



274461

- 1 -

Memoria Descriptiva

para

una patente de invención,
por veinte años en España

a favor de

A.H. Robins Company, Inc.

- soc. de EE. UU. -

residente en

Richmond 20 - Virginia - (EE.UU.)

1407 Cummings Drive

por:

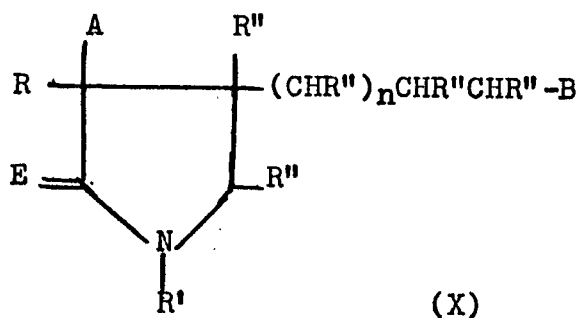
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA 4-(ETILO β -SUBS-
TITUIDO)-2-PIRROLIDINONA 1,3,3,-TRISUBSTITUIDA "

Prioridad solicitud patente U.S.A. Serial Nº 88.036 del día 9
de Febrero de 1961.

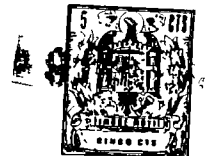
INVENTORES: D. Carl D. Lunsford y D. Albert D. Cale Jr.;
subditos de EE.UU.



El presente invento se relaciona con ciertos compuestos orgánicos heterocíclicos a los que puede mencionarse como 4-(alcoilo omega-substituído)-2-pirrolidinonas y 4-(alcoilo omega-substituído)-2-tionpirrolidinonas, y se refiere más en particular a 4-(alcoilo omega-substituído)-2-pirrolidinonas-3,3-disubstituídas-1-substituídas y 4-(alcoilo omega substituído)-2-tionpirrolidinonas-3,3-disubstituídas-1-substituídas, a procedimientos para su producción, a productos intermedios útiles en su preparación, y a procedimientos para la preparación de estos productos intermedios. El invento se refiere en especial a compuestos del tipo precitado correspondientes con la fórmula:



donde: A es alcoilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico o aralcoilo monocarbocíclico; R es alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico, aralcoilo monocarbocíclico, piridilo, piperidilo, N-(alcoilo inferior)-piperidilo, N-(alcoilo inferior)-pirrolidilo, tienilo o tenilo; R' es alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico, o aralcoilo monocarbocíclico; R'' es hidrógeno o metilo, siendo un máximo de una R'' diferente a hidrógeno; n es cero o uno; B es halógeno, hidroxilo, mercapto, alcoilo inferior-



-3-

274461

mercapto, alcoxilo inferior, fenoxilo, benciloxilo, benzoiloxilo, hidroxibenzoiloxilo, nicotinoiloxilo, alcanoil inferior-oxilo, ciano, carboxilo, halogenuro de carbonilo, carb-alcoxilo inferior, carbamido, alcanoil inferior, -N-(alcanoil inferior)-amino, ftalimido y amino; y E es oxígeno o aufre.

Los compuestos del presente invento que corresponden con la precedente fórmula (X) están caracterizados en general por poseer una actividad farmacológica importante, que constituye una indicación de su empleo para contrarrestar ciertas anormalidades fisiológicas en el organismo de un animal. Los compuestos son analépticos, hipotensores, o presentan ambas actividades a la vez. Ciertos compuestos de la serie son analépticos sumamente potentes y de acción prolongada, estimulando la respiración y antagonizando la depresión del sistema nervioso central, y exhiben un antagonismo particularmente duradero contra la depresión o el envenenamiento inducido por los barbitúricos, en dosis que se hallan en un nivel considerablemente inferior a aquél con el que aparecen efectos colaterales indeseables. Los compuestos de morfolino son analépticos especialmente potentes. Algunos otros compuestos de la serie son preferidos como hipotensores, particularmente aquellos compuestos amínicos en los que el grupo amino es dialcoilo-amino, especialmente dimetilamino, piperidino y pirrolidino. Además, tal como resultará evidente y aparecerá más adelante con mayor detalle, algunos compuestos aunque activos de por sí, también son valiosos como compuestos intermedios en la preparación de



274461

5 otros compuestos, aún más activos, correspondientes con la fórmula (X), tal como los compuestos omega-haloalcoólicos. Aquellos compuestos que tienen un grupo funcional reactivo en la cadena lateral son por supuesto útiles, tal como se muestra en esta solicitud, como reactivos en reacciones de tipo habitual que son características del grupo funcional que contienen. Si bien varía el grado, y el grado relativo, de sus actividades, todos los compuestos ensayados presentaban una actividad analéptica aunque, tal como se ha manifestado, debido al grado relativo de la actividad analéptica comparada con la actividad hipotensora, se prefiere a algunos como hipotensores. Las sales de aminas y amonio cuaternario, además de ser estimulantes respiratorios, presentan una actividad de bloqueo ganglionar.

15 Por lo tanto, es una finalidad del presente invento la de proveer 4-(alcoilo omega substituído)-2-pirrolidinonas y -2-tionpi- rrolidinonas nuevas y útiles, procedimientos para su producción, productos intermedios útiles en su preparación, y procedimientos para preparar aquellos productos intermedios que tienen una actividad farmacológica útil de por sí. Otras finalidades del invento resultarán evidentes a los expertos en la materia, y aún otras finalidades resultarán evidentes a medida que continúa la presente memoria descriptiva.

25 En las definiciones de los símbolos que aparecen en la precedente fórmula (x) y donde aparezcan en otras partes en la presente memoria descriptiva, las expresiones tienen los siguientes



274461

significados.

La expresión radical "arilo monocarboíclico" se refiere a un radical arilo de la serie del benceno, que tiene anillos de seis átomos de carbono, y esta expresión incluye al radical fenilo no substituído y a los radicales fenilo substituídos con cualquier o
5 cualesquiera radicales que no son reactivos o que no interfieran en otra forma bajo las condiciones de la reacción, tales como los radicales nitro, alcoilo inferior, alcoilo inferior-mercapto, alcoilo inferior, halógeno y otros similares. Los radicales fenilo substituído preferiblemente no tienen más que uno a tres substitu-
10 yentes tales como los arriba indicados y, además, estos substituyentes pueden hallarse en varias posiciones disponibles del núcleo fenílico y, cuando existe más de un substituyente, los mismos pueden ser iguales o diferentes y pueden hallarse en varias combinacio-
15 nes posicionales mutuamente relativas. Cada uno de los substituyentes alcoilo inferior, alcoilo inferior y alcoilo inferior-mercapto tiene preferiblemente de uno a tres átomos de carbono que pueden estar dispuestos en la forma de cadenas rectas o ramificadas.

Entre los radicales amínicos adecuados que incluye el símbolo
20 B se hallan radicales amino primarios, secundarios y terciarios, tales como amino no substituído ($-NH_2$), (alcoilo inferior)-amino; di-(alcoilo inferior)-amino; (alquenilo inferior)-amino; di-(alquenilo inferior)-amino; fenilamino; (hidroxi-alcoilo inferior)-amino; di(hidroxi-alcoilo inferior)-amino; radicales monocíclicos hetero-
25 cíclicos saturados de menos que doce átomos de carbono, tales como,



2-, 3-, ó 4-(alcoilo inferior)-piperidino; di-(alcoilo inferior)-
piperidino, tales como 2,4-, 2,6-, ó 3,5-di-(alcoilo inferior)-
piperidino; (alcoxilo inferior)-piperidino; pirrolidino; (alcoilo
inferior)-pirrolidino; di-(alcoilo inferior)-pirrolidino; (alcoxilo
inferior)-pirrolidino; morfolino; (alcoilo inferior)-morfolino; di-
5 (alcoilo inferior)-morfolino; (alcoxilo inferior)-morfolino; tio-
morfolino; (alcoilo inferior)-tiomorfolino; di-(alcoilo inferior)-
tiomorfolino; (alcoxilo inferior)-tiomorfolino; piperazino; (alcoilo
inferior)piperazino (tal como C- ó N⁴-metilpiperazino), di-(C-alcoilo
inferior)-piperazino; (N⁴-alcoilo inferior) (C-alcoilo inferior)-pipe-
10 razino; (N-hidroxi-alcoilo inferior)-piperazino; (N-aciloxilo alifá-
tico inferior-alcoilo inferior)-piperazino [tal como N-acetoxi-, iso-
butiroxi- ó octanoiloxietilo ó propilo)-piperazino]; (alcoxilo infe-
rior)-piperazino; y (carbalcoxilo inferior)-piperazino. Las expre-
15 siones "alcoilo inferior" y "alcoxilo inferior", tal como se las
emplea en esta solicitud, incluyen radicales de cadena tanto recta
como ramificada de no más que ocho átomos de carbono.

En la precedente definición de A se mencionan ciertos radicales
cíclicos. Cuando se hace referencia al piridilo, p.ej., se incluyen
20 los radicales 3- ó 4-piridilo. Cuando se hace referencia al pipe-
ridilo ó al(N-alcoilo inferior)-piperidilo, éstos pueden ser, por
ejemplo, los radicales 3- ó 4-piperidilo o los radicales N-(alcoilo
inferior)-3- ó 4-piperidilo. Cuando se hace referencia al pirroli-
dilo o al N-(alcoilo inferior)-pirrolidilo, éstos pueden ser, por
25 ejemplo, los radicales 3-pirrolidilo o los radicales N-(alcoilo



-7-

44461

inferior)-3-pirrolidilo. Cuando se hace referencia a los radicales tienilo o tenilo, éstos pueden ser, por ejemplo, los radicales 3-tienilo ó 2- ó 3-tenilo.

La expresión (alcoilo inferior), tal como se la emplea en esta solicitud, incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive y en calidad de ejemplo pueden citarse los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo, y otros similares. La expresión "alquenilo" incluye radicales de cadena recta y ramificada de dos hasta ocho átomos de carbono inclusive e incluye grupos tales como vinilo, alilo, metalilo, 4-pentenilo, 3-hexenilo y 3-metil-3-heptenilo. La expresión "cicloalcoilo", tal como se la emplea en esta solicitud, incluye primordialmente radicales alcoilo cíclicos que contienen de tres a nueve átomos de carbono inclusive y abarca a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 1- y 2-ciclohexenilo, ciclopentilo, metilciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propilciclopentilo, 1- y 2-ciclopentenilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. La expresión "aralcoilo" incluye grupos arilo mono-carbocíclicos alcoilo inferior substituído tales como bencilo, fenetilo, metil-bencilo, fenpropilo y otros similares. Los radicales R y R' en la precedente fórmula (X), tal como ya se ha indicado, incluyen grupos tales como alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo y aralcoilo, y son preferiblemente, aunque no necesariamente, radicales de carácter exclusivamente hidrocarburado.



274461

La expresión "-N-(alcoilo inferior)-amino" abarca a los correspondientes radicales alcoilo terciarios designados como -N-(alcanoilo inferior)-N-alcoilo inferior-amino. La expresión "carbamido" no sólo abarca a los radicales carbamido que contiene amino primario, sino también a los correspondientes radicales N-fenil- ó N-(alcoilo inferior)-carbamido y N,N-di-(alcoilo inferior)-carbamido así como a los correspondientes radicales carbamido -N,N-monocíclicos alcohólicos ó heterocíclicos saturados, en los que el radical monocíclico heterocíclico saturado corresponde con la precedente definición de "amino". La fracción amínica del radical carbamido es adicionalmente variable de acuerdo con la arriba dada definición de "amino".

Cuando B es amino, los compuestos de la fórmula (X) pueden ser convertidos en sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario mediante la reacción de la base libre con el ácido o éster de ácido elegido, tal como un halogenuro, sulfato o sulfonato de alcoilo, alquenilo, cicloalcoilo o aralcoilo, preferiblemente en la presencia de un disolvente orgánico que es inerte a los reactivos bajo las condiciones imperantes durante la reacción y bajo condiciones substancialmente anhidras. Cuando los compuestos han de ser empleados como compuestos intermedios para la preparación de otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, carece de importancia si la sal es tóxica o atóxica. Cuando los compuestos han de ser empleados como productos farmacéuticos, la forma más conveniente de emplearlos es la de sales hidrosolubles y atóxicas de adición de ácidos o de amonio cuaternario. El invento abarca por lo tanto a sales tanto tóxicas como atóxicas. Los ácidos que pueden



274461

ser usados para preparar las sales atóxicas y preferidas de adición de ácidos con los que producen, cuando se los combina con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo del animal en las dosis terapéuticas de las sales, de modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes a las bases libres no queden viciadas por efectos colaterales atribuibles a los aniones. Son sales apropiadas de adición de ácidos las que se derivan de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico y ácido tartárico. Se obtienen las sales de amonio cuaternario mediante la adición de un éster de alcoilo, alquenilo, cicloalcoilo o aralcoilo de ácidos inorgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos a los compuestos amínicos terciarios en la forma de la base libre. Entre los ésteres de alcoilo, cicloalcoilo, alquenilo o aralcoilo que se emplean en esta forma se hallan compuestos tales como cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de alilo, bromuro de alilo, sulfato dimetílico, bencesulfonato de metilo, p-toluenosulfonato de metilo, cloruro de bencilo, bromuro de ciclopentilo, bromuro de bencilo y halogenuros bencílicos substituídos tales como cloruro de p-clorobencilo, cloruro de p-nitrobencilo, cloruro de o-clorobencilo, cloruro de p-metoxibencilo y otros similares.

Se preparan las sales de adición de ácidos ya sea disolviendo



274461

la base libre en una solución acuosa que contiene al ácido apropiado y aislando la sal mediante la evaporación de la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido elegido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede ser obtenida mediante la concentración de la solución. Si se utilizan dos o más equivalentes de ácido se obtiene una sal de poli-adición de ácido en aquellos casos en los que la molécula contiene más de un átomo de nitrógeno básico. Si se utiliza un equivalente de ácido se obtiene una sal de mono-adición de ácido.

Se preparan las sales de amonio cuaternario mezclando la base libre y el éster de alcoilo, alquenilo, cicloalcoilo o aralcoilo en un disolvente orgánico. Puede recurrirse al calentamiento para facilitar la reacción. La sal de amonio cuaternario se separa directamente o se la puede obtener mediante la concentración de la solución. Si se utiliza un mol del éster de alcoilo, alquenilo, cicloalcoilo o aralcoilo por cada mol de la base se obtiene una sal de mono-amonio cuaternario. Si se utilizan dos o más moles de éster por cada mol de la base puede obtenerse una sal de poli-amonio cuaternario, dependiendo la cantidad de centros cuaternizados de la cantidad de átomos de nitrógeno básicos existentes en la base libre y de la cantidad de equivalente de éster que se emplean.

Cuando se menciona al halógeno en la presente solicitud, se emplea preferiblemente pero no necesariamente un halógeno que tiene un peso atómico mayor que 19. De los halógenos se prefiere el cloro.

El presente invento provee valiosos compuestos orgánicos pro-



-11-

274461

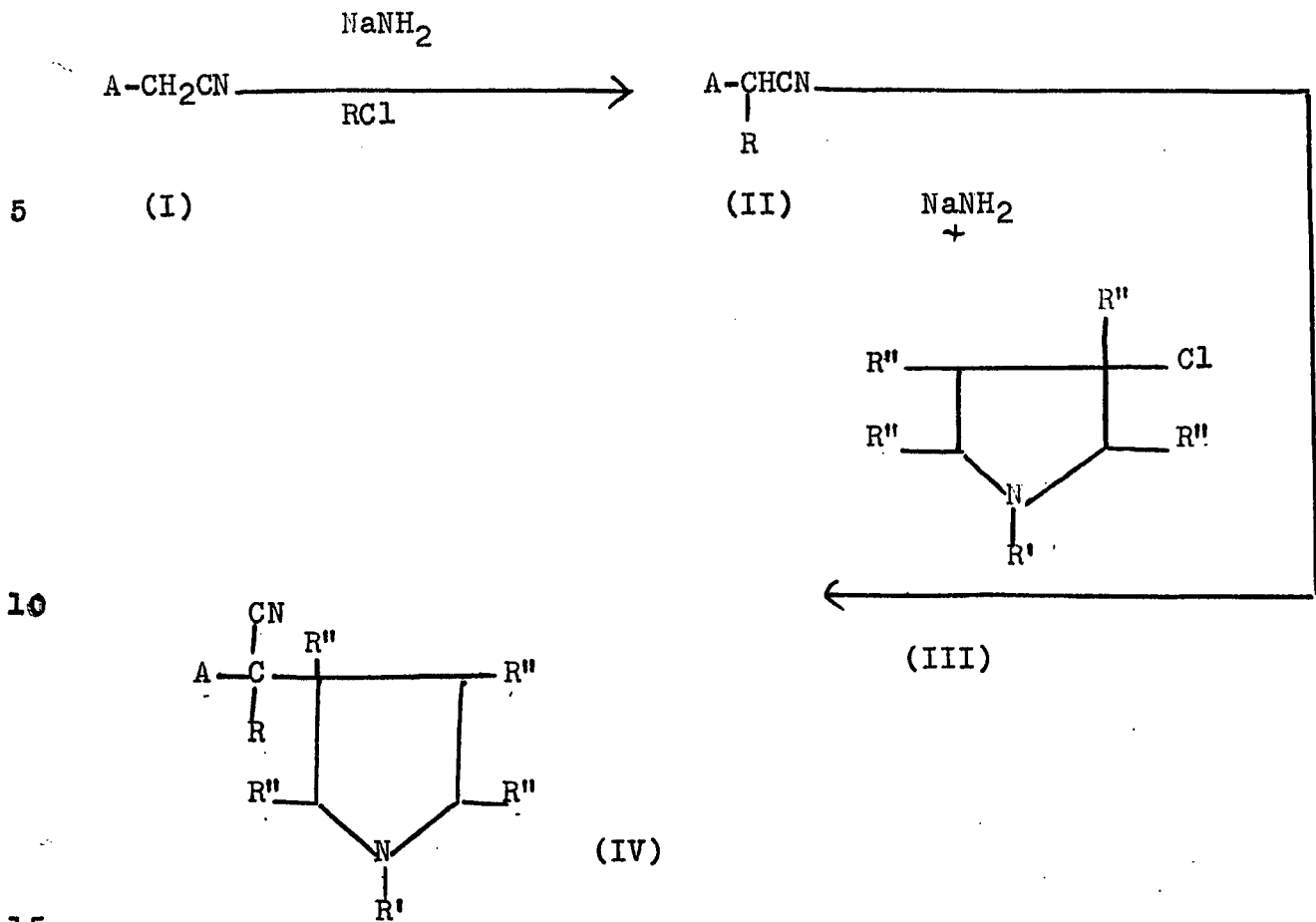
vistos con actividad farmacológica y compuestos intermedios para los mismos, que tienen un sustituyente alcohólico omega-sustituído en la posición cuatro. Aunque se conocen pirrolidinonas que tienen sustituyentes en el átomo de nitrógeno 1, hasta lo que se ha podido saber no se han conocido hasta la fecha ni han sido preparables por ningún método compuestos de este tipo, que tienen un grupo alcohol sustituido ligado a la posición 4 del anillo de 2-pirrolidinona ó 2-tiopirrolidinona, con sustitución en la posición 1 y disustitución en la posición 3 de dicho anillo, y tampoco se han conocido hasta la fecha los materiales iniciales. Los compuestos del presente invento, tal como se ha indicado en la explicación precedente, son valiosos de por sí debido a su actividad farmacológica pero adicionalmente tienen gran valor como productos intermedios en la preparación de compuestos relacionados, en los que el omega-sustituyente es ampliamente variable. Los compuestos preferidos para todas las finalidades son los compuestos 3,3-dialcólicos, especialmente los compuestos 1-alcohol inferior-3,3-difenólicos.

Los materiales iniciales para el procedimiento del presente invento son los acetonitrilos sustituidos correspondientes con la fórmula IV. Se los puede preparar mediante el procedimiento que se esquematiza en el gráfico I, donde todos los símbolos tienen los significados precedentemente consignados.



274461

Gráfico I: Preparación de acetonitrilos iniciales (IV)



Los acetonitrilos α -(3-pirrolidil-1-substituído) - α,α -disubstituídos (tal como dimetílico o difenílico) (IV) son generalmente preparados alcoilando la sal de metal alcalino, tal como la sal de sodio, del apropiado acetonitrilo α,α -disubstituído (II), tal como dimetilacetoneitrilo o difenilacetoneitrilo, con la apropiada 3-halo (tal como cloro)-pirrolidina 1-substituída en un disolvente adecuado, tal como tolueno anhidro. Se forma la sal de sodio del acetonitrilo α,α -disubs-



tituído (II) haciendo reaccionar al nitrilo con amida de sodio en el disolvente anhidro, tal como tolueno. La condensación con la 3-cloro-pirrolidina (III) es generalmente realizada con la aplicación de calor, tal como en benceno, tolueno u otro disolvente similar bajo reflujo, durante un período prolongado, tal como de aproximadamente tres horas. La solución en el disolvente, tal como en tolueno, es entonces lavada con agua y el producto es extraído, tal como con ácido clorhídrico 1-N. Entonces puede alcalinizarse este extracto ácido con hidróxido de sodio, extraerlo con un disolvente no hidrosoluble tal como éter o cloroformo, lavar y secar a la solución, tal como sobre sulfato de sodio, concentrarla y destilar al residuo al vacío. En la mayoría de los casos el producto se cristaliza con el estacionamiento y se lo puede recrystalizar desde uno o varios disolventes apropiados. La siguiente preparación ilustra a este método, pudiendo en caso deseado introducirse alternativamente el radical R en la molécula de acetonitrilo después de introducir el radical pirrolidilo, en vez de hacerlo antes del radical pirrolidilo, sucesión que se ha indicado precedentemente.

Las siguientes preparaciones y ejemplos tienen un mero carácter ilustrativo, y no se los debe considerar como limitantes en sentido alguno.

Preparación 1. α -(1-Isobutil-3-pirrolidil)- δ , δ -difenilacetónitrilo. Se formó una suspensión de la sal de sodio de difenilacetónitrilo mediante la adición gota a gota a 50°C de 193 g (1,0 mol) de difenilacetónitrilo a una suspensión agitada de 43 g (1,1 mol) de amida de



sodio en un litro de tolueno anhidro. Una vez completada la adición la mezcla fué refluída durante 4 horas y luego a la mezcla bajo reflujo se agregaron 162 g (1,0 mol) de 1-isobutil-3-cloropirrolidina en una adición rápida efectuada gota a gota con agitación continua. Una vez completada la adición se continuó agitando y refluendo durante tres horas. Luego la mezcla fué enfriada y extraída con ácido clorhídrico 1-N. La capa acuosa junto con una capa oleosa fueron separadas, alcalinizadas con hidróxido de sodio diluído y extraídas con éter. La solución etérea fué secada sobre sulfato de sodio y concentrada y el residuo fué destilado bajo vacío. Rendimiento 250 g (78%); p.e. 190-200°C/0,15 mm. El material se cristalizó desde una mezcla 4:1 de etanol y agua. M.p. 76-77°C. El análisis de carbono, hidrógeno y nitrógeno estableció que la fórmula molecular era $C_{22}H_{22}N_2$.

En la misma forma, comenzando con la 3-cloropirrolidina 1-sustituida apropiada (III) y el acetonitrilo α, α -disustituido (IV) elegido, producido a su vez mediante la reacción del acetonitrilo α -sustituido (I) elegido y el cloruro o bromuro del otro sustituyente R que se desea introducir en la posición α , o introduciendo el sustituyente de pirrolidilo (III) antes del segundo sustituyente α , se preparan varios otros α -(3-pirrolidil 1-sustituido)-acetonitrilos α, α -disustituídos.

Se prepara respectivamente α -(1-metil-3-pirrolidil)- α -fenil-(2-piperidil)-acetonitrilo y α -(1-isopropil-3-pirrolidil)- α -fenil- α -[4-(N-metilpiperidil)]-acetonitrilo en la forma indicada en la



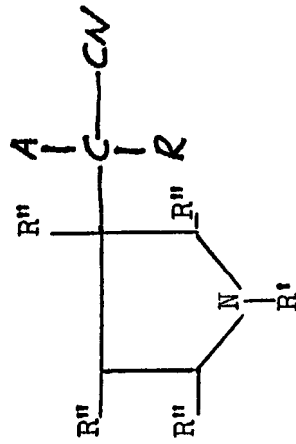
-15-

274461

preparación precedente mediante la reacción de α -fenil- α -(2-piridil)-acetonitrilo con 3-cloro-1-metilpirrolidino y la subsiguiente reducción catalítica del núcleo de piridina, y mediante la reacción de α -fenil- α -[4-(N-metilpiperidil)]-7-acetonitrilo con 3-cloro-1-isopropilpirrolidino.

En la tabla I se presentan las constantes físicas de algunos α -(3-pirrolidil 1-sustituído)-acetonitrilos α , α -disustituídos representativos abarcados por la fórmula IV.

α - (3-PIRROLIDILO 1-SUBSTITUIDO) - α,α -DISUBSTITUIDOS-ACETONITRILLOS REPRESENTATIVOS (X)



A N A L I S I S

A	R'	R	P.e./mm (P.f.) °C	C		H		N	
				Calc. Determ.	Determ.	Calc. Determ.	Determ.	Calc. Determ.	Determ.
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	(81-82)	82.57 82.82		7.29 7.45		10.14 9.72	
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	(83-84)	82.72 82.83		7.64 7.78		9.65 9.47	
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	(73-74)	82.85 82.88		7.95 7.89		9.20 9.05	
C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	(76-77)	82.97 83.21		8.23 8.12		8.80 8.62	
C ₆ H ₅	ci-C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	195-200/0.005)	83.67 83.23		8.19 8.33		8.13 7.78	
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	215-218/0.01	85.19 84.93		6.86 6.93		7.95 7.7	

274461



TABLE I (CONTINUA)

A	R ¹	R	P.e./mm (P.f.) 9C	A N A L I S I S		N Calc. Determ.
				C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	2-C ₂ H ₄ N (pirfidilo)	200-210/0.08	81.55 81.69	6.56 6.77	
C ₆ H ₅	1-C ₄ H ₉	"	161-165/0.07	78.96 79.00	7.89 7.68	
C ₆ H ₅	cl-C ₆ H ₁₁	"	200-208/0.05	79.96 80.15	7.88 8.06	
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	"	170-175/0.08	78.96 78.87	7.89 8.06	
C ₆ H ₅	1-C ₃ H ₇	"	(107-109)	78.65 78.88	7.59 7.81	
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	"	(110-119)	78.31 78.53	7.26 7.20	
C ₆ H ₅	CH ₃	"	148-151/0.07	77.94 78.21	6.91 7.05	15.15 14.55
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	"	170-173/0.08	74.24 74.27	6.89 6.91	
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	"	200-202/0.08	74.73 74.69	7.22 7.14	
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	1-C ₃ H ₇	"	190/0.05	75.19 75.05	7.51 7.39	
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	1-C ₃ H ₇	121-130/0.15-0.20	79.64 79.86	9.44 9.65	10.93 10.74
C ₆ H ₅	1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇	124-125/0.002	79.95 80.11	9.69 9.61	10.36 10.27
C ₆ H ₅	1-C ₃ H ₇	CH ₃	xx			

274461



TABLA I (CONTINUA)

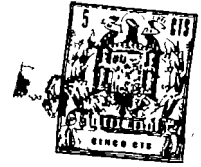
A N A L I S I S			P.e./mm (P.f.) 9C	A N A L I S I S		
A	R ¹	R		C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₅ H ₉	147-149/0.005	81.03 81.53	9.52 9.28	9.45 9.58
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₁	169-175/0.001	81.24 81.27	9.74 9.71	9.02 8.94

(x) Véase la explicación precedente para referencias sobre los materiales iniciales; Rⁿ significa H.

(xx) Compuesto producido pero no caracterizado.

274431





En el diagrama siguiente se representa la preparación de las 4-(omega-haloalcoilo)-2-pirrolidinonas-3,3-disustituídas-1-sustituídas y de otras 4-(alcoilo omega-sustituído)-2-pirrolidinonas-3,3-disustituídas-1-sustituídas correspondiente con el invento, designadas respectivamente con (IX) y (X);

Gráfico 2: Preparación de 4-(alcoilo omega-sustituído)-2-pirrolidinonas-3,3-disustituídas-1-sustituídas.

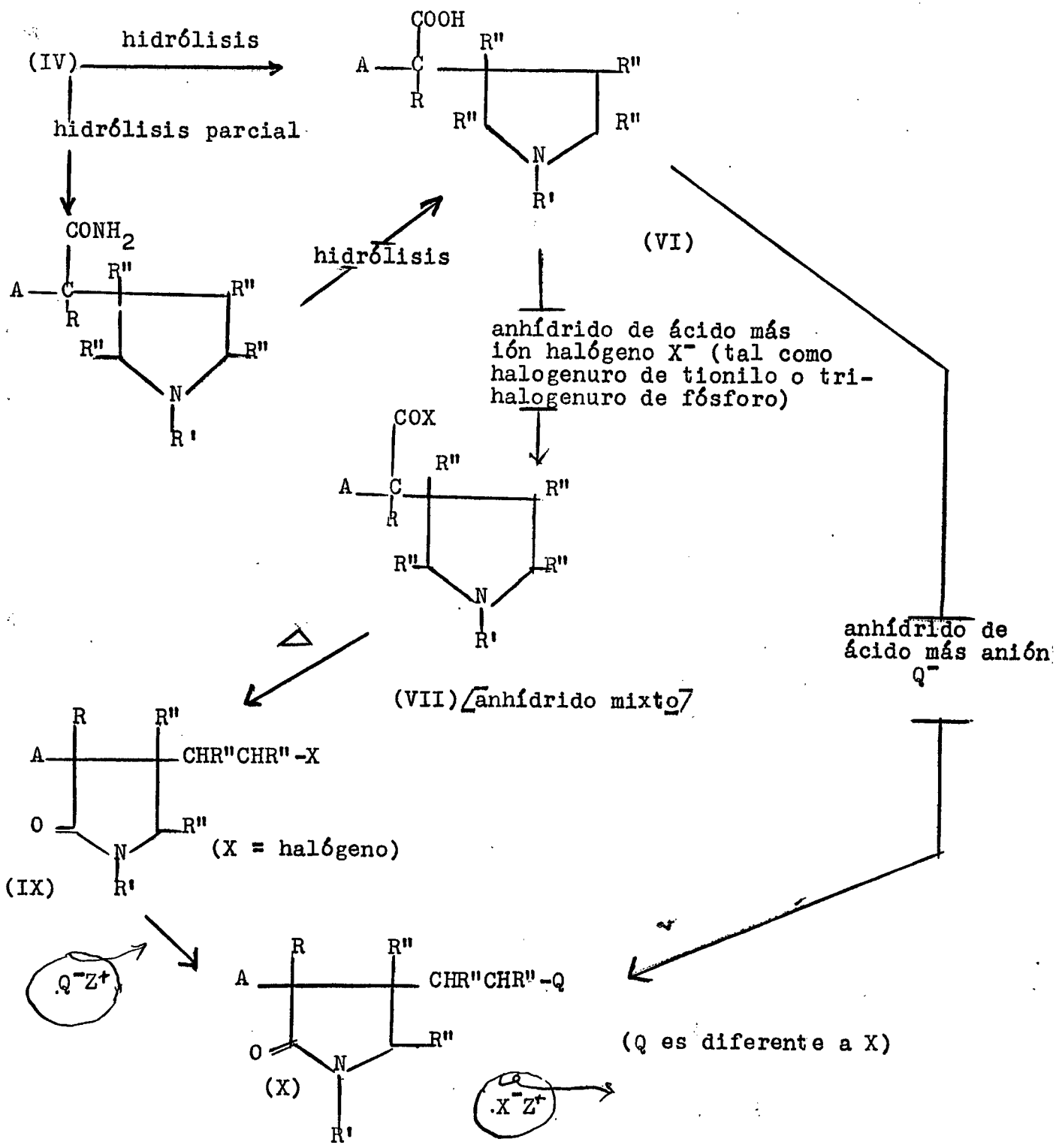
5

10

15

20

25





274461

En esta sucesión de reacciones se hace reaccionar al ácido (V) con un anhídrido de un ácido capaz de formar un anhídrido mixto con aquél, y se reordena el anhídrido mixto para obtener el producto final deseado. La teoría del mecanismo de la reacción de reordenamiento involucrada, que consiste en pasar ya sea del ácido (VI) directamente a (X), donde Q es diferente a X, o pasar de (VI) a (IX), ha sido adicionalmente aclarada. Se halló que la reacción no se limita a la introducción de átomo de halógeno X omega durante el reordenamiento de (VII) a una 2-pirrolidinona sino que, alternativa-

5

10

Puede verse el transcurso aparente del reordenamiento en el siguiente esquema (gráfico 3) donde se muestran todos los átomos.

En este gráfico 3, cuando no existe un ión extraño Q^- mientras el anhídrido mixto (VII A) se halla en la forma de su producto intermedio de equilibrio (VIII), entonces Y^- es el único anión en la reacción y emerge como el sustituyente alcohólico Q omega en el producto, tal como en (IX) ó (X). Pero cuando existe un exceso de Q^- en la mezcla de reacción en la forma intermedia de equilibrio (VIII), este ión Q^- reemplaza a Y en el producto final, apareciendo como el sustituyente Q alcohólico omega.

15

20

Se incluyen aquí ejemplos de aniones Y^- representativos en la ausencia de aniones Q^- , v.gr. halógeno, tal como Cl^- ó Br^- , aciloxilo alifático inferior, v.gr., acetoxilo, y donde Y^- y Q^- son anio-

25



-21-

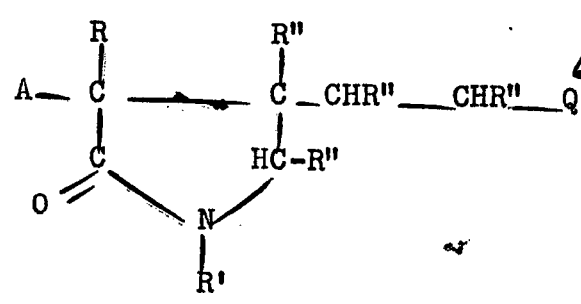
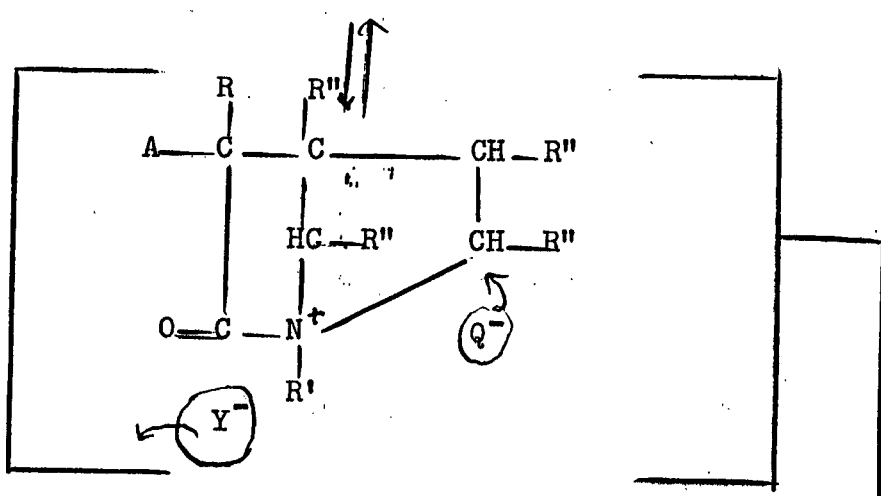
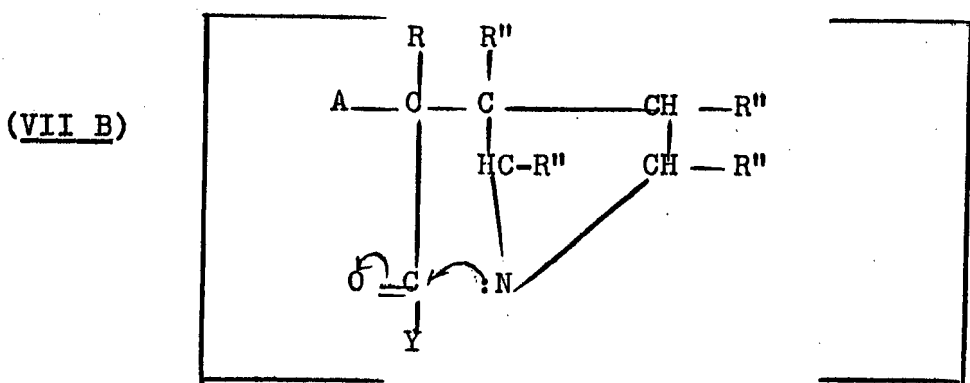
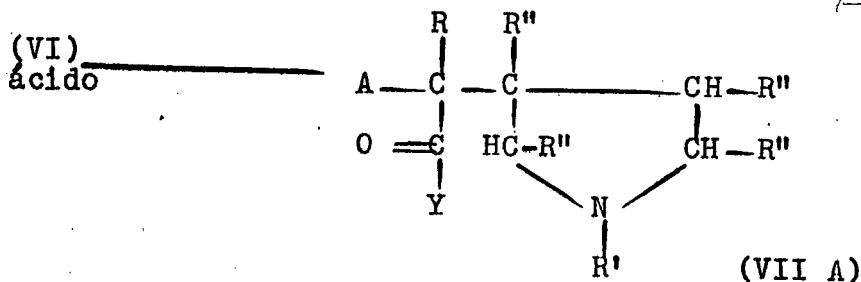
274461

nes diferentes, por ejemplo, halógenos diferentes, grupos aciloxílicos alifáticos inferiores diferentes, dónde uno es un halógeno y el otro un grupo aciloxilo, y lo similar. En esta forma resulta posible introducir yodo, por ejemplo, directamente como el sustituyente al-
5 colílico omega mediante la introducción de yoduro de sodio en la reacción de reordenamiento del anhídrido mixto (VIIA), donde Y es acetiloxilo, introduciendo así un compuesto de la fórmula (IX) en el que Q es yodo.



Gráfico 3: Esquema del transcurso de la reacción de redistribución

274461



En el Compuesto:
(IX) Q = halógeno

(X) Q = diferente a halógeno

Y⁻ = anión

Q⁻ = anión, igual o diferente a Y⁻.

5

10

15

20

25



274461

Los compuestos 4-haloalcoólicos (IX) son generalmente preparados mediante el reordenamiento del ácido (VI) pasando por el anhídrido mixto, en este caso el halogenuro del ácido (VII). El ácido (VI) puede ser preparado directamente del acetonitrilo (IV) por hidrólisis, o se lo puede prepara por hidrólisis de la amida intermedia (V) la que puede ser preparada a su vez a partir del acetonitrilo (VI) por una hidrólisis parcial. El compuesto 4-haloalcoólico (IX) puede ser convertido en numerosos otros productos con omega-alcoilo substituído (X), incluso en los que tienen una mayor longitud de la cadena lateral, tal como se revela más adelante con mayor detalle.

Las 2-pirrolidinonas 1,3,3,4-tetra-substituídas del presente invento son preparadas en general mediante las reacciones esquematizadas en el gráfico 2 de esta memoria. A continuación se brindan descripciones generales y ejemplos específicos que ilustran los detalles experimentales en forma más completa.

Al preparar los compuestos 4-haloalcoólicos (IX) a partir de los α -(3-pirrolidil 1-substituído)-acetonitrilos α,α -disubstituídos (IV), se hidroliza primero al nitrilo para formar el ácido correspondiente (VI) mediante la acción de un ácido mineñal fuerte, v.gr. ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo, ácido sulfúrico acuoso aproximadamente al 60-80%, preferiblemente al 70%, ó ácido clorhídrico concentrado (v.gr., aproximadamente al 35%). Generalmente esta hidrólisis se realiza fácilmente por calentamiento a una temperatura relativamente alta, tal como de 100 a 140°C, pre-



274461

feriblemente de 130 a 140°C, durante un período prolongado, tal como de cinco a 48 horas. Las temperaturas más bajas prolongan el tiempo que se requiere para la reacción y las temperaturas más altas pueden abreviarlo algo, pero no se recomienda emplearlas debido a que puede producirse una descarboxilación a causa de las temperaturas o los períodos excesivos de reacción, aumentando también por esta causa la incidencia de las reacciones colaterales indeseables, tal como la sulfonación. Al completarse la hidrólisis, la solución del ácido (VI) puede ser enfriada, tal como vertiéndola sobre hielo, y alcalinizada con un álcali, tal como hidróxido de sodio o de potasio, hidróxido de amonio u otro álcali similar, y extraída con un disolvente orgánico apropiado. Se prefieren los disolventes orgánicos halogenados tales como cloroformo, bicloruro de etileno y otros similares. Entonces se acidifica a la resultante solución, de la sal básica, tal como con un ácido mineral anhidro, preferiblemente introduciendo cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro en la solución, la solución de la resultante sal ácida es secada con un agente secador común tal como sulfato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio u otro similar, y finalmente se la concentra para dejar la sal bruta del ácido (VI), que, en caso deseado, puede ser recristalizada desde disolventes comunes o aislada luego de la neutralización como el amino ácido libre. Alternativamente, la sal ácida residual puede ser convertida sin aislación en el correspondiente anhídrido mixto, es decir, el halogenuro de acilo, y luego reordenada para formar la 4-(omega-



-25-

204151

haloalcoil)-2-pirrolidinona. En este caso la sal ácida residual es generalmente calentada, preferiblemente bajo reflujo, con un anhídrido de ácido capaz de formar un anhídrido mixto con aquélla, juntamente con un ión de halógeno (pudiendo este ión de halógeno ya sea ser agregado a la reacción o generado in situ), por ejemplo, con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, bromuros correspondientes tales como tribromuro de fósforos y bromuro de tionilo, anhídrido acético junto con yoduro de sodio, o lo similar, hasta obtener la desaparición completa de la frecuencia característica del carbonilo del halogenuro de acilo del espectro de rayos infrarrojos, generalmente durante un período de dos a tres horas, convirtiéndose durante esta reacción el ácido (VI) primero en el halogenuro de ácido (VII) u otro anhídrido mixto (tal como VII A donde Y es igual a aciloxilo), y reordenándose luego para formar la 4-haloalcoil-2-pirrolidinona (IX). Se prefieren los halogenuros de los ácidos fuertes, y generalmente se utilizan temperaturas de hasta aproximadamente 100°C.

Los halogenuros de acilo (VII) u otros anhídridos mixtos (VIIA) son inestables aún a la temperatura ambiente y se reordenan fácilmente con el calentamiento. Por lo tanto es sumamente conveniente continuar calentando al producto de reacción que los contiene, en la presencia del ión de halógeno elegido, sin efectuar intento alguno de aislación, hasta que se ha establecido la frecuencia característica del carbonilo de la pirrolidinona, lo que indica que se ha completado la preparación de la 4-haloalcoil-2-pirrolidinona por



274451

conducto del mecanismo de la reordenación.

5 Cuando se emplea el anhídrido del ácido como disolvente además de emplearlo como un reactivo, puede emplearse, y frecuentemente se emplea, un exceso considerable, aunque cuando el anhídrido es acético u otro anhídrido de ácido alifático inferior, preferiblemente alcanico inferior, tal como en aquellos casos en los que se introduce desde afuera un anión de halógeno en la mezcla de reacción, puede utilizarse un disolvente polar tal como metil etil cetona para facilitar la disolución del anión que se introduce. Una vez
10 completada la reacción puede extraerse bajo vacío cualquier exceso de reactivo del producto orgánico y cristalizar el residuo desde un apropiado disolvente o mezcla de disolventes. El producto cristalizado de esta sucesión de reacciones es la deseada 4-omega-haloalcoil-2-pirrolidinona 1,3,3-trisubstituida.

15 Los siguientes ejemplos específicos ilustran el método y procedimiento precedentes.

Ejemplo 1. 4-(β-Cloroetil)-3,3-difenil-1-isobutil-2-pirrolidinona.

20 Una solución de 100 gramos (0,314 mol) de α.α-difenil-α-(1-isobutil-3-pirrolidil)-acetonitrilo en 500 gramos de ácido sulfúrico al 70% fué calentada a 130-140°C durante 48 horas, vertida sobre hielo, alcalinizada con hidróxido de sodio y extraída con cloroformo. La solución en cloroformo fué acidificada con cloruro de hidrógeno gaseoso, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo fué refluído en 500 mililitros de cloruro de tionilo durante tres
25 horas; la solución resultante fué concentrada bajo vacío; y el resi-



274461

duo fué cristalizado en éter isopropílico. Rendimiento 69 gramos (62%); p.f. 113-113,5°C.

Los compuestos 4-bromoalcoólicos fueron preparados de la misma manera que los compuestos 4-cloroalcoólicos, con la excepción de que como agente halogenante se utilizó bromuro de tionilo o tribromuro de fósforo. El siguiente ejemplo ilustra la preparación de los compuestos 4-bromoalcoólicos.

Ejemplo 2. Acido α -(1-etil-3-pirrolidil)- α , α -difenilacético y 4-(β -brometil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona.

Una solución de 365 g (1,26 mol) de α -(1-etil-3-pirrolidil)- α , α -difenilacetónitrilo en 1500 g de ácido sulfúrico al 70% fué calentada a 130°C durante 48 horas. La solución en el ácido fué vertida sobre hielo y alcalinizada con hidróxido de sodio. La mezcla resultante fué extraída con cloroformo y la capa clorofórmica, juntamente con una capa oleosa que se formó, fué acidificada con cloruro de hidrógeno anhidro. Se separó una pequeña cantidad de agua y la solución clorofórmica resultante fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada, dejando clorhidrato bruto de ácido α -(1-etil-3-pirrolidil)- α , α -difenilacético.

Porciones de este ácido bruto fueron tratadas de la siguiente manera:

Procedimiento A:

Una solución de 31,5 g del clorhidrato bruto del ácido α -(1-etil-3-pirrolidil)- α , α -difenilacético y 42,8 g (0,2 mol) de bromuro de tionilo en 70 ml de cloroformo fué refluída durante siete horas. El análisis del espectro de rayos infrarrojos indicó que se había



274461

5 formado el bromuro de acilo pero que no se había producido una reordenación para formar la pirrolidinona. La solución fué concentrada, redisolta en 100 ml de cloroformo y tratada con 50 ml de morfolina gota a gota y con agitación. La solución resultante fué extraída con ácido clorhídrico diluido, concentrada, y el residuo fué disuelto en 200 ml de metanol al 90% hirviendo. La solución fué descolorada con carbón activado con Norite y filtrada y se le agregaron 25 ml de agua. Al enfriar se precipitó el producto, el que fué recristalizado en una mezcla de metanol y agua. Rendimiento: 4,0 g; p.f. 129-130°C.

Ejemplo 3. 4-(β-Bromoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona.

Procedimiento B:

15 Una solución de 31,5 g del clorhidrato bruto del ácido α-(1-etil-3-pirrolidil)-α,α-difenilacético y 20 ml de tribromuro de fósforo en 70 ml de cloroformo fué refluída durante 13 horas y concentrada bajo vacío. El residuo fué cristalizado en metanol al 90%. P.f., 129-130°C.

Una mezcla de las dos muestras, preparadas respectivamente por los procedimientos A y B, también se fundía a 129-130°C.

20 Ejemplo 4. 3,3-Difenil-4-(2-yodoetil)-1-isopropil-2-pirrolidinona.

25 Una mezcla de 2,30 g (0,0071 mol) de ácido α,α-difenil-α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-acético y 2.1 g (0,014 mol) de yoduro de sodio fué refluída en 25 ml de metil etil cetonaanhidra y se agregó 1,0 ml de anhídrido acético. Se continuó refluyendo durante 30 minutos y se agregó otro mililitro de anhídrido acético. Luego de



274461

otra hora de reflujo, el disolvente fué eliminado bajo presión reducida y el residuo fué disuelto en 25 ml de alcohol al 95%. Con la refrigeración se obtuvo un material sólido blanco que fué recogido y recristalizado desde alcohol al 95%. Rendimiento, 2,15 g (70%); p.f. 143-146°C. Una mezcla de este material con el preparado de acuerdo con el ejemplo 5 no presentó depresión alguna del punto de fusión.

Ejemplo 5. 3,3-Difenil-4-(2-yodoetil)-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una mezcla de 25,0 g (0,073 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 12,5 g (0,083 mol) de yoduro de sodio en 200 ml de acetona fué agitada y refluída durante 18 horas. Se eliminaron por destilación alrededor de las tres cuartas partes de la acetona y se agregaron lentamente 400 ml de agua a la mezcla enfriada. El producto sólido que se formó fué separado y recristalizado desde 400 ml de alcohol al 95%. Rendimiento, 24,9 g (79%); p.f. 144-147,5°C.

El análisis dió valores correspondientes con $C_{21}H_{24}INO$.

A continuación se brindan ejemplos ilustrativos adicionales del método y procedimiento general para la preparación del ácido (VI) y su utilización (con aislación) en la preparación del correspondiente anhídrido mixto, es decir, el halogenuro de acilo (VII), y la reordenación del halogenuro de acilo para formar la 4-omega-haloalcoil-2-pirrolidinona (IX) (véase también el ejemplo 13).

Ejemplo 6. Acido α, α -difenil- α -(1-isopropil-3-pirrolidil)-acético.

Una mezcla de 36 g (0,12 mol) de α, α -difenil- α -(1-isopropil-3-



274461

pirrolidil)-acetonitrilo en 120 g de ácido sulfúrico al 70% fué calen-
tada a 128-134°C durante 64 horas. La solución caliente fué vertida
sobre 100 g de hielo y esta mezcla fué fuertemente alcalinizada con
hidróxido de sodio al 50%. El agua fué eliminada bajo presión
5 reducida y el residuo fué extraído con dos porciones de 250 ml de al-
cohol absoluto hirviendo. Los extractos alcohólicos fueron secados
bajo presión reducida y el residuo combinado fué disuelto en 400 ml
de agua y se agregó ácido acético glacial hasta que dejó de formarse
precipitado. El material sólido precipitado fué recogido y aislado.
10 Rendimiento, 34,1 g (88%). El material fué recristalizado desde
formamida dimetílica. P.f.: 248-250°C (desc.). El análisis dió
valores correspondientes con C₂₁H₂₅N₂O₂.

Ejemplo 7. Acido α -(1-etil-3-pirrolidil)- α,α -difenilacético y
4-(β -cloroetil)-etil-3,3-difenil-2-pirrolidinona.

Se preparó ácido α -(1-etil-3-pirrolidil)- α,α -difenilacético me-
15 diante la hidrólisis de α -(1-etil-3-pirrolidil)- α,α -difenilacetonitrilo
en ácido sulfúrico al 70% a 130-140°C durante 48 horas. El ácido
libre fué aislado y cristalizado desde una mezcla de etanol y benceno.
P.f. 136-139°C (desc.).

El análisis dió valores correspondientes con C₂₀H₂₃N₂O₂.

20 Una suspensión de 2,5 g (0,0081 mol) de este ácido en 100 ml de
cloroformo anhidro fué tratada con cloruro de hidrógeno gaseoso an-
hidro hasta que se completó la disolución; se agregaron 2 ml de clo-
ruro de tionilo y la mezcla fué refluída durante dos horas y concen-
trada bajo vacío. El residuo fué cristalizado en éter isopropílico.
25 Rendimiento 2 g.; p.f. 118-120°C.



El análisis dió valores correspondientes con $C_{20}H_{22}ClNO$.

En la forma de los ejemplos precedentes, pero comenzando con el acetonitrilo (IV) apropiado ilustrado en la preparación 1 o en la tabla I, o el correspondiente ácido (VI) o el producto de hidrólisis amídico intermedio (V), se preparan 4-omega-haloalcoil-2-pirrolidinonas adicionales, variando el sustituyente halogénico de acuerdo con el halogenuro de ácido utilizado o el ión halógeno introducido desde el exterior en la reacción.

Haciendo reaccionar los compuestos hidroxílicos correspondientes con el halogenuro de tionilo elegido, de acuerdo con el ejemplo 29, se producen los siguientes compuestos:

- 4- (β -cloropropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona,
- 4- (β -bromopropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona,
- 4- (Δ -cloro-2'-butil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona,
- 4- (γ -clorobutil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona, y
- 4- (γ -cloro- β -metilpropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Si bien la mayoría de los productos precedentes representan a los compuestos omega-haloalcoílicos (IX) producidos con el empleo de cloruro de tionilo o tricloruro de fósforo, se producen los correspondientes compuestos 4-omega-bromados cuando se utiliza bromuro de tionilo o tribromuro de fósforo, y se producen los correspondientes yoduros cuando se emplea yoduro de sodio en un medio de anhídrido acético.

En algunos casos, la hidrólisis del nitrilo (IV), tal como



la arriba descripta, se detiene antes de llegar a la etapa del ácido acético (VI) y produce más bien, por lo menos en su mayor parte, la correspondiente α -(3-pirrolidil 1-substituído)-acetamida α, α -disubstituída (V). En otros casos puede lograrse la producción de la acetamida mediante el empleo de soluciones más concentradas de ácido, tal como de 80 a 100%, y a veces hasta tan bajas como 70%, o una temperatura más baja, para que así sólo se produzca una hidrólisis parcial del acetonitrilo inicial (IV) para formar la acetamida (V) en lugar del ácido (VI). En estos casos puede obtenerse el ácido deseado de la amida tratando una solución de la acetamida (V) en un ácido alifático inferior, tal como en ácido acético, con un ácido mineral anhidro fuerte, preferiblemente con ácido clorhídrico, juntamente con una adecuada fuente de producción de ácido nitroso tal como un nitrito de alcoilo, v.gr., nitrito de n-butilo o nitrito de iso-amilo. El nitrito de alcoilo es preferiblemente introducido con lentitud en la solución de la acetamida con agitación, y luego se permite que la solución continúe reaccionando durante un período prolongado de hasta aproximadamente 24 horas. Preferiblemente se deja estacionar a la solución a temperaturas de hasta aproximadamente la temperatura ambiente durante un período de hasta aproximadamente 20 horas, y luego a temperaturas más altas, v.gr., de hasta aproximadamente 100°C, durante un lapso breve para completar la hidrólisis para la formación del ácido. El ácido (VI) resultante puede ser aislado entonces en la forma habitual, tal como se ha indicado más arriba, o agregando



174401

álcali acuoso, tal como NaOH al 10%, a la mezcla de reacción de hidrólisis para causar su neutralización, y haciendo precipitar luego al ácido sólido, tal como por acidificación de la solución neutralizada con un ácido débil, tal como ácido acético u otro similar. Sin embargo, el ácido (VI) puede ser convertido, con o sin aislación, tal como se ha indicado más arriba, en el correspondiente halogenuro de ácido u otro anhídrido mixto, el que a su vez es reordenado (respectivamente sin o con ión halógeno exterior) para formar la correspondiente 4-haloalcoil-2-pirrolidinona. En el siguiente ejemplo representativo se ilustra la preparación directa de la 4-haloalcoil-2-pirrolidinona a partir de la acetamida (V) sin aislar el ácido (VI) intermedio.

Ejemplo 8. 4-(β-cloroetil)-3-ciclopentil-1-isopropil-3-fenil-2-pirrolidinona.

Una solución de 73 g (0,232 mol) de α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-α-ciclopentil-α-fenilacetamida en 200 ml de ácido acético glacial fué saturada con cloruro de hidrógeno anhidro y se agregaron lentamente 47,9 g (0,464 mol) de nitrito n-butílico debajo de la superficie durante un período de dos horas mientras se agitaba la solución. La temperatura de la mezcla fué mantenida entre 26 y 30°C durante la adición, y luego a la temperatura ambiente durante 15 horas (durante la noche) y luego a 100°C durante tres horas. Luego la mezcla fué concentrada bajo vacío y disuelta en 100 ml de cloroformo. La solución clorofórmica fué lavada con agua y concentrada, y el residuo fué refluído en 500 ml de cloruro de tionilo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo fué elimi-



nado bajo vacío, el residuo fué disuelto en cloroformo y la solución resultante fué lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo fué destilado. P.e. 178-180°C/0,03 mm. El destilado fué cristalizado desde ligroína (p.e. 65-110°C). Rendimiento, 57,3 g (74%); p.f. y 74,5-77,5°C.

Se preparó 4-(β-cloroetil)-1,3-di-isopropil-3-fenil-2-pirrolidina y 4-(β-cloroetil)-3-ciclohexil-1-isopropil-3-fenil-2-pirrolidinona en la forma del ejemplo 8 con α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-α-fenil-α-fenil-α-isopropilacetamida y α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-α-ciclohexil-α-fenilacetamida, respectivamente.

Aunque al pasar del acetonitrilo (IV) al ácido (VI) la acetamida (V) es una sustancia intermedia evidente y constante, en la práctica pocas veces se la aísla a propósito. Pero a veces es ventajoso aislarla, tal como cuando se produce una hidrólisis tal bajo las condiciones que se requieren para producir el ácido acético (VI) como para causar una descarboxilación por lo menos parcial del ácido, con los resultantes rendimientos bajos del mismo. A continuación se brinda un ejemplo de la preparación y aislación de una acetamida α,α,α-trisubstituida.

Ejemplo 9. α-Ciclopentil-α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-α-fenilacetamida.

Una solución de 150 g (0,507 mol) de α-ciclopentil-α-(1-isopropil-3-pirrolidil)-α-fenilacetonitrilo en 800 g de ácido sulfúrico al 70% fué calentada a 147°C durante 48 horas. La solución fué vertida sobre hielo, alcalinizada con hidróxido de sodio al 50% y extraída con cloroformo. El extracto clorofórmico fué lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y concentrado. El residuo fué destilado



al vacío. Rendimiento 105 g. (66%); p.e. 221-225°C/0,20 mm.

El análisis dió valores correspondientes con $C_{20}H_{30}N_2O$.

Ejemplo 10. Amidas adicionales.

A continuación se citan otras amidas representativas, preparadas y aisladas en la forma indicada en el ejemplo 9 y purificadas por enfriamiento, alcalinización, y extracción, lavado, secado, y concentración en la forma habitual:

5 α -isopropil- α -(1-isopropil-3-pirrolidil)- α -fenilacetamida, p.e. 175-180°C a una presión de 0,05 mm de Hg.

10 α -ciclohexil- α -(1-isopropil-3-pirrolidil)- α -fenilacetamida, p.e. 208-216°C a una presión de 0,14 mm de Hg.

α, α -difeníl- α -(1-metil-3-pirrolidil)-acetamida, p.f. 154-155°C.

α, α -difeníl- α -(1-etil-3-pirrolidil)-acetamida, p.f. 141-142°C.

α, α -difeníl- α -(1-isopropil-3-pirrolidil)-acetamida, p.f. 141,5-142°C

15 α -(1-ciclohexil-3-pirrolidil)- α, α -difenílacetamida, p.f. 119-122°C.

α -(1-etil-3-pirrolidil)- α -fenil- α -(2-piridil)-acetamida, p.f. 160-161°C.

α -(1-metil-3-pirrolidil)- α -fenil- α -(2-piridil)-acetamida, p.f. 150-153°C.

20 α -(1-isopropil-3-pirrolidil)- α -fenil- α -(2-piridil)-acetamida, p.f. 127,5-133°C.

α -(1-n-butíil-3-pirrolidil)- α -fenil- α -(2-piridil)-acetamida, p.f. 108-111°C.

Todas las acetamidas (V) precedentes pueden ser usadas tal como se las aísla en la preparación de la correspondiente 4-haloalcoil-2-pirrolidinona, sin purificarlas.



En la siguiente tabla II se consignan las constantes físicas de algunas 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinonas representativas, producidas a partir del acetonitrilo (IV) pasando por la amida (V), el ácido (VI) y pasando por la reordenación del halogenuro de acilo (VII), con o sin la aislación de la acetamida (V) y/o el ácido acético intermedios, o mediante la introducción de halógeno desde el exterior en la mezcla de reacción en la etapa del anhídrido mixto (VIIB-VIII), o tal como se revela más adelante con mayor detalle, produciéndose los compuestos -halopropílicos de acuerdo con la explicación que sigue al ejemplo 26 y particularmente de acuerdo con el ejemplo 29.

5

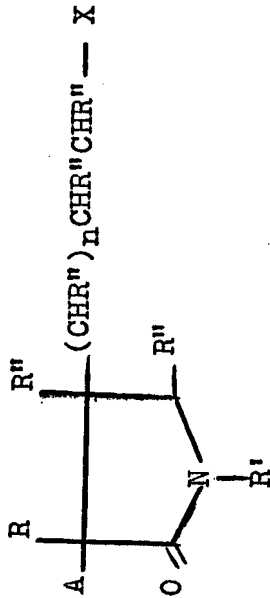
10



274461

TABLA II

4-(OMEGA-HALOALCOIL)-2-PIRROLIDINONAS REPRESENTATIVAS (X)



A N A L I S I S

R'	R	A	X	n	P.f. (P.e.) °C	C	H	N	Varios Calc. Determ.
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	140-1	Calc. Determ. 72.71 72.87	Calc. Determ. 6.42 6.44	Calc. Determ. 4.46 4.48	Cl, 11.30 11.05
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	117-9	73.27 73.50	6.76 6.82	4.27 4.35	Cl, 10.82 10.68
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Br	0	129-30	64.52 64.26	5.96 5.99	3.76 3.96	Br, 21.47 21.39
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	106-8	73.77 73.52	7.08 6.79	4.10 4.16	Cl, 10.37 10.10
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	0	102-4	68.67 68.84	7.93 7.73	5.01 5.16	Cl, 12.67 12.39
1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	Cl	0	95-6	70.22 70.19	8.51 8.41	4.55 4.62	Cl, 11.52 11.29

TABLA II (CONTINUA)

R'	R	A	X	n	P.f. (P.e.) gC	C	H	N	Varios
						Calc. Determ.	Calc. Determ.	Calc. Determ.	Calc. Determ.
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₅ H ₉	Cl	0	74.5-75	71.93 72.15	8.45 8.16	4.20 4.21	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	Cl	0	109-111	72.49 72.54	8.69 8.68	4.03 4.17	
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	113.5-14.5	74.24 74.37	7.36 7.45	3.94 3.98	Cl, 9.96 9.78
ci-C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	151-2	75.47 75.50	7.39 7.86	3.67 3.82	Cl, 9.28 9.05
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	110	77.05 77.28	6.18 5.99	3.59 3.69	Cl, 9.10 8.95
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	I	0	147-149	58.20 58.05	5.58 5.37		I, 29.29 29.04
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	1	85-86.5	74.24 74.51	7.36 7.37	3.94 4.03	Cl, 9.96 10.01
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	3- piridilo	Cl	0	100-103	69.39 69.31	6.44 6.28		
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	150-153	73.77 73.92	7.08 6.92	4.10 4.34	Cadena lateral -CHCH ₃ CH ₂
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	0	141-142	73.77 73.60	7.08 7.31	4.10 4.23	-CH ₂ CHCH ₃ -

(x) R' es igual a H, salvo en los dos últimos compuestos donde una R' es igual a CH₃.

274481





Tal como se ha consignado en la explicación precedente y en el gráfico 2, las 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinonas son convertibles en numerosas otras 4-(alcoilo omega-sustituído)-2-pirrolidinonas correspondientes. Los diversos omega-sustituyentes son generalmente introducidos en el grupo 4-alcoílico de la 2-pirrolidina por medio del desplazamiento del halógeno omega con un apropiado residuo básico. Estas reacciones son generalmente efectuadas por calentamiento de una sal de un metal alcalino, tal como sodio, y un alcohol, fenol, ácido inorgánico o ácido orgánico, con la 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona 1,3,3-trisustituída en un disolvente apropiado, seguido por una aislación del producto realizada en la forma habitual.

Los compuestos 4-omega-hidroxi-alcoílicos pueden ser preparados mediante la hidrólisis directa del correspondiente compuesto omega-haloalcoílico de acuerdo con el procedimiento básico habitual de hidrólisis, pero los rendimientos no llegan a ser óptimos y por esta causa se prefiere convertir el compuesto haloalcoílico en un compuesto aciloxílico, v.gr. alcanoiloxílico inferior tal como acetoxílico, e hidrolizarlo luego de acuerdo con el procedimiento básico habitual de hidrólisis para formar el grupo hidroxilo, con lo que se obtiene la ventaja de alcanzar rendimientos excelentes.

Se prepararon, por ejemplo, los derivados 4-(β -hidroxietílicos) hidrolizando los acetatos con hidróxido de sodio acuoso tal como se consigna en el ejemplo siguiente.

Ejemplo 11. 3,3-Difenil-4-(2-hidroxietil)-1-isopropil-2-pirrolidinona.



274461

Una solución de 34 g (0,093 mol) de 4-(2-acetoxietil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 4 g (0,1 mol) de hidróxido de sodio en 450 ml de etanol y 10 ml de agua fué agitada y refluída durante una hora y concentrada bajo vacío. El residuo fué sometido a una partición entre cloroformo y agua y la capa clorofó_r-
5 mica fué lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El residuo se cristalizó, y se lo recrystalizó desde etanol acuoso. Rendimiento 22 g (73%); p.f. 180-182°C.

Los compuestos de 4-(omega-aciloxi alcoilo)-2-pirrolidinona
10 son preparados ya sea a partir de la 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona elegida mediante el sistema común del desplazamiento, tal como con una sal apropiada de metal alcalino del ácido elegido, v.gr. un alcanato de sodio tal como acetato de sodio u otro similar, preferiblemente en un disolvente de formamida dimetflica, de
15 acuerdo con el procedimiento común, según se consigna en el ejemplo 12, o por el camino directo que involucra la acilación del ácido acético (VI) inicial con el apropiado anhídrido de ácido para producir el anhídrido mixto, en este caso el acilato, y la continuación de la reacción en la presencia de un disolvente adecuado,
20 tal como una cantidad mayor del anhídrido del ácido, con calentamiento para originar su reordenamiento a fin de formar la 4-(omega-aciloxialcoil)-2-pirrolidiona deseada. En este caso, haciendo referencia al gráfico 3, los símbolos Y y Q son iguales, siendo ambos el radical acilo. En el ejemplo 13 se ilustra la reacción
25 de acilación directa por conducto del reordenamiento del acilato



274461

del ácido (VI).

Ejemplo 12. 4-(2-Acetoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una mezcla de 18 g (0,22 mol) de acetato de sodio y 70 g (0,205 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona en 500 ml de formamida dimetilica fué agitada y refluída durante 15 horas, sometida a una partición entre 500 ml de agua y 500 ml de cloroformo, y las capas fueron separadas. La capa cloro-
fórmica fué lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío, y el residuo fué cristalizado desde metanol acuoso al 85%. Rendimiento 54 g (72%); p.f. 91-94°C.

Ejemplo 13. 4-(2-Acetoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una mezcla de 2,50 g (0,077 mol) de α,α -difenil- α -(1-isopropil-3-pirrolidil)-ácido acético y 20 ml de anhídrido acético fué refluída durante 5 horas. Luego se agregó agua (60 ml) cuidadosamente y se separó un aceite, el que se cristalizó con el enfriamiento. El material sólido fué recogido y recristalizado desde metanol y agua (2:1). Rendimiento, 1,65 g (59%); p.f. 92-94,5°C. El punto de fusión de una mezcla con una muestra auténtica no presentó depresión alguna.

Las 4-(omega-mercaptoalcoil)-2-pirrolidinonas son preparadas mediante la reacción habitual de desplazamiento del halógeno usando un sulfuro de hidrógeno de un metal alcalino, en la forma indicada en el ejemplo 14.

Ejemplo 14. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(2-mercaptoetil)-2-pirrolidinona.

Una solución de 16,2 g (0,176 mol) de sulfuro de hidrógeno y



sodio dihidratado y 30 g (0,088 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona en 400 ml de etanol a 85% fué refluída durante 7 horas y concentrada bajo vacío. El residuo fué sometido a una partición entre cloroformo y agua y la capa clorofórmica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fué destilado. Rendimiento, 17 g (57%); p.e. 220-230°C/0,05 mm. El destilado fué cristalizado desde una mezcla de etanol y agua. P.f. 104-107°C.

Las 4-(omega-alcoilo inferior-mercaptoalcoil)-2-pirrolidinonas pueden ser preparadas de diversas maneras. Se las puede preparar, por ejemplo, mediante la alcoilación del correspondiente compuesto mercaptoalcoílico en la forma habitual, tal como con un halogenuro de alcoilo bajo condiciones básicas, tal como se indica en el ejemplo 15. Alternativamente, se las puede preparar mediante la reacción de la correspondiente 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona con un mercaptan alcoílico inferior.

En el siguiente ejemplo 15 se ilustra la preparación de los derivados 4-(β -alcoilmercaptoetílicos) a partir de los derivados 4-(β -mercaptoetílicos) por alcoilación con un bromuro alcoílico, v.gr. metílico.

Ejemplo 15. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(2-metilmercaptoetil)-2-pirrolidinona.

Una solución de 11,5 g (0,12 mol) de bromuro de metilo en 200 ml de etanol absoluto fué agregada a una solución de 20 g (0,059 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-4-(2-mercaptoetil)-2-pirrolidinona en 200 ml de etanol absoluto en el que se había disuelto



274461

1,5 g (0,065 átomos-gramo) de sodio. La solución fué agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas y concentrada bajo vacío y el residuo fué sometido a una partición entre agua y cloroformo. El cloroformo fué concentrado al vacío y el residuo fué cristalizado desde etanol al 70%. Rendimiento 20 g (96%); p.f. 123-125°C.

Las 4-(omega-éter sustituido)-2-pirrolidinonas, v.gr. los compuestos alcofílico inferior, fenofílico, bencilofílico y otros similares, son preparados a partir de los correspondientes compuestos 4-haloalcofílicos mediante el reemplazo habitual del átomo de halógeno usando un alcoholato de un metal alcalino o una solución de un metal alcalino, tal como sodio, en el alcohol elegido, correspondiendo en cada caso el alcohol o la fracción alcohólica con el grupo que se desea que aparezca en la posición omega del grupo 4-alcofílico. En los ejemplos 16 y 17 se ilustran algunas formaciones representativas de éteres.

Ejemplo 16. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(beta-metoxietil)-2-pirrolidinona.

Una solución de 34 g (0,1 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona en 150 ml de metanol absoluto fué agregada a 50 ml de metanol absoluto en el que se habían disuelto 2,5 g (0,11 átomos-gramo) de sodio. La solución fué calentada en un sistema cerrado durante 16 horas a 140°C. Mediante la adición de 50 ml de agua a la mezcla resultante se obtuvieron 27,5 g (81%) de un material que fué recristalizado desde una mezcla de metanol y agua. P.f. 105-106°C.

En la forma indicada en el ejemplo 16, se preparó 3,3-difenil-



274461

-1-isobutil-4-(β -metoxietil)-2-pirrolidinona a partir de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isobutil-2-pirrolidinona y metóxido de sodio.

Ejemplo 17. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(β -fenoxietil)-2-pirrolidinona.

5 Se formó fenóxido de sodio agregando una solución de 8,3 g (0,088 mol) de fenol en 100 ml de etanol absoluto a 200 ml de etanol absoluto en el que se habían disuelto 2 g (0,088 átomos-gramo) de sodio metálico, y se agregaron 30 g (0,088 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona en 100 ml de etanol absoluto. La solución resultante fué refluída durante 7 horas y concentrada bajo vacío y el residuo fué sometido a una partición entre agua y cloroformo. La capa clorofórmica fué secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío y el residuo fué cristalizado desde una mezcla de etanol y agua. Rendimiento 17 g (48,5%); p.f. 104-106°C.

10 En la forma indicada en el ejemplo 17, se preparó 3,3-difenil-1-isopropil-4-(β -o-metoxifenoxi)-etil-2-pirrolidinona a partir de 4-(β -cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y la sal de sodio en guayacol, y se prepara de la misma manera a la 3,3-difenil-1-isopropil-4-(β -bencicloxietil)-2-pirrolidinona a partir de 4-(β -cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y bencilóxido de sodio.

20 Los derivados 4-alcoólicos, es decir, aquellos compuestos en los cuales el substituyente omega es hidrógeno, son preparados reduciendo el correspondiente compuesto 4-omega-haloalcoólico usando

25



274461

una combinación de metal y ácido de acuerdo con el ejemplo siguiente, lo que indica otra forma de utilización de algunos de los compuestos del presente invento.

Ejemplo 18. 3,3-Difenil-4-etil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

5 Una solución de 25 g (0,073 mol) de 4- (2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona, 25 g de bromuro de potasio y 60 ml de ácido bromhídrico al 48% en 250 ml de ácido acético fué agitada y refluída durante dos horas, agregándose luego 60 g de cinc en polvo, en pequeñas porciones. Durante un período de dos
10 horas se agregaron gota a gota otros 60 ml de ácido bromhídrico al 48% a la solución refluente, y luego se la estacionó durante una noche a la temperatura ambiente y se la filtró. El filtrado fué concentrado bajo vacío y el residuo fué sometido a una partición entre cloroformo e hidróxido de sodio diluido. La capa clorofórmica fué separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concen-
15 trada, y el residuo fué cristalizado desde etanol acuoso al 80%. Rendimiento 9 g (40%); p.f. 95-97°C.

En la forma indicada en el ejemplo 18 se preparó 3,3-difenil-4-etil-1-isobutil-2-pirrolidinona, p.f. 94-96,5°C, a partir del
20 correspondiente compuesto 4-(β -cloro etílico).

En la forma consignada en la explicación precedente y particularmente de acuerdo con el ejemplo 11, o por hidrólisis directa de la correspondiente 4-omega-haloalcoil-2-pirrolidinona de acuerdo con el procedimiento básico común de hidrólisis, se preparan otros com-
25 puestos omega-hidroxicólicos a partir de compuestos omega-cloro-



alcoólicos, los que se preparan a su vez de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 7.

Se preparar 4-(Δ -hidroxi-2'-butil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 4-(γ -hidroxi- β -metilpropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona reduciendo el correspondiente compuesto de cloro-carbonilo, producido en la forma que se revela más adelante, con borohidruro de sodio bajo condiciones usuales de reacción para estas reducciones, mientras que se prepara 4-(γ -hidroxibutil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona mediante la reacción del correspondiente compuesto 4-(β -formiletílico) (preparado mediante la reducción del correspondiente cloruro de carbonilo bajo condiciones usuales para una reacción de este tipo) con bromuro de metil magnesio bajo las condiciones habituales para la reacción de Grignard.

Si bien los productos precedentes son representativos de compuestos omega-hidroxi-alcoólicos producidos a partir de compuestos 4-omega-clorados también pueden usarse los correspondientes compuestos 4-omega-bromados como materiales iniciales, como así también los correspondientes yoduros.

En la forma indicada en la explicación precedente y de acuerdo con los ejemplos 12 a 17 inclusive, comenzando con la apropiada 4-(omega-halbalcoil)-2-pirrolidinona revelada en la explicación precedente, se preparan otras 4-(alcoilo omega-sustituído)-2-pirrolidinonas, en las que el sustituyente en la posición omega está ligado por medio de un átomo de oxígeno o de azufre.

En la tabla III se detallan las constantes físicas de algunas

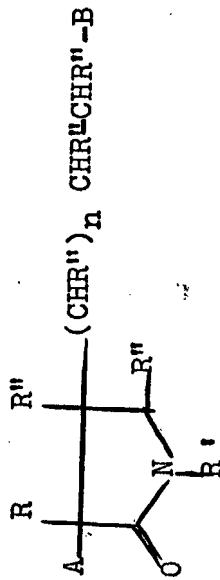


-47-

274432

4-(omega-alcoilo substituído)-2-pirrolidinonas representativas,
en las que el substituyente omega está ligado por medio de un
átomo de oxígeno o de azufre.

4-(ALCOILO OMEGA-SUBSTITUIDO)-2-PIRROLIDINONAS (x)



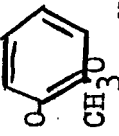
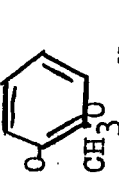
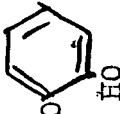
A N A L I S I S

R'	R	A	B	n	P.f. (P.e.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.	Varios Calc. Determ.
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O-CH ₃	0	91-4	75.58 75.75	7.45 7.32	3.83 3.90	
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SH	0	104-7	74.29 74.54	7.42 7.54	4.13 4.23	8.9.44 8.9.73
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	S-CH ₃	0	123-5	74.74 74.87	7.70 7.91	3.96 4.15	8.9.07 8.8.58 8.65
1-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O-CH ₃	0	86-7	78.59 78.58	8.32 8.21	3.99 4.04	



TABLA III (CONTINUA)

-48a)

R'	R	A	B	n	P.f. (P.e.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O-CH ₃	0	105-6	78.30 78.10	8.07 7.90	4.15 4.17
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O-C ₆ H ₅	0	104-6	81.17 81.32	7.32 7.40	3.51 3.53
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OH	0	180-2	77.98 78.25	7.79 7.90	4.33 4.32
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OH	1	142-143	78.30 78.24	8.07 8.03	4.15 4.20
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	135-7	78.29 78.03	7.28 7.50	3.26 3.42
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	104-105	75.67 75.52	6.59 6.51	6.54 6.39
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	111-112	75.82 75.65	6.59 6.57	3.16 3.25

(x) B es un radical diferente a halógeno o amino; ligado por medio de oxígeno o azufre en la posición omega. Rⁿ es igual a hidrógeno.

274481





274461

Las 4-(omega-cianoalcoil)-2-pirrolidinonas son preparadas en una forma común mediante la reacción de la 4-haloalcoil-2-pirrolidinona con un cianuro de un metal alcalino, tal como cianuro de sodio, generalmente por calentamiento de los reactivos conjuntamente en un adecuado disolvente orgánico, preferiblemente formamida dimetílica u otro similar. Este procedimiento puede ser aplicado con resultados igualmente efectivos a los compuestos 4-(β -haloalcoflicos) y a los compuestos 4-(γ -haloalcoflicos), en cada caso para introducir el grupo ciano en lugar del átomo de halógeno, y prolongar así la cadena de carbonos 4-alcoflica. En el ejemplo 19 se brinda un ejemplo representativo de este procedimiento.

Ejemplo 19. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionitrilo.

Una mezcla de 342 g (1,0 mol) de 4-cloroetil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 75 g (1,5 mol) de cianuro de sodio en un litro de formamida dimetílica fué agitada y calentada a una temperatura de 100°C durante un período de una hora, y esta temperatura fué mantenida durante otras tres horas. La mezcla fué vertida en agua helada y el material sólido cristalino y blanco que se precipitó fué filtrado y recristalizada desde isopropanol. Rendimiento, 288 g (87%); p.f. 150-151°C.

Las 4-(omega-carboxialcoil)-2-pirrolidinonas son preparadas mediante la hidrólisis ácida común de las correspondientes 4-(omega-cianoalcoil)-2-pirrolidinonas, empleando un reactivo que consiste en un ácido mineral concentrado en la misma forma precedentemente descrita para la hidrólisis del nitrilo (IV) al ácido (VI). Generalmente



274461

resulta adecuado utilizar un período de reacción de 24 horas y una temperatura no mayor que 100°C. El siguiente ejemplo 20 describe el procedimiento de hidrólisis que se emplea.

Ejemplo 20. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4- ácido propiónico.

5 Una mezcla de 94 g (0,28 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionitrilo y 500 ml de ácido sulfúrico al 70% fué agitada y calentada a 80-90°C durante 24 horas y vertida en hielo y agua. El material sólido que se precipitó fué filtrado y recristalizado desde una mezcla de cloroformo y ligroína. Rendimiento, 93%; p.f.
10 175-176°C.

Las 4-(omega-carbalcoialcoil)-2-pirrolidinonas son preparadas a partir de las 4-(omega-carboxialcoil)-2-pirrolidinonas mediante un procedimiento común de esterificación que involucra al ácido y al alcohol elegido en la presencia de un catalizador de esterificación
15 adecuado, tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, resinas de intercambio de cationes, o un ácido sulfónico aromático tal como ácido benceno o p-tolueno sulfónico, preferiblemente con la eliminación de ya sea el éster producido o el agua de la reacción si se desean obtener rendimientos óptimos. Alternativamente puede hacerse reac-
20 cionar al ácido con un diazoalcano, v.gr. diazometano, con la obtención de un rendimiento excelente, o puede hacerse reaccionar a un halogenuro de un alcoil con una sal de un metal alcalino y el ácido, en la forma usual. Alternativamente puede convertirse primero al ácido en un halogenuro de ácido tal como por medio del tratamiento
25 con cloruro ó bromuro de tionilo, tricloruro o tribromuro de fósforo,



2 1 0 1

o lo similar, en la forma aceptada para las reacciones de este tipo, y hacer reaccionar entonces al cloruro del ácido con un alcohol o fenol elegido o con sales de estos compuestos y metales alcalinos, para obtener rendimientos altos del éster deseado. El ejemplo 21
5 representa la preparación de un halogenuro de ácido de una 4-(omega-carboxialcoil)-2-pirrolidinona, y el ejemplo 22 representa la esterificación de una 4-(omega-carboxialcoil)-2-pirrolidinona para producir una 4-(omega-carbalcoxialcoil)-2-pirrolidinona.

Ejemplo 21. Cloruro de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionilo.

10 Una suspensión de 144 g (0,41 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-ácido propiónico en 500 ml de benceno anhidro fué tratada a 20-25°C gota a gota con agitación con 97,5 g (0,82 mol) de cloruro de tionilo. La solución resultante fué refluída durante una hora y concentrada bajo vacío. El residuo fué cristalizado desde
15 benceno. P.f., 141,5-143,5°C.

Ejemplo 22. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionato de etilo.

A 200 ml de etanol anhidro se agregaron 2,05 g (0,09 mol) de sodio. Cuando se hubo completado la disolución se agregaron rápidamente 30 g (0,08 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-
20 cloruro de propionilo en 300 ml de etanol anhidro (el etóxido de sodio e etanólico estaba caliente cuando se le agregó el cloruro del ácido, pero aparentemente la reacción resultante no era exotérmica). La mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante una noche y filtrada. El filtrado fué concentrado y el residuo fué sometido a
25 una partición entre 250 ml de cloroformo y 250 ml de agua. La solu-



ción clorofórmica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fué cristalizado desde etanol al 70%. Rendimiento 23 g (75%). P.f., 84-85°C. Recristalizado desde metanol al 70%; p.f., 84-85°C.

5 El análisis dió valores correspondientes con $C_{24}H_{29}NO_3$.

Se preparan las 4-(omega-carbamidoalcoil)-2-pirrolidinonas mediante la reacción de amoniaco o una amina con una 4-(omega-carbalcoialcoil)-2-pirrolidinona o con el halogenuro de ácido de una 4-(omega-carboxialcoil)-2-pirrolidinona, preferiblemente con este último compuesto. La reacción es generalmente efectuada usando hidróxido de amonio concentrado frío para producir la amida primaria, y usando una amina primaria o secundaria en un disolvente hidrocarburado, tal como benceno, a una temperatura que se halla entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, generalmente de 10 20 a 80°C, para producir los radicales carbamido que contienen a la 15 amida primaria o secundaria, tales como los radicales N-fenil- ó N-(alcoilo inferior)-carbamido y N,N-di-(alcoilo inferior)-carbamido, así como radicales N,N-(heterocíclico monocíclico alcoilo o saturado)-carbamido, donde el radical monocíclico heterocíclico saturado corresponde con el procedimiento definido como "amino". Los siguientes 20 ejemplos 23, 24 y 25 son representativos de la preparación de varios tipos de 4-(omega-carbamidoalcoil)-2-pirrolidinonas.

Ejemplo 23. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-2-propionamida.

25 En pequeñas porciones, se agregaron 54 g (0,146 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-cloruro de propionilo a una



solución concentrada y fría de hidróxido de amonio. La mezcla fué vigorosamente agitada durante la adición y durante otra media hora y el material sólido resultante fué filtrado, lavado con agua y cristalizado desde una mezcla de cloroformo y ligroína. Rendimiento, 46 g (90%); p.f. 203,5-205°C.

Ejemplo 24. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-(N-metilpropionamida).

Una solución de 7,75 g (0,25 mol) de metilamina en 150 ml de benceno fué agregada gota a gota con agitación a una suspensión de 25 g (0,068 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-cloruro de propionilo en benceno. Luego de la adición, la preparación fué llevada lentamente a reflujo y se la continuó refluendo durante una hora. El disolvente fué evaporado y el residuo fué cristalizado desde metanol. Rendimiento, 84%; p.f. 170-171°C.

Ejemplo 25. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-(N,N-dimetilpropionamida).

En la forma descripta en el ejemplo 24, se preparó 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-(N,N-dimetilpropionamida) a partir de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-cloruro de propionilo y demetilamina; p.f. 149-150°C.

Las 4-(omega-acilalcoil)-pirrolidinonas son preparadas a partir de los correspondientes compuestos 4-(omega-clorocarbonilalcoólicos) mediante la reacción con reactivos de cadmio dialcoílico o a partir de los correspondientes compuestos 4-(omega-cianoalcoólicos) mediante la reacción con un reactivo de Grignard, RMgX; el ejemplo siguiente ilustra la preparación de las 4-(omega-acilalcoil)2-pirrolidinonas.

Ejemplo 26. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(beta-propioniletil)-2-pirrolidinona / 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-



274461

(3'-pentanona) 7

Se preparó un reactivo de Grignard con 10,9 gramos (0,1 mol) de bromuro de etilo y 2,4 gramos (0,1 mol) de magnesio en 100 ml de éter etílico anhidro. El reactivo fué enfriado y se le agregaron 10 gramos (0,055 mol) de cloruro de cadmio y la mezcla resultante fué refluída durante una hora. El éter fué eliminado por destilación y se agregaron 200 ml de tolueno anhidro, y esta mezcla fué calentada a 90°C durante 30 minutos, luego enfriada a 60°C, y se le agregaron, gota a gota, 30 g (0,081 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-cloruro de propionilo en 150 ml de tolueno anhidro. La mezcla resultante fué agitada a 85°C durante 2 horas, y luego enfriada e hidrolizada con agua y ácido clorhídrico 6-N. La capa de tolueno fué separada, lavada con hidróxido de sodio diluido, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío. El residuo fué destilado a presión reducida. Rendimiento, 8 g; p.e. 220-250°C/0,2 mm. El material fué cristalizado varias veces desde etanol acuoso al 60% y se fundía a 120-122,5°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{24}H_{29}NO_2$.

Resulta evidente que, si se desea que la cadena de carbonos en la posición 4 del núcleo de pirrolidinona tenga más que dos átomos de carbono, puede lograrse convenientemente esta condición comenzando con el apropiado compuesto omega-haloalcoólico que tenga una cadena lateral de dos átomos de carbono y preparando el omega nitrilo de acuerdo con la revelación precedente y en particular de acuerdo con el ejemplo 19. Este nitrilo puede ser convertido entonces en el ácido,



274461

también tal como se ilustra precedentemente y particularmente de acuerdo con el ejemplo 20, el que a su vez puede ser convertido en el halogenuro del ácido, tal como se ha explicado más arriba y particularmente de acuerdo con el ejemplo 21, o convertido en un éster tal como se ha detallado precedentemente y en particular en el ejemplo 22. Ya sea el halogenuro del ácido, v.gr., el cloruro, o el éster puede ser convertido en el correspondiente compuesto omega-hidroxiálcofílico por reducción, el éster con sodio y alcohol, o el halogenuro del ácido con borohidruro de sodio, de acuerdo con los procedimientos habituales, tal como se ha ilustrado específicamente en los ejemplos 27 y 28. Se hace reaccionar entonces al compuesto 4-(omega-hidroxiálcofílico) con un agente halogenante adecuado, v.gr., cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, los correspondientes reactivos bromados, o lo similar, para reemplazar al grupo hidroxilo con un átomo de halógeno y producir el correspondiente compuesto omega-haloálcofílico de acuerdo con el ejemplo 29. A su vez puede hacerse reaccionar a este compuesto con un cianuro de un metal alcalino para producir nuevamente el nitrilo de acuerdo con los ejemplos 19 y 30, que en cada caso tiene una cadena lateral que contiene un átomo de carbono más que la 4-(omega-haloálcoil)-2-pirrolidinona inicial con la que se origina el curso de la reacción. A continuación se brindan los ejemplos 27, 28, 29 y 30.

Ejemplo 27. 3,3-Difenil-4-(gamma-hidroxi-propil)-1-isopropil-2-pirrolidinona.

A una solución en ebullición de 5 g (0,013 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionato de etilo en 16 ml de etanol absoluto se agregó, con la mayor rapidez posible, 2g (0,087 mol) de sodio. Se completó la reacción del sodio con el alcohol por medio de un calentamiento con reflujo. El éster que no había reaccionado fué hidrolizado



agregando 30 ml de agua y refluendo durante una hora. El disolvente fué eliminado en un evaporador rotatorio y el residuo fué sometido a una partición entre 100 ml de agua y 100 ml de cloroformo. La solución clorofórmica fué secada con sulfato de sodio anhidro, concentrada, y el residuo fué cristalizado. Rendimiento, 1,6 g (36%); p.f. luego de la recristalización desde etanol al 50%, 140-141,5°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{22}H_{27}NO_2$.

Ejemplo 28. 3,3-Difenil-4-(γ -hidroxipropil)-1-isopropil-2-pirrolidinona.

A una suspensión de 10 g de borohidruro de sodio en 100 ml de dioxano anhidro se agregaron, rápidamente y con agitación, 25 g (0,0675 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-cloruro de propionilo en 200 ml de dioxano anhidro. La mezcla fué agitada con reflujo durante 4 horas, enfriada a la temperatura ambiente y se le agregaron cuidadosamente 100 ml de agua. La mezcla fué sometida a una partición entre 500 ml de agua y 300 ml de cloroformo. La capa acuosa fué extraída con otros 300 ml de cloroformo; la solución clorofórmica fué combinada, secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada en un evaporador rotatorio. El residuo fué cristalizado desde etanol al 70% y recristalizado dos veces desde éter isopropílico. Rendimiento, 10 g (44%); p.f. 142-143°C. El punto de fusión de una mezcla de este producto con una muestra del producto del ejemplo precedente no presentó depresión alguna.

Ejemplo 29. 4-(γ -Cloropropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una solución de 7,4 g (0,062 mol) de cloruro de tionilo en 50 ml de cloroformo fué agregada gota a gota a una solución de 10,5 g (,031 mol)



274-151

de 3,3-difenil-4-(γ -hidroxipropil)-1-isopropil-2-pirrolidinona y 4,9 g (0,062 mol) de piridina en 100 ml de cloroformo, con agitación y refrigeración en un baño de hielo. Una vez completada la adición, la mezcla fué calentada a reflujo y mantenida en este punto durante 5 horas, y luego enfriada con un baño de hielo. Se agregaron 100 ml de agua con agitación, y luego 50 ml de ácido clorhídrico 3-N. La capa de cloroformo fué separada, secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío, y el residuo fué cristalizado desde 150 ml de etanol aproximadamente al 60%. Rendimiento, 8 g (72,5%); p.f. 85-86,5°C.

10 Ejemplo 30. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-buti-
nitrijo. 4-(3-Cianopropil)-3,3-difenil-1-isopropil-
2-pirrolidinona, 7

Una mezcla de 3,9 g (0,08 mol) de cianuro de sodio, 9,2 g (0,026 mol) de 4-(3-cloropropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 100 ml de formamida dimetílica fué agitada a reflujo durante 17 horas. La mezcla fué filtrada y el filtrado fué concentrado al vacío. El residuo fué cristalizado dos veces desde alcohol isopropílico. Rendimiento, 5 g (55%); p.f. 107-108°C. Luego de varias cristalizaciones adicionales se obtuvo un punto de fusión constante de 126-127°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{23}H_{26}N_2O$.

20 Se hace reaccionar a las resultantes 4-(γ -halopropil)-2-pirrolidinonas y 4-(Δ -halobutil)-2-pirrolidinonas con los mismos reactivos indicados en los ejemplos 12 y 14 a 17 inclusive para producir las correspondientes 4-(propilo- γ -substituído)-2-pirrolidinonas y 4-(butilo Δ -substituído)-2-pirrolidinonas. Además, las 4-(γ -cianopropil)-2-pirrolidinonas son adicionalmente convertidas en otras 4-(γ -carboxipropil)

25



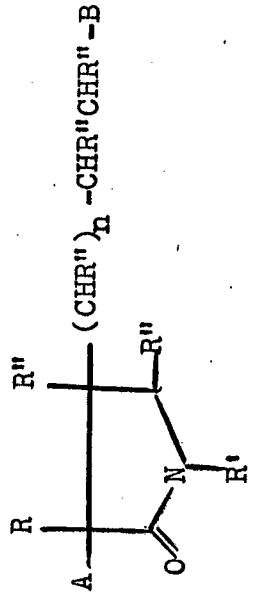
-2-pirrolidinonas, 4-(γ -carbalcoxipropil)-2-pirrolidinonas, 4-(γ -carbamidapropil)-2-pirrolidinonas y 4-(γ -alcanoilpropil)-2-pirrolidinonas correspondientes, tal como ya se ha explicado detalladamente más arriba e ilustrado con los ejemplos 20 a 26 inclusive.

5

En la siguiente tabla IV se ilustran las constantes físicas de algunas 4-(alcoilo omega-substituído)-2-pirrolidinonas representativas, en las que el substituyente omega está ligado por medio de un átomo de carbono.

TABLA IV

4-(ALCOILO OMEGA-SUBSTITUIDO)-2-PIRROLIDINONAS (X)



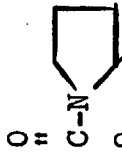
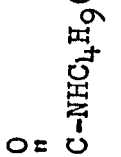
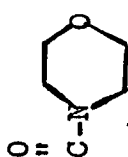
A N A L I S I S

R'	R	A	B	n	P. f. (P. e.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CN	0	150.5-151	79.48 79.21	7.28 7.08	8.43 8.27
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COOH 	0	175-176	71.18 74.99	7.17 7.29	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C-NH ₂	0	149-150	76.15 75.99	7.99 7.89	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C-NH ₂	0	203.5-205	75.40 75.55	7.48 7.68	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C-N-CH ₃ H	0	170-171	75.79 75.66	7.74 7.82	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	144-145	77.74 77.54	8.39 8.20	

274461



TABLA IV (CONTINUA)

R ¹	R	A	B	n	P.f. (P.º.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	179.5-180	77.19 77.25	7.97 7.89	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C-OC ₂ H ₅	0	84-85	75.96 76.14	7.70 7.85	3.69 3.79
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CN	1	126-127	79.73 79.53	7.57 7.38	8.09 7.95
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	113.5-114	76.81 76.69	8.43 8.28	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		0	157.5-158.5	74.25 74.24	7.67 7.60	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C-C ₂ H ₅	0	120-122.5	79.30 79.47	8.04 8.07	
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CN	0	177-180			

Cadena lateral
-CHCH₃CH₂-

3.85
4.06
8.43
8.09

(x) B = diferente a amino; ligado por medio de carbono en la posición omega;
R" es igual a hidrógeno (salvo en el último compuesto, donde una R" es igual a CH₃)





274461

Los compuestos de 4-(omega-aminoalcoil)-2-pirrolidinona son generalmente preparados calentando una solución de la 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona elegida y la amina elegida en un disolvente de reacción adecuado, tal como etanol, un alcohol de punto de ebullición más elevado tal como butanol, o un disolvente hidrocarburo tal como tolueno; y en algunos casos, la amina misma puede ser el disolvente. Se emplea una temperatura de reacción de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 120°C, preferiblemente de 100 a 120°C, y generalmente es adecuado un período de reacción de aproximadamente 8 a 24 horas. Las temperaturas de reacción más altas aumentan la velocidad de la reacción pero tienden a aumentar la incidencia de las reacciones colaterales indeseables, mientras que las temperaturas inferiores a los 100°C suelen exigir el empleo de tiempos de reacciones indeseablemente prolongados. Se suele utilizar una presión del valor que se genera en un sistema hermético para facilitar la reacción. Generalmente se utiliza un exceso de la amina, prefiriéndose utilizar por lo menos dos equivalentes molares de la amina por cada equivalente molar del compuesto halogénico inicial. La solución resultante del producto de reacción amínico es concentrada, tal como al vacío, y el producto amínico es aislado, generalmente como el hidrohalegenuro cristalino correspondiente con el omega-halógeno del compuesto omega-haloalcolílico inicial. En la mayoría de los casos se cristaliza el hidrohalegenuro, tal como el clorhidrato, en la forma del hidrato. En aquellos casos en los que es



274461

difícil o imposible obtener una sal cristalina, la amina básica libre misma puede ser destilada y cristalizada desde un disolvente o una mezcla de disolventes o alternativamente puede ser aislada como un aceite por destilación fraccionada. La extracción del producto de reacción con un disolvente adecuado, tal como benceno, éter, tolueno, o acetato etílico, frecuentemente ayuda a recuperar todo el producto disponible para su aislación por cristalización u otra forma similar, y un ácido concentrado, tal como HCl 2-N, o las cetonas anhídras, tal como metil etil cetona, son frecuentemente valiosos como disolvente o medio desde el cual se efectúa la cristalización o recristalización. Cuando se desea obtener la base libre, se la puede obtener en la forma habitual neutralizando el producto de reacción o una solución de la sal aislada con una base tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, u otro material alcalino adecuado, extrayendo la base liberada con un disolvente adecuado tal como acetato etílico o benceno, secando el extracto y evaporando a sequedad al vacío o efectuando una destilación fraccionada, o en otra forma habitual. Pueden prepararse numerosas sales de adición de ácidos así como sales de amonio cuaternario (onio) a partir de las bases libres, ya sea aisladas o sin aislarlas, del producto de la reacción, tal como ya se ha indicado con anterioridad. Los siguientes ejemplos específicos ilustran la preparación de las aminas.

Ejemplo 31. Monohidrato de clorhidrato de 4-(2-dimetilamino-etil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona.

Una solución de 40 g (0,122 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-



-63-

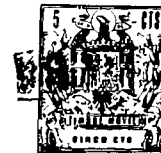
274461

1-etil-2-pirrolidinona y 11 g (0,244 mol) de dimetilamina en 250 ml de etanol absoluto fué calentada durante 16 horas a 100°C en un sistema hermético y concentrada bajo vacío. El residuo fué disuelto en ácido clorhídrico diluido y extraído con acetato etílico. El extracto en el ácido fué alcalinizado con hidróxido de sodio y nuevamente extraído con acetato etílico. Este extracto en acetato etílico fué concentrado bajo vacío y el residuo fué disuelto en metil etil cetona anhidra y acidificado con cloruro de hidrógeno anhidro, lo que causó la precipitación del producto. Rendimiento 32 g (67%); p.f. 162-166°C.

Al secar a 125°C se obtuvo la sal anhidra que, al quedar estacionada a la temperatura ambiente durante media hora, reabsorbió su agua de hidratación.

Ejemplo 32. Monohidrato de clorhidrato de 3,3-difenil-1-etil-4-(2-morfolinoetil)-2-pirrolidinona.

Una solución de 25 g (0,076 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona y 13,3 g (0,153 mol) de morfolina en 500 ml de etanol absoluto fué calentada a 95-120°C durante 21 horas en un sistema cerrado y concentrada bajo vacío. El residuo fué disuelto en 300 ml de ácido clorhídrico 2 N y extraído con 150 ml de acetato etílico. Durante la extracción se cristalizó un material sólido (13 g), el que fué separado por filtración. P.f. 217-219°C. Los extractos ácidos fueron alcalinizados con hidróxido de sodio y extraídos con éter, y la solución etérea fué concentrada bajo vacío y el residuo fué suspendido en ácido clorhídrico 6 N. Se formó una cantidad adicional de producto cristalino, el



que fué recristalizado desde ácido clorhídrico 2 N. Rendimiento, 10 g; p.f. 217-219°C. Rendimiento total, 23 g (70%).

Ejemplo 33. 4-(2-Di-n-butilaminoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona.

Una solución de 25 g (0,076 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona y 19,8 g (0,153 mol) de di-n-butilamina en 500 ml de etanol absoluto fué calentada durante 24 horas a 95-120°C en un sistema hermético y concentrada al vacío. El residuo fué sometido a una partición entre ácido clorhídrico 1 N y tolueno y las capas de aceite y de agua fueron separadas y alcalinizadas con hidróxido de sodio y extraídas con cloroformo. El extracto clorofórmico fué concentrado bajo vacío y el residuo fué destilado. Rendimiento 14,7 g (45%); p.e. 205-210°C/0,05 mm.

El sustituyente amínico de los compuestos precedentes puede ser cuaternarizado para formar la sal de amonio cuaternario (onio) tal como lo ilustra el ejemplo siguiente.

Ejemplo 34. Metobromuro de 4-(2-dimetilaminoetil)-3,3-difenil-1-isobutil-2-pirrolidinona.

Diez gramos (0,025 mol) de clorhidrato de 4-(2-dimetilaminoetil)-3,3-difenil-1-isobutil-2-pirrolidinona fueron sometidos a una partición entre cloroformo e hidróxido de amonio diluido. La capa clorofórmica fué concentrada bajo vacío, el residuo fué disuelto en metil etil cetona anhidra, y la solución resultante fué calentada a reflujo. Se agregó una solución de 4,75 g (0,05 mol) de bromuro de metilo en metil etil cetona a la solución caliente y, al enfriar, se precipitaron 11,5 g (100%) de un material cristalino. P.f. 214-216°C. Luego de la recristalización desde metil etil cetona,



27 + 131

el punto de fusión era de 218-219°C.

Los compuestos de 4-(omega-aminoalcoil)-2-pirrolidinona en los que el substituyente amínico es primario son preparados haciendo reaccionar la 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona inicial elegida y un exceso de amoníaco de acuerdo con el procedimiento clásico de Hofmann, ya sea bajo presión o a una temperatura bastante baja como para proveer el amoníaco en forma líquida, y el tratamiento ulterior con un álcali para reducir al mínimo la formación de sales de aminas secundarias y terciarias. Alternativamente pueden formarse las aminas primarias mediante la reducción del correspondiente nitrilo, tal como con sodio y alcohol, o mediante la hidrólisis alcalina de la ftalimida correspondiente de acuerdo con la síntesis clásica de Gabriel.

A continuación se brinda un ejemplo específico de la preparación de una 4-(omega-amino primario-alcoil)-2-pirrolidinona.

Ejemplo 35. Fumarato de 4-(gamma-aminopropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una mezcla de 25 g (0,075 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionitrilo y dos cucharaditas de níquel de Raney activado en 300 ml de etanol absoluto fué agitada en una atmósfera de hidrógeno durante 54 horas, absorbiéndose 3100 ml de hidrógeno durante este lapso. La mezcla fué filtrada. El filtrado fué concentrado al vacío y el residuo fué destilado bajo presión reducida. Rendimiento, 13 g; p.e. 210-215°C/0,2 mm. El destilado fué disuelto, junto con 5 g de ácido fumárico, en 100 ml de etanol, y el disolvente fué eliminado en un baño de vapor de agua. El residuo fué



274151

disuelto en 400 ml de agua caliente, tratado con carbón orgánico activado y filtrado. El filtrado fué concentrado hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. El precipitado resultante fué recristalizado desde 200 ml de agua. Rendimiento 6,5 g (19% sobre la base del nitrilo inicial); p.f. 149-152°C.

5

El análisis dió valores correspondientes con $C_{26}H_{32}N_2O_5$.

A continuación se brindan otros ejemplos de la preparación de compuestos de 4-(omega-morfolinoalcoilo).

Ejemplo 36. Maleato de 4-[2-(3,5-dimetilmorfolino)-etil-7-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

10

Una solución de 30 g (0,088 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y 22 g (0,176 mol) de 3,5-dimetilmorfolina en 400 ml de etanol al 95% fué calentada en una bomba de acero durante 72 horas a 140-150°C. La mezcla de reacción fué concentrada y el residuo fué sometido a una partición entre ácido clorhídrico diluído y tolueno. La capa acuosa, juntamente con una capa aceitosa que se formó, fué extraída con cloroformo. El extracto clorofórmico fué lavado con hidróxido de sodio diluído y secado sobre sulfato de sodio anhidro, y luego concentrado bajo vacío. El residuo fué destilado bajo presión reducida. P.e. 225-228°C/0,3 mm.

15

20

La base fué convertida en el maleato tratando una solución en etanol y éter etílico con ácido maleico. La sal resultante fué recristalizada desde una mezcla de etanol y éter etílico. Rendimiento 18 g (49%); p.f. 149-150°C.

El análisis dió valores correspondientes con $C_{31}H_{40}N_2O_6$.

25

El fumarato fué preparado de la misma manera que el maleato.



-67-

274461

P.f., 200-203°C.

El análisis dió valores correspondientes con $C_{31}H_{40}N_2O_6$.

Ejemplo 37. Maleato de 4-(2-(2,6-dimetilmorfolino)-etil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

Una solución de 30 g (0,088 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-
5 1-isopropil-2-pirrolidinona y 22 g (0,176 mol) de 2,6-dimetilmorfo-
lina en 300 ml de etanol absoluto fué calentada en una bomba de
acero durante 16 horas a 120-140°C. La solución fué concentrada y
el residuo fué disuelto en 200 ml de cloroformo y la solución resul-
tante fué lavada con ácido clorhídrico 1-N e hidróxido de sodio di-
10 luído, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo vacío.
El residuo fué destilado bajo presión reducida. Rendimiento, 26 g;
p.e. 210-215°C/0,05 mm. La base fué convertida en el maleato tra-
tando una solución en etanol absoluto con ácido maleico y precipitan-
do la sal resultante con éter etílico anhidro. La sal fué recristali-
15 zada desde una mezcla de etanol y éter. Rendimiento, 28 g (60%);
p.f. 177-178°C. El análisis dió valores correspondientes con
 $C_{31}H_{40}N_2O_6$.

En la forma de la explicación precedente y particularmente de
acuerdo con los ejemplos 31 a 35 inclusive, comenzando con el nitrilo
20 apropiado y reduciéndolo ya sea catalíticamente o con sodio y al-
cohol, o comenzando con la correspondiente 4-(omega-haloalcoil)-2-
pirrolidinona y la amina elegida, o comenzando con la amina prima-
ria o secundaria apropiada y el halogenuro de alcoilo elegido, se
producen otras 4-(omega-aminoalcoil)-2- pirrolidinonas.

25 Todos los compuestos son preferiblemente aislados en la forma de



su clorhidrato, bromhidrato, maleato, fumarato, citrato o meto-
bromuro.

5 En la forma de la explicación precedente y especialmente de
acuerdo con los ejemplos 32, 36 y 37, comenzando con la morfolina
o tiomorfolina elegida y las correspondiente 4-(omega-haloalcoil)-
2-pirrolidinonas, o comenzando con la correspondiente amina primaria
y el bis(haloetil)éter o bis(haloetil)tioéter elegido, también se
preparan otras 4-(omega-morfolinoalcoil)-2-pirrolidinonas.

10 Todos los compuestos son preferiblemente aislados en la forma
de su clorhidrato, bromhidrato, maleato, fumarato, citrato o meto-
bromuro.

En la tabla V se presentan las constantes físicas de algunas
4-(omega-morfolinoalcoil)-2-pirrolidinonas.

15 Cuando el substituyente amínico de los arriba descriptos com-
puestos omega-amino-alcoílicos es secundario, puede hacerse reaccionar
al compuesto con un cloruro de ácido o anhídrido de ácido para for-
mar una amida. Esto queda ilustrado con el ejemplo siguiente, en
el que se forma un producto N-alcanoilo inferior-N-alcoilamínico.

Ejemplo 38. 4-[2-(N-acetil-N-metilamino)-etil]-3,3-difenil-
1-isopropil-2-pirrolidinona.

20 Se realizó una partición de 27 g (0,0725 mol) de clorhidrato de
3,3-difenil-1-isopropil-4-(2-metilaminoetil)-2-pirrolidinona entre
hidróxido de sodio acuoso y cloroformo. El extracto clorofórmico
fué secado sobre sulfato de sodio anhidro y se le agregaron 9 g
(0,087 mol) de anhídrido acético, y la solución resultante fué re-
25 fluída durante dos horas y concentrada bajo vacío. El residuo fué



cristalizado desde éter isopropílico que contenía una pequeña cantidad de acetato etílico. Rendimiento 24,5 g (89%); p.f. 120-121°C.

5 Cuando el substituyente amínico de los compuestos omega-aminoalcoólicos arriba descritos es primario, el mismo tratamiento produce un producto N-alcanoilo inferior-amínico, de acuerdo con el ejemplo siguiente.

Ejemplo 39. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(N-acetilaminopropil)-2-pirrolidinona, (4-(3-(N-acetilamino)-propil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona).

10 Se realizó la partición de 2 g (0,044 mol) de fumarato de 4-(3-aminopropil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona entre 100 ml de cloroformo y 100 ml de hidróxido de sodio 1-N. El extracto clorofórmico fué secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado hasta un volumen de 50 ml. Se agregó cloruro de acetilo (0,84 g, 0,11 mol) y la solución fué refluída durante 15 horas, estacionada durante 24 horas a la temperatura ambiente, lavada con hidróxido de sodio diluido, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concen-
15 trada bajo vacío. El residuo fué cristalizado desde éter isopropílico que contenía alrededor de 5% de acetato etílico. Rendimiento, un gramo (60%). Después de dos recristalizaciones desde el mismo disolvente, el p.f. era de 113-115°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{24}H_{30}N_2O_2$.

A continuación se detallan otras 4-(omega-N-alcanoilo inferior-aminoal-
20 coil)-2-pirrolidinonas y 4-(omega-N-alcanoilo inferior-N-alcoilaminoalcoil)-2-pirrolidinonas producidas de acuerdo con los ejemplos 38 y 39.

4-(2'-acetaminoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona.

4-(2'-propionamidoetil)-3-ciclohexil-1-isopropil-3-fenil-2-pirrolidinona.

4-(2'-isobutiraminoetil)-1-isopropil-3-etil-3-fenil-2-pirrolidinona.

25 4-(3'-acetamidopropil)-3-ciclohexil-1-isopropil-3-fenil-2-pirrolidinona.

4-(3'-(N-acetil-N-metilamino)-propil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.



4- β -(N-acetil-N-metilamino)-propil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona.

4- β -(N-butiril-N-etilamino)-etil-3,3-difenil-1-ciclohexil-2-pirrolidinona.

Se preparan convenientemente las 4-(omega-ftalimidoalcoil)-2-pirrolidinonas haciendo reaccionar una 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona inicial con una ftalimida de un metal alcalino, tal como de potasio, preferiblemente en un disolvente tal como formamida dimetilica u otro similar. El ejemplo 40 ilustra la preparaci3n de 4-(omega-ftalimidoalcoil)-2-pirrolidinonas representativas.

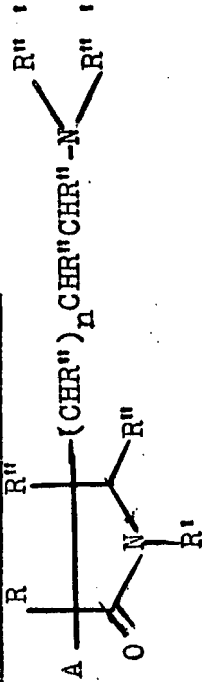
10 Ejemplo 40. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(β -ftalimidoetil)-2-pirrolidinona.

Una mezcla de 34,2 g (0,10 mol) de 4-(β -cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona, 20,4 g (0,11 mol) de la sal de potasio de ftalimida y 200 ml de formamida dimetilica fu3 agitada y refluída durante tres horas, y luego enfriada y estacionada durante una noche a la temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacci3n fu3 vertida en 600 ml de agua caliente, con lo que se separ3 y solidific3 un aceite. Este material s3lido fu3 recogido y recristalizado desde un litro de etanol al 95%.

Rendimiento, 36,3 g (80%); p.f. 164-166°C. El an3lisis di3 valores correspondientes con C₂₉H₂₈N₂O₃.

20 En la siguiente tabla V se consignan las constantes f3sicas de algunas 4-(omega-aminoalcoil)-2-pirrolidinonas, 4-(omega-N-alcanoilo inferior-aminoalcoil)-2-pirrolidinonas, 4-(omega-N-alcanoilo inferior-N-alcoilo inferior-aminoalcoilo)-2-pirrolidinonas, y 4-(omega-ftalimidoalcoil)-2-pirrolidinonas representativas.

TABLA V
4-(OMEGA-AMINO ALCOIL)-2-PIRROLIDINONAS (X)



A N A L I S I S

R'	R	A	N	Sal	n	P. f. (P. e.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.	Varios Calc. Determ.
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N-(CH ₃) ₂	HCl.H ₂ O	0	161-164	67.58 67.75	8.00 8.05	7.17 7.27	Cl, 9.07 9.04
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N-(n-C ₄ H ₉) ₂		0	(205-210) a 0.05mm.	79.95 79.82	9.59 9.45	6.66 6.41	H ₂ O, 4.60 4.80
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	pirrolidino	HCl.H ₂ O	0	169-172	69.13 69.23	7.97 8.75	6.72 6.73	Cl, 8.50 8.58
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	piperidino		0	89	79.74 78.86	8.57 8.76	7.44 7.58	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH ₂	fumarato	1	149-152	69.00 69.08	7.13 7.24	6.18 6.19	
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N-CH ₃	HCl	0	237-9	70.85 70.93	7.84 7.99	7.51 7.56	Cl, 9.51 9.79



TABLA V (CONTINUA)

R ¹	R	A	N	R ¹	R ²	Sal	n	P.f. (P.e.) °C	C Calc. Determ.	H Calc. Determ.	N Calc. Determ.	Varios Calc. Determ.
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	2HCl.2H ₂ O	0	185-9	60.69 59.92	8.03 7.64	8.17 8.26	Cl, 13.78 13.89 H ₂ O, 7.00 7.60
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	HCl.2 H ₂ O	0	145-51	68.92 68.95	7.84 7.31	7.78 7.77	Cl, 6.57 6.78 H ₂ O, 6.67 6.66
1-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	HCl	0	154-55	71.88 72.08	8.29 8.42	6.99 7.25	Cl, 8.84 8.53
1-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	CH ₃ Br	0	218-9	65.35 65.49	7.68 7.87	17.39 17.30	Br, 6.10 6.25
C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	HCl.H ₂ O	0	181-3	71.26 71.90	7.75 7.65	6.16 6.29	Cl, 7.79 8.05 H ₂ O, 3.96 3.80
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N		0	94-98.5 (158-160/ 0.035 mm.)	77.14 77.43	10.01 10.06	8.18 7.95	
1-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N	N	N	Fumarato	0	156-159	70.42 70.66	7.74 7.76	5.65 5.63	

127461



27401



TABLA V (CONTINUA)

i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3,5-dimetil- morfolino	Maleato	0	149-150	69.38 69.40	7.51 7.46	5.22 5.24
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3,5-dimetil- morfolino	Fumarato	0	200-203	69.38 69.19	7.51 7.32	5.22 5.01
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇ morfolino	HCl	0	173-176	66.89 67.03	8.93 9.06	7.09 7.15
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	morfolino	Maleato	1	155	68.94 68.75	7.33 7.22	5.36 5.42
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	tiomorfolino	HClH ₂ O	0	225- 230(dec.)	64.84 65.94	7.62 7.57	6.05 6.05
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-C-CH ₃		1	113-115	76.15 76.25	7.99 7.85	7.40 7.26
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-CH ₂ CH=CH ₂		0	103-105	79.52 79.51	8.34 8.50	7.73 7.76
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH ₂		0	102-103.5	78.22 78.38	8.13 8.05	8.69 8.57
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	morfolino		0	130-131	75.79 75.89	7.74 7.79	7.69 7.58
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	morfolino	Benzoato	0	123-4	74.37 74.55	7.25 7.16	5.60 5.59
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	dimetilamino	HCl	0	251-253			
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	morfolino	HCl	0	255-261.5	69.99 69.77	7.75 7.53	6.53 6.38

Cadena lateral
-CHCH₃CH₂-

(x) Incluyendo acilamino; r" es igual a hidrógeno (salvo en los dos últimos compuestos, dónde una R" es igual a CH₃).

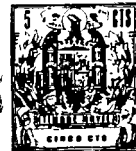


274431

Las 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinonas 3,3-disubstituidas 1-substituidas correspondientes con las 2-pirrolidinonas de la fórmula IX, o de los ejemplos 1 a 7 inclusive, son preparadas haciendo reaccionar las correspondientes 2-pirrolidinonas con pentasulfuro de fósforo (P_2S_5). Las condiciones para esta reacción pueden ser considerablemente variadas, pero en general son las siguientes:

Una suspensión de la 2-pirrolidinona y una mezcla íntima de pentasulfuro de fósforo y sulfuro de potasio en un disolvente inerte [generalmente una cantidad aproximadamente 0,4 molar de pentasulfuro de fósforo juntamente con un peso igual de sulfuro de potasio en tolueno anhidro (empleándose habitualmente alrededor de 4 litros de tolueno anhidro por cada mol de pirrolidinona)] es agitada y refluída durante un período prolongado, que generalmente es de alrededor de 15 a 24 horas. Luego la mezcla es habitualmente descolorada con carbón orgánico activado y filtrada en caliente. En algunos casos, la tionpirrolidinona resultante se precipita de la solución al enfriarla, y es separada por filtración y recristalizada desde un disolvente apropiado. En otros casos el filtrado toluénico es concentrado bajo vacío y la tionpirrolidinona bruta residual es cristalizada y puede ser recristalizada desde un disolvente apropiado.

El procedimiento es esencialmente igual al descrito en general por R.N. Hurd y G. DeLaMater, en Chemical Reviews 61, 45 (1961) para la conversión de amidas a tionámidas. Pero estos



274461

autores manifiestan que generalmente basta con un período de
reacción de aproximadamente una hora, mientras que parece que la
conversión de las 2-pirrolidinonas de la presente serie en las
2-tionpirrolidinonas requiere, en la mayoría de los casos, un
5 tiempo de reacción de aproximadamente 15 a 24 horas.

A continuación se brindan ejemplos de la conversión de 2-pirro-
lidinonas en 2-tionpirrolidinonas.

Ejemplo 41. 4-(2-Cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-
tionpirrolidinona.

Una mezcla de 150 g (0,44 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-
10 1-isopropil-2-pirrolidinona, 23,3 g (0,105 mol) de pentasulfuro de
fósforo y 25 g de sulfuro de potasio en 700 ml de tolueno anhidro
fué refluída y agitada durante 24 horas. La mezcla fué filtrada
en caliente y el filtrado fué tratado con carbón orgánico descolo-
rante, nuevamente filtrado y se lo dejó enfriar. El producto se
15 precipitó de la solución con una pureza casi analítica. Rendi-
miento, 88 g (56%); p.f., 148-150°C. Luego de recrystalizar
desde tolueno, el punto de fusión era de 149-151°C. El análisis
dió valores correspondientes con $C_{21}H_{24}ClNS$.

Ejemplo 42. 4-(2-Cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirro-
lidinona.

20 Una mezcla de 0,5 mol de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-
2-pirrolidinona y una mezcla íntima de 0,2 mol de pentasulfuro de
fósforo juntamente con un peso igual de sulfuro de potasio en un
litro de tolueno anhidro es refluída y agitada durante 24 horas.
La mezcla resultante es filtrada en caliente y el filtrado es tra-
25 tado con carbón orgánico descolorante, se lo filtra nuevamente y se



274461

deja enfriar. El producto se precipita de la solución y es purificado por recristalización.

Ejemplo 43. 4-(2-Cloroetil)-3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona.

5 Este producto es preparado en la forma descripta en el ejemplo 42, comenzando con 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-metil-2-pirrolidinona.

Ejemplo 44. 4-(2-Bromoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona.

10 Una suspensión de 0,5 mol de 4-(2-bromoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-pirrolidinona y una mezcla íntima de 0,2 mol de pentasulfuro de fósforo y un peso igual de sulfuro de potasio en un litro de tolueno anhidro es refluída y agitada durante 24 horas. La mezcla es tratada con carbón orgánico descolorante, filtrada en caliente, y el filtrado es concentrado bajo vacío. En caso deseado puede cristalizarse el producto desde un disolvente apropiado, tal como se describió en el ejemplo 41.

15 Las 4-(omega-cianoalcoil)-2-tionpirrolidinonas 3,3-disustituídas-1-sustituídas, v. gr., correspondientes con la fórmula consignada en la tabla IV donde B es ciano pero con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno en la posición 2, son preparadas a partir de las correspondientes 4-(omega-cianoalcoil)-2-pirrolidinonas 3,3-disustituídas-1-sustituídas. v.gr., las de los ejemplos 19 ó 30, en la forma descripta en los ejemplos 41-44 y en la explicación que precede al ejemplo 41. A
20 continuación se describen preparaciones típicas.

Ejemplo 45. 4-(2-Cianoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

25 Una suspensión de 166 g (0,5 mol) de 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona y una mezcla íntima de 48,8 g (0,22 mol) de pentasulfuro de fósforo y 48,8 g de sulfuro de potasio en dos litros de



274461

tolueno anhidro fué agitada y refluída durante 18 horas, filtrada, y el filtrado fué concentrado al vacío. El residuo fué disuelto en alcohol isopropílico caliente, tratado con carbón orgánico activado, filtrado, y luego se lo dejó enfriar. Rendimiento 123 g (70%); p.f. 160-165°C.

5 Luego de una recristalización desde alcohol isopropílico, el punto de fusión era de 166-167°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{22}H_{24}N_2S$.

Ejemplo 46. 4-(2-Cianoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona.

Una suspensión de 0,5 mol de 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-
10 pirrolidinona. y una mezcla íntima de 0,2 mol de pentasulfuro de fósforo juntamente con un peso igual de sulfuro de potasio en dos litros de tolueno anhidro es agitada y refluída durante 20 horas, filtrada, y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es cristalizado y recristalizado desde un disolvente apropiado tal como se describe en el
15 ejemplo 45.

Ejemplo 47. 4-(2-Cianoetil)-3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona.

Este compuesto es preparado en la forma descripta en el ejemplo 46, comenzando con 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-metil-2-pirrolidinona.

Ejemplo 48. 4-(2-Cianoetil)-3,3-difenil-1-ciclohexil-2-tionpirrolidinona.

20 Este compuesto es preparado en la forma descripta en el ejemplo 46 a partir de 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-ciclohexil-2-pirrolidinona.

También pueden prepararse las 4-(omega-cianoalcoil)-2-tionpirrolidinonas a partir de las correspondientes 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinonas en la forma indicada en general para la preparación de las 4-(omega-cianoalcoil)-2-pirrolidinonas inmediatamente antes del ejemplo 19
25



-79-

274461

y tal como se ilustra particularmente para la preparación de 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-propionitrilo y 3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona-4-butironitrilo en los ejemplos 19 y 30, respectivamente. Las condiciones de reacción que se requieren para la producción de las 5 tionpirrolidinonas son en general algo más estrictas que para las pirrolidinonas. Los compuestos de los ejemplos 45-48, por ejemplo, pueden ser preparados en esta forma.

Las 4-(omega-aminoalcoil)-2-tionpirrolidinonas 3,3-disustituídas-1-sustituídas correspondientes con los compuestos amínicos de 2-pirrolidinona de la fórmula consignada en la tabla V, en los ejemplos 31-37, son 10 preparadas a partir de los correspondientes compuestos de 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinona en la forma indicada en los ejemplos 31 a 37 y de acuerdo con el procedimiento general revelado antes del ejemplo 31.

Ejemplo 49. Clorhidrato de 3,3-difenil-1-isopropil-4-(2-morfolino-etil)-2-tionpirrolidinona.

15 Una solución de 25 g (0,07 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona en 100 ml de morfolina fué refluída durante 18 horas y concentrada bajo vacío. El residuo fué disuelto en 500 ml de cloroformo y esta solución fué lavada con 200 ml de ácido clorhídrico 3-N y 300 ml de hidróxido de sodio 3-N, secada sobre sulfato de sodio anhidro 20 y concentrada bajo vacío. Este residuo fué disuelto en 300 ml de metil. isobutil cetona y se introdujo cloruro de hidrógeno en la solución hasta que ésta se tornó ácida. El precipitado resultante fué recristalizado desde metanol. Se fundía con descomposición, la que comenzaba a una temperatura tan baja como 218°C. Cuando se introdujeron muestras en un baño 25 de aceite que fué calentado con una velocidad de aproximadamente dos grados



274461

por minuto, una muestra comenzó a descolorarse en diez segundos y se derritió totalmente en 20 segundos a 275°C.

El análisis demostró que la fórmula era $C_{25}H_{33}ClN_2OS$.

Los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico son
5 preparados de la misma manera.

Ejemplo 50. Monohidrato de clorhidrato de 4-(2-dimetilaminoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

Una mezcla de 25 g (0,07 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y 6,3 g (0,14 mol) de dimetilamina en 300 ml de etanol absoluto fué calentada sobre un baño de vapor de agua en una bomba de acero durante 20 horas. La solución resultante fué concentrada al vacío, el residuo fué disuelto en 400 ml de cloroformo, y esta solución fué lavada con 200 ml de ácido clorhídrico 2-N y 200 ml de hidróxido de sodio 2-N, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. Este residuo fué disuelto en 200 ml de metil isobutil cetona y se agregaron 150 ml de metil isobutil cetona que estaban saturados con cloruro de hidrógeno. El volumen fué concentrado a 200 ml y el precipitado resultante fué filtrado y recristalizado desde metil isobutil cetona. Rendimiento, 11,5 g (39%); p.f. 194-196°C. Con tres recristalizaciones desde metil isobutil cetona se obtuvo un punto de fusión de 196-197°C. (Se obtiene este punto de fusión calentando el baño con una velocidad de dos grados por minuto o insertando la muestra a 195°C. Cuando la temperatura de la muestra es elevada con lentitud, el material se funde
10
15
20
25



274461

dentro del orden de 196 a 201°C). El análisis demostró que la fórmula era $C_{23}H_{30}N_2S.HCl.H_2O$.

Los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico son preparados de la misma manera.

5 Ejemplo 51. 3,3-Difenil-1-isopropil-4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-1-piperazino)-etil-2-tionpirrolidinona.

Una solución de 20 g (0,056 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y 11,2 g (0,112 mol) de N-metilpiperazina en 300 ml de tolueno fué refluída durante 20 horas (se separó un aceite), enfriada, extraída con 300 ml de hidróxido de sodio diluído y lavada con 300 ml de agua. Se agregó una cantidad suficiente de cloroformo para provocar una disolución completa, y la solución fué secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío. El residuo fué cristalizado desde éter isopropílico. Rendimiento, 16 g (68%); p.f. 115-130°C. Luego de varias 10 recristalizaciones desde éter isopropílico, el punto de fusión era de 133-134°C. 15

El análisis dió valores correspondientes con $C_{26}H_{35}N_3S$.

De la misma manera se preparan los compuestos 1-metílico y 1-etílico.

20 De acuerdo con el procedimiento descrito antes del ejemplo 31 y en la forma de los ejemplos 49, 50 y 51, se preparan otras 4-omega-aminoalcoil 2-tionpirrolidinonas, v.gr., que tienen la misma fórmula consignada en la tabla V salvo que tienen un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno en la posición 2, a partir 25 de las correspondientes 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinonas



274461

3,3-disubstituídas-1-substituídas, las que son preparadas a su vez haciendo reaccionar la correspondiente 2-pirrolidinona y P_2S_5 en la forma arriba revelada.

Ejemplo 52. 3,3-Difenil-1-etil-4-(2-pirrolidinoetil)-2-tionpirrolidinona.

5 Una solución de 0,1 mol de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona y 0,22 mol de pirrolidina en 150 ml de tolueno anhidro es refluída durante 15 horas, concentrada al vacío, y el residuo es disuelto en cloroformo. La solución clorofórmica es lavada con hidróxido de sodio diluído y con agua, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada al vacío. El residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado en la forma descrita en el ejemplo 51. Alternativamente, la base es convertida en una sal mediante la reacción en la forma usual con un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el ácido clorhídrico.

15 Ejemplo 53. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(2-tiomorfolinoetil)-2-tionpirrolidinona.

Este compuesto es preparado en la forma descrita en el ejemplo 52 con 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y tiomorfolina.

Ejemplo 54. Clorhidrato de 4-(2-dietilaminoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

20 Este compuesto es preparado en la forma descrita en el ejemplo 49 a partir de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y dietilamina.

25 Las 4-(omega-carboxialcoil)-2-tionpirrolidinonas, v.gr., correspondientes con la fórmula de la tabla IV donde B es COOH pero con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2,



274461

son preparadas a partir de los correspondientes nitrilos de acuerdo con el procedimiento general descrito antes del ejemplo 20 y en la forma del mismo ejemplo 20.

Ejemplo 55. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico.

5 Una solución de 30 g (0,086 mol) de 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona en 200 g de ácido sulfúrico al 70% fué agitada y calentada a 75°C durante 18 horas, vertida sobre hielo y extraída con cloroformo. El extracto clorofórmico fué secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío y el residuo
10 fué cristalizado desde 400 ml de tolueno y recristalizado dos veces desde el mismo disolvente. Rendimiento, 22 g (70%); p.f. 191-194°C.

El análisis dió valores correspondientes con $C_{22}H_{25}NO_2S$.

Ejemplo 56. 3,3-Difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico.

15 Una solución de 0,10 mol de 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona en 250 g de ácido sulfúrico al 70% es agitada y calentada a 75°C durante 18 horas, vertida sobre hielo y extraída con cloroformo. El extracto clorofórmico es secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado al vacío y el residuo es
20 cristalizado desde un disolvente apropiado, por ejemplo, tolueno.

Ejemplo 57. 3,3-Difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico y 3,3-difenil-1-ciclohexil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico.

Estos compuestos son preparados en la forma del ejemplo 56 a partir de 4-(cianoetil)-3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona y
25 4-(2-cianoetil)-3,3-difenil-1-ciclohexil-2-tionpirrolidinona, res-



276481

pectivamente.

Las 4-(omega-carbalcoialcoil)-2-tionpirrrolidinonas, v.gr., de la fórmula indicada en la tabla IV donde B es COO-alcoilo pero con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, y los compuestos correspondientes donde B es -COX, son preparados a partir de las correspondientes 4-(omega-carboxialcoil)-2-tionpirrolidinonas en la forma de los ejemplos 21 y 22 y de acuerdo con el procedimiento general descrito antes del ejemplo 21. (La X en -COX es halógeno).

Ejemplo 58. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-cloruro de propionilo y 4-propionato de etilo.

Se agregó cloruro de tionilo (10,7 g. 0,09 mol) gota a gota a una solución refluente y agitada de 30 g (0,082 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico en 300 ml de benceno anhidro y se continuó refluendo durante una hora después de completada la adición. Esta solución del cloruro de acilo fué enfriada a aproximadamente 20°C y agregada, rápidamente y gota a gota, a una solución de etilato de sodio (2,3 g, 0,1 mol de sodio) en 200 ml de etanol absoluto mientras la temperatura era mantenida en 10-20°C con una refrigeración con un baño de hielo. Luego de quedar estacionada durante media hora, la solución fué concentrada al vacío y el residuo fué sometido a una partición entre 500 ml de cloroformo y 300 ml de agua. La solución clorofórmica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío y el residuo fué cristalizado desde acetato etílico. Rendimiento, 17,5 g (54%); p.f. 148,5-151°C.

El análisis correspondía con el calculado para $C_{24}H_{29}NO_2S$.



274001

Ejemplo 59. 3,3-Difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-cloruro de propionilo y 3,3-Difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-propionato de etilo.

5 Se agrega cloruro de tionilo (0,1 mol) gota a gota a una solución agitada y refluente de 0,9 mol de 3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico en 300 ml de benceno anhidro y se continúa refluendo durante una hora una vez completada la adición. Esta solución del cloruro de acilo en benceno es enfriada a aproximadamente 20°C y agregada rápidamente y gota a gota a una solución de 0,1 mol de etilato de sodio en 200 ml de etanol absoluto mientras la temperatura es mantenida en 10-20°C con una refrigeración con un baño de hielo. Luego de quedar estacionada durante media hora, la solución es concentrada al vacío y el residuo es sometido a una partición entre 10 500 ml de cloroformo y 300 ml de agua. La solución clorofórmica es secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío y el residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado, tal como en el ejemplo 58.

Ejemplo 60. 3,3-Difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona-4-propionato de metilo.

20 Este compuesto es preparado en la forma del ejemplo 59 con 3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico y metilato de sodio en metanol.

Ejemplo 61. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-propionato de propilo.

25 Este compuesto es preparado en la forma del ejemplo 59 con 3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico y propilato de sodio en n-propanol.

Se preparan 4-(omega-carbamidoalcoil)2-tionpirrolidinonas, v.gr. de la fórmula consignada en la tabla IV donde B es carbamido pero con



274461

un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, en la forma de los ejemplos 23 a 25 inclusive y de acuerdo con el procedimiento general descrito antes del ejemplo 23.

Ejemplo 62. 3,3-Difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-dimetilpropionamida.

5 Se agregó cloruro de tionilo (10,7 g, 0,09 mol) gota a gota a una solución refluente y agitada de 30 g (0,082 mol) de 3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico en 400 ml de benceno anhidro y se continuó refluendo durante una hora después de haberse completado la adición. La solución fué enfriada a 6°C y durante un pe-
10 ríodo de cinco minutos se agregó una solución de 8 g (0,18 mol) de dimetilamina en 125 ml de benceno anhidro, mientras la temperatura era mantenida en 5-15°C con una refrigeración con un baño de hielo. La solución resultante fué agitada a 15°C durante 15 minutos, a 50°C durante 30 minutos, refluída durante una hora y concentrada al vacío.
15 El residuo fué sometido a una partición entre 200 ml de cloroformo y ácido clorhídrico diluído y la capa clorofórmica fué separada y lavada con hidróxido de sodio diluído, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El residuo fué cristalizado desde una mezcla de éter isopropílico y acetato de etilo. Rendimiento, 12
20 g (37%), p.f. 109-111°C. El análisis dió valores correspondientes con $C_{24}H_{30}N_2O_8$.

Ejemplo 63. 3,3-Difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-dietilpropionamida.

Se agrega cloruro de tionilo (0,1 mol) gota a gota a una solución refluente y agitada de 0,9 mol de 3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico en 400 ml de benceno anhidro y se continúa re-
25



274461

fluyendo durante una hora luego de haber completado la adición. La solución es enfriada a 6°C y durante un período de cinco minutos se agrega una solución de 0,2 mol de dietilamina en 125 ml de benceno anhidro mientras la temperatura es mantenida en 5-15°C con una refrigeración con un baño de hielo. La solución resultante es agitada a 15°C durante 15 minutos, a 50°C durante 30 minutos, refluída durante una hora y concentrada al vacío. El residuo es sometido a una partición entre 200 ml de cloroformo y ácido clorhídrico diluido y la capa clorofórmica es separada y lavada con hidróxido de sodio diluido, se-
cada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado, al igual que en el ejemplo 62.

Ejemplo 64. 3,3-Difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona-4-N-metil-propionamida y 3,3-Difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-N-n-butylpropionamida.

Estos compuestos son preparados en la forma del ejemplo 63 con 3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico y metilamina, y 3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-ácido propiónico y n-butylamina, respectivamente.

Las 4-(omega-hidroxiálcoil)-2-tionpirrolidinonas 3,3-disubstituídas-1-substituídas, v.gr., correspondientes con 2-pirrolidinonas de la fórmula consignada en la tabla III dónde B es hidroxilo, son preparadas a partir de los correspondientes compuestos de omega-haloálcoil u omega-aciloxiálcoil tionpirrolidinona en la forma del ejemplo 11 de acuerdo con el procedimiento general descripto antes del ejemplo 11.



274461

Ejemplo 65. 3,3-Difenil-4-(2-hidroxietyl)-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

Una solución de 0,1 mol de 4-(2-acetoxietil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y 0,11 mol de hidróxido de sodio en 450 ml de etanol y 10 ml de agua es agitada y refluída durante una hora y concentrada bajo vacío. El residuo es sometido a una partición entre cloroformo y agua y la capa clorofórmica es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El residuo es cristalizado y recristalizado desde un disolvente apropiado, tal como en el ejemplo 11.

Ejemplo 66. Otros compuestos hidroxietylílicos.

Se prepara 3,3-difenil-4-(2-hidroxietyl)-1-etil-2-tionpirrolidinona y 3,3-difenil-4-(2-hidroxietyl)-1-metil-2-tionpirrolodinona en la forma del ejemplo 65 a partir de los correspondientes compuestos 4-(2-acetoxietílicos).

Los compuestos de 4-(omega-aciloxialcoil)-2-tionpirrolidinona, v.gr., de la fórmula consignada en la tabla III donde B es -OCOR' con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, son preparados en la forma del ejemplo 12 y de acuerdo con el transcurso habitual del desplazamiento tal como se ha revelado antes del ejemplo 12, a partir de los correspondientes compuestos de 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinona.

Ejemplo 67. 4-(2-Acetoxietil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

Una mezcla de 0,11 mol de acetato de sodio y 0,1 mol de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona en 250 ml de formamida dimetílica es agitada y refluída durante 15 horas,



274481

sometida a una partición entre 250 ml de agua y 250 ml de cloroformo y las capas son separadas. La capa clorofórmica es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío y el residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado, tal como se consigné en el ejemplo 12.

Ejemplo 68. Otros compuestos alcanóilo inferior-oxialcoílicos.

Se prepara 4-(2-acetoxietil)-3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona y 4-(2-acetoxietil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona en la forma del ejemplo 67 a partir de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-metil-2-tionpirrolidinona y 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona, respectivamente.

En la misma forma, se preparan los ésteres benzoiloxílicos, hidroxibenzoiloxílicos, tal como saliciloiloxílico, nicotinoiloxílico (incluso al isonicotinoiloxílico y otros ésteres isoméricos similares, comenzando con la correspondiente sal de ácido benzoico, salicíclico o nicotínico de un metal alcalino, tal como sodio; ilustrativamente, la 4-(2-benzoiloxietil)-3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona.

Los compuestos de 4-(omega-mercaptoalcoil)-2-tionpirrolidinona, v.gr. de la fórmula consignada en la tabla III donde B es -SH con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, son preparados a partir de los correspondientes compuestos de 4-(omega-haloalcoil)-2-tionpirrolidinona en la forma del ejemplo 14 de acuerdo con el procedimiento habitual de desplazamiento de halógenostal como se lo ha revelado en general antes del ejemplo 14.

Ejemplo 69. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(2-mercaptoetil)-2-tionpirrolidinona.



274461

Una mezcla de 40 g (0,112 mol) de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona y 20 g (0,224 mol) de sulfhidrato de sodio dihidratado en un litro de etanol al 95% y 200 ml de agua fué refluída durante 18 horas, concentrada al vacío hasta un volumen de aproximadamente 300 ml, y sometida a una partición entre agua y cloroformo. El extracto clorofórmico fué secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado al vacío. El residuo fué destilado; se recogió la fracción que hervía a 200-210°C/0,005-0,01 mm. Rendimiento, 9,5 g (24%). El análisis determinado correspondía con el calculado para $C_{21}H_{25}NS_2$.

Los correspondientes compuestos 1-etílico y 1-metílico son preparados de la misma manera.

Los compuestos de 4-(omega-alcoilo inferior-mercaptoalcoil)-2-tionpirrolidinona, v.gr. de la fórmula consignada en la tabla III dónde B es -SR' con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno, son preparados a partir del correspondiente compuesto omega-mercaptoalcoílico mediante la reacción con un halogenuro de alcoilo o a partir del correspondiente compuesto omega-haloalcoílico mediante la reacción con un mercaptán alcoílico inferior, en la forma del ejemplo 15 y de acuerdo con el procedimiento general explicado antes del ejemplo 15.

Ejemplo 70. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(2-metilmercaptoetil)-2-tionpirrolidinona.

Una solución de 0,1 mol de bromuro de metilo en 200 ml de etanol absoluto es agregada a una solución de 0,5 mol de 3,3-difenil-1-isopropil-4-(2-mercaptoetil)-2-tionpirrolidinona en 200 ml de



274431

5 etanol absoluto en la que se ha disuelto 0,055 átomo-gramo de sodio. La solución es agitada a la temperatura ambiente durante cuatro horas, concentrada al vacío, y el residuo es sometido a una partición entre agua y cloroformo. El cloroformo es concentrado al vacío y el residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado, tal como en el ejemplo 15.

Los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico son preparados de la misma manera.

10 Las 4-(éter omega-sustituído)-2-tionpirrolidinonas, v.gr., de la fórmula consignada en la tabla III con un átomo de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, incluso los compuestos alcoxílico inferior, fenoxílico, benciloxílico y otros compuestos etéreos similares, son preparados a partir de los correspondientes compuestos de haloalcoil tionpirrolidinona de acuerdo con el procedimiento común de sustitución de halógenos en la forma descripta en los ejemplos 16 y 17 y tal como es ha revelado en general antes del ejemplo 16.

15 Ejemplo 71. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(β-metoxietil)-2-tionpirrolidinona.

20 Una solución de 0,1 mol de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona en 150 ml de metanol absoluto es agregada a 50 ml de metanol absoluto en los que se ha disuelto 0,11 átomo-gramo de sodio. La solución es calentada, entonces en un sistema cerrado durante 16 horas a 140°C. La adición de agua a la mezcla resultante origina la separación del producto que es cristalizado desde un disolvente apropiado, al igual que en el

25



274461

ejemplo 16.

Se prepara 3,3-difenil-1-isobutil-4-(β -metoxietil)-2-tionpirrolidinona en la forma indicada en el ejemplo 71 a partir de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isobutil-2-tionpirrolidinona y metilato de sodio. La correspondiente 3,3-difenil-1-isopropil-4-(β -benciloxietil)-2-tionpirrolidinona es preparada de la misma manera indicada en el ejemplo 71 pero usando bencilato de sodio en lugar de metilato de sodio. Se produce el correspondiente compuesto fenoxílico usando fenilato de sodio. De la misma manera se preparan los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico.

Ejemplo 72. 4-[2-(3-Dimetilaminofenoxil)-etil]-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona.

Una solución de 0,056 mol de la sal de sodio de 3-dimetilaminofenol y 0,056 mol de 4-(2-cloroetil)-3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona en 700 ml de etanol absoluto fué refluída durante 24 horas y concentrada bajo vacío y el residuo fué sometido a una partición entre cloroformo y agua, La capa clorofórmica fué lavada con hidróxido de sodio diluído, ácido clorhídrico diluído y finalmente con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío. El residuo fué cristalizado desde éter isopropílico. Rendimiento, 8 g (31%); p.f. 104-106°C. El análisis dió valores correspondientes para $C_{29}H_{34}N_2SO$.

De la misma manera se preparan los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico.

Los compuestos de 4-(omega-acilalcoil)-2-tionpirrolidinona, v.gr., de la fórmula de la tabla IV dónde B es COR' con un átomo



274461

de azufre en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, son preparados a partir de los correspondientes compuestos de 4-(omega-clorocarbonialcoil)-2-tionpirrolidinona mediante una reacción del tipo de la reacción de Grignard en la forma del ejemplo 26 y de acuerdo con el procedimiento general descrito antes del ejemplo 26. Estos compuestos pueden ser usados en reacciones de prolongación de la cadena tal como se ha indicado después del ejemplo 26.

Ejemplo 73. 3,3-Difenil-1-isopropil-4-(β -propioniletíl)-2-tionpirrolidinona.

Se prepara dietil cadmio en la forma del ejemplo 26 en tolueno anhidro y se le agrega, gota a gota una cantidad equimolar de 3,3-difenil-1-isopropil-2-tionpirrolidinona-4-cloruro de propionilo en tolueno anhidro. La mezcla resultante es agitada a 85°C durante dos horas, enfriada e hidrolizada con agua y ácido clorhídrico 6-N. La capa de tolueno es separada, lavada con hidróxido de sodio diluído, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El residuo es cristalizado desde un disolvente apropiado, tal como etanol acuoso.

Los correspondientes compuestos 1-metílico y 1-etílico son preparados de la misma manera.

Se preparan otras 4-(omega-acilalcoil)-2-tionpirrolidinonas, especialmente los compuestos omega-alcanoilo inferior-alcoflicos, a partir de los correspondientes compuestos 4-(omega-clorocarbonialcoflicos) mediante la reacción con reactivos de dialcoil cadmio en la forma del ejemplo 73.



27461

Los compuestos de 4-[omega-(N-alcanoilo inferior-amino)-
alcoilo] y 4-[omega-(N-alcanoilo inferior-N-alcoilo inferior-amino)-
alcoilo]-2-tionpirrolidinona, v.gr. de la fórmula indicada en la
tabla V donde $-N(R''')_2$ es $-NHCOR'$ ó $-NR'COR'$ con un átomo de azufre
5 en lugar del átomo de oxígeno de la posición 2, son preparados a
partir del correspondiente compuesto de tionpirrolidinona alcoila-
mínico primario o secundario mediante la reacción con un cloruro
de ácido o anhídrido de ácido elegido en la forma de los ejemplos 38 y
39 y de acuerdo con los procedimientos generales consignados antes
10 de estos ejemplos.

Ejemplo 74. 4-[2-(N-acetil-N-metilamino)-etil]-3,3-difenil-
1-metil-2-tionpirrolidinona y amidas relacionadas
con ésta.

Una solución clorofórmica de cantidades equimolares de 3,3-
difenil-1-metil-4-(2-metilaminoetil)-2-tionpirrolidinona y anhídrido
15 acético es refluída durante dos horas, concentrada al vacío, y el
residuo es cristalizado en la forma del ejemplo 38 para producir la
amida deseada.

Se prepara el correspondiente compuesto N-propionílico en la
misma forma, utilizando anhídrido propiónico en lugar de anhídrido
20 acético, y se produce el compuesto de 4-[2-(N-acetilamino)-etil]-
3,3-difenil-1-etil-2-tionpirrolidinona en la misma forma a partir
de 3,3-difenil-1-etil-4-(beta-aminoetil)-2-tionpirrolidinona.

Los correspondientes compuestos de 1-propilo, 1-isopropilo y 1-
butilo son preparados de la misma manera.

25 Aún otros compuestos de 2-tionpirrolidinona correspondientes



-95-

274461

con las 2-pirrolidinonas reveladas en esta solicitud son preparadas a partir de substancias intermedias de 2-tionpirrolidinona en la forma y de acuerdo con el procedimiento descrito en esta solicitud para producir las 2-pirrolidinonas a partir de los correspondientes compuestos intermedios de 2-pirrolidinona.

5



REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la presente invención y la manera como la misma puede ser llevada a la práctica, se declara reivindicar con exclusivo derecho de propiedad del inventor:

5 1. Un procedimiento para la producción de una 4-(etilo β -substituído)-2-pirrolidinona 1,3,3-trisubstituída, que consiste en hacer reaccionar un (3-pirrolidil N-substituído)-ácido acético α, α -disubstituído, en el que los substituyentes del carbono α del ácido acético y la posición N del anillo de pirrolidilo carecen de grupos interferidores e individualmente contienen a lo sumo quince átomos de
10 carbono, inclusive, con un anhídrido de un ácido capaz de formar un anhídrido mixto con aquél, en la presencia de un anión Q^- , para producir un anhídrido mixto intermedio a partir del (3-pirrolidil N-substituído)-ácido acético α, α -disubstituído inicial y el anhídrido de ácido inicial, y reordenar dicho anhídrido mixto intermedio para
15 formar la 4-(etilo β -substituído)-2-pirrolidinona 1,3,3-trisubstituída deseada en la que el substituyente que se halla en la posición uno corresponde con el que se halla en la posición N del ácido acético inicial, los dos substituyentes en la posición tres corresponden con los que se hallan en la posición α del ácido acético inicial, y el
20 substituyente que se halla en la posición β del grupo de etilo 4 corresponde con el anión Q^- existente en la reacción de reordenamiento.

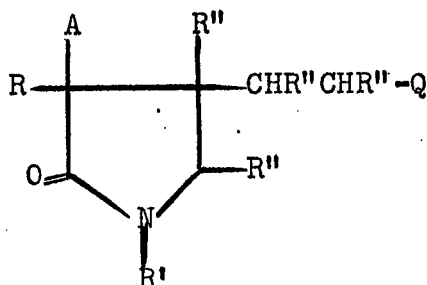
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el anhídrido de ácido es el halogenuro de un ácido fuerte y el anión es un



274461

anión de halógeno, generado en el mismo lugar a partir de dicho anhídrido de ácido.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, para la producción de un compuesto elegido del grupo que consiste en 4-(etilo omega-substituído)-2-pirrolidinonas de la fórmula :

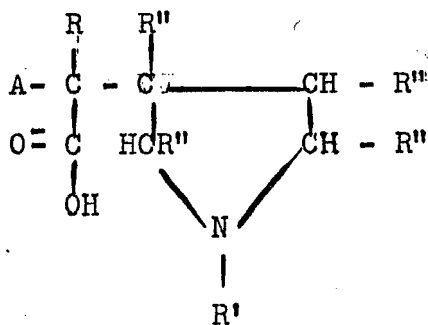


dónde A es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, y aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo; R es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos del carbono en el anillo, pirridilo, piperidilo, N-(alcoilo inferior)-piperidilo, N-(alcoilo inferior)-pirrolidilo, tienilo, y tenilo; R' es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo; R'' es elegida del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, siendo a lo sumo una R'' diferente a hidrógeno; y dónde cualesquiera grupos arílicos monocarbocíclicos y aralcoilo monocarbocíclicos contienen a lo sumo quince átomos de carbono; que consiste en hacer reaccionar



274451

un α -(3-pirrolidil)-ácido acético de la fórmula:



5

dónde los símbolos tienen los valores arriba indicados, y un anhídrido de ácido capaz de formar un anhídrido mixto con aquél, en la presencia de un anión Q^- , para originar la formación de una anhídrido mixto entre el α -(3-pirrolidil)-ácido inicial y el anhídrido inicial, y reordenar luego al anhídrido mixto intermedio para formar la deseada 4-(etilo omega-sustituído)-2-pirrolidinona en la que el sustituyente omega corresponde con el anión Q^- existente en la reacción de reordenamiento.

10

15

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el anhídrido de ácido inicial es el halogenuro de un ácido fuerte y el anión es un átomo de halógeno, generado en el lugar a partir de dicho anhídrido de ácido.

20

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el anhídrido de ácido inicial es el anhídrido de un ácido alifático inferior y el anión es el radical aciloxilo de dicho ácido alifático inferior.

6. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el anhídrido de ácido inicial es el anhídrido de un ácido alifático



274461

inferior y el anión es un anión de halógeno.

5 7. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el anión Q^- es agregado a la mezcla de reacción del anhídrido de ácido y el α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial en una cantidad excesiva respecto a la teóricamente requerida para convertir todo el α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial en el producto deseado, y en el que la reacción es efectuada en la presencia de un disolvente que es un disolvente para los reactivos y para el anión agregado.

10 8. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que los reactivos son calentados para acelerar la reacción de reordenamiento.

15 9. El procedimiento de la reivindicación 3 para la producción de una 4-(etilo omega-sustituido)-2-pirrolidinona, que consiste en hacer reaccionar un halogenuro de un ácido fuerte con el α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial para originar la formación de un anhídrido mixto entre el α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial y dicho halogenuro de ácido fuerte, y calentar luego para reordenar al anhídrido mixto intermedio a fin de formar la deseada 20 4-(omega-halo-alcoil)-2-pirrolidinona, en la que el halógeno omega corresponde con el anión de halógeno del halogenuro de ácido fuerte existente en la mezcla de reacción.

25 10. El procedimiento de la reivindicación 3, que consiste en mezclar y hacer reaccionar entre sí, por calentamiento conjunto, a un anhídrido de un ácido y un α -(1-alcoilo inferior-3-pirrolidilo)



5 -ácido α, α -difenilacético, en la presencia de un exceso de un anión para causar un reordenamiento, pasando por el anhídrido mixto intermedio, del α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial en una 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-(etilo β -bubstituído)-2-pirrolidinona en la que el substituyente corresponde con el anión existente en la reacción de reordenamiento.

10 11. El procedimiento de la reivindicación 9, que consiste en hacer reaccionar, por calentamiento conjunto, un halogenuro de un ácido fuerte con un α -(1-alcoilo inferior-3-pirrolidil)-ácido α, α -difenilacético para causar la conversión y el reordenamiento, pasando por el halogenuro de acilo intermedio, del α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial en una 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-(β -haloetil)-2-pirrolidinona, dónde el halógeno β corresponde con el halógeno del halogenuro existente en la reacción.

15 12. El procedimiento de la reivindicación 9, que consiste en hacer reaccionar, por calentamiento conjunto, a un halogenuro de un ácido fuerte y un α -(1-alcoilo inferior-3-pirrolidil)- α -alcoilo inferior- α -fenil-ácido acético para causar la conversión y el reordenamiento, pasando por el halogenuro de acilo intermedio, del
20 α -(3-pirrolidil)-ácido acético inicial en una 1,3-di-alcoilo inferior-3-fenil-4-(β -haloetil)-2-pirrolidinona, en la que el halógeno β corresponde con el halógeno del halogenuro existente en la reacción.

25 13. El procedimiento de la reivindicación 9, que consiste en hacer reaccionar, por calentamiento conjunto, a un halogenuro de



274461

un ácido fuerte con un α -~~1~~-alcoilo inferior-3-pirrolidil)- α -ciclo-
alcoil- α -fenil-ácido acético para causar la conversión y reordena-
miento, pasando por el halogenuro de acilo intermedio, del α -(β -
pirrolidil)-ácido acético inicial en una 1-alcoilo inferior-3-ci-
5 cloacloil-3-fenil-4-(β -haloetil)-2-pirrolidinona, en la que el
halógeno beta corresponde con el halógeno del halogenuro existente
en la reacción.

14. El procedimiento de la reivindicación 9, que consiste
en hacer reaccionar por calentamiento conjunto a un bromuro de
10 un ácido fuerte con un α -(1-alcoilo inferior-3-pirrolidil)- α , α -
difenil-ácido acético para causar la conversión y reordenamiento,
por conducto del bromuro de acilo intermedio, del α -(3-pirrolidil)-
ácido acético inicial en una 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-
(β -bromoetil)-2-pirrolidinona.

15. El procedimiento de la reivindicación 9, que consiste
en hacer reaccionar, por calentamiento conjunto, a un cloruro de
un ácido fuerte con un α -(1-alcoilo inferior-3-pirrolidil)- α , α -difeni
-ácido acético para causar la conversión y el reordenamiento,
pasando por el cloruro de acilo intermedio, del α -(3-pirrolidil)-
20 ácido acético inicial en una 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-
(β -cloroetil)-2-pirrolidinona.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el
cloruro del ácido fuerte es cloruro de tionilo o tricloruro de
fósforo.

17. El procedimiento de la reivindicación 9, que incluye la

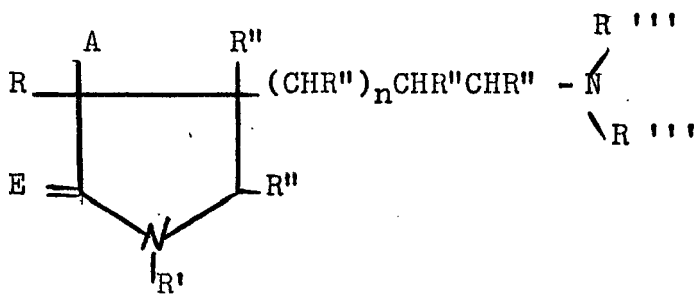


274461

etapa de hacer reaccionar entre sí al producto de 4-(omega-haloalcoil)-2-pirrolidinona y un cianuro de un metal alcalino para causar el desplazamiento del átomo de halógeno omega y la producción del nitrilo deseado.

5 18. Un procedimiento para la preparación de 4-(omega-aminoalcoil)-2-pirrolidinonas 1,3,3-trisubstituidas y 4-(omega-aminoalcoil)-2-tionpirrolidinonas 1,3,3-trisubstituidas y sus sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario, que consiste en hacer reaccionar al correspondiente compuesto 4-(omega-haloalcolílico) 1,3,3-trisubstituido con una amina para causar el desplazamiento del átomo de halógeno omega y la producción del deseado producto de reacción 4-(omega-aminoalcolílico).

10 19. El procedimiento de la reivindicación 18 para la preparación de 4-(omega-aminoalcoil)-2-pirrolidinonas y 4-(omega-aminoalcoil)-2-tionpirrolidinonas de la fórmula:



20 dónde -N<R''' es elegida del grupo que consiste en amino, (alcoilo inferior)-amino, di-(alcoilo inferior)-amino, (alquenilo inferior)-amino, di-(alquenilo inferior)-amino, fenilamino, (hidróxi-alcoilo inferior)-amino, di-(hidróxi-alcoilo inferior)-amino, piperidino, (alcoilo inferior)-piperidino, poli-(alcoilo inferior)-piperidino,

25

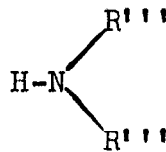


(alcoxilo inferior)-piperidino, pirrolidino, (alcoilo inferior)-
pirrolidino, poli-(alcoilo inferior)-pirrolidino, (alcoxilo inferior)-
pirrolidino, piperazino, (N-alcoilo inferior)-piperazino, (C-alcoi-
lo inferior)-piperazino, poli-(C-alcoilo inferior)-piperazino,
5 N-(hidroxi-alcoilo inferior)-piperazino, (N-aciloxilo alifático
inferior- alcoilo inferior)-piperazino, (alcoxilo inferior)pipe-
razino, (carbalcoxilo inferior)-piperazino, N-alcanoilo inferior-
N-alcoilamino, N-alcanoilo inferior-amino, y ftalimido; A es
elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, cicloalcoilo,
10 arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el
núcleo, y aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de
carbono en el núcleo; R es elegida del grupo que consiste en alcoilo
inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico
que tiene seis átomos de carbono en el anillo, aralcoilo monocarbo-
15 cíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, piridilo,
piperidilo, N-(alcoilo inferior)-piperidilo, N-(alcoilo inferior)-
pirrolidilo, tienilo, y tenilo; R' es elegida del grupo que consis-
te en alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo
monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, y
20 aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el
anillo; R'' es elegida del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,
siendo un máximo de una R'' diferente a hidrógeno; dónde E es ele-
gida del grupo que consiste en oxígeno y azufre; dónde cualquier
grupo arilo monocarbocíclico o aralcoilo monocarbocíclico contiene
25 a lo sumo quince átomos de carbono; y dónde n es elegida de entre



cero y uno, y sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario de dichos compuestos; que consiste en hacer reaccionar al correspondiente compuesto 4-(omega-haloalcofílico) con una amina de la fórmula:

5

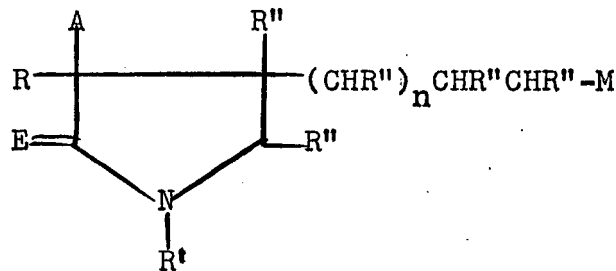


dónde el grupo $-N \begin{array}{c} R''' \\ \diagup \\ R''' \end{array}$ corresponde con el que se desea que sea el grupo amino del producto 4-(omega-aminoalcofílico), para causar el desplazamiento del átomo de halógeno omega y la producción del deseado producto de reacción 4-(omega-aminoalcofílico).

10

20. El procedimiento de la reivindicación 18 para la producción de 4-(omega-morfolinoalcoil)-2-pirrolidinonas y 4-(omega-morfolinoalcoil)-2-tionpirrolidinonas correspondientes con la fórmula:

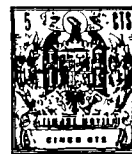
15



20

dónde M es elegida del grupo que consiste en morfolino, (alcoilo inferior)-morfolino, poli-(alcoilo inferior)-morfolino, (alcoxilo inferior)-morfolino, tiomorfolino, (alcoilo inferior)-tiomorfolino, poli-(alcoilo inferior)-tiomorfolino, y (alcoxilo inferior)-tiomorfolino; A es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de car-

25



274461

bono en el anillo, y alralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo; R es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, piridilo, piperidilo, N-(alcoilo inferior)-piperidilo, N-(alcoilo inferior)-pirrolidilo, tienilo, y tenilo; R' es elegida del grupo que consiste en alcoilo inferior, alquenilo inferior, cicloalcoilo, arilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, y aralcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo, y arakcoilo monocarbocíclico que tiene seis átomos de carbono en el anillo; R'' es elegida del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, siendo a lo sumo una R'' diferente a hidrógeno; dónde E es elegida del grupo que consiste en oxígeno y azufre; dónde cualquier grupo arilo monocarbocíclico y aralcoilo monocarbocíclico contiene a lo sumo quince átomos de carbono, y dónde n es elegida de entre cero y uno; y sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario de dichos compuestos; que consiste en hacer reaccionar al correspondiente compuesto 4-(omega-haloalcoílico) con un compuesto elegido del grupo que consiste en morfolina, (alcoilo inferior)-morfolina, poli-(alcoilo inferior)-morfolina, (alcoxilo inferior)-morfolina, tiomorfolina, (alcoilo inferior)-tiomorfolina, poli-(alcoilo inferior)-tiomorfolina, y (alcoxilo inferior)-tiomorfolina, para causar el desplazamiento del átomo de halógeno omega y la producción del deseado compuesto



274461

4-(omega-morfolinoalcoílico).

21. El procedimiento de la reivindicación 19, mediante el cual se produce un compuesto elegido del grupo que consiste en 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-(β -di-alcoilo inferior-aminoetil)-
5 2-pirrolidinonas y -2-tionpirrolidinonas y sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario de estos compuestos.

22, Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, mediante el cual se produce un compuesto del grupo que consiste en 1-alcoilo inferior-3,3-difenil-4-(β -morfolinoetil)-2-pirrolidinonas
10 y -2-tionpirrolidinonas y sales de adición de ácidos y de amonio cuaternario de estos compuestos.

23.- Un procedimiento para la producción de una 4-(etilo β -sustituido)-2-pirrolidinona 1,3,3-trisustituída.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.
15 va.

Consta esta memoria de ciento seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Febrero de 1962.

GUILIERMO ROEB

P. P.