

28. ABR 1963

P.- 24.764

A 70311
Case 19155 LH (LJR)



288785

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 6 de Junio de 1963, con el número 288.785

en

ESPAÑA

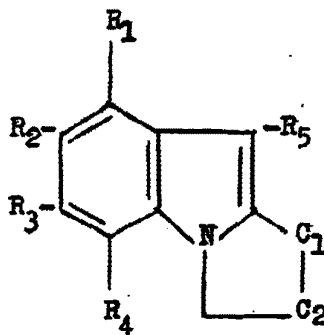
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamerica, establecida en Berdan Avenue, Township of Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRROLO (1,2-a) INDOLES 6,7-DISUSTITUIDOS"

Este invento se refiere a nuevos pirrolo [1,2-a]

- indoles sustituidos de la fórmula:



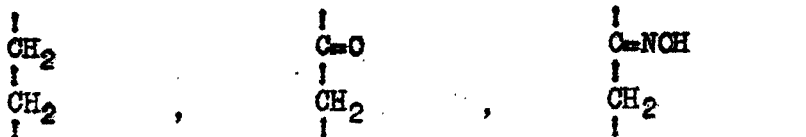
288785



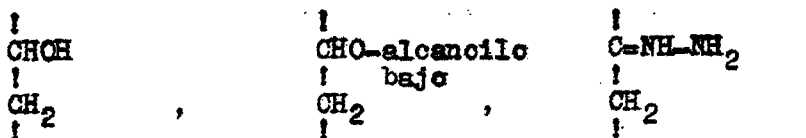
donde R_1 es hidrógeno, hidroxilo o alcanciloxi bajo; R_2 es hidroxilo, alcoxi bajo, alcanciloxi bajo o arilcoxi mononuclear; R_3 es hidrógeno o alchilo bajo; R_4 es hidrógeno, hidroxilo o alcanciloxi bajo; R_5 es hidrógeno, formilo, ciano, alchilo alfa-hidroxilo bajo, nitroso, halógeno, alchilo ariloxycarboniloxi bajo alfa-mononuclear, o alchilo isonitroso bajo; y C_1 es un radical divalente del grupo

constituido por

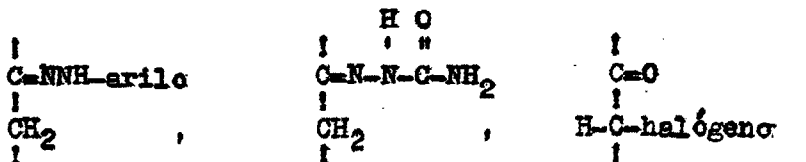
10



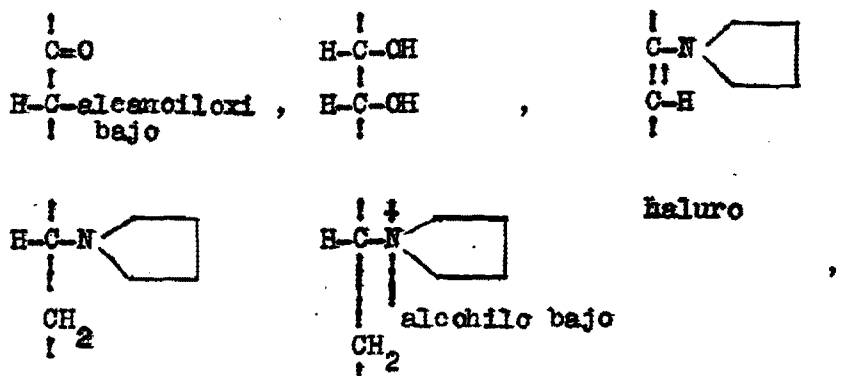
15



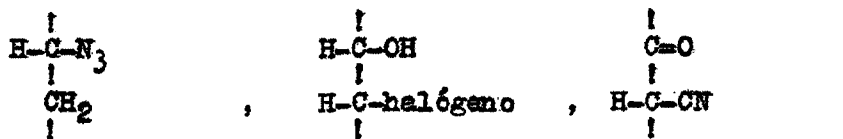
20



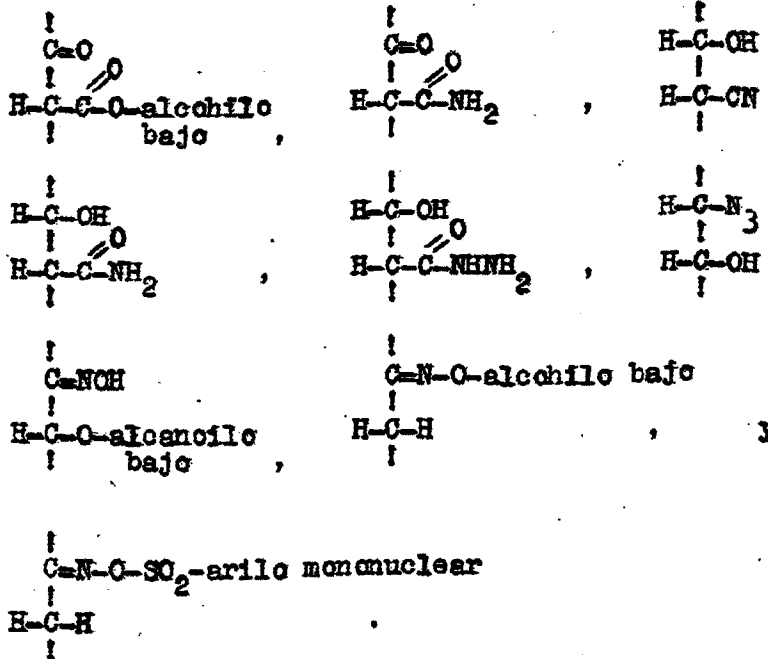
25



30



288785

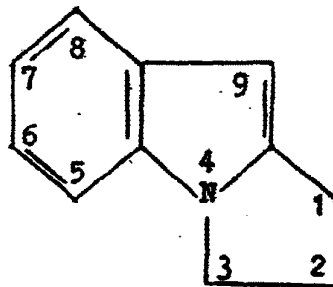


10

15

El sistema de numeración para las posiciones anulares de los compuestos de este invento puede indicarse como sigue:

20



25

Los pirrolo [1,2-a] indoles sustituidos de este invento son agentes antimicrobianos útiles, activos in vitro contra diversos microorganismos entre los que se incluyen bacterias gram-positivas y hongos. Compuestos típicos del invento inhiben el desarrollo in vitro de organismos tales como Mycobacterium smegmatis ATCC 607, Staphylo-

30

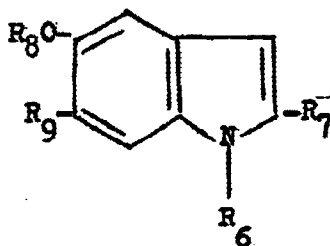
282785



Coccus aureus ATCC 6548P, Streptococcus faecalis ATCC 8043,
Bacillus subtilis ATCC 6633, Proteus vulgaris ATCC 9484,
Fusarium epispheeria F-105, Homodendrum cladosporoides
Z-516, Trichophyton mentagrophytes E-11, Microsporium
5 gypseum E-28, Memnoniella echinata Z-583 y Chaetomium
globosum H-71.

Los nuevos pirrolo [1,2-a] indoles sustituidos
de este invento son también útiles como productos interme-
10 dios para la preparación de nuevos productos antibióti-
cos.

Este invento se refiere también a compuestos de la
fórmula:

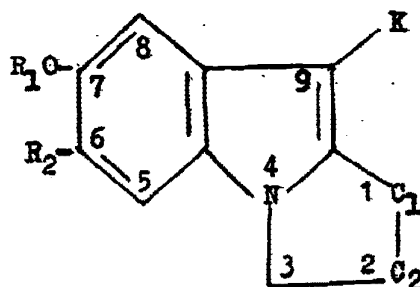


donde R_6 es alcoholo beta-carbo bajo alcoxi bajo, alcoholo
20 beta-carboxi bajo, o alcoholo beta-carboxamido bajo; R_7
es alcoxi carbo bajo o carboxi; R_8 es alcoholo bajo o
aralcoholo mononuclear; y R_9 es alcoholo bajo.

Este invento se refiere también a 6-alcohol(bajo)
-1,2-dihidro-7,8-dioxo-1H-pirrolo [1,2-a] indoles.

25 Igualmente, este invento se refiere particularmen-
te a pirrolo [1,2-a] indoles 6,7-disustituidos de la
fórmula:

288785



...IA

5

donde K es un átomo de hidrógeno o el grupo CHO y C₁ es
 >C=O, >COH, o >C-O-alcanohilo (bajo) y C₂ es >CH-haló
 10 geno, >CH₂, >CH-carbalcoxi, >CH-carboxamido o >CH-C
 = N y donde R₁ es hidrógeno, alcanoiloxi bajo, alcohilo
 bajo o aralcohilo mononuclear, y R₂ es alcohilo o hidróge
 no. Igualmente, de acuerdo con este invento, se proporció
 na un procedimiento para la preparación de compuestos de
 15 fórmula IA, caracterizado por

20

25

- (1) ciclar un ácido 1-(beta-etil sustituido)indol-
 2-carboxílico o un derivado éster, amida o ni
 trilo que tenga el grupo R₁O en la posición 5
 y el grupo R₂ en la posición 6 del núcleo indol,
 donde el sustituyente beta es un carboxi
 lo, un éster o amida de un ácido carboxílico
 o un grupo nitrilo, y donde el éster del ácido
 1-(beta-etilo sustituido) indol-2-carboxílico
 (o el derivado amida o nitrilo) puede preparar
 se in situ por condensación de un éster de
 ácido 1- no sustituido indol-2-carboxílico(o
 derivado amida o nitrilo) y acrilonitrilo o un
 éster o amida de ácido acrílico,

30

Y, si se desea, realizando una o más de las operaciones
 siguientes:

288785



- 3
- 5
- 10
- 15
- 20
- (2) cuando el producto de la operación (1) es el beta-cetoéster, calentar con ácido para descarbalcoxilar y formar el correspondiente 1-cetopirroló $\left[1,2-a\right]$ indol,
- (3) reducir el producto de la operación (2) para formar el correspondiente 1-hidroxipirroló $\left[1,2-a\right]$ indol,
- (4) tratar el producto de la operación (3) con un agente alcancolante o aroilante para formar el 1-alcancol o aroil-pirroló $\left[1,2-a\right]$ indol y formilar luego para formar el 1-alcancol o aroil-9-formil-pirroló $\left[1,2-a\right]$ indol,
- (5) saponificar el producto de la operación (4) para formar el 1-hidroxi-9-formil-pirroló $\left[1,2-a\right]$ indol,
- (6) oxidar el producto de la operación (5) para formar el 1-ceto-9-formilpirroló $\left[1,2-a\right]$ indol,
- (7) tratar el producto de la operación (2) con una amina secundaria en presencia de un catalizador ácido para formar la enamina y tratar la enamina con una N-haloamida para formar el 1-ceto-2-halopirroló $\left[1,2-a\right]$ indol.

25

La ciclización en la operación (1) puede efectuarse calentando con un anhídrido de ácido alcánico bajo y el material de partida es un ácido 1-(beta-carboxietil) indol-2-carboxílico, y el producto final es el correspondiente 1-ceto-pirroló $\left[1,2-a\right]$ indol.

30

Igualmente la ciclización en la operación (1) puede efectuarse por medio de un catalizador de condensación



002785

básico y el material de partida es un éster de ácido 1-(beta-etil sustituido)-indol-2-carboxílico (o derivado amida o nitrilo) en el que el sustituyente beta es un éster de ácido carboxílico o amida o un grupo nitrilo.

5 Se prefiere de un modo particular que, cuando se emplea la amida del ácido 1-(beta-etil sustituido) indol-2-carboxílico, el átomo de nitrógeno del grupo amida sea un nitrógeno terciario.

10 El sistema pirrolo [1,2-a] indol se obtiene por condensación de un 1-no sustituido-2-carbalcoxiindol (I) con un derivado nitrilo o carbonilo alfa, beta-insaturado, tal como acrilato de alcohol, acrilonitrilo o acrilamida en presencia de un catalizador básico, por ejemplo varios alcóxidos metálicos, hidróxidos metálicos e hidróxidos de amonio cuaternario que son bases representativas, aunque
15 nosotros preferimos el hidróxido de trimetilbencilamonio o el t-butóxido potásico. Cuando se realiza esta condensación en presencia de agua, el producto suele ser el 1-(beta-etil sustituido)-2-carbalcoxiindol (II). Este derivado
20 puede sufrir después una ciclización Dieckman (catálisis base) para dar el sistema pirrolo [1,2-a] indol (III). Cuando la reacción de adición se realiza en un disolvente no acuoso, tal como benceno, se obtiene usualmente de modo directo en una operación, el beta-cetoéster, nitrilo o
25 amida de pirrolindol. El beta-cetoéster, al calentar con ácido, preferiblemente ácido acético de 95 %, se descarbalcoxilará pasando a un 1-cetopirrolo [1,2-a] indol (VI). Un procedimiento alternativo para llegar al sistema pirrolo [1,2-a] indol abarca el tratamiento de un 2-carboxi-1-(beta-carboxietil) indol (IIa) con anhídrido acéti
30

238785



co caliente en presencia de cianuro potásico seguido de tratamiento con base diluida, por ejemplo, solución etanólica de hidróxido potásico al 5%. Este procedimiento da directamente un 1-cetopirroló $\left[1,2-a\right]$ indol (VI). El beta-cetonitrilo o la beta-cetoamida (III), por reducción con borohidruro de litio da el beta-hidroxiderivado correspondiente (VII). Calentando la beta-hidroxi-amida con hidrato de hidrazina resulta la hidrazida del beta-hidroxi-ácido (VIIa).

10 La bromación de un 7-aralcoxi o 7-alcoxi 1-cetopirroló $\left[1,2-a\right]$ indol (VI), preferiblemente en ácido en presencia de ácido bromhídrico con un equivalente molar de bromo, da preferentemente el 9-bromoderivado (V); con dos equivalentes molares de bromo, se obtiene el 2,9-dibromoderivado (IV). Calentando el 9-bromoderivado (V) con 15 cianuro cuproso en solución en dimetilformamida, resulta el 9-cianoderivado (IX). El tratamiento de VI con ácido nitroso da preferentemente el 9-nitrosoderivado (XLVI).

20 Para la preparación preferencial de un 2-bromoderivado (XIII), se convierte primeramente la cetona (VI) en una enamina (XIV), por ejemplo, calentando en solución bencénica con una amina secundaria, tal como pirrolidina, en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-tolueno-sulfónico. El tratamiento de la enamina (XIV) con 25 N-bromoacetamida da la 2-bromoacetona (XIII). La 2-bromoacetona puede sufrir nuevas transformaciones. Así, por ejemplo, el tratamiento con acetato sódico da la 2-acetoxiacetona (XVI) y la reducción con borohidruro sódico da la bromhidrina (VIII, XII). El átomo de bromo de la bromhidrina experimentará reacciones de desplazamiento. Así, por 30



ejemplo, al tratar con azida de sódico, se forma el 2-azido-1-hidroxiderivado (XII \rightarrow XIIIa).

La función 1-ceto puede reducirse pasando a un grupo metileno por el procedimiento de Wolf-Kishner (VI \rightarrow XXVIII, IX \rightarrow XLV) y a un alcohol por tratamiento con un hidruro metálico, tal como borohidruro sódico o borohidruro de litio (p.eje. III \rightarrow VII, IV \rightarrow VIII, IX \rightarrow X, XIII \rightarrow XII, VI \rightarrow XXIX, XVI \rightarrow XVIa). La acilación del 1-hidroxipirrolcindoí resultante da el correspondiente éste (XXIX \rightarrow XXX) que puede hidrolizarse para formar de nuevo el alcohol libre (XXX \rightarrow XXXI, XXVII \rightarrow XXVI). El 1-hidroxigrupo puede oxidarse también para pasar a una función ceto (XXVI \rightarrow XXV). Un reactivo útil para este fin es una solución de óxido crómico en piridina.

La enamina (XIV) que se ha indicado arriba, experimentará hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o platino en un disolvente tal como acetato de etilo para dar el 1-aminopirrolcindoí; con una pirrolidina enamina, se obtiene un 1-pirrolidinoderivado. Cuando se realiza esta hidrogenación con un catalizador de paladio y un derivado que contenga el grupo 7-benciloxi, se obtiene el 7-hidroxi-1-aminoderivado (XIV \rightarrow XV). Cuando se emplea platino como catalizador, se produce una hidrogenación preferencial de la función enamina y se obtiene el 7-benciloxi-1-aminoderivado (XIV \rightarrow XVIII). Los 1-terciario aminopirrolcindoíles pueden convertirse en sales cuaternarias, por ejemplo por el tratamiento de 1-pirrolidinoderivados con yoduro de metilo (XV \rightarrow XIX, XVIII \rightarrow XVII). Cuando se ca-



lienza la sal cuaternaria con azida de sódico, se obtiene el 1-azidoderivado (XXI).

El cetopirrolóindol puede convertirse también en la oxima correspondiente (XXXII, XVIIb), O-sulfonil(XXXVIa) y O-alcohol(XXXVIb) oximas, hidrazona (XXXI), e hidrazona sustituida, correspondientes, tal como semicarbazona (XXXIII) y N-tosilhidrazona (XXXIV) por los procedimientos usuales. Se puede oximar de modo preferencial el grupo 9-formilo de un 9-formil-1-cetopirrolóindol (XXV) para dar una 9-aldoxima (XXIIIb); también es posible la bis-oximación (\longrightarrow XXIIIc).

Los pirrolóindoles con ciertos sustituyentes en la posición 9 pueden prepararse pasando por la sustitución electrofílica, por ejemplo, bromación, nitrosación o formilación de un 9-insustituído-pirroló [1,2-a]-indol (XVIII \longrightarrow XX, XVIII \longrightarrow XXIV, XX \longrightarrow XXVII).

La bromación y la nitrosación se describen arriba. El procedimiento preferido para la formilación abarca el tratamiento del pirrolóindol con oxloruro de fósforo y dimetilformamida o N-metilformanilida. El 9-formilderivado resultante puede experimentar nuevas transformaciones. Así, por ejemplo, el grupo formilo puede reducirse con borhidruro sódico pasando a un 9-hidroximetilderivado (XXII) que puede esterificarse o convertirse en un éster carbónico mixto, tal como por ejemplo, por tratamiento con cloroformiato de fenilo para dar el derivado fenoxicarboniloximetílico (XXIIIa). El tratamiento de este último derivado con amoníaco da el correspondiente carbamato. Los 9-nitroso y 9-bromoderivados pueden experimentar también nuevas transformaciones. Por ejemplo, el tratamiento de un 9-bro

288785

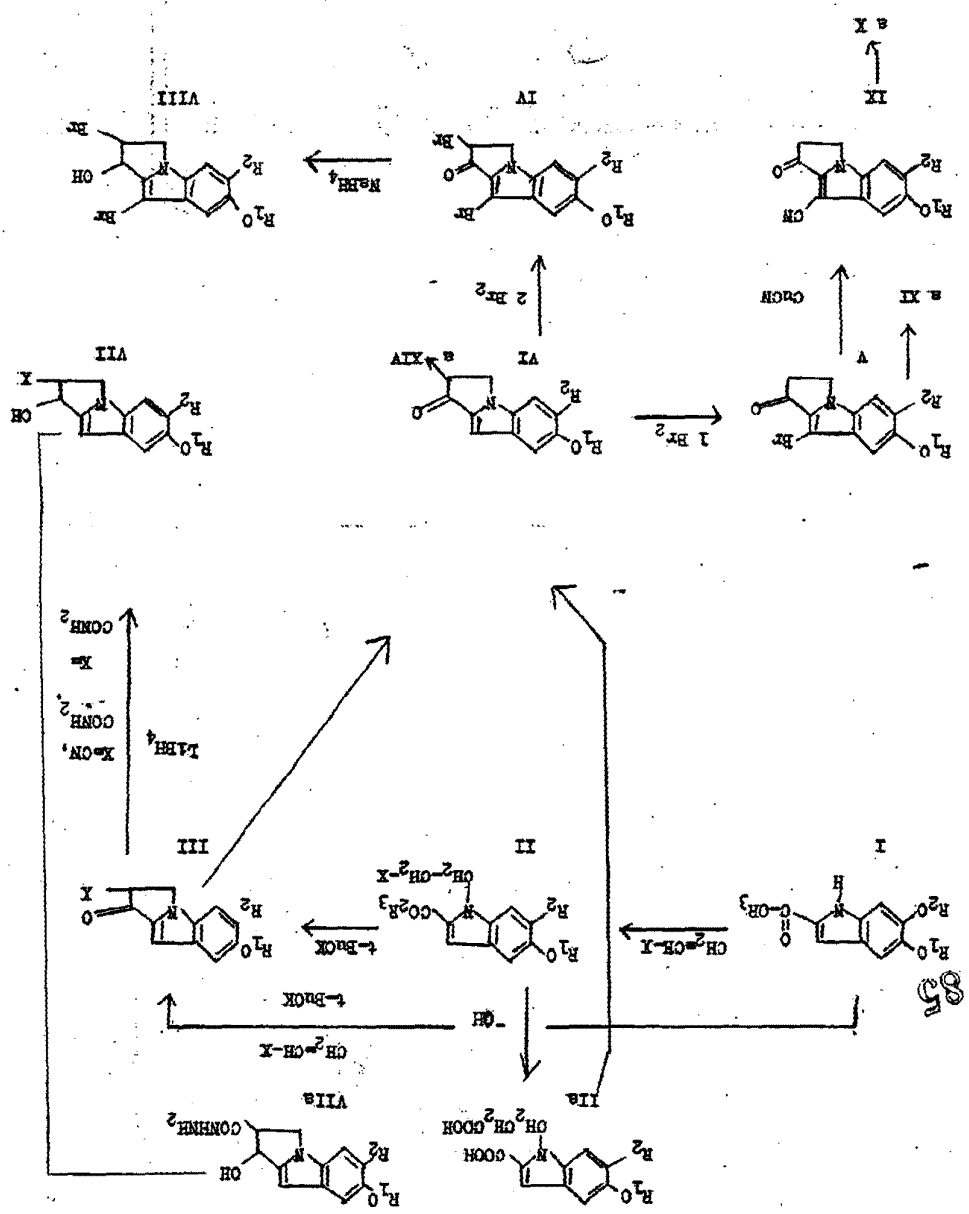


muro con cianuro cuproso, en dimetilformamida a reflujo, da un 9-cianoderivado (V \longrightarrow IX). También pueden obtenerse 9-cianoderivados partiendo de 9-formilderivados por tratamiento con O,N-bis-trifluoroacetilhidroxilamina (XXIV \longrightarrow XLV).

Pueden prepararse 1-ceto-9-formilderivados (XXV) por oxidación preferencial con óxido crómico en piridina del grupo 1-hidroxi en 1-hidroxi-9-formilderivados (XXVI).

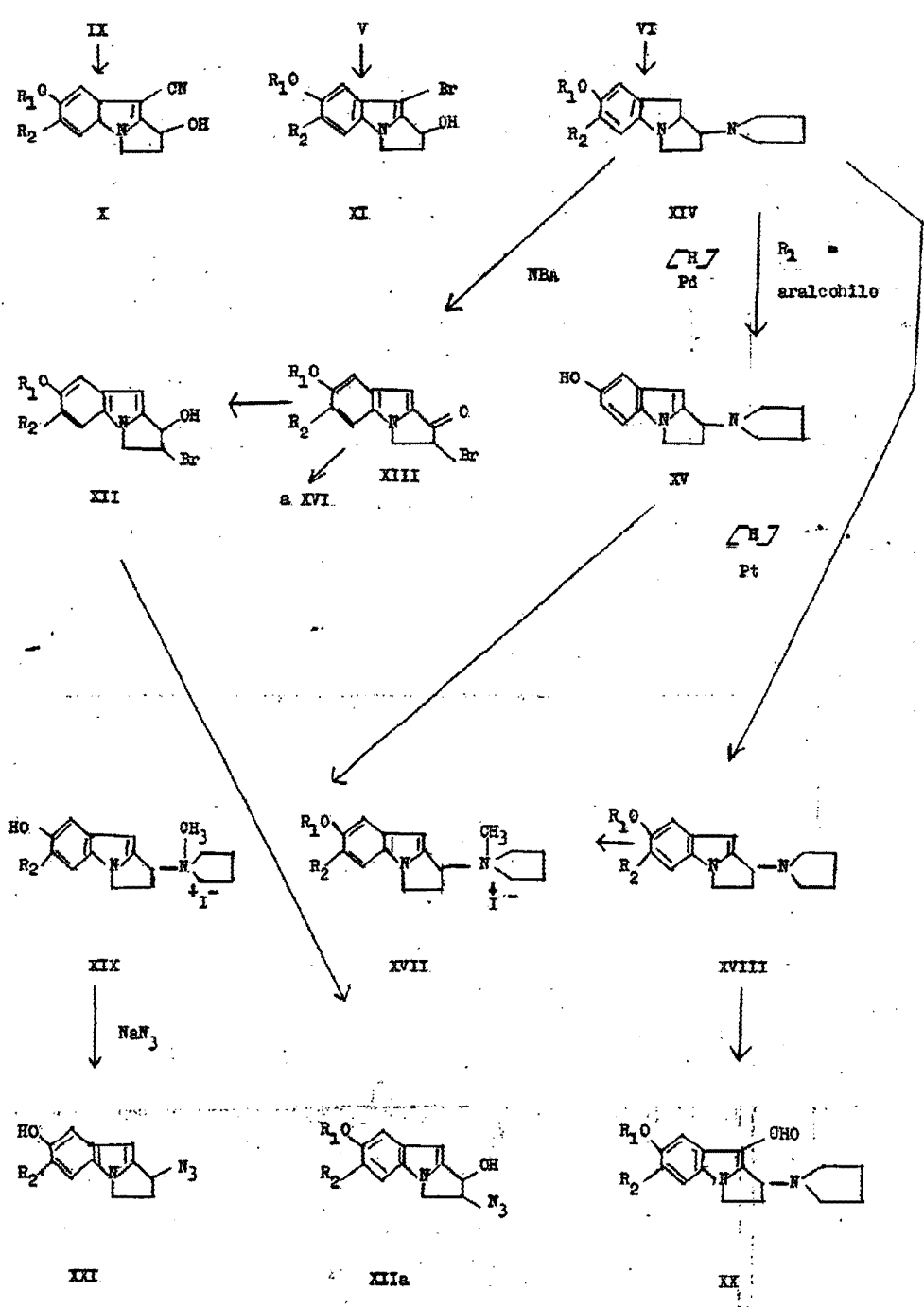
Empleando el indol 2-carbalcooxiderivado convenientemente 5- y 6-sustituído resulta el pirroloindol 6- y 7-sustituído correspondiente. Los 7-hidroxisderivados se obtienen por hidrogenólisis del grupo 7-benciloxi (XIV \longrightarrow XV) o por tratamiento de un 7-metoxiderivado con cloruro de aluminio en un disolvente inerte a reflujo, tal como xileno (XXVIII \longrightarrow XXXV, VI \longrightarrow XXXVII). Las 7,8 orto-quinonas (XXXVI, XXXVIII) se preparan tratando 7-hidroxisderivados apropiados (XXXV, XXXVII) con nitroso disulfonato potásico (Sal de Fremy). El tratamiento de una 7,8-orto-quinona (XLI) con anhídrido acético en presencia de trifluoruro de boro, eterato, da el 5,7,8-triacetoxiderivado (XLIV), cuya hidrólisis suave da el 5,7,8-triol (XLIII) que, por oxidación con aire, da la 7-hidroxi-5,8-para-quinona (XLII). Las 7-hidroxi-5,8-para-quinonas (XXXIX) se obtienen también, partiendo de las 7,8-orto-quinonas arriba mencionadas, por tratamiento con ácido o base diluidos, por ejemplo, ácido clorhídrico 0,1N, durante diez días a temperatura ambiente.

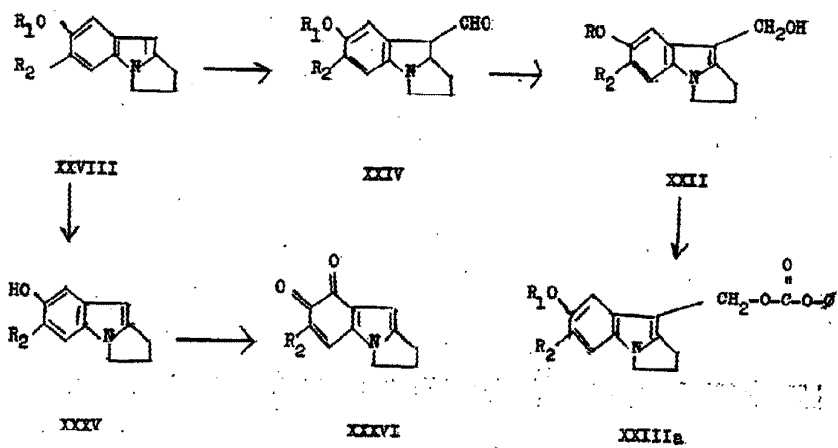
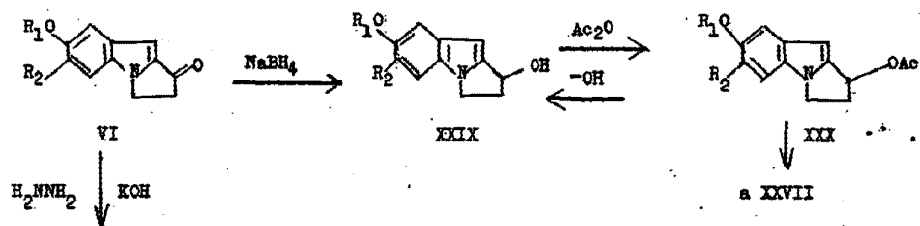
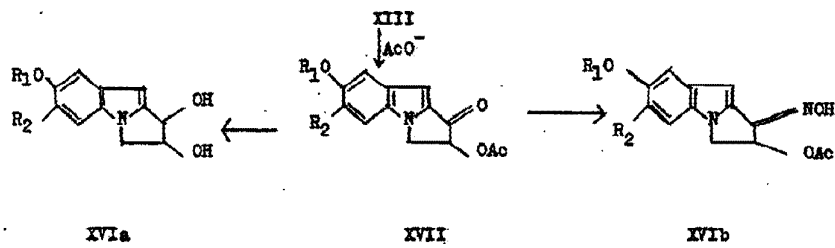
La siguiente serie de ecuaciones ilustran las transformaciones arriba mencionadas. En las fórmulas, R_1 = alcohilo y aralcohilo, R_2 = hidrógeno, alcohilo, R_3 = alcohilo y R_4 = alcohilo.



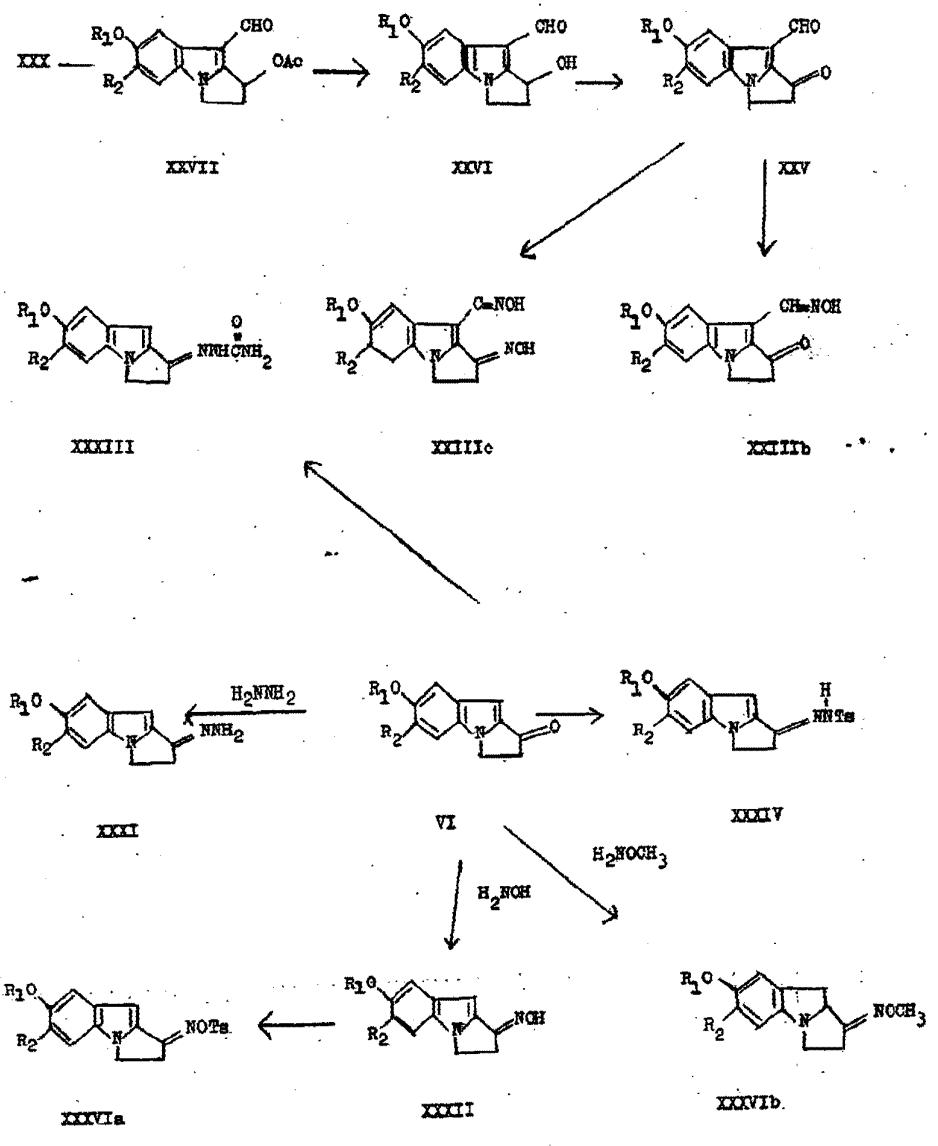
009785

293785

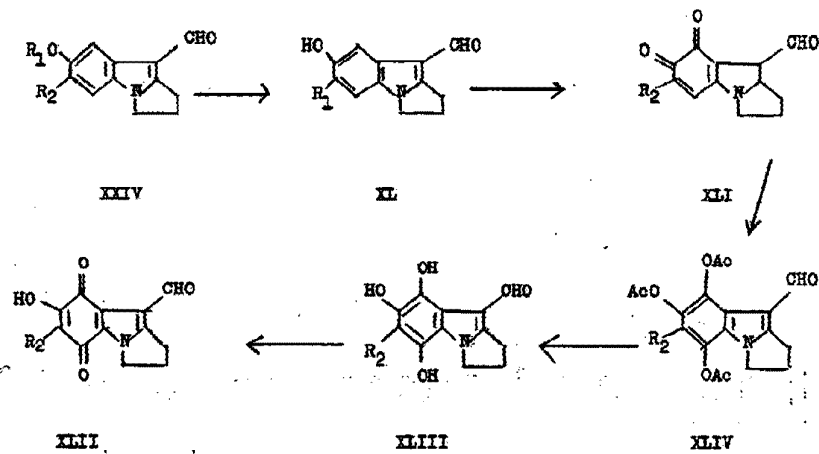
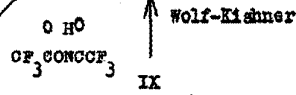
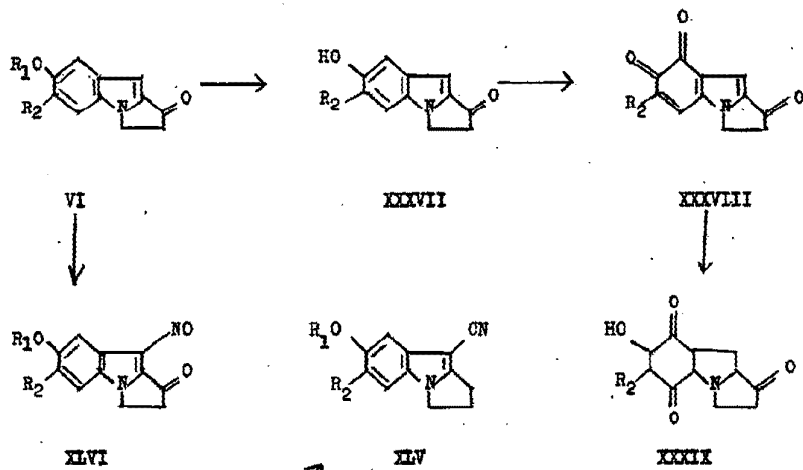




203785



288785





Este invento se ilustra además con los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos describen la preparación de los compuestos siguientes:

Ejemplo 1: Dimetil-4-nitroanisol

5

2: 4-Benciloxi-2,5-dimetilnitrobenceno

3: Acido 5-metoxi-4-metil-2-nitrofenilpirúvico

4: Acido 5-metoxi-4-metil-2-nitrofenilpirúvico, empleando etóxido potásico.

10

5: 5-Benciloxi-4-metil-2-nitrofenilpiruvato de etilo

6: Acido 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxílico

15

7: 5-Metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo

8: 5-Benciloxi-6-metil-2-indolcarboxilato de etilo

9: 1-(beta-Cianoetil)-5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo

20

10: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol-2-carbonitrilo

11: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol-2-carbonitrilo

25

12: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol-2-carboxilato de metilo

13: Condensación de 5-Benciloxi-2-indolcarboxilato de etilo con acrilato de etilo

30

14: Esteres metílico y etílico de ácido 7-benciloxi-2,3-dihidro-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol-2-carboxílico.

288785



- Ejemplo 15: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 16: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 5 17: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 18: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 19: 7-Benciloxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 10 20: 9-Bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H pirrolo [1,2-a] indol
- 21: 7-Benciloxi-9-bromo-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 15 22: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol-9-carbonitrilo
- 23: 2,9-Dibromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 24: 7-Benciloxi-2-bromo-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 20 25: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 26: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 25 27: 2,3-Dihidro-1-hidroxi-7-metoxi-6-metil-1H-pirrolo / 1,2-a / indol
- 28: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrolo [1,2-a] indol
- 29: 2,3-Dihidro-1-hidroxi-7-metoxi-6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol-2-carbonitrilo
- 30

288785



- Ejemplo 30: 9-Bromo-2,3-dihidro-1-hidroxi-7-metoxi-6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 31: 7-Benciloxi-9-bromo-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 5 32: 9-Ciano-2,3-dihidro-1-hidroxi-7-metoxi-6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 33: 9-Dibromo-2,3-dihidro-1-hidroxi-7-metoxi-6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 10 34: 7-Benciloxi-2-bromo-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 35: 1-Acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 36: 7-Benciloxi-1-(N-pirrolidino)-3H-pirrole [1,2-a] indol
- 15 37: 2,3-Dihidro-7-hidroxi-1-(N-pirrolidino)-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 38: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-(N-pirrolidino)-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 20 39: Yoduro de 1-(2,3-dihidro-7-hidroxi-1H-pirrole [1,2-a] indol-1-il)-1-metilpirrolidinio
- 40: Yoduro de 1-(7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrole [1,2-a] indol -1-il)-metilpirrolidinio
- 41: 1-Azido-2,3-dihidro-7-hidroxi-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 25 42: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol oxima
- 43: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol hidrazona
- 44: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol semicarbazona
- 30

288785



- Ejemplo 45: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol
10 [1,2-a] indol p-toluenosulfonilhidrazona
- 46: 1-Acetoxi-7-benciloxi-9-formil-2,3-
dihidro-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 5 47: 7-Benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-hi
droxi-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 48: 7-Benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-
oxo-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 49: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-(N-pirrolidi-
10 dino)-1H-pirrole [1,2-a] indol -9-carboxaldehido
- 50: 2,3-Dihidro-9-formil-7-metoxi-6-metil
-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 51: 7-Bencilo-9-formil-2,3-dihidro-1H-pi-
rrole [1,2-a] indol
- 15 52: 2,3-Dihidro-9-hidroximetil-7-hidroxi-
6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 53: 2,3-Dihidro-9-hidroximetil-7-metoxi-
6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 54: 2,3-Dihidro-9-fenoxicarboniloxi-7-me-
20 toxi-6-metil-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 55: 2,3-Dihidro-9-formil-7-hidroxi-6-me-
til-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 56: 2,3-Dihidro-7-hidroxi-6-metil-1-oxo-
1H-pirrole [1,2-a] indol
- 25 57: 9-Formil-2,3-dihidro-7,8-dioxo-6-me-
til-1H-pirrole [1,2-a] indol
- 58: 2,3-Dihidro-6-metil-1,7,8-trioxo-1H-
pirrole [1,2-a] indol
- 59: 2,3-Dihidro-7-hidroxi-6-metil-1,5,8-
30 trioxo-1H-pirrole [1,2-a] indol

288785



Ejemplo 60: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-2-carboxamida

61: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

5 62: Hidrazida del ácido 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxílico

63: 9-Bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

10 64: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

65: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

66: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-9-nitroso-1-oxo-1H-pirrol-2-carboxamida

15 67: 2-Acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-2-carboxamida

68: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1,2-dihidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

20 69: 2,3-Dihidro-9-formil-6-metil-5,7,8-triacetoxi-1H-pirrol-2-carboxamida

70: 2,3-Dihidro-9-formil-6-metil-5,7,8-trihidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida y 2,3-Dihidro-9-formil-7-hidroxi-6-metil-5,8-dioxo-1H-pirrol-2-carboxamida

25 71: 7-Benciloxi-2-ciano-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-2-carboxamida

72: 7-Benciloxi-2-ciano-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

73: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-9-isonitrosometil-1-oxo-1H-pirrol-2-carboxamida

30 74: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-9-isonitroso-



metil-1-oximino-1H-pirrolo [1,2-a] indol

Ejemplo 75: 2-Acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol-1-oxima

5 76: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol-1-oxima

77: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol-1-metil-oxima

78: 2-Carboxi-1-(beta-carboxietil)-5-metoxi-6-metilindol

10 79: 2-Carbometoxi-5-metoxi-6-metil-1-indol propionato de metile

80: 2-Carboxi-1-(beta-carboxietil)-5-metoxi-6-metilindol

15 81: 2,3-Dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol

82: 5-Benciloxi-1-(beta-carboxietil)-6-metil-2-indolcarboxilato de etilo

83: 7-Benciloxi-2,3-dihidro-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol-2-carboxilato de etilo

20 84: 2-Azido-7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol

85: 1,2-Diacetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol

EJEMPLO 1

25

Una suspensión bien agitada de 16,7 gr. (0,1 moles) de 2,5-dimetil-4-nitrofenol (R.L. Datta y P.S. Varma, J. Am. Chem. Soc. 41, 2042 (1919)) en 50 ml. de agua a 40-45°, se trata alternativamente y en porciones con una solución de 7,0 gr. de hidróxido sódico en 18 ml. de agua y 12 ml.

30

288785



de sulfato de metilo. Después de dos horas se filtra la mezcla y el sólido se recristaliza de metanol diluido dando 14,5 gr. (80 %) de agujas, p.f. 90-92°.

EJEMPLO 2

5

Se añade 2,5-dimetil-4-nitrofenol (16,7 gr., 0,1 moles) sobre una suspensión de metóxido sódico (6,0 gr.) en t-butanol anhidro (75 ml.) agitando. Se añade cloruro de bencilo (12,7 gr.) sobre la mezcla seguido de t-butano (50 ml.). Después de dos horas de calentar a reflujo la mezcla contiene un sólido naranja y el pH es 9. Se añade una porción adicional de cloruro de bencilo (12,7 gr.) y luego metanol (90 ml.) que disuelve una gran parte del sólido. Después de calentar 4 horas más a reflujo, el pH es 6 y se añade metóxido sódico (3,0 gr.) calentando la mezcla a reflujo y agitando durante la noche. Entonces el pH es 4-6, añadiéndose nuevamente metóxido sódico (3,0 gr.). Después de 3 horas más de reflujo, se enfría la mezcla dando agujas amarillas largas que se lavan con hidróxido sódico al 10 % hasta que el filtrado es claro. Se aparta el filtrado alcohólico. Se lava una solución etérea del sólido con hidróxido sódico al 10 % (100 ml.), se seca, y se evapora en vacío, manteniendo la temperatura del baño a 30-40°, dando 14,3 gr. de sólido residual.

25

El filtrado alcohólico (mencionado arriba) se concentra en vacío dando una mezcla de aceite y sólido que se disuelve en éter. La solución etérea se extrae con 14 porciones de 100 ml. de hidróxido sódico al 10 % hasta que la capa acuosa es incolora. Se seca la capa etérea y se concentra en vacío dando un aceite pardo oscuro que

30



contiene un sólido. Después de refrigeración, se filtra el sólido y se lava con hexano dando 5,5 gr. de sólido naranja claro. No se obtiene ningún sólido más al tratar el filtrado con hexano. El sólido se recristaliza de hexano hirviendo (350 ml., carbón) dando sólido amarillo claro (18,3 gr.) (92,19 %), p.f. 86-87s.

EJEMPLO 3

Se prepara t-butóxido potásico dejando reaccionar 9,80 gr. (0,25 átomos-gramo) de potasio con 200 ml. de alcohol butílico terciario. El exceso de alcohol se elimina por destilación. Se añade benceno (100 ml.) y se elimina de la misma manera dos veces. La base se convierte en una papilla en 200 ml. de benceno y se añaden 42,80 gr. de oxalato de etilo agitando mecánicamente. Se destila una solución de 45,25 gr. (0,25 moles) de 2,5-dimetil-4-nitroanisól (Ejemplo 1) en 600 ml. de benceno hasta que el punto de ebullición es 80s; se enfría la solución residual a temperatura ambiente y se añade sobre la solución de reacción agitada. Al cabo de unos minutos se separa un sólido de color rojo intenso; la mezcla se agita mecánicamente a temperatura de reflujo durante 24 horas y luego a temperatura ambiente durante 63 horas. Se filtra la mezcla y el residuo se lava con éter y se seca al aire. El polvo se disuelve en 1 litro, aproximadamente, de agua, se trata con unos 40 gr. de bicarbonato sódico y se calienta sobre el baño de vapor durante 30 minutos. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico da 45,6 gr. (72 %) de cristales, p.f. 106-108s.

288785



EJEMPLO 4

Se añade etanol (6,25 ml.) sobre una papilla agitada mecánicamente de 2,15 gr. (0,055 átomos-gramo) de potasio en benceno. Después de que ha reaccionado todo el potasio, se eliminan los disolventes por destilación, se
5 añade benceno (50 ml.) y se elimina de la misma manera. El residuo enfriado se convierte en una papilla en 100 ml. de éter y se trata con 7,3 gr. (0,05 moles, 6,75 ml.) de oxalato de etilo. Sobre la solución resultante se añade
10 una solución de 9,05 gr. (0,05 moles) de 2,5-dimetil-4-nitroanisol (Ejemplo 1) en 150 ml. de éter. Se separa inmediatamente un sólido rojo y la mezcla se agita mecánicamente a temperatura ambiente durante 18 horas y luego a temperatura de reflujo durante 4 horas. Se filtra la mezcla,
15 y el sólido se lava con éter. Se disuelve el residuo en agua y la solución se calienta sobre el baño de vapor durante 30 minutos. Se enfría la solución y se extrae con éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se filtra dando 6,123 gr. (49 %) de cristales, p.f.
20 167-170a.

Del extracto etéreo se extraen 3,11 gr. (34 %) de material de partida.

EJEMPLO 5

Se añade lentamente oxalato de etilo recién destilado (32,64 gr. 0,223 moles) sobre una suspensión fina de t-butoxido potásico recién preparado (25,26 gr., 0,233 moles) en benceno seco (150 ml.) dando una solución amarilla que se aclara completamente al calentar. Se añade rápidamente una solución bencénica (150 ml.) de 4-bencil-

30

288785



oxi-2,5-dimetil-nitrobenceno (Ejemplo 2) (28,71 gr.,
0,1116 moles) sobre la mezcla formándose inmediatamente
un precipitado rojo intenso. La mezcla se agita a reflujo
durante 2 y 1/2 horas y luego se enfría, se filtra, y se
5 prensa en seco. Se guarda el filtrado bencénico. El sólido
se lava varias veces con éter anhidro, hasta que el
filtrado es incoloro, dando un polvo de color escarlata
brillante. La sal potásica se disuelve en ácido acético
glacial (150 ml.) obteniéndose un sólido amarillo pálido
10 al enfriar de la solución, que se lava con agua hasta que
el pH del filtrado es 6-7. Después de secar en vacío a
50-60° durante 1 hora, se obtienen 0,89 gr. (75 %) del
éster amarillo pálido p.f. 88-90°. La recristalización de
40 % benceno-60 % hexano (carbón) da un sólido casi inco-
15 lora, p.f. 90-92°.

EJEMPLO 6

Una solución de 42,0 gr. (0,166 moles) de ácido
5-metoxi-4-metil-2-nitrofenilpirúvico (Ejemplo 3) en 230
20 ml. de hidróxido amónico al 17 % y 115 ml. de agua se tra-
ta con una solución caliente que contiene 300 gr. de sul-
fato ferroso heptahidrato en 340 ml. de agua. La mezcla
se agita mecánicamente a temperatura del baño de vapor du-
rante 1 hora y luego se deja enfriar a temperatura ambien-
25 ta y se filtra.

El residuo se lava con hidróxido amónico diluido
hasta que una porción de ensayo se pone sólo lechosa por
acidificación. El filtrado y los lavados reunidos se aci-
difican con ácido clorhídrico y el sólido que se separa
30 se recoge por filtración. El sólido húmedo se recristaliza



de ácido acético diluido dando 19,0 gr., (rendimiento 56 %) de sólido pardo claro, p.f. 240-242° (desprendimiento de gas).

EJEMPLO 7

5

Una solución de 38,7 gr. (0,188 moles) de ácido 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxílico (Ejemplo 6) y 1000 ml. de cloruro de hidrógeno metanólico se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en 1 litro, aproximadamente, de éter. Esta solución se trata con carbón activado, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. La recristalización del residuo de metanol diluido da en dos cosechas 38,6 gr. de agujas blancas, p.f. 149-150°.

10

15

EJEMPLO 8

Se disuelve 5-benciloxi-4-metil-2-nitrofenilpiruvato de etilo amarillo pálido (Ejemplo 5) (5,0 gr., 0,024 moles), p.f. 88-90° en ácido acético glacial hirviente (60 ml.) dando una solución de color amarillo-pardo clara. Se añade polvo de cine (20 gr.) lentamente a lo largo de un período de 5 minutos y la mezcla se vuelve de color pardo oscuro. Después de hervir 5 minutos, el color se aclara pasando a un color rojo-pardo y se hierve la mezcla 10 minutos más y luego se filtra en caliente. Se obtiene un sólido cristalino de color ámbar amarillo pálido (1,98 gr., 46 %), p.f. 110-138°, diluyendo cuidadosamente el filtrado con un volumen igual de agua. Se obtiene una cantidad adicional de producto por nueva dilución

20

25

30



del licor madre.

El sólido bruto se disuelve en éter anhidro y se separa de cualquier posible material insoluble por filtración. La solución etérea se cromatografía sobre alúmina de calidad reactivo Merck en una columna de 30 mm. El eluyente etéreo se evapora para dar un sólido blanco-amarillo que, por recristalización, de acetona Skellysolve B da agujas pálidas, p.f. 143-144s.

EJEMPLO 9

Una solución de 0,860 gr. (3,92 mmoles) de 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo (Ejemplo 7) y 0,212 gr. (4,0 mmoles) de acrilonitrilo en 15 ml. de diclorano conteniendo 0,5 ml. de hidróxido de benciltrimetilamonio acuoso al 35 % se calienta a 50s, con agitación magnética, durante 30 minutos. La solución se deja luego en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con agua que contiene ácido acético y se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. La cristalización de la goma residual de metanol da 0,500 gr. (48 %) de cristales blancos, p.f.

99-101s. Dos recristalizaciones de metanol diluido dan banitas blancas, p.f. 119-121s; $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 301 m μ ($\epsilon = 22,100$); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ 4,45; 5,86; 6,57; 7,95; 8,20, 8,30 μ

EJEMPLO 10

Se prepara t-butóxido potásico de la manera usual a partir de 0,223 gr. (5,7 átomos-mgr.) de potasio y 25 ml. de alcohol butílico terciario. Una suspensión agitada mecánicamente de la base en 25 ml. de benceno se trata

288785



con una solución de 1,550 gr. (5,7 mmoles) de 1-(beta-cianoetil)-5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo (Ejemplo 9) en 50 ml. de benceno. La mezcla resultante se agita a temperatura de reflujo durante 24 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trata con hielo machacado y se acidifica con solución diluida de ácido clorhídrico. Después de distribución de la mezcla de reacción entre cloruro de metileno y agua adicional, se seca la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza de metanol dando 0,917 gr. (67 %) de cristales, p.f. 215-219°. Varias recristalizaciones de metanol dan agujas, p.f. 219-221°; $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CH}_3 \text{ OH}}$ 336 m μ ($\epsilon = 21.800$); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ 4,44; 5,75; 6,50; 8,26 μ .

EJEMPLO 11

Sobre una suspensión de t-butoxido potásico, preparado a partir de 0,880 gr. (22,5 átomos-mgr.) de potasio y 50 ml. de t-butilalcohol, en 50 ml. de benceno, se añade, agitando mecánicamente, una solución de 4,923 gr. (225 mmoles) de 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo (Ejemplo 7) en 150 ml. de benceno y luego 1,190 gr. (22,5 mmoles, 1,47 ml.) de acrilonitrilo. La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 6 horas, se acidifica con solución de ácido clorhídrico al 5% y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad. El residuo se recristaliza dos veces de metanol dando 1,35 gr. (25 %) de cristales, p.f. 215-218°.



EJEMPLO 12

Una suspensión agitada mecánicamente de t-butóxido de potasio, (preparada a partir de 0,391 gr., 10 átomos-mg de potasio y 25 ml. de alcohol butílico terciario) en 25 ml. de benceno, se trata con una solución de 2,190 gr; (10 mmoles) de 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo (Ejemplo 7) en 50 ml. de benceno seguido de 0,860 gr. (10 mmoles, 0,89 ml.) de acrilato de metilo. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas y luego se agita a temperatura ambiente durante 63 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica con solución de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se tritura con metanol y se filtra dando 1,725 gr. (63%) de cristales casi blancos, p.f. 175-179°. Dos recristalizaciones de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70°) dan agujas, p. f. 180-182°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 336 m μ ($\epsilon = 21.800$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,78; 6,52; 8,04; 8,25; 8,56 μ .

EJEMPLO 13

Una mezcla mecánicamente agitada de 100 gr. (0,342 moles) de 5-benciloxi-2-indolcarboxilato de etilo, 38,3 gr. (0,342 moles) de t-butóxido potásico y 29,5 gr. (0,342 moles, 30,6 ml.) de acrilato de metilo en 2300 ml. de benceno se calienta a temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla enfriada se acidifica con solución diluida de ácido clorhídrico, con lo cual se disuelve todo el sólido. La capa acuosa se extrae con cloruro de meti-



lenc, y las capas orgánicas reunidas secadas se concen-
 tran. Cuando se separa una cantidad suficiente de sólido
 para producir botes, se separa por filtración y se conti-
 núa la concentración del filtrado. De este modo se obtie-
 5 nen las seis fracciones siguientes: (a) 39,7 gr. de 7-ben-
ciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-1,2-a indol-2-car-
boxilato de etilo, p.f. 160-164s; (b) 15,4 gr. de 7-ben-
ciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-1,2-a indol-2-car-
 10 boxilato de metilo, p.f. 142-145s; (c) 2,0 gr. de éster
 metílico, p.f. 142-145s; (d) 7,5 gr. del éster indol de
 partida, p.f. 160-162s; (e) 3,4 gr. de éster metílico, p.
 f. 142-145s; y (f) 5,5 gr. del éster indol de partida. Es
 to representa un rendimiento de 33 % de éster etílico, un
 rendimiento de 18 % de éster metílico y una recuperación
 15 de 13 % del éster indol de partida.

El éster etílico se recrystaliza tres veces de
 etanol dando placas blancas, p.f. 151-153s; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 325
 m μ ($\epsilon = 23.000$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}}$ 330 m μ ($\epsilon = 24.100$);
 20 $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$ 356 m μ ($\epsilon = 26.500$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,71; 5,84;
 6,15; 6,50; 8,35 μ .

Una muestra de éster metílico se recrystaliza dos
 veces de metanol dando placas brillantes, p.f. 140-142s;
 25 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 325 m μ ($\epsilon = 22.800$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$ 356 m μ
 ($\epsilon = 26.400$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,69; 5,84; 6,14; 6,48; 8,30-
 8,35 μ .

EJEMPLO 14

Se prepara una mezcla del éster metílico y el etí-
 lico haciendo reaccionar t-butóxido potásico recién prep-
 30 rado, 5-benciloxi-6-metil-2-indolcarboxilato de etilo y



28

acrilato de metilo en benceno seco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 para el 7-metoxicompuesto análogo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 1/2 - 4 días, y luego se acidifica y se extrae con cloruro de metileno. Después de secar, se concentra en vacío la capa orgánica dando un sólido que, por trituración con metanol, da agujas blancas, p.f. 149-153° (metanol), $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 335 m μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,72; 5,86; 8,35 μ ; reacción positiva de enol con cloruro férrico.

10

EJEMPLO 15

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 3,00 gr. (11 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 12), 120 ml. de metanol y 30 ml. de solución de ácido clorhídrico al 37%. El sólido se disuelve durante este período, y la solución verde resultante se vierte sobre una gran cantidad de agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con solución de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad. El residuo se cubre en una papilla con 50 ml. de éter y se filtra, resultando 1,462 gr. de un sólido de color canela, p.f. 204-208°. Este material se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70°) dando 1,000 gr. (42%) de cristales amarillos, p.f. 211-213°. Dos recristalizaciones adicionales de acetona dan cristales amarillos, p.f. 213-215°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 331 m μ ($\epsilon = 21.200$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,82; 6,49; 8,21; 8,40 μ .

15

20

25

EJEMPLO 16

Se calienta a temperatura de reflujo durante unas

30



18 horas una solución de 37,7 gr. (0,138 moles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 12) en 800 ml. de ácido acético al 95 %. La solución se enfría y se filtra dando 23,2 gr. de cristales, p.f. 216-218°. El filtrado se diluye con una gran cantidad de agua, y el sólido precipitado se recristaliza de cloruro de metileno-éter de petróleo (p.eb. 30-60°) dando 2,4 gr. (86 % de rendimiento total) de cristales p.f. 210-215°.

10

EJEMPLO 17

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 0,500 gr. (1,5 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 13), 40 ml. de metanol y 10 ml. de ácido clorhídrico de 37 %. El producto se aísla con cloruro de metileno y se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70°) dando 155 mg. (38 %) de cristales, p.f. 181,0-183,5°. Tres recristalizaciones del mismo por disolvente dan placas amarillas, p.f. 183-184°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 320 m μ ($\epsilon = 20.500$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,84; 5,90 (escisión de carbonylo); 6,15; 6,48 μ .

20

EJEMPLO 18

Se calienta a temperatura de reflujo durante 16 horas una solución de 45,2 gr. (0,13 moles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 13) y 20,8 gr. (0,062 moles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol-2-carboxilato de metilo en 1.600 ml. de ácido acético de

30

288785



95 %; el aislamiento del producto según se describe para la metoximetilcetona (Ejemplo 16) da 45,0 gr. (rendimiento 85 %) de placas brillantes, p.f. 186-188°.

EJEMPLO 19

5

La mezcla anteriormente descrita de carboxilatos de etilo y metilo (Ejemplo 14) se calienta a reflujo durante 18 horas en ácido acético glacial de 95 %. De la solución pardo-oscura, se recoge un sólido de color canela al enfriar y diluir con agua, con rendimiento de 70 %, p.f. 197-199,5 ° (desc.); $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 331 \text{ m}\mu; \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,87; 8,36 \mu.$

10

EJEMPLO 20

Una mezcla de 0,855 gr. (3,97 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrol-2-indol (Ejemplos 15,16) y 100 ml. de ácido acético se calienta sobre el baño de vapor hasta que se disuelve. La solución se enfría a temperatura ambiente y se trata con dos gotas de solución de ácido bromhídrico al 48 %. Sobre esta solución se añaden, con agitación magnética, 5,4 ml. de bromo 0,735 M en solución de ácido acético; la solución resultante da inmediatamente reacción negativa de yodo con almidón. Se enfría la solución y se diluye lentamente con

25 agua hasta que se separan agujas. La filtración da 0,753 gr. (64 %) de agujas de color canela de pureza suficiente para nuevas operaciones. Varias recristalizaciones de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70 °) dan agujas de color marfil, p.f. 290°, pero que se oscurece a partir de 125°;

15

20

25

30

$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 331 \text{ m}\mu; \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,90; 6,50 \mu.$

288785



EJEMPLO 21

Una solución, agitada magnéticamente, de 1,003 gr. (3,61 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 17) en 200 ml. de ácido acético se trata con 5,1 ml. de bromo 0,71 M en ácido acético. Al cabo de un minuto, la solución da reacción negativa de yodo con almidón; entonces se diluye lentamente con 250 ml. de agua y se enfría. El sólido se recoge por filtración y se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70 °) dando, 733 gr. (rendimiento 57 %) de agujas, p.f. 122-124°, desc., después de oscurecimiento a partir de 100°C;

$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 320 \text{ m}\mu, \quad \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,85; 6,16; 6,46 \mu.$

EJEMPLO 22

Una mezcla, agitada magnéticamente, de 294 mg. (1,0 mmoles) de 9-bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 20) y 215 mg. (1,2 mmoles) de cianuro cuproso en 15 ml. de dimetilformamida se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla caliente se vierte sobre una solución de 4,0 gr. de cloruro férrico en 7 ml. de agua y 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se calienta sobre el baño de vapor durante 20 minutos y se vierte sobre agua. La mezcla se extrae 3 veces con benceno, y las capas orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico de 18 % y luego con hidróxido sódico de 10 %. La solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70 °) dando 30 mg. de agujas amarillas, p.f. 226-228°.

288785



desc.; \swarrow CH_3OH 335 m μ ; \swarrow KBr 4,50; 5,85;
 max 6,12; 6,50 μ . max

EJEMPLO 23

5 Una solución de 0,500 gr. (2,33 mmoles) de 2,3-di
 hidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrola [1,2-a] indol
 (Ejemplos 15, 16) en 50 ml. de ácido acético conteniendo
 2 gotas de ácido bromhídrico al 48 % se trata (agitación
 magnética) con 6,45 ml. de bromo 0,726 M en solución de
 10 ácido acético. Al cabo de 5 minutos, la solución de reac-
 ción da una reacción negativa al yodo con almidón. La di-
 lución con agua da 0,601 gr. (69 %) de sólido de color na-
 ranja p.f. 270 e . Una recristalización de acetona-éter
 de petróleo p.eb. 60-70e) da un producto que tiene

15 \swarrow CH_3OH 344 m μ ; \swarrow KBr 5,85; 6,50 μ .
 max max

EJEMPLO 24

Sobre una suspensión, agitada magnéticamente, de
 0,330 gr. (1,0 mmoles) de 7-benciloxi-1-(N-pirrolidino)
 20 -3H-pirrola [1,2-a] indol (Ejemplo 36) en 15 ml. de dig-
 xano exento de peróxido se añaden 0,156 gr. (1,0 mmoles)
 de N-bromacetamida. La mezcla se oscurece y la totalidad
 del sólido se disuelve inmediatamente. Al cabo de unos po-
 cos minutos, la solución da una reacción negativa al yodo
 25 con almidón, y entonces se añade agua que contiene unas
 pocas gotas de ácido bromhídrico de 48 % hasta que comien-
 za a precipitar un sólido. La mezcla se extrae con cloru-
 ro de metileno y la solución orgánica secada se evapora a
 sequedad. La recristalización del residuo de acetona-éter
 30 de petróleo (p.eb. 60-70 e) y luego de una gran cantidad

288785



de metanol da 0,120 gr. (rendimiento 34 %) de cristales,
 p.f. 187-188°, desc.: $\left. \begin{array}{l} \text{CH OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 335 \text{ m}\mu; \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,80;$
 6,08; 6,44 μ .

EJEMPLO 25

5

Una mezcla de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplos 15, 16) (1,67 gr.; 7,75 mmoles) e hidrato de hidrazina de 99-100 % (0,8 ml.) en dietilenoglicol (30 ml.) conteniendo hidróxido potásico al 85 % (1,120 gr.) se calienta a reflujo, agitando, durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja en frío durante 1 hora y se filtra dando 690 mg. de un sólido gris, p.f. 115-124°. El filtrado se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. La cristalización del residuo de metanol da 77 mg. de cristales de color amarillo claro, p.f. 116-121°, resultando un rendimiento total de 767 mg. (49 %). La recristalización de éter de petróleo (30-60 °) da cristales de color amarillo claro, p.f. 116-118°;

10

15

20

$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 279; 295 \text{ (s)}; 308 \text{ (s)} \text{ m}\mu \text{ (} \epsilon = 7930; 6930; 4620);$ no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

EJEMPLO 26

25

Una mezcla de 831 mg. (3,0 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplos 17, 18), 0,4 ml. de hidrato de hidrazina, 560 mg. de hidróxido potásico y 10 ml. de dietilenoglicol se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla enfriada se vierte sobre agua y se extrae con cloruro de metile

30

288785



no. El extracto secado se evapora y el residuo se disuelve en benceno y se hace pasar a través de una columna de Florisil (silicato magnésico). El sólido contenido en los primeros 50 ml. de eluato bencénico se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70 °) dando 0,207 gr. (27 %) de cristales blancos, p.f. 147-150 °. Tres recristalizaciones de metanol dan cristales blancos, p.f. 150-152 °; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH OH}}$ 278; 296 (s), 306 (s) m/ μ ($\epsilon = 8150$; 6850; 3160); no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

EJEMPLO 27

Se reduce 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrol-2-ilo [1,2-a] indol (Ejemplos 15, 16) (253 mg., 1,18 mmoles) con 90 mg. (2,37 mmoles) de borohidruro sódico de la manera usual. El aislamiento del producto con cloruro de metileno y varias recristalizaciones de éter-éter de petróleo (p.eb. 60-70°) da cristales blancos, p.f. 142-144°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 280; 297 (s), 308 (s) m/ μ ; no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

EJEMPLO 28

Se calienta a temperatura de reflujo una mezcla de 2,77 gr. (10 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-2-ilo [1,2-a] indol (Ejemplos 17, 18) y 250 ml. de etanol. La suspensión caliente se trata con 0,756 gr. (20 mmoles) de borohidruro sódico; la totalidad del sólido se disuelve inmediatamente. La solución se calienta a temperatura de reflujo durante 2 minutos y luego se deja a temperatura ambiente durante una hora. Se elimina el di-

288785



solvente, y el residuo se distribuye entre solución de hidróxido sódico al 1 % y cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se recrystaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70º) con ayuda de carbón activado dando 1,84 gr. (rendimiento 66 %) de cristales, p.f. 121-124º. Varias recrystalizaciones de éter-éter de petróleo (p.eb. 60-70º) y luego de benceno-éter de petróleo (p.eb. 60-70 º) dan agujas, p.f. 122,0-123,5 º; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 278, 298 \text{ (s) m/\mu}$
 10 ($\Sigma = 10700; 6150; 4110$); $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2,98; 6,13; 6,33;$
 6,43; 8,50 μ .

EJEMPLO 29

Sobre una solución, agitada magnéticamente, de 110 mg. (0,46 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol-2-carbonitrilo (Ejemplo 10) en 5 ml. de tetrahidrofurano purificado, se añaden 22 mg. (0,92 mmoles) de borchidruro de litio. La solución deposita un sólido al cabo de tres minutos, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade ácido acético hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y luego se añade metanol. La solución resultante se evapora a sequedad, y el residuo se distribuye entre cloruro de metileno y agua. El extracto orgánico se evapora a sequedad y el residuo se cromatografía sobre Florisil. El material eluido por cloruro de metileno se recrystaliza de cloruro de metileno-éter de petróleo (p.eb. 60-70º) dando agujas, p.f. 196-200º; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2,80; 4,40; \text{no}$
 hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

288785



EJEMPLO 30

Una solución de 9-bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 20) en metanol se reduce con borohidruro sódico en exceso dando el alcohol, $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{max} \end{matrix}$ 280; 296 (s), 308 (s) m/ μ ; no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

5

EJEMPLO 31

Una mezcla de 0,712 gr. (2,0 mmoles) de 7-bencilo xi-9-bromo-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 21) en 50 ml. de etanol, se trata con 0,151 gr. (4,0 mmoles) de borohidruro sódico. El producto se aísla de la manera usual dando cristales blancos que se descomponen por encima de 80°; $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{max} \end{matrix}$ 2,9-3,1 μ ; no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

10

15

EJEMPLO 32

Una solución de 9-ciano-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 22) en metanol se reduce con borohidruro sódico en exceso dando el producto, que tiene $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{max} \end{matrix}$ 282; 296 (s); 307 (s) m/ μ ; no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

20

EJEMPLO 33

Una papilla de 373 mg. (1,0 mmoles) de 2,9-dibromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 23) en 15 ml. de metanol hirviente, se trata con 76 mg. (2,0 mmoles) de borohidruro sódico; la totalidad del sólido se disuelve inmediatamente. Se mantiene la solución a temperatura ambiente durante 45 minutos y

25

30

288785



luego se trata del modo usual para dar cristales blancos,
 $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 285, 300 \text{ (s)}, 311 \text{ (s)} \text{ m/u; no hay absorción}$
 de carbonilo en el infrarrojo.

EJEMPLO 34

5

Una suspensión de 356 mg. (1,0 mmoles) de 7-benciloxi-2-bromo-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 24) en 75 ml. de etanol hirviente se reduce con 76 mg. (2,0 mmoles) de borohidruro sódico de la manera usual. El producto se aísla con cloruro de metileno y se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.ab. 60-70s) dando cristales blancos que se descomponen por encima de 121s; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 278, 305 \text{ (s)} \text{ m/u; } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2,78; 6,17; 6,36; 6,49/\mu.$

10

15

EJEMPLO 35

Una solución de 1,97 gr. (7,1 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 28) en 25 ml. de anhídrido acético se trata con 1,15 gr. (14 mmoles) de acetato sódico y la mezcla resultante se calienta sobre el baño de vapor durante 1,5 horas. Después de que esta mezcla se ha enfriado y se vertido sobre hielo, se agita hasta que todo el anhídrido acético se ha hidrolizado y se encuentra presente acetato cristalino. Se recoge este acetato y se lava bien con agua, se disuelve en cloruro de metileno, se lava dos veces con solución de bicarbonato potásico, se seca y se concentra cuando se añade éter de petróleo (60-70s). Por enfriamiento resulta 1-acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirroló [1,2-a] indol, placas blancas, p.f. 104-106s;

20

25

30

288785



$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,75 (s), 8,0 (s) μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 220 ($\epsilon = 9300$),
 302 ($\epsilon = 4300$), 315 ($\epsilon = 2900$) $m\mu$. Una nueva recristalización de acetona-éter de petróleo (60-70°) da una sustancia con p.f. 109°.

5

EJEMPLO 36

Una solución de 5,840 gr. (20 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrol-2-ilo [1,2-a] indol (Ejemplos 17, 18), 200 mg. de ácido p-toluenosulfónico, hidrato, y 5,68 gr. (80 mmoles), 6,7 ml.) de pirrolidina en 250 ml. de benceno se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas, recogiendo el agua en un aparato Dean-Stark modificado. Los disolventes se separan de la solución enfriada y el residuo se convierte en una papilla con metanol y se filtra dando 5,930 gr. (90%) de placas doradas, p.f. 154-157°, (descomposición). Una muestra recristalizada tres veces de acetato de etilo da placas doradas, p. f. 151-154° (desc.), $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 315, 342 $m\mu$ ($\epsilon = 14100$; 11900); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,15; 6,25; 6,35 μ .

10

15

20

EJEMPLO 37

Una mezcla de 5,500 gr. (16,7 mmoles) de 7-benciloxi-1-(N-pirrolidino)-3H-pirrol-2-ilo [1,2-a] indol (Ejemplo 36) y 1,00 gr. de catalizador de paladio sobre carbón al 10% en 200 ml. de acetato de etilo, se agita bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que no se observa ya caída de presión en el sistema. Se filtra la mezcla y el residuo se lava con varias porciones de acetona hirviente. El filtrado y los lavados reunidos se evaporan a sequedad, y el residuo sólido se convierte en una papilla con 50 ml. de

25

30

288785



acetona y se recoge por filtración dando 2,802 gr. (70 %) de agujas, p.f. 220-223º (desc.). Dos recristalizaciones de acetato de etilo dan agujas blancas, p.f. 227-228 º ;

5 $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 278, 302 \text{ (s)}, 312 \text{ (s)} \text{ m/\mu (} \Sigma = 8970; 4380; 3640 \text{); } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 3,34-3,80; 6,14; 6,30; 6,48.$

EJEMPLO 38

10 Una mezcla de 0,660 gr. (2,0 mmoles) de bencfloxi-1-(N-pirrolidino)-3H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 36) y 66 mg. de óxido de platino en 50 ml. de acetato de etilo se agita bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 10 minutos se observa una caída de presión que corresponde a la absorción teórica de hidrógeno; no se observa ninguna caída de presión adicional en los 45 minutos si-

15 guientes. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza de éter-éter de petróleo (p.eb. 60-70 º) con ayuda de carbón activado dando, en dos cosechas, 0,432 gr. (65 %) de cristales, p.f. 98-101 º. Dos recristalizaciones del mismo por disolvente dan

20 agujas, p.f. 101,0-102,5º; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 278, 297, \text{ (s)}, 310 \text{ (s)} \text{ m/\mu (} \Sigma = 9300; 5300; 3330 \text{); } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 6,15; 6,34 \text{ } \mu.$

EJEMPLO 39

25 Una solución de 484 mg. (2,0 mmoles) de 2,3-dihidro-7-hidroxi-1-(N-pirrolidino)-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 37) y 15 ml. de yoduro de metilo en 50 ml. de metanol se mantiene en la oscuridad a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evapora a sequedad; añadiendo acetona sobre el residuo se inicia la cristaliza-

30

288785



ción. Por filtración, resultan 0,677 gr. (88 %) de cristales, p.f. 176-180° (desc.). Una recristalización de agua da agujas blancas, p.f. 181-183° (desc.).

EJEMPLO 40

5

Una solución de 332 mg. (1 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-(N-pirrolidino)-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 38) y 1 ml. de yoduro de metilo en 10 ml. de metanol se deja en reposo a temperatura ambiente en la oscuridad durante 18 horas. Los cristales se recogen por filtración dando 362 mg. (78 %) de cristales, p.f. 166-168°. Dos recristalizaciones de agua dan placas blancas brillantes, p.f. 156-158°; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 278, 306 \text{ m}\mu \text{ (} \epsilon = 10800, 4200 \text{); } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 6,12; 6,33; 6,44 \mu.$

10

15

EJEMPLO 41

Una solución de 76 mg. (0,2 mmoles) de yoduro de 1-(2,3-dihidro-7-hidroxi-1H-pirrolo [1,2-a] indol -1-il)-1-metilpirrolidinio (Ejemplo 39) y 52 mg. (0,8 mmoles) de azida de sodio en 2 ml. de agua, se calienta sobre el baño de vapor durante 30 minutos, luego se enfría y se distribuye entre cloruro de metileno y agua. La solución orgánica secada se evapora dando un producto que tiene

20

$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 280, 300 \text{ (s) m}\mu \text{; } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 4,7 \mu.$

25

EJEMPLO 42

Una mezcla de 0,584 gr. (2,0 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplos 17, 18), 0,500 gr. de hidrocloreuro de hidroxilamina, 10 ml. de etanol y 3 ml. de piridina, se calienta sobre el

30

288785



baño de vapor durante 1,5 horas y se filtra dando 0,451 gr. de sólido, p.f. 246-247° (desc.); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 3,0-3,4 μ ; no hay absorción de carbonilo en el infrarrojo.

EJEMPLO 43

5

Una mezcla de 1,04 gr. (4,84 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplos 15, 16), 10 ml. de alcohol absoluto y 1,5 gr. (de hidrato de hidrazina (99 %)) se calienta a reflujo, agitando, durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se tritura con etanol dando 960 mg. (90 %) de un sólido amarillo, p.f. 242-247° ;

10

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,8; 3,2 μ ; no hay absorción de carbonilo.

EJEMPLO 44

15

Una solución de 43 mg. (0,20 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplos 15, 16) y 33,5 mg. (0,30 mmoles) de hidrocioruro de semicarbazida en 2 ml. de metanol se calienta sobre un baño de vapor durante 2,5 horas, se enfría, y el precipitado formado se recoge y se seca. Este precipitado está constituido por 45 mg. (73 %) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol semicarbazona, que

20

se descompone por encima de 250 °C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,8 (m), 3,0 (m), 5,87 (s) μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 218 ($\epsilon = 12000$), 262 ($\epsilon = 7000$), 335 ($\epsilon = 15000$), 348 ($\epsilon = 14000$) m μ .

25

EJEMPLO 45

Sobre una solución de 0,500 gr. (1,8 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol

30



(Ejemplos 17, 18) en 50 ml. de ácido acético se añaden 0,500 gr. de p-toluenosulfonilhidrazida. La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas y el material que precipita durante este tiempo se recoge por filtración dando 0,690 gr. (86 %) de sólido, p.f. 220-224^o (desc.); λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3,02 μ ; no hay absorción de carbono.

EJEMPLO 46

10 Sobre 1,0 ml. de dimetilformamida enfriada, se añaden 306 mg. (2 mmoles), 0,2 ml.) de oxícloruro de fóforo recién destilado. La mezcla se agita y se enfría durante 15 minutos, luego se trata con una solución que contiene 642 mg. (2 mmoles) de 1-acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrol $\left[\begin{matrix} 1,2-a \\ \end{matrix} \right]$ indol (Ejemplo 35) en 5 ml. de dimetilformamida, añadida gota a gota. Después de agitar la solución amarilla resultante a temperatura del baño de hielo y 8 ml. de solución de hidróxido sódico 1N. El precipitado formado se recoge, se lava con solución de hidróxido sódico al 1 %, se disuelve en solución de cloruro de metileno, se lava con solución de bicarbonato potásico, se seca y se concentra. La cristalización del residuo de metanol da 602 mg. (87 %) de 1-acetoxi-7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1H-pirrol $\left[\begin{matrix} 1,2-a \\ \end{matrix} \right]$ indol, placas blancas, p.f. 163-164^o; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3,5 (d), 3,6 (d), 5,70 (s), 6,10 (s), 8,25 (s) μ ; λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 215 ($\epsilon = 32000$), 257 ($\epsilon = 21000$), ($\epsilon = 4800$), 308 ($\epsilon = 11000$) $m\mu$.

EJEMPLO 47

30 Sobre una solución de 7,5 gr. de hidróxido sódico

288785



5 en 10 ml. de agua y 140 ml. de metanol, se añaden 1,31 gr. (3,75 mmoles) de 1-acetoxi-7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 46). La mezcla resultante se calienta sobre un baño de vapor durante 20 minutos, se enfría y se concentra hasta 20 ml. El concentrado se trata con éter-cloruro de metileno (1:1) y agua. La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato potásico, se seca y se concentra. La cristalización del residuo de metanol, decolorando con carbón, da 719 mg. (58 %) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirroló [1,2-a] indol, p.f. 126-130s; $\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ 2,9 (s); 3,6 (d); 3,7 (d), 6,15 (s) μ ; $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}^{\text{max}}$ 216 ($\epsilon = 33.000$), 257 ($\epsilon = 27000$), 275 ($\epsilon = 14000$), 308 $m\mu$ ($\epsilon = 13000$).

15

EJEMPLO 48

Una solución, enfriada con hielo, de 102 mg. (0,33 mmoles) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 47) en 1 ml. de piridina, se trata con una papilla de 100 mg. (1,0 mmoles) de trióxido de cromo en 5 ml. de piridina. La mezcla se agita a 5s durante 54 horas, luego se trata con agua y cloruro de metileno. Se filtra la capa de cloruro de metileno, se lava con solución de bicarbonato potásico, se seca y se concentra. La cristalización del residuo de etanol, decolorando con carbón, da 48 mg. (47 %) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol, p.f. 194-197 s; $\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ 3,6 (d); 3,7 (d); 5,8 (s); 6,10 (s) μ ; $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}^{\text{max}}$ 208 ($\epsilon = 32000$), 245 ($\epsilon = 20000$), 253 ($\epsilon = 21000$), 262 ($\epsilon = 15000$), 280 ($\epsilon = 7300$), 343

30



$m_{\mu} (\epsilon = 16000)$.

EJEMPLO 49

5 Sobre 1 ml. de dimetilformamida enfriada con hielo,
 se añaden 0,306 gr. (2,0 mmoles, 0,2 ml.) de oxocloruro
 de fósforo. La solución se agita magnéticamente enfriando
 exteriormente durante 15 minutos. Se añade, gota a gota,
 a lo largo de un período de 15 minutos, una solución de
 6,664 gr. (2,0 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-(N-pi
 10 rrolidino)-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 38) en 5
 ml. de dimetilformamida. La solución naranja resultante
 se agita magnéticamente durante 3,75 horas y se mantiene
 en el refrigerador 16 horas; luego se vierte sobre una
 mezcla de disolución de hidróxido sódico al 1%-hielo ma-
 15 chacado y se extrae con cloruro de metileno. El extracto
 se lava con solución de bicarbonato sódico y agua, se se-
 ca y se evapora dando el producto, $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 258, 273,$
 $307 \text{ m}/\mu; \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 3,5; 6,10 \text{ } \mu.$

EJEMPLO 50

20 Una mezcla de N-metilformanilida (1,54 gr., 0,0114
 moles) y oxocloruro de fósforo recién destilado (1,76 gr.,
 0,0114 moles) se agita a temperatura ambiente durante 15
 minutos. Se añade dicloruro de etileno (10 ml.) y la mez
 25 cía de reacción se enfría a 0°. Se añade sobre la mezcla
 de reacción 1 gr. (4,96 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-
 6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 25) y se ca-
 lienta la solución a reflujo durante 20 minutos. La solu-
 ción se enfría y se vierte, agitando enérgicamente, sobre
 30 50 ml. de agua fría que contienen 6 gr. de acetato sódico.

288785



Se elimina el disolvente por destilación con vapor de agua y, después de enfriar la mezcla, se filtra dando 985 mg. de un sólido rojizo, p.f. 190-192°.

5 El filtrado se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. La cristalización del residuo de cloruro de metileno-éter de petróleo (30-60 s) da cristales blancos, p.f. 195-197°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 256 $m\mu$ ($\epsilon = 18200$), 282 $m\mu$ ($\epsilon = 16800$), 309 $m\mu$ ($\epsilon = 13500$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,56; 3,66; 10 6,06; 6,5; 7,95 μ .

EJEMPLO 51

Sobre 0,5 ml. de dimetilformamida enfriada con hielo, se añaden 71 mg. (0,47 mmoles) de oxiclорuro de fósforo recién destilado. La mezcla se agita y se enfría 15 durante 15 minutos, luego se trata con una suspensión de 122 mg. (0,47 mmoles) de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirroló $\left[1,2\text{-g}\right]$ indol (Ejemplo 26) en 2 ml. de dimetilformamida. La solución amarilla que se forma se agita a 35° durante una hora y luego se vierte sobre hielo. Un sólido de color rosa (material de partida) que precipita, se recoge sobre un filtro. Se alcaliniza el filtrado con solución diluida de hidróxido sódico y el sólido amarillo pálido que se forma se lava con agua y se seca. Se obtienen 25 de esta manera 65 mg. (48 %) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1H-pirroló $\left[1,2\text{-a}\right]$ indol, p.f. 157° $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,6 (d); 3,8 (d); 6,2 (s) μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 215 ($\epsilon = 33000$), 257 ($\epsilon = 20000$), 276 ($\epsilon = 14000$) 308 $m\mu$ ($\epsilon = 12000$).

EJEMPLO 52

30 Sobre una suspensión hirviente de 500 mg. (2,33



mmoles) de 2,3-dihidro-9-formil-7-hidroxi-6-metil-1H-pirro-
 lo [1,2-a] indol (Ejemplo 55) en 15 ml. de etanol abso-
 luto, se añaden 176 mg. (4,66 mmoles) de borohidruro sódico.
 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
 5 1-2 minutos y luego se deja que alcance la temperatura am-
 biente (1 hora). Se filtra la mezcla de reacción para se-
 parar el material de partida no tratado. El filtrado se
 evapora a sequedad y el residuo se extrae con cloruro de
 metileno. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato
 10 sódico, se filtran y se concentran con adición de éter de
 petróleo (30-60 a) dando cristales blancos que se descompo-
 nen a 200° C. $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2,9; 3,3 \mu$, no hay absorción de
 carbonilo.

EJEMPLO 53

15 Sobre una solución hirviente de 500 mg. (2,18 mmo-
 les) de 2,3-dihidro-9-formil-7-metoxi-6-metil-1H-pirrolo
 [1,2-a] indol (Ejemplo 50) en 30 ml. de etanol absoluto,
 se añaden 166 mg. (4,38 mmoles) de borohidruro sódico. Se
 20 calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 10 minu-
 tos, se deja en reposo a temperatura ambiente durante 40
 minutos y finalmente se calienta a reflujo 10 minutos más.
 Luego se enfría la mezcla de reacción y se filtra dando 418
 mg. (83 %) de sólido blanco, p.f. 100-165 s; $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 218,$
 25 282, 298 μ ; no hay absorción de carbonilo en el infra-
 rojo.

EJEMPLO 54

30 Sobre una solución enfriada de 328 mg. (1,42 mmo-
 les) de 2,3-dihidro-9-hidroximetil-7-metoxi-6-metil-1H-pi-

288785



rrulo [1,2-a] indol (Ejemplo 53) en 4 ml. de piridina se
 ca se añaden, con agitación, 221 mg. (1,42 mmoles) de clo
 reformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción a
 temperatura ambiente durante 2 horas, se añade luego agua
 5 sobre la solución y el sólido resultante se filtra dando
 65 mg., p.f. 229-232^o, de producto; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$, sin banda
 de hidroxilo, 5,7; 8-8,2 μ .

EJEMPLO 55

10 Una mezcla de 2,3-dihidro-9-formil-7-metoxi-6-me-
 til-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 50) (3 gr.,
 0,0131 moles) y cloruro de aluminio (3,4 gr., 0,0256 mo-
 les) en xileno (140 ml.) se calienta a reflujo agitando
 enérgicamente durante 5 horas. Después de enfriar, se vier
 15 te la mezcla de reacción sobre hielo y se somete a diges-
 tión. El sólido rojo resultante se filtra dando 2,36 gr.
 (84 %), p.f. mayor de 300^o. La recristalización de un gran
 volumen de acetona da cristales blancos, p.f. mayor de
 300^o; λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 256 ($\epsilon = 15910$), 283 ($\epsilon = 14910$),
 20 311 m μ ($\epsilon = 13000$); λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3,08; 3,35; 3,53; 6,1;
 6,5; 8,05 μ .

EJEMPLO 56

25 Una mezcla de 645 mg. (3 mmoles) de 2,3-dihidro-7-
 metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplos
 15, 16), 800 mg. (6 mmoles) de cloruro de aluminio anhidro
 y 20 ml. de xileno, se agita en una atmósfera de nitrógeno
 y se calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas.
 Luego se enfría y se descompone con hielo y ácido clorhí-
 30 drico diluido y se extrae en acetato de etilo. La solución

288785



de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo sólido vítreo (536 mg.) se disuelve en 75 ml. de la fase inferior del sistema y 25 ml. de la fase superior del sistema 70 heptano: 30 acetato de etilo 15 metanol: 6 agua, y se mezcla con 150 gr. de tierra de diatomeas. Este relleno se coloca encima de una columna (7,2 cm. de diámetro) de 700 gr. de tierra de diatomeas mezclada con 350 ml. de la fase inferior descrita arriba, y se hace pasar a través de la columna la fase superior. El volumen de retención es 1700 ml. Se hace pasar el efluente a través de un espectrofotómetro ultravioleta registrador fijado a 330 m μ . El producto está contenido en volúmenes de retención de 3,5-5,0. La concentración de este efluente da 139 mg. (23 %) de 2,3-dihidro-7-hidroxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol, polvo naranja, p.f. 255 $^{\circ}$ (desc.); λ $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3,05 \text{ (s)}; 5,95 \text{ (s)} \end{array} \mu$; λ $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 216 \\ \end{array} \mu$ ($\epsilon = 31000$), 332 m μ ($\epsilon = 20000$).

EJEMPLO 57

Una solución de 215 mg. (1,9 mmoles) de 2,3-dihidro-9-formil-7-hidroxi-6-metil-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 55) en 250 ml. de acetona hirviente, se añade, agitando, sobre una solución azul claro, previamente preparada, a partir de 402 mg. (1,5 mmoles), de nitrosulfonato potásico (sal de Fremy), 30 ml. de solución tampón de fosfato monopotásico M/6, y 60 ml. de agua. La solución azul claro toma color púrpura oscuro y luego se añaden 60 ml. de agua. Se extrae la solución con cloruro de metileno. El extracto se lava con solución salina, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad.



El residuo se tritura con éter y se filtra dando 92 mg. (40 %) de sólido negro, p.f. 230-240s (desc.). Una recristalización de cloruro de metileno-éter de petróleo (30 - 60s) da cristales negros brillantes, p.f. 230-234s (desc.);

5 $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 225 ($\epsilon = 86700$), 280 ($\epsilon = 22500$), 345 m/ μ ($\epsilon_{\text{max}} = 11420$); λ_{KBr} 3,5; 6,0; 6,1; 6,44 μ .

EJEMPLO 58

Sobre una solución de 268 mg. (1 mmol) de sal de Fremy en 20 ml. de solución de fosfato monopotásico M/6 y 40 ml. de agua, se añade una solución de 100 mg. (0,5 mmoles) de 2,3-dihidro-7-hidroxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol (Ejemplo 56) en 25 ml. de acetona. La sal de Fremy se altera de color instantáneamente y la solución de color rojo oscuro que se forma se diluye con 65 ml. de agua y se extrae con 200 ml. de acetato de etilo. Este extracto se lava con salmuera, se seca y se concentra. La cristalización de acetona-benceno no logra purificar el residuo. Se disuelve después en 3 ml. de la fase inferior del sistema 50 heptano: 50 acetato de etilo: 15 metanol: 6 agua, y se mezcla con 6 gr. de tierra de diatomeas. Este relleno se coloca encima de una columna (1,75 cm. de diámetro) de 50 gr. de tierra de diatomeas mezclada con 25 ml. de la fase inferior del sistema disolvente arriba descrito, y se hace pasar a través de la columna la fase superior. El volumen de retención es 66 ml. El efluente se hace pasar a través de un espectrofotómetro ultravioleta registrador ajustado a 300 m/ μ . El producto está contenido en volúmenes de retención de 3,8-5,5. La concentración de este efluente da 30 mg. (28 %) de 2,3-dihidro-6-metil-

10

15

20

25

30



-1,7,8-trioxo-1H-pirroló [1,2-a] indol, prismas rojos
(desc.) 230 μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,7 (s); 6,0 (s) μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 300
($\epsilon = 19000$), 510 $m\mu$ ($\epsilon = 750$).

EJEMPLO 59

5

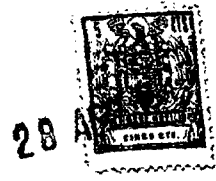
Una solución de 15 mg. de 2,3-dihidro-6-metil-1,7,
8-trioxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 58) en 150
ml. de metanol, se mezcla con 1350 ml. de solución de áci
do clorhídrico 0,1 N. La solución rosa resultante se man
10 tiene a 25 μ y se determina a intervalos su espectro de
absorción ultravioleta. Al cabo de 10 días, tiene λ_{max}
290 $m\mu$ y es de color amarillo. Luego se satura con sal y
se extrae con 500 ml. de éter. Este extracto se seca y se
concentra. La cristalización del residuo de acetona da
15 2,8 mg. (17 %) de 2,3-dihidro-7-hidroxi-6-metil-1,5,8-trio
xo-1H-pirroló [1,2-a] indol, agujas amarillas p.f. 265 μ
(desc.); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,05 (m); 5,8 (s); 6,0 (s); 6,10 (s) μ ;
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 290 $m\mu$ ($\epsilon = 19000$); solución violeta en álca
20 li diluido.

20

EJEMPLO 60

Se suspende t-butoxido potásico, recién preparado,
en tetrahidrofurano recién destilado. Añadiendo una solu
ción en tetrahidrofurano de una cantidad equimolar de
25 5-benciloxi-2-indolcarboxilato de etilo, se disuelve el
sólido suspendido. Se añade una cantidad equimolar de
acrilamida sobre la solución, que se calienta después a
reflujo durante 3 días. Al cabo de 1 hora, precipita un
sólido blanco. La mezcla de reacción se enfría, se acidi
30 fica con ácido clorhídrico y se elimina el disolvente en

30



vacío. El residuo amarillento duro se pulveriza y se extrae con cloruro de metileno hirviendo tres veces dejando un residuo sólido de color crema (61 %). El sólido se recrystaliza de acetonitrilo dando placas brillantes blancas,

5 p.f. 228-92, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 318 m μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,57; 5,81; 6,04; 6,21; 6,58; 8,18 μ .

EJEMPLO 61

10 Se añaden dos equivalentes molares de borchidruro de litio sobre una solución de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrola [1-2-a] indol-2-carboxamida (Ejemplo 60) en tetrahidrofurano. La solución se agita a temperatura ambiente comenzando pronto a precipitar un sólido. Después

15 de agitar 18 horas a temperatura ambiente, se recoge el sólido y se lava con solución de hidróxido sólido 1N y luego con agua. Se obtiene un producto adicional del licor madre concentrando a sequedad, seguido de lavado con solución de hidróxido sódico 1N y con agua. El sólido es

20 ligeramente amarillo. Este color se elimina tratando con carbón una solución del producto en tetrahidrofurano y concentrando luego hasta que precipita un sólido. El producto no ha podido recrystalizarse de los sistemas disolventes ordinarios. No muestra ninguna señal de cambio físico por debajo de 3502,

25 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 294 m μ , $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,95; 6,14; 6,58; 6,86; 8,43 μ .

EJEMPLO 62

30 Se disuelve 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-hidroxil-1H-pirrola [1,2-a] indol-2-carboxamida (Ejemplo 61) en 20 equivalentes molares de hidrato de hidrazina y se calien-



ta a reflujo la solución durante 17 horas. Se desprende amoníaco. Al enfriar la mezcla de reacción, precipita un sólido. Se lava con agua, se seca y se recristaliza de metanol hirviente dando agujas blancas, sedosas, p.f, 177-180;

5 λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 293 m μ .

EJEMPLO 63

Una mezcla de 1,172 gr. (4,0 mmoles) de 9-bromo-2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 20), 0,44 ml. de hidrato de hidrazina, 720 mg. de hidróxido potásico en lentejas, y 20 ml. de dietilenglicol, se calienta a 120-140 ° durante 90 minutos. La mezcla enfriada se diluye con agua y se extrae varias veces con benceno. Los extractos bencénicos reunidos, secados, se hacen pasar a través de una columna de Florisil, empleando benceno como líquido de lavado. El sólido contenido en los primeros 500 ml. de eluato se recristaliza de éter de petróleo (p.eb. 60-70°) dando agujas blancas (desc.) a 93-95°; λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 288, 298, 307 (s) m μ ; no hay carbono en el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 64

Una mezcla de 183 mg. (0,76 mmoles) de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol-9-carbonitrilo (Ejemplo 22), 0,1 ml. de hidrato de hidrazina, 140 mg. de hidróxido potásico en lentejas y 5 ml. de dietilenglicol, se calienta a 120-140° durante 90 minutos. La mezcla enfriada se diluye con agua y se extrae con benceno; el disolvente se elimina de los extractos secados dando un residuo que, por recristalización desde metanol,

288785



da 20 mg. de agujas blancas p.f. 165-170° C. Los espectros ultravioleta e infrarrojo de este material son iguales que los espectros del material que se describe en el Ejemplo siguiente.

5

EJEMPLO 65

Una solución de 0,500 gr. (2,18 mmoles) de 2,3-dihidro-9-formil-7-metoxi-6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 50) y 1,000 gr. (4,45 mmoles) de O,N-bis-trifluoroacetilhidroxilamina en 25 ml. de benceno, conteniendo 0,5 ml. de piridina, se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. La solución enfriada se lava con agua, se seca, y se hace pasar a través de una columna de Florisil (silicato magnésico sintético) empleándose benceno como líquido de lavado. El sólido contenido en los primeros 625 ml. de eluato se recristaliza de metanol dando agujas blancas, p.f. 173,0-173,5°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 280, 294, 305 m μ ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 4,5; 8,10; 9,60 μ .

10

15

EJEMPLO 66

20

Una solución de 166 mg. de nitrito sódico en 2 ml. de agua, se añade sobre una solución, agitada magnéticamente, de 500 mg. de 2,3-dihidro-7-metoxi-6-metil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplos 15, 16) en 7,5 ml. de ácido acético y 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado a 3-5%. La solución oscura se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se vierte sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica secada se evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de acetona-éter de petróleo (p.eb. 60-70°) dando agujas amari-

25

30

288785



llo-verdosas, (desc.) a unos 190s; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 5,80; 6,40;
6,55; 7,80; 8,00; 8,24; 8,67; 9,28; 9,70 μ .

EJEMPLO 67

5 Una solución 1,780 gr. (5,0 mmoles) de 7-bencilo-
xi-2-bromo-1,2-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a] indol
(Ejemplo 24) y 5,00 gr. de acetato potásico en 40 ml. de
10 ácido acético glacial, se calienta a temperatura de refluj
de metileno. Los extractos reunidos se lavan con solución
salina, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a
sequedad. Varias recristalizaciones del residuo de metanol
dan placas blancas, p.f. 149-151s; λ $\begin{matrix} \text{MeOH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 327 m μ
15 ($\epsilon = 22100$); λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 5,72; 5,79; 6,50; 8,08; 8,36 μ .

EJEMPLO 68

Una suspensión de 245 mg. (0,73 mmoles) de 2-ace-
toxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirroló [1,2-a]
20 indol (Ejemplo 67) en 10 ml. de metanol hirviente, se tra
ta con 51 mg. (1,34 mmoles) de borohidruro sódico. La to
talidad del sólido se disuelve casi inmediatamente, mante
niendo luego la solución a temperatura ambiente durante
1 hora. Se elimina el disolvente, y el residuo se distri-
2 5 buye entre cloruro de metileno y una solución de hidróxi-
do sódico al 1%. La capa orgánica secada se evapora a
sequedad, y el residuo se recristaliza de acetona dando
78 mg. de microcristales (desc.) 141-144s; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 2,88
 μ .



EJEMPLO 69

Una suspensión de 400 mg. de 9-formil-2,3-dihidro-7,8-dioxo-6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 57) en 6 ml. de anhídrido acético conteniendo 0,125 ml. de trifluoruro de boro, eterato, se calienta sobre el baño de vapor. Luego se agita magnéticamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante varias horas. Después de verter sobre agua de hielo, se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se lava varias veces con agua y luego se seca con sulfato sódico. El disolvente se evapora con adición de éter de petróleo (30-60s) dando 500 mg. (77 %) de un sólido blanco. Una recrystalización de cloruro de metileno-éter de petróleo (30-100s) da cristales blancos, p.f. 268-270s (deso.); 2800); 1830; 1120);

\	CH ₃ OH	218, 248, 305 m μ ;	(ϵ =
max	\	KBr	5,65; 5,95; 8,2-8,5 μ .
		max	

EJEMPLO 70

Sobre una suspensión, magnéticamente agitada, con teniendo 300 mg. de 5,7,8-triacetoxi-9-formil-2,3-dihidro-6-metil-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 69) en 20 ml. de agua, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 2,4 ml. de hidróxido sódico al 25 %. Se calienta la mezcla de reacción sobre el baño de vapor hasta que la solución es esencialmente completa. Cualquier material insoluble que pueda haber se filtra, y, durante varias horas, se hace burbujear aire por el filtrado que contiene 2,3-dihidro-9-formil-6-metil-5,7,8-trihidroxi-1H-pirrolo [1,2-a] indol. La solución cambia a color púrpura oscuro. Se acidifica la solución con 2,4 ml. de ácido clorhídrico no concentrado

288785



y se extrae con cloruro de metilano. La fase orgánica se lava con solución salina y luego se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente sobre el baño de vapor con adición de éter de petróleo (30-60s) dando un sólido naranja. La recristalización de cloruro de metileno-éter de petróleo (30-60s) da cristales de color naranja, p.f.

225-227s; $\left. \begin{array}{l} \text{MeOH} \\ \text{max} \end{array} \right\} 219, 299, 330 \text{ m}\mu; (\Sigma = 2134;$
 1445; 810); $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2,95; 5,9; 6; 6,07 \mu.$

EJEMPLO 71

Sobre una solución de t-butóxido de potasio, preparado por disolución de 0,624 gr. (16 at.g.) de potasio en 30 ml. de alcohol butílico terciario, se añade una solución de 4,53 gr. (15,5 mmoles) de 7-benciloxi-2-indol-carboxilato de etilo en 20 ml. de alcohol butílico terciario. Se agita la mezcla durante 15 minutos, se trata con 0,85 gr. (16 mmoles) de acrilonitrilo, y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 días. Se vierte sobre agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y el precipitado que resulta se lava con agua y se seca. La cristalización de este precipitado de acetona-éter de petróleo (60-70s) da 2,35 gr. (53 %) de 7-benciloxi-2-ciano-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol, placas de color amarillo pálido, p.f. 225-230s; $\left. \begin{array}{l} \\ \text{max} \end{array} \right\} 4,4 (\text{C=N});$
 5,85 (C=O, s) $\mu; 328 (\Sigma = 21000) \text{ m}\mu.$

EJEMPLO 72

Una suspensión de 431 mg. (1,4 mmoles) de 7-benciloxi-2-ciano-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrólo [1,2-a] indol (Ejemplo 71) en 20 ml. de tetrahidrofurano se trata con

288785



62 mg. (2,8 mmoles) de borohidruro de litio. Se agita la mezcla durante 16 horas, se acidifica con ácido acético y se concentra. El residuo se lava bien con agua y se seca. Este producto bruto (310 mg.) se disuelve en 20 ml. de la fase inferior del sistema 85 heptano: 15 acetato de etilo: 17 metanol: 4 agua, y se mezcla con 40 gr. de tierra de diatomeas Celite. Estarelleno se coloca encima de una columna (3,7 cm. de diámetro) de 300 gr. de Celite y se mezcla con 150 ml. de la fase inferior descrita arriba, haciendo pasar la fase superior a través de la columna. El volumen de retención es 490 ml. El efluente se pasa a través de un espectrofotómetro registrador ajustado a 278 m μ . El producto se presenta en dos partes: la primera parte en volúmenes de retención 4,0-6,0; la segunda parte, en volúmenes de retención 6,4-8,0. Se concentran ambas partes. La primera da 100 mg. de placas blancas, p. f. 192-196 μ ; λ_{max} 2,9 (O-H); 4,4 (C=N) μ ; λ_{max} 250 ($\epsilon = 44000$), 278 ($\epsilon = 9300$); 300 ($\epsilon = 4400$) s., 312 ($\epsilon = 2900$) s. μ . La segunda fracción da 40 mg. de placas blancas, p. f. 185-192 μ ; λ_{max} 2,09 (O-H); 4,4 (C=N) μ ; λ_{max} 220 ($\epsilon = 44000$); 278 ($\epsilon = 9300$); 300 ($\epsilon = 4400$) s., 312 ($\epsilon = 2900$) s. μ .

EJEMPLO 73

Una solución de 102 mg. (0,33 mmoles) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolol[1,2-a]indol (Ejemplo 48) en 5 ml. de etanol y 5 ml. de piridina se trata con 23 mg. (0,33 mmoles) de hidrocloruro de hidroxilamina y la mezcla se calienta a temperatura de baño de vapor durante 2 horas, se enfría y se vierte sobre agua. El



precipitado de color amarillo pálido de 7-benciloxi-2,3-
dihidro-9-isonitrosometil-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol se lava bien con agua y se seca. Rendimiento, 94 mg.
(89 %) de producto con p.f. 235-237°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,98 (O-H);
5,90 (1-cetona), no hay 9-formilo; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 259 ($\epsilon =$
20000), 337 ($\epsilon = 21000$), 370 ($\epsilon = 5000$) s.

EJEMPLO 74

Una solución de 20 mg. (0,067 μmoles) de 7-benciloxi-9-formil-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 48) en 1 ml. de etanol y 1 ml. de piridina se trata con 9,0 mg. (0,13 μmoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y la mezcla se calienta sobre un baño de vapor durante 2 horas, se enfría, se vierte en agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca, se concentra y se destila tolueno del residuo para eliminar indicios de piridina. El residuo sólido amarillo de 7-benciloxi-2,3-dihidro-9-isonitrosometil-1-oximino-1H-pirrolo [1,2-a] indol tiene λ_{max} 2,90 (O-H, s.) no hay C=O; λ_{max} 235 ($\epsilon = 19000$), 271 ($\epsilon = 23000$), 282 ($\epsilon = 19000$) s.; 328 ($\epsilon = 22000$) m/ μ .

EJEMPLO 75

Una mezcla de 175 mg. de 2-acetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplo 67), 2 ml. de etanol, 2 ml. de piridina y 35 mg. de hidrocloreuro de hidroxilamina se calienta sobre un baño de vapor durante dos horas. Luego se concentra bajo presión reducida y el residuo se lava bien con agua, se seca y se cristaliza de metanol. Este procedimiento da 2-acetoxi-7-ben-



ciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol-1-oxima en
 forma de agujas blancas, p.f. 162-166s; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max.} \end{matrix}$ 3,0;
 5,75; 8,15 μ ; λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max.} \end{matrix}$ 319 m μ .

EJEMPLO 76

5

Una solución de 487 mg. de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol oxima (Ejemplo 42) en 150 ml. de tetrahidrofurano se enfría a 0s y se trata con 5 ml. de una solución de hidróxido potásico al 20% y 318 mg. de cloruro de p-toluenosulfonilo. Se separa la capa acuosa al cabo de 2 horas y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se trata con éter de petróleo (60-70s) hasta que se produce cristalización. Los cristales se tratan con benceno y la mezcla se filtra. El filtrado se trata con carbón decolorante, se filtra y se enfría, y se trata con éter de petróleo (60-70s) hasta que se forman cristales. Se obtienen placas blancas que se descomponen por encima de 150s; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max.} \end{matrix}$ 7,33; 8,4 μ ; λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max.} \end{matrix}$ 312 m μ .

10

15

20

EJEMPLO 77

Una solución de 276 mg. de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1-oxo-1H-pirrolo [1,2-a] indol (Ejemplos 17, 18) en 4 ml. de etanol y 4 ml. de piridina se trata con 83,5 mg. de hidrocloreuro de metoxiamina y la mezcla se calienta a 80 s durante 2 horas. Luego se enfría a 5s, formándose se placas blancas de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo [1,2-a] indol-1-metiloxima, p.f. 146-149s; λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max.} \end{matrix}$ 9,55; 9,9 μ , λ $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 319 m μ .

25



EJEMPLO 78

Una suspensión de 4,8 gr. (0,0176 moles) de 1-(be-
ta-cianoetil)-5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato de meti-
lo (Ejemplo 9) en 100 ml. de hidróxido potásico al 10 % se
5 calienta a reflujo, agitando, durante 3 horas en cuyo
tiempo se produce una disolución. Se enfría la mezcla de
reacción, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado,
y el precipitado se filtra dando 4,7 gr. de sólido blanco,
p.f. 230-231^o C.

10

EJEMPLO 79

Una solución de 0,860 gr. (3,92 nmoles) de 5-meto-
xi-6-metil-2-indolcarboxilato de metilo (Ejemplo 7) y
0,344 gr. (4,00 nmoles, 0,35 ml.) de acrilato de metilo
15 en 15 ml. de dioxano conteniendo 0,5 ml. de hidróxido de
benziltrimetilamonio acuoso al 35 % se calienta a 50 ° du-
rante 30 minutos y luego se agita magnéticamente a tempe-
ratura ambiente durante 63 horas. La solución se diluye
con agua que contiene ácido acético y se extrae con cloru-
ro de metileno. Se seca el extracto y se evapora dando un
20 residuo que se cristaliza de metanol diluido, con lo cual
resultan 0,311 gr. de 5-metoxi-6-metil-2-indolcarboxilato
de metilo. La concentración del licor madre da un sólido

con $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. 5,91; 6,60; 8,05; 8,25 \mu.$

25

EJEMPLO 80

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 78, se tra-
ta 2-carbometoxi-5-metoxi-6-metil-1-indolpropionato de me-
30 tilo (Ejemplo 79) con una solución de hidróxido potásico



al 10 % dando el producto en forma de un sólido blanco,
p.f. 228-231 ° C.

EJEMPLO 81

5 Una solución de 900 mg. (3,14 mmoles) de 2-carboxi-
-1-(beta-carboxietil)-5-metoxi-6-metilindol (Ejemplo 78),
60 mg. de cianuro potásico y 35 ml. de anhídrido acético
se calienta a reflujo durante 20 horas. Se elimina el an-
hídrido acético en vacío y el residuo se disuelve en una
10 mezcla de 25 ml. de hidróxido potásico al 10 % y 25 ml.
de etanol. La solución se calienta a reflujo durante 1
hora. El alcohol se elimina en vacío y la fase acuosa se
extrae con cloruro de metileno. Se trata la fase orgánica
con carbón decolorante, se seca sobre sulfato magnésico y
15 se evapora a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza
de cloruro de metileno-éter de petróleo (30-60 °) dando
cristales blancos, p.f. 210-215° C.

EJEMPLO 82

20 Se añade una solución caliente de 5-benciloxi-6-
metil-2-indolcarboxilato de etilo (Ejemplo 8) en xileno
seco sobre una suspensión, bien agitada, de butóxido ter-
ciario de potasio, recién preparado, en xileno seco. Se
añade acrilato de etilo sobre la mezcla que se calienta a
25 reflujo durante 40 horas. La mezcla contiene un sólido que
se disuelve por acidificación con ácido clorhídrico 3 N.
Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y la capa orgá-
nica se separa, se seca, y se concentra dando un aceite
que se solidifica al tratar con metanol. El sólido pardo-
30 amarillento, p.f. 133-138° (etanol) se disuelve en etanol



(carbón decolorante) y se añade éter. El disolvente se evapora lentamente a sequedad, separándose agujas sedosas blancas, p.f. 87-88° de un sólido amarillo-pardo duro.

EJEMPLO 83

5

Se añade 5-benciloxi-1-(beta-carbetoxietil)-6-metil-2-indolcarboxilato de etilo (Ejemplo 82) sobre una suspensión recién preparada de butóxido terciario de potasio en benceno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y luego se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan y luego se evaporan a sequedad. El material residual se recrystaliza dos veces de etanol dando un sólido blanco que funde a 139-141° C.

10

15

EJEMPLO 84

Una solución de 2,0 gr. de 7-benciloxi-2-bromo-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 34) en etanol se trata con una solución acuosa que contiene 5 equivalentes molares de azida de sodio a temperatura de reflujo durante 5 días. Se concentra la solución hasta que comienza a precipitar sólido, luego se añade agua, recogándose un sólido ocre con rendimiento bruto de 95%. Recristalizando de etanol (rendimiento 65 %) se obtiene un sólido ocre, p.f. 120-122°.

20

25

EJEMPLO 85

Una mezcla de 257 mg. de 7-benciloxi-2,3-dihidro-1,2-dihidroxi-1H-pirroló [1,2-a] indol (Ejemplo 68),

30



143 mg. de acetato sódico y 7 ml. de anhídrido acético se calienta sobre un baño de vapor durante 90 minutos. Se en fría, se vierte sobre agua y el precipitado blanco que se forma se recoge, se disuelve en cloruro de metileno, se
5 lava con solución de bicarbonato sódico, se seca y se con centra. La cristalización del residuo desde éter de petró leo da 207 mg. de 1,2-diacetoxi-7-benciloxi-2,3-dihidro- 1H-pirroló [1,2-a] indol en forma de placas blancas, p. f. 114-116°; λ $\frac{\text{CH}_3\text{OH}}{\text{max.}}$ 278 ($\epsilon = 10000$) $\mu\mu$; λ $\frac{\text{KBr}}{\text{max.}}$
10 5,70; 8,05 μ .

La presente solicitud que corresponde a la presen tada en los Estados Unidos de América, el 7 de Junio de 1962, bajo el número 200.649, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
15 dustrial.

N O T A

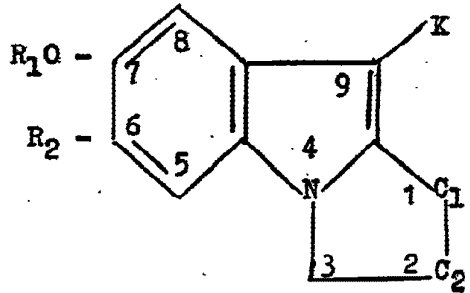
20

Los puntos de invención propia y nueva que se pre sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25

1.- Un procedimiento para preparar pirroló [1,2-a] indoles 6,7-disustituídos de la fórmula

288785



....IA

5
10
15
20
25
30

en donde K es un átomo de hidrógeno o el grupo CHO y C₁ es >C=O, >COH, ó >C-O-alcanoilo inferior y C₂ es >CH-halógeno, >CH₂, >CH-carbalcoxi, >CH-carboxamido ó >CH-C≡N y en donde R₁ es hidrógeno, un alcanoiloxi inferior, alcohilo inferior o aralcohilo mononuclear y R₂ es alcohilo o hidrógeno, caracterizado por: (1) ciclar un ácido 1-(beta-etil sustituido) indol-2-carboxílico o un ester, amida o derivado nitrilo que tiene el grupo R₁O en la posición 5 y el grupo R₂ en la posición 6 del núcleo indol, en el que el beta-sustituyente es un carboxilo, un ester o amida de ácido carboxílico o un grupo nitrilo, y en el que el ester del ácido 1-(beta-etil sustituido) indol-2-carboxílico (o amida o derivado nitrilo) pueden prepararse in situ por condensación de un ester de ácido 1-no sustituido indol-2-carboxílico (o amida o derivado nitrilo) y acrilonitrilo o un ester o amida de ácido acrílico y, si se desea, llevando a cabo una o más de las siguientes operaciones: (2) cuando el producto de la etapa (1) es el beta-ceto ester, calentar con ácido hasta llegar al decarbalcoxilato y formar el correspondiente 1-cetopirrolo [1,2-a] indol, (3) reducir el producto de la etapa (2) para formar el correspondiente 1-hidroxipirrolo [1,2-a] indol; (4) tratar el producto de la etapa



(3) con un agente alcanoilante o aroilante para formar el 1-alcanoil o aroil-pirrolo [1,2-a] indol y formilando luego para formar el 1-alcanoil o aroil-9-formil-pirrolo [1,2-a] indol; (5) saponificar el producto de la etapa (4) para formar el 1-hidroxi-9-formil-pirrolo [1,2-a] indol; (6) oxidar el producto de la etapa (5) para formar el 1-ceto-9-formil-pirrolo [1,2-a] indol; (7) tratar el producto de la etapa (2) con una amina secundaria en presencia de un catalizador ácido para formar la enamina y tratar la enamina con una N-haloamida para formar el 1-ceto-2-halo-pirrolo [1,2-a] indol.

2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que la ciclación se efectúa por calentamiento con un anhídrido de ácido alcanóico inferior y el material de partida es un ácido 1-(beta-carboxietil) indol-2-carboxílico y el producto final es el correspondiente 1-ceto-pirrolo [1,2-a] indol.

3.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que la ciclación se