostrado que por amonólisis en medio etéreo el anillo del anhídrido se abre para dar la amida en el carboxilo gama, pues si el producto es degradado con hipobromito de sodio y se trata con hidracina para eliminar el grupo ftalilo, es posible aislar como picrato el ácido DL-alfa-gama -diamino-butírico (XI) (17):



Utilizando este anhídrido los autores mencionados han podido sintetizar gama-amidas con otras aminas (anilina y bencilamina) y con amino-ácidos, demostrando la generalidad de la apertura de su anillo para dar gama-amidas. En un trabajo posterior sus resultados indican que tal propiedad es general y que permiten obtener gama-derivados, especialmente con alcoholes para dar gama-ésteres (5). La dirección de apertura del anillo del anhídrido depende de la naturaleza del grupo protector y de las condiciones de la reacción (19). Así, Sheehan y Bolhofer (18), han demostrado que el anhídrido ftalil-DL-glutámico da gama ésteres con alcoholes mientras que con alcohóidos produce una mezcla de gama y alfa-ésteres, lo que está de acuerdo con las conclusiones de Tannenbaum (20) para el anhídrido ftalil-DL-aspartico.

En nuestro caso particular la condensación del anhídrido con el fenol se realizó por los mismos métodos utilizados para la glicina y el compuesto obtenido (XII) ftalil-DL-glutamato de fenilo:



es muy inestable en medio alcalino (hidróxido de sodio N). Este compuesto funde a 167-168°C en forma neta lo que indicaría ausencia de otra sustancia. Para poder asignarle una estructura alfa o gama resolvimos hacerla reaccionar con amoníaco disuelto en dioxano, siguiendo la técnica empleada por King y Kidd (17) para estudiar la apertura del anhídrido.

Podíamos esperar la formación de alfa o gama - amida según que el fenol se hallara combinado en uno u otro de los carboxilos. Es, sin embargo, curioso que el producto obtenido no es puro y su punto de fusión (187-190°C) es muy cercano al de la ftalil-DL-gama glutamida (P.f. 194-195°C), pero a pesar de numerosas cristalizaciones de varios solventes el P.f. no pudo ser mejorado.

Parecería que durante la reacción se produce un compuesto que acompaña a la gama-amida en pequeña proporción disminuyendo su p.f. y que no pudo identificarse.

PARTE EXPERIMENTAL

FTALOIL-GLICOCIATO DE FENILO:

I) 4 g (0.018 moles) de cloruro de ftalil-glicina y 8.44 g. (0.09 moles) de fenol se colocan en un tubo de ensayo. Al mezclarlos se nota un ligero calentamiento indicando reacción. Se calienta con llama directa, manteniendo la temperatura interior a 125-130°C. La masa se vuelve homogénea en cuanto funde el fenol. Se continúa el calentamiento a esa temperatura durante 15 minutos. Se vuelca sin enfriar en 200 ml de agua con hielo y se alcaliniza con carbonato de sodio (8g.). Se agita, quedando un aceite en el fondo, que se vuelve friable con relativa rapidez. Se deja en heladera por la noche y al otro día el aceite está totalmente sólido. Se filtra y se lava con abundante agua. Se seca y se obtienen 4.2 g. de un producto marrón que funde a 103-115°C ablandando desde 85°C. Se recrystaliza de 8 ml de etanol 96° (carbón Darco). Se obtienen 3.2 g. de cristales incoloros de P.f. 119-120°C que son utilizables para otras experiencias. Rendimiento: 68%. Para análisis se recrystaliza varias veces de etanol 96° y se obtienen agujas de P.f. 121.5-122°C (') (').

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}N O_4$: C, 68.32 ; H, 3.94 y N, 4.98 . Encontrado : C, 68.96 ; H, 4.01 y N, 4.73.

Insoluble en agua, ácida y alcalina. Soluble en los alcoholes, metílico y etílico, en caliente, poco en frío. Soluble en acetona, cloroformo, benceno y tolueno. Es estable en frío con carbonato de sodio 2 N e hidróxido de sodio N.

Se hidroliza en frío con hidróxido de sodio 10%, dando a los 45' reacción positiva de fenol (ácido sulfanílico diazotado).

II) El mismo producto se obtiene hirviendo a reflujo 220 mg. de cloruro de ftalil-glicina, con 450 mg. de fenol y 2 ml de piridina anhidra durante media hora. Se deja enfriar y vuelca en agua-hielo, precipitando un aceite. Se acidifica a rojo Congo con ácido clorhídrico diluído (1:3 con agua). Se produce entonces un precipitado sólido, que aumenta por estacionamiento 24 horas en heladera. Se filtra, lava y seca y recrystaliza de etanol. P.f. 117-120°C, que recrystalizado de etanol da 120-121°C. Punto de fusión mezcla con el anterior, sin depresión.

III) 200 mg. de cloruro de ftalil-glicina se disuelven en cloroformo y se agrega lentamente y agitando, sobre una solución de 400 mg de fenol en cloroformo, que contiene 5 ml de trietil-amina. Se produce una reacción exotérmica. Se deja por la noche a temperatura ambiente, se destila el cloroformo a vacío y el residuo pastoso obtenido se disuelve en una mínima cantidad de etanol a ebullición de donde cristaliza por enfriamiento. P.f. 115-119°C. Recrystalizado, da el producto anterior de p.f. 120-121°C. Rendimiento: 200 mg. (85%).

(*) Agradezco al Dr. J. Deferrari por haberme comunicado sus preparaciones de este compuesto.

(**) Bodánszky da (8) como P.f. 123-124°C.-

- - -

FTALIL-GLICIL-RESORCINA:

I) Se disuelven en 10 ml de cloroformo destilado, 4.46 g. (0.02 moles) de cloruro de ftalil-glicina y se vuelca lentamente y agitando sobre una suspensión en 15 ml de cloroformo de 1.10 g. (0.01 mol) de resorcina, que tiene disuelto 3 ml. (0.02 moles) de trietil-amina.

La reacción es muy exotérmica y el sólido suspendido

se va disolviendo lentamente. Terminada la adición de la solución se deja unos minutos a temperatura ambiente, comenzando entonces a separarse cristales en cantidad que aumenta por estacionamiento en heladera durante una hora. Se filtra, lavándose con cloroformo. Se obtienen agujitas pequeñas incoloras, que se recrystalizan de ácido acético glacial, lavándose con agua. P.f.: 246-248°C - Peso: 2.08g.

La solución clorofórmica se diluye con éter de petróleo (30-60°C) hasta que no precipita más un residuo amorfo que cristaliza por agitación y raspado. El producto se recrystaliza dos veces de ácido acético glacial, lavando con abundante agua. P.f. 246-248°C. Peso: 1.47 g.

Rendimiento total: 73 %.-

II) 4.46 g. (0.02 moles) de cloruro de ftalil-glicina y 2.20 g. (0.02 moles) de resorcina se hierven a reflujo durante media hora en 20 ml de piridina. La masa sólida se disuelve a los pocos minutos de iniciado el calentamiento formándose una solución muy oscura. Se deja enfriar y se vuelca la solución sobre 140 ml. de agua helada precipitando una masa gelatinosa sucia que no cristaliza por estacionamiento en heladera durante tres horas pero que se hace friable por acidificación con ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene un producto amorfo de color marrón. Por estacionamiento de dos horas en heladera y raspando ocasionalmente se consigue que cristalice en su mayor parte. Se recrystaliza dos veces de ácido acético glacial, lavando con abundante agua. P.f. 243-246°C. Peso: 760 mg. Rendimiento: 16 %.

El empleo de un mol de resorcina para dos moles de cloruro no mejoró el rendimiento.-

III) El mismo producto se obtuvo con muy bajo rendimiento, por fusión de 223 mg. de cloruro de ftalil-glicina con 220 mg. de resorcina durante 15 minutos. El producto sólido obtenido por enfriamiento se lavó con carbonato de sodio muy diluido frío y se cristalizó de isopropanol acuoso. P.f.: 255°C y recrystalizado de ácido acético glacial P.f. 247-248°C.

El producto se reocrystalizó varias veces de ácido acético obteniéndose como P.f.: 247-248°C.

Análisis: Calculado para C₂₆ H₁₆ O₈ N₂: C, 64.46; H, 3.33 y N, 5.78. Obtenido: C, 64.91 ; H, 3.78 y N, 6.00.-

El producto es poco soluble en acetona, agua, tolueno y acetato de etilo, insoluble en etanol e isopropanol.

Por estacionamiento de 10 mg. durante media hora en 5 ml de hidrato de sodio 4% , se obtiene reacción positiva con ácido sulfanílico diazotado, indicando hidrólisis.

- - -

FTALIL-GLICIL-FLOROGLUCINA:

I) Se disuelven en 10 ml de cloroformo, 2.23 g. (0.01 mol) de cloruro de ftalil-glicina y se vuelca lentamente y agitando sobre una suspensión de 0.41 g. (0.0033 moles) de floroglucina en 10 ml de cloroformo que contiene disuelto 1.15 ml. (0.01 mol) de trietil-amina.

Se produce una fuerte reacción exotérmica y el sólido se va disolviendo lentamente, pero a los pocos minutos la solución comienza a enturbiarse sin que se disuelva toda la floroglucina. Se deja durante dos horas a 5°C. Se filtra, obteniéndose un producto cristalino incoloro, impurificado con floroglucina. Se recrystaliza de 8 ml de ácido acético glacial (Darco). Agujas pequeñas. P.f. 250-252°C. Peso: 518 mg.

La solución clorofórmica se diluye con éter de

petróleo (30-60°C) hasta precipitación completa apareciendo un aceite que cristaliza lentamente por raspado. Se filtra y se recrystaliza de ácido acético glacial. P.f. 250-252°C. Peso: 91 mg.

Rendimiento total: 26 %.

Se recrystalizó varias veces del mismo solvente obteniéndose como P.f.: 254-255°C.

Análisis: Calculado para $C_{36} H_{21} O_{12} N_3$: C, 62.89 ; H, 3.08 y N, 6.11. Obtenido: C, 62.41 ; H, 3.52 y N, 5.83.-

El producto es insoluble en alcoholes, soluble en formamida y en dioxano. Insoluble en agua.

Por hidrólisis en medio alcalino (hidróxido de sodio 4 %), hirviendo se obtuvo reacción positiva de aminoácidos (ninhidrina) y de fenoles (ácido sulfanílico diazotado).

Se hidroliza en 45 minutos en hidróxido de sodio 4 % (reacción positiva con ácido sulfanílico diazotado).-

- - -

FTALOIL-DL-GLUTAMATO DE FENILO:

I) Cinco gramos (0.02 moles) de anhídrido ftalil-DL-glutámico y 8.5 g. (0.09 moles) de fenol, se suspendieron en 60 ml. de piridina (el fenol se disuelve de inmediato) y se hirvieron a reflujo durante 30 minutos. Se produce disolución total en el término de 5-10 minutos. Se deja enfriar y se vuelca sobre 300 ml de agua-hielo precipitando un aceite. Se deja en heladera 24 horas y no cristaliza. Se añade entonces ácido clorhídrico concentrado hasta viraje del rojo congo, lo cual produce un nuevo precipitado sólido (marrón sucio). Al agitar la suspensión el precipitado aceitoso se hace friable. Se vuelve a dejar 24 horas en heladera y se filtra, obteniéndose

5.2 g. de un sólido marrón oscuro que se seca bien y se recristaliza de benceno hirviendo. Se obtienen 3.9 g. (60 %) de agujas que funden a 165-166°C. (').

Se purifica ulteriormente recristalizando tres veces de benceno, una vez de alcohol isopropílico y finalmente de tolueno. P.f. 167-168°C,

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{15}O_6N$: C, 64.58 ; H, 4.28 y N, 3.96. Encontrado: C, 64.93 ; H, 4.83 y N, 4.10.

El producto es poco soluble en agua, soluble en etanol, muy poco soluble en isopropanol, benceno y tolueno fríos.

Equivalente: Calculado 353. Encontrado: 365.-

El producto consume un equivalente de álcali (hidróxido de sodio 0.1 N) disolviéndose en agua la sal formada; la solución es estable. En exceso de álcali se saponifica con facilidad apareciendo después de cuarenta y cinco minutos en hidróxido de sodio N alcohólico, reacción positiva de feno(ácido sulfanílico diazotado). El producto no da reacción con ninhidrina.

Hervido con álcalis pudo identificarse fenol (reacción con cloruro férrico) y ácido glutámico (ninhidrina positiva).

La hidrólisis se observa disolviéndose éste producto en tres equivalentes de hidróxido de sodio 0.1 N. Después de 3 días a 37°C los tres equivalentes se han consumido y se nota coloración resultante de la oxidación del fenol y reacción positiva de fenol.

II) La misma sustancia se obtiene mezclando 500 mg. de anhídrido ftalil-DL-glutámico y 893 mg. de fenol y calentando a 130-140°C durante 30 minutos. La solución caliente es limpiada. Se vuelca en agua-hielo y da un precipitado aceitoso que

crystaliza por estacionamiento a temperatura ambiente. El producto filtrado, bien lavado con agua se secó. Se obtuvieron 300 mg. que recrystalizados de benceno dieron agujas de P.f. 165-166°C. No dió depresión con el preparado por el método anterior.

III) 450 mg. de fenol se disuelven en 5 ml de cloroformo, se añaden 5 ml de trietil-amina y la solución obtenida se vuelca sobre una suspensión de 250 mg. de anhídrido ftalil-DL-glutámico en 3 ml de cloroformo.

Se agita fuertemente hasta disolución (2 horas). La solución resultante se evapora a sequedad y se obtiene un residuo semi-sólido que se recrystaliza de benceno, obteniéndose agujas de P.f. 164-166°C. No dió depresión con el preparado anteriormente.

(!) Agradezco al Dr. J. Deferrari por haberme comunicado sus preparaciones de este compuesto.

- - -

160 mg. de ftalil-DL-glutarato de fenilo se disuelven en dioxano caliente y se enfría. Se agrega dioxano saturado de amoníaco en exceso y se agita fuertemente. Se deja estacionar cinco días. Se diluye con dos volúmenes de eter y se filtra lavando con eter. Se disuelve en 0.5 ml de agua, se filtra para eliminar pelusas y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado precipitando por estacionamiento en heladera. Se filtra y se recrystaliza tres veces de agua, una de ácido acético diluido y de benceno. P.f. 187-190°C.-

- - - - -

CONDENSACION DE AMINO-ACIDOS CON ACIDOS HIDROXI-BENZOICOS
Y DERIVADOS.-

De los tres ácidos hidroxibenzoicos, es el ácido salicílico del que se han preparado mayor número de derivados, en virtud de la gran aplicación que tiene como analgésico.

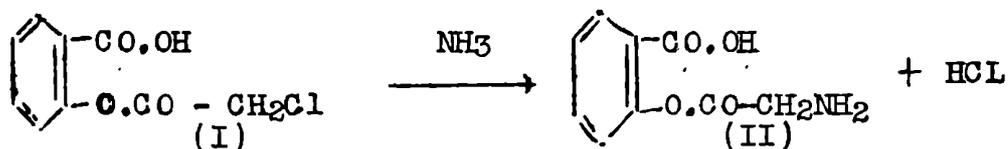
La circunstancia de que el derivado acetilado en el hidroxilo constituye el producto más empleado para ese fin, ha hecho que los ésteres fenólicos del ácido salicílico con ácidos alifáticos o aromáticos, se hayan estudiado intensamente. El ácido acetil-salicílico (aspirina) fué preparado por primera vez por Gerhardt (21), condensando el cloruro de acetilo con salicilato de sodio y poco a poco se adicionaron al mismo otros ésteres. Iassar Cohn y Löwenstein (22) intentaron benzoilar el ácido salicílico por el método de Schotten y Baumann y con piridina, sin resultado, y debieron preparar el ácido benzoil-salicílico por condensación del cloruro de benzóilo con la sal di-sódica del ácido salicílico en benceno. En 1911, Einhorn y von Bagh (23 y 24) obtuvieron benzoil-salicílico con un rendimiento del 83 % por condensación del cloruro con el ácido salicílico en presencia de bases terciarias como piridina, dimetilnilina o quinolina en medio etéreo, obteniendo menores rendimientos al condensar cloruro de benzoilo con salicilato de sodio. En el mismo trabajo sintetizaron otros acil-derivados del ácido salicílico,

A pesar de la gran experiencia que se tiene en la preparación del ácido acetil-salicílico, el obtener derivados de otros ácidos alifáticos no resulta una reacción tan simple como podría pensarse. Merecen especial mención los trabajos

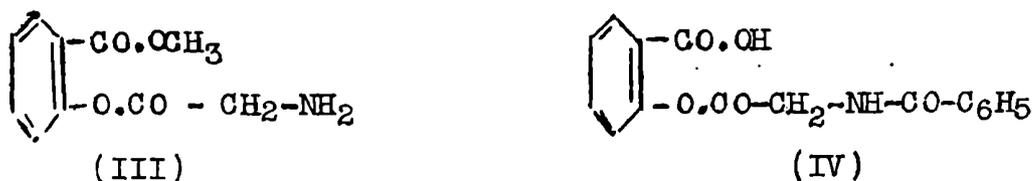
de Kaufmann y colaboradores, quienes han descripto una larga serie de combinaciones con distintos ácidos. Kaufmann ha utilizado habitualmente la condensación de cloruros de ácidos con la sal sódica y disódica del ácido salicílico (25 a 28), o con el ácido salicílico en medio etéreo, y en presencia de piridina (29-30), obteniendo una serie de ésteres con rendimientos variables. Estos ésteres son hidrolizables en medio acuoso caliente.

Desde hace cierto tiempo diversos autores vienen haciendo tentativas para obtener por una reacción simple, productos de condensación de los ácidos aminados con el ácido salicílico, que daría a los mismos la gran ventaja, respecto de la aspirina, de su solubilidad en medio ácido y neutro, poca estabilidad en esas soluciones y estabilidad al estado cristalino.

Se debe también a Kaufmann y Thomas (31) el primer ensayo efectuado en ese sentido al obtener el éster de la glicina. La introducción del grupo amino la realizaron por amonólisis alcohólica del ácido cloro-acetil-salicílico (I), aislando el éster (II) como clorhidrato:

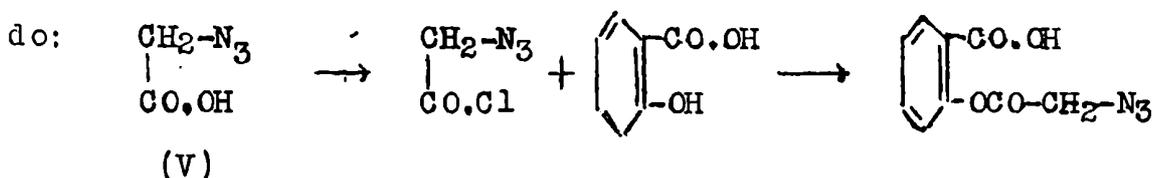


Simultáneamente prepararon el éster de la glicina con el salicilato de metilo (III) y el hipurilato del ácido salicílico (IV):



Freudenberg, Fienel y Leutert (9) se interesaron

también en los ésteres de amino-ácidos con hidroxí-ácidos aromáticos y llegaron a condensar la alfa-azida acética (V) con el ácido salicílico con intención de obtener el ácido glicil-salicílico, pero por reducción obtuvieron una sustancia que por sus propiedades no resultó el ester buscado, pero no estudiaron tampoco la reacción que se había produci



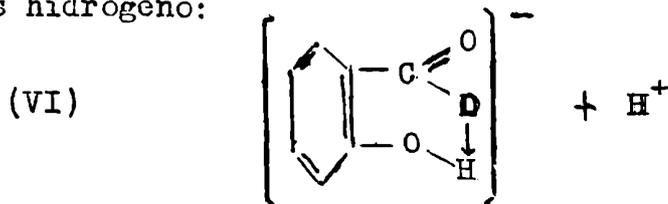
Las experiencias preliminares que efectuamos con el ácido salicílico y derivados de amino-ácidos que por su reactividad podía esperarse que condujeran a la formación de ésteres, es decir cloruros o anhídridos, nos indicaron que el hidroxilo fenólico es en ese ácido y con esas sustancias de reacción muy lenta. Estos resultados son similares a los obtenidos por Hager, Anker y Chow (1), que si bien consiguieron obtener glicil-salicilato de metilo (III), condensando el cloruro del amino-ácido N-prottegido según el método de Bergmann y Zervas (12), con el salicilato de metilo; en cambio no pudieron obtener el ester con el ácido salicílico.

Nos resultó totalmente infructuosa la posibilidad de condensar el cloruro de ftalil-glicina con el ácido salicílico. Operando con varios solventes y a distintas temperaturas, empleando piridina o trietilamina para fijar el ácido clorhídrico formado, no pudo establecerse la producción del ester buscado. No se obtuvieron mejores resultados empleando la sal sódica o disódica del ácido salicílico en dioxano o en benceno, método que permitió a Kaufmann sintetizar últimamente (28) oxalil-salicílico y malonil-salicílico, aunque

con bajos rendimientos y fácilmente hidrolizables en medio acuoso caliente.

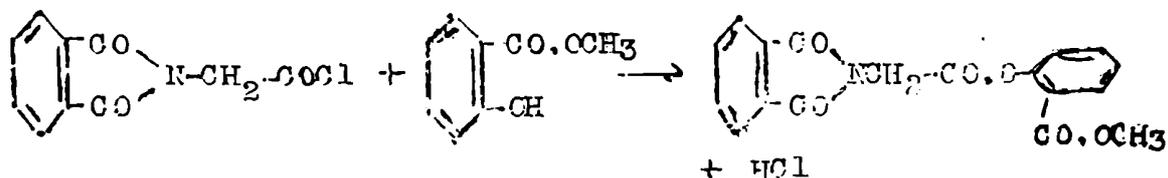
En algunos casos en los que se trató de hacer un balance de las sustancias obtenidas, se recuperó con buen rendimiento ftalil-glicina o ácido salicílico, indicando o una falta de condensación del cloruro con el ácido salicílico o una hidrólisis muy rápida del ester formado. A nuestro juicio es más aceptable lo primero.

Esta dificultad de condensación parecería derivar de la posición vecina del hidroxilo con el carboxilo, con el cual posiblemente se encuentra en interacción por medio de uniones hidrógeno:



Esta interacción se vería favorecida por la presencia de una carga negativa en el carboxilo ionizado del ácido salicílico, porque en el caso de sus ésteres, donde la posibilidad de que se produzca esa carga no existe, la condensación con el cloruro de ftalil-glicina se realiza con relativa facilidad. Es posible, también, que la reactividad de este cloruro no sea suficiente para producir la condensación en presencia de la unión hidrógeno del ácido salicílico, pues como hemos visto otros autores han conseguido obviar esta dificultad con algunos cloruros de ácidos alifáticos y aromáticos.

Nosotros hemos podido obtener con buen rendimiento ftalil-glicil-salicilato de metilo (VII) según la siguiente reacción global:

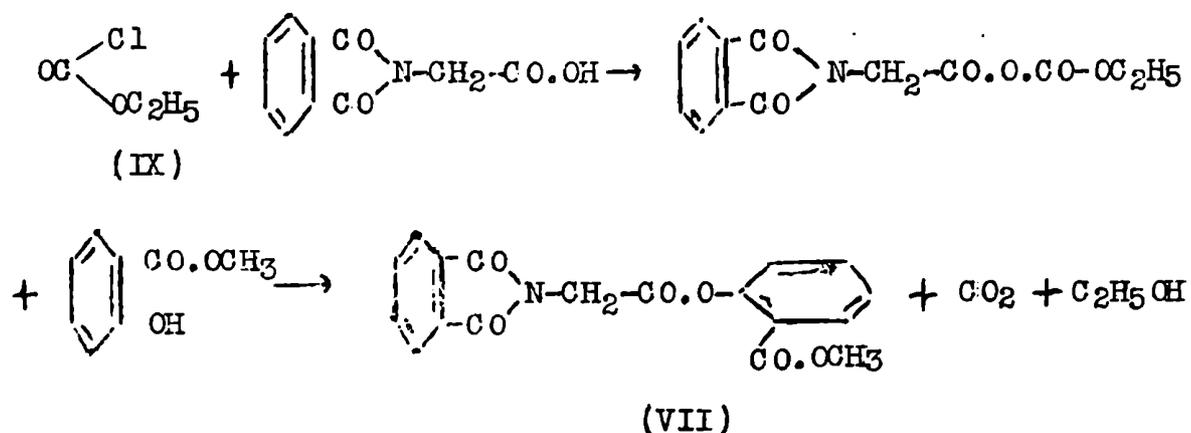


Esta preparación la hemos hecho por el método que aconsejamos en la primera parte de esta tesis para preparar los ésteres fenólicos de la ftalil-glicina, en cloroformo en presencia de trietil-amina, con un rendimiento del 61 %.

Para preparar este ester hemos aplicado también el método que Boissonas (32), ha utilizado para sintetizar numerosos péptidos. Esta técnica, considerada actualmente como uno de los mejores métodos de síntesis de péptidos, consiste esencialmente en el uso de acil-alquil-carbonatos o sea los anhídridos mixtos carbónico-carboxílicos del tipo:

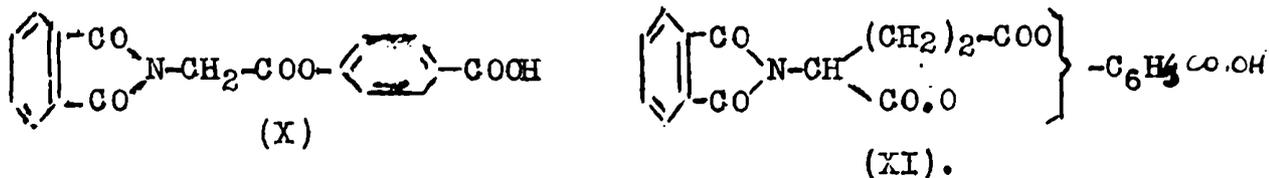
$R-CO-O-CO-OR'$, donde R es un resto de amino-ácido N-prottegido y R' un radical alifático, aromático o cíclico.

En nuestro caso el cloroformiato de etilo (IX) es adicionado a una solución enfriada de ftalil-glicina y trietil-amina en cloroformo. Por estacionamiento a 0°C se forma el anhídrido mixto, luego de lo cual se añade salicilato de metilo a temperatura ambiente, obteniéndose el ester (VII) con un rendimiento del 60%.



La importancia de la posición vecina del grupo hidroxilo y del carboxilo en el ácido salicílico para disminuir la velocidad de condensación del hidroxilo fenólico con los cloruros y anhídridos de ácidos aminados hasta prácticamente anularla, se confirmó por el hecho de que el ácido para - hidroxilado,

benzoico se condensó con ellos, aunque con rendimientos algo menores (29% con el cloruro de ftalil-glicina y 58 % con el anhídrido ftalil DL-glutámico). Se obtuvieron ftalil-glicil-p-hidroxibenzoico (X) y ftalil-glutamil-p-hidroxibenzoico (XI):



Estos compuestos en virtud de sus grupos carboxilo son muy solubles en medio alcalino acuoso, aunque se hidrolizan en hidróxido de sodio 4 % en cuarenta y cinco minutos, a temperatura ambiente.-

- - - -

PARTE EXPERIMENTAL

FTALIL-GLICIL-SALICILATO DE METILO:

I) En 15 ml de cloroformo se disuelven 4.46 g. (0.02 moles) de cloruro de ftalil-glicina. Esta solución se añade, lentamente y agitando, a otra de 2.6 ml de salicilato de metilo (0.02 moles) en 15 ml de cloroformo que contiene 3 ml de trietil-amina (0.02 moles). La operación se realiza a temperatura ambiente.

Se desprende calor con intensidad y se forma una abundante precipitado sólido, cristalino, en forma de agujas pequeñas. Después de un reposo de 2 horas, se filtra obteniéndose 3.3.g de producto de p.f. 170-172°C.

Este producto es ya bastante puro puesto que recristalizado de etanol 96° su punto de fusión se eleva solamente a 176.5-177.5°C.

Al filtrado clorofórmico se le añade éter de petróleo hasta completar la precipitación y se deja a temperatura ambiente dos horas. Se recoge una nueva partida de cristales, mezcla de clorhidrato de trietil-amina y del producto anterior que se purifica por recristalización de alcohol 96°. Se obtiene 1.15 g. de ftalil-glicil-salicilato de metilo de p.f. 174-176°C. Rendimiento total: 61%.

El producto es insoluble en agua y álcalis; poco soluble en frío en los disolventes orgánicos comunes (alcoholes, acetona, benceno, tolueno). Hirviendo durante una hora 100 mg. del producto con 4 ml de hidróxido de sodio 0.5 N en 50% de etanol, pudo comprobarse en la solución, la presencia de glicina (nin hidrina positiva) y de ácido salicílico (cloruro de hierro violeta).

30 mg. del producto se disuelven empleando 3 ml de hidróxido de sodio N, preparados empleando alcohol 50% como disolvente. A temperatura ambiente, a los 45 minutos da reacción de ácido salicílico libre (reacción con p-nitro-anilina diazotada).

Para análisis se recrystalizó sucesivamente de isopropanol, acetona y tolueno y finalmente de isopropanol. P.f. 176.5-177°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{13}N O_6$: C, 63.72 ; H, 3.86 y N, 4.13. Encontrado: C, 63.86 ; H, 3.78 y N, 4.46.-

II) Una solución de 410 mg. (0.002 moles) de ftalil-glicina y 202 mg. (0.002 moles) de trietil-amina (0.28 ml) en 5 ml. de cloroformo se enfrió a 0°C y se agregó con agitación 0.216 gr. (0.002 moles) de cloroformato de etilo. Se dejó diez minutos a 0°C y se agregó entonces 300 mg. (0.002 moles) de salicilato de metilo (0.26 ml). Se dejó a temperatura ambiente durante media hora, agitando ocasionalmente y se agregó luego oter de petróleo hasta que no se produjo más precipitado. Este que consiste en una mezola del producto con clorhidrato de trietil-amina se recrystalizó de etanol 96° filtrando en caliente. De las aguas madres se recupera una porción por dilución con agua. Rendimiento: 400 mg. (50 %) de P.f. 174-177°C.-

FTALILGLICIL-p-HIDROXIBENZOICO:

Se disuelven en 15 ml de cloroformo 2.41 g. (0.011 moles) de cloruro de ftalil-glicina y se agrega lentamente y agitando sobre una suspensión de 2.96 g. (0.021 moles) de ácido p-hidroxibenzoico en 15 ml de cloroformo que contiene 3 ml. de trietil-amina.

Se produce una fuerte reacción exotérmica y el ácido se disuelve, necesitándose una agitación de unos 10 minutos

para completar la disolución.

La solución clorofórmica se extrae con 25 ml de carbonato de sodio 10 %. El extracto alcalino se agita una vez con eter y se acidifica con ácido clorhídrico al 10%, precipitando un sólido cristalino (agujas) blanco de P.F. 195-202°C. Pesa 2.08 g. y se recrystaliza de 2 ml de isopropanol 80%. (2 horas en heladera). Se obtienen 1.05 g. (29.3 % de rendimiento) y su P.f. es de 198-202°C. Se preparó una muestra para análisis recrystalizándolo de cloroformo-éter de petróleo, etanol e isopropanol. P.f. 200-201°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{11}NO_6$: C, 62.77; H, 3.41 y N, 4.33. Encontrado: C, 62.53 ; H, 3.63 y N, 4.26.

Equivalente Calculado 325. Obtenido 326.-

El producto es soluble en ácido acético, acetato de etilo y acetona e insoluble en benceno y agua. Poco soluble en eter,

Se hidrolizaron 30 mg. con hidróxido de sodio 4 % hirviendo durante media hora obteniéndose en la solución reacción positiva de p-hidroxibenzoico (ácido sulfánílico diazotado) (p-nitro anilina diazotada) y de amino-ácido (ninhidrina). 10 mg. se hidrolizan en 3 ml de hidrato de sodio 4 %, durante 45 minutos (reacción positiva con p-nitroanilina diazotada) a temperatura ambiente.-

FTALIL-DL-GLUTAMIL-p-HIDROXIBENZOICO:

Se agita fuertemente a temperatura ambiente durante dos horas y media, una suspensión de 5.18 g. (0.02 moles) de anhídrido ftalil-DL-glutámico, 2.76 g. (0.02 moles) de ácido p-hidroxibenzoico en 30 ml. de cloroformo destilado que tiene disuelto 3 ml (0.02 moles) de trietil-amina. Paulatinamente se

va disolviendo la masa sólida. Luego de obtenida la disolución se deja por la noche a temperatura ambiente.

La solución clorofórmica se extrae con 50 ml de carbonato de sodio al 10%. El extracto alcalino se agita con unos 15 ml de eter y se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico al 10% precipitando una goma, que aumento por estacionamiento en heladera, durante tres horas. Se decanta el líquido desechándose y el residuo se disuelve en 20 de isopropanol 80%, diluyéndose la solución con 4-5 volúmenes de agua, apareciendo un producto amorfo que cristaliza al calentar la suspensión durante unos diez minutos y posterior enfriamiento. Se deja en heladera durante tres horas. Se filtra, lavándose con agua. El producto obtenido se seca al aire. P.f. 193-200°C. Se recrystaliza de 60 ml de ácido acético al 30% (en heladera). Se obtienen 4.9 g. que funden a 201-205°C. Finalmente se recrystaliza de ácido acético glacial (10 ml), dejando en heladera 48 horas. Se filtra lavándose con ácido acético. Se obtienen 4.6 g. (58%) de P.f. 208-211°C, en forma de agujas pequeñas.

Luego de recrystalizar el anterior producto varias veces de ácido acético dió como P.f. 210.5-211.5°C.

Análisis: Calculada para $C_{20}H_{15}O_8N$: C, 60.45; H, 3.81 y N, 3.55. Obtenido: C, 60.37 ; H, 3.32 y N, 3.47

Equivalente: Calculado 198.5. Encontrado 187.-

El producto es soluble en etanol, isopropanol, dioxano y acetona e insoluble en agua y eter. Es asimismo poco soluble en cloroformo.

Por estacionamiento de 30 ng. del producto en 3 ml. de hidróxido de sodio 4% se obtuvo luego de cuarenta y cinco minutos a temperatura ambiente, reacción positiva de ácido p-hidroxibenzoico con p-nitro-anilina diazotada, indicando hidrólisis.-

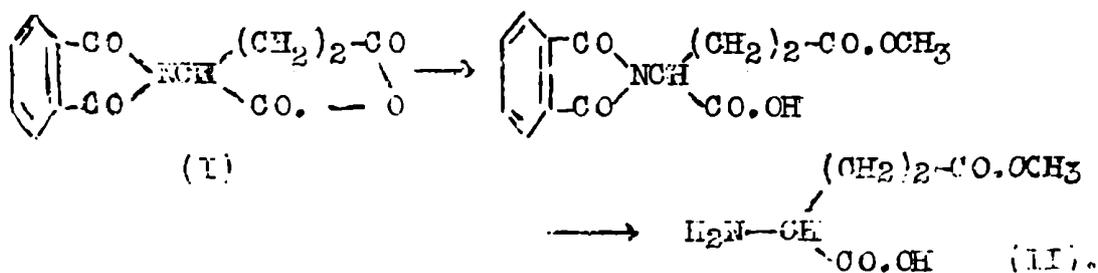
ACCION DE LA HIDRACINA SOBRE LOS ESTERES FTALIL-FENOLICOS

En 1926, Manske e Ing (2), descubrieron una modificación de la síntesis de aminas de Gabriel, mediante la cual los alquil- y aril-ftalimidas se hidrolizan con hidrato de hidracina en alcohol hirviendo para dar las aminas primarias correspondientes. King y Kidd (6) y casi simultáneamente Sheehan y Frank (7), aplicaron la anterior observación a la síntesis de péptidos pues comprobaron que el grupo ftalilo puede ser fácilmente removido con hidracina dejando a la unión peptídica sin alterar. Además los derivados ftalilados son altamente cristalinos y se elimina la posibilidad de reacciones laterales por el carácter terciario del nitrógeno en la unión ftalimida.

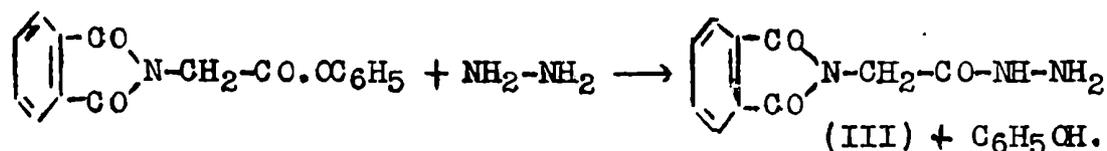
También es más resistente la unión ester entre el carboxilo y un alcohol alifático (metanol, etanol). Tanto Hoffman (33) como King y Kidd (5) han podido separar el ftalilo, conservando la función ester.

Por aplicación del método del ftalilo se ha podido sintetizar gamma-glutamida, numerosos péptidos como gamma-DL-glutamil-glicina (5-6-17), glicil-anilida (7), etc, demostrando que las uniones amida y peptídica resisten a la acción de la hidracina.

Lo mismo resulta con la función ester; King, Jackson y Kidd (5) han preparado gamma-DL-glutamato de metilo (II), hirviendo a reflujo el anhídrido ftalil-DL-glutámico (I) con metanol y tratando el producto de condensación con hidrato de hidracina en solución acuosa a temperatura ambiente:



Sin embargo, al ensayar esta reacción con el ester fenólico de la ftalil-glicina se encuentra que los resultados son diferentes a los obtenidos por los autores mencionados, pues en este caso la hidracina ataca con mayor rapidez la función ester que la unión entre el ftalilo y el amino con el resultado que obtuvimos un buen rendimiento de la ftalil-glicil-hidracida (III). También se obtuvo por una reacción similar sobre los productos de condensación de la ftalil-glicina con el salicilato de metilo y ácido p-hidroxibenzoico:



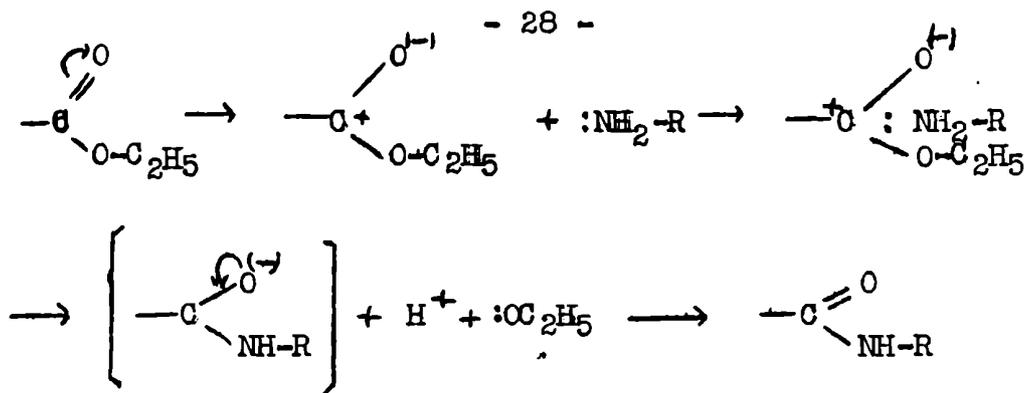
La estructura de la ftalil-glicil hidracida (III) se confirmó por la formación de derivados con algunos aldehidos (benzaldehido, anisaldehido):



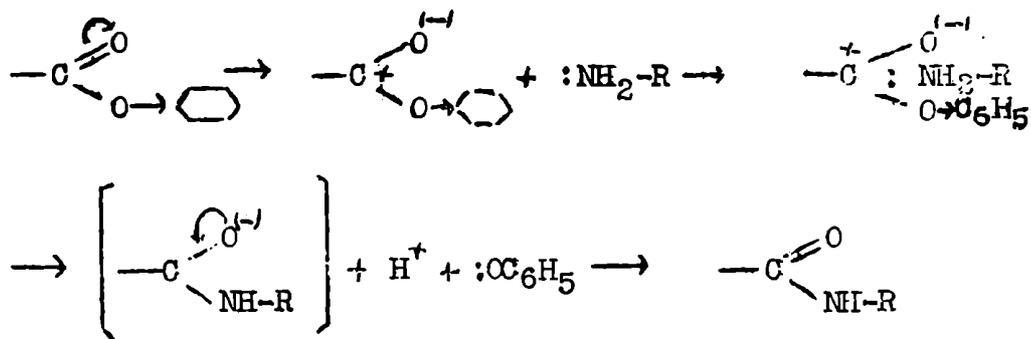
Es evidente que en nuestro caso la reactividad del grupo ester fenólico es tan elevada (34), con respecto a los ésteres de los alcoholes alifáticos, que no son susceptibles de utilizarlos para eliminar el grupo ftalilo.

Esta reactividad de los ésteres fenólicos ha permitido recientemente a Bodánszky (8) utilizarlos en la síntesis de péptidos pues reaccionan con los ésteres de amino-ácidos para sintetizarlos.

Muchos autores (34) consideran que la formación de amidas o hidracidas a partir de un ester consiste en el ataque nucleofílico por el amoníaco o hidracina, sobre el carbono carboxílico que es electrofílico por la presencia de los oxígenos sustituyentes:



Por lo tanto la sustitución de un alcohol por un fenol aumenta por el efecto +I del núcleo fenilo, la carga positiva del carbono carboxílico y facilita su reacción con reactivos nucleofílicos como son el amoníaco y sus derivados entre los cuales está la hidracina;



PARTE EXPERIMENTAL

ACCION DE LA HIDRAZINA SOBRE LOS ESTERES FENOLICOS DE LA FTALIL-GLICINA:

A - Reacciones con ftalil-glicocolato de fenilo:

I) Se suspenden 500 mg. de ftalil-glicocolato de fenilo (0.0018 moles) en 5 ml de etanol absoluto, se agregan 0.15 ml (0.0018 moles) de solución acuosa al 50% de hidrato de hidracina y se hierve a reflujo durante una hora. A los veinte minutos comienza a aparecer un abundante precipitado blanco, cuya cantidad va en aumento. Se deja luego enfriar en heladera por unos minutos. Se filtra y se recrystaliza de etanol 80°. P.f. 236-238°C con descomposición. Peso: 250 mg. Rendimiento: 64 %. Son agujas aglomeradas. Se recrystalizó varias veces de etanol 80° para analizarlo. Calculado para C₁₀ H₉ N₃ O₃: C, 54.79 ; H, 4.14 y N, 19.17 Encontrado C, 54.53 ; H, 3.79 y N, 19.04.-

El producto es soluble en agua (1 mg por ml.) con reacción neutra (p.H 7.3) y da reacción positiva con ninhidrina. Hirviendo durante treinta minutos, 37 mg. en dos ml. de hidróxido de sodio normal, la solución da reacción positiva de ninhidrina y negativa de fenol. Es insoluble en etanol y soluble en acetona. Poco soluble en ácido acético. Reduce el Fehling en caliente. Es poco soluble en hidróxido de sodio normal.

II) Se disuelven en 3 ml. de ácido acético al 30%, 50 mg. del compuesto anterior y sobre la solución se agrega lentamente otra a unos 40°C de unas gotas de benzaldehido en ácido acético al 30%. Se separa mediante un precipitado que se recrystaliza de etanol 98°. P.F. 260-263°C (Kofler) y 263-265°C

(capilar). Calculado para $C_{17}H_{13}N_3O_3$: C, 66.55 ; H, 4.17 y N, 13.17. Encontrado : C, 65.44 ; H, 4.26 y N, 13.68.-

III) De acuerdo a la misma técnica descrita en II) se preparó la hidrazona con el anisaldehído. Se recristaliza de ácido acético al 50 %. P.f. 254-256°C. Calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_3$: C, 64.09 ; H, 4.48 y N, 12.46. Encontrado: C, 64.04 H, 4.50 y N, 12.41.-

- - -

B - Reacciones con el ftalil-glicil-salicilato de metilo:

I) Se suspenden en 5 ml de etanol absoluto, 0.293 gr. (0.00086 moles) de ftalil-glicil-salicilato de metilo y se agregan 0.09 ml (0.00086 moles) de solución acuosa al 50 % de hidrato de hidracina y se hierve a reflujo durante una hora. El sólido suspendido no se disuelve pero cambia de aspecto (agujitas conglomeradas). Se deja enfriar. El líquido tiene olor aminado y a salicilato de metilo. Se filtra. Se recristaliza de etanol 80°, P.f. 234-238°C con descomposición. P.f. mezcla con el producto obtenido con el ftalil-glicocolato de fenilo sin depresión. Peso: 112 mg. (60 %).

II) Se preparó su hidrazona con el benzaldehído. P.f. 263-265°C. No da depresión con la hidrazona preparada a partir del ftalil-glicodolato de fenilo.-

- - -

C - Reacciones con ftalil-glicil-p-hidroxibenzoico:

I) Se suspenden en 5 ml. de etanol absoluto, 0.235 gr. (0.00072 moles) de ftalil-glicil-p-hidroxibenzoico y se agregan 0.15 ml. (0.0018 moles) de solución acuosa al 50 % de hidrato de hidracina. Agitando se produce la disolución del sólido, comenzando a cristalizar a los pocos minutos el producto de la reacción. Se deja a temperatura ambiente durante

cuatro horas y se filtra. Se cristaliza de etanol 80°. P.f. 232- 234°C con descomposición. Peso 70 mg. (45 %).

II) Se preparó su hidrazona con el benzaldehído. P.f. 263-265°C. No da depresión con la hidrazona preparada a partir del ftalil-glicocolato de fenilo.

- - - - -

CONCLUSIONES

- I) Se han preparado los ésteres fenólicos de la ftalil-glicina con fenol, resorcina, floroglucina, salicilato de metilo y ácido p-hidroxibenzoico.
- II) Se han obtenido el ftalil-glutarato de fenilo y del ácido p-hidroxi-benzoico.
- III) No ha sido posible obtener derivados satisfactorios de condensación del cloruro de ftalil-glicina y del anhídrido ftalil-DL-glutámico con el ácido salicílico.
- IV) Se ha encontrado que los ésteres fenólicos de la ftalil-glicina reaccionan con la hidracina muy rápidamente por su función ester, obteniéndose con un buen rendimiento ftalil-glicil-hidracida.
- V) Se interpreta esta mayor reactividad de los ésteres fenólicos debido al efecto +I del núcleo fenilo, que facilita la reacción del carbono carboxílico con reactivos nucleofílicos como la hidracina.-

- - - - -

M. C. Ruengo

BIBLIOGRAFIA

- (1) - Hager, Anker y Chow - J.Am.Pharm.Assoc. 41, 184 (1952)
- (2) - Manske e Ing - J. Chem. Soc. (1926), 2348.
- (3) - Boissonas - Nature, 169, 154 (1952).
- (4) - Boissonas y Schumann - Helv.Chim.Acta 35, 2235 (1952).
- (5) - King, Jackson y Kidd - J.Chem.Soc. (1951), 243.
- (6) - King y Kidd - Nature, Lond. 162, 776 (1948).
- (7) - Sheehan y Frank - J.An.Chem.Soc. 71, 1856 (1949)
- (8) - M. Bodánszky - Nature, Lond. 175, 685 (1955).
- (9) - Freudenberg, Eichel y Loutert - Ber. 65, 1183 (1932).
- (10) - Freudenberg, Eichel y Loutert - Sitz.Ber.Heidelberg.
Akad.d. Wiss. 1931, 9 Abhandl.
- (11) - Karrer y Heynenmann - Helv.Chim.Acta 31, 398 (1948).
- (12) - Bergmann y Zervas - Ber. 65, 1192 (1932).
- (13) - Billmann y Harting - J.An.Chem.Soc. 70, 1473 (1948).
- (14) - Grassmann, Schulte y Willing - Ber. 83, 244 (1950).
- (15) - Sheehan y Bolhofer - J.An.Chem.Soc. 72, 2471 (1950)
- (16) - J. Deferrari (comunicación privada).
- (17) - King y Kidd - J.Chem.Soc. 1949, 3315.
- (18) - Sheehan y Bolhofer - J.An.Chem.Soc. 73, 2469 (1950)
- (19) - Chambers y Carpenter - J.An.Chem.Soc. 77, 1522 (1955)
- (20) - Tannenbaum - J.An.Chem.Soc. 75, 1754 (1953).
- (21) - Gerhardt - Ann.Chim.Phys. 1853, 37, 326.
- (22) - Lassar Cohn y Löwenstein - Ber. 41, 3363 (1908).
- (23) - Einhorn y von Bagh - Ber. 43, 322 (1910).
- (24) - Einhorn y von Bagh - Ber. 44, 3311 (1911).
- (25) - Kaufmann H.P. y Kaufmann - Ber. 55, 282 (1922).
- (26) - Kaufmann H.P. y H. Voss - Ber. 56, 2508 (1923).
- (27) - Kaufmann H.P. - Ber.pharm.Ges. 33, 120 (1923).

- (28) - Kaufmann H.P., Seher y Hagedorn - Ann 587, 226 (1954).
 (29) - Kaufmann H.P. - Z.f.angew.Chem. 40, 69 (1927).
 (30) - Kaufmann H.P. - Arch.Pharm. 265, 226 (1927).
 (31) - Kaufmann H.P. y Thomas - Arch.Pharm. 262, 117 (1924)
 (32) - Boissonas - Helv.Chim.Acta 34, 874 (1951).
 (33) - Hofmann, Lindemann, Magee y Kahn - J.An.Chem.Soc. 74,
 470 (1952).
 (34) - Gordon, Miller y Day - J. An.Chem.Soc. 70, 1946 (1948).

- - - - -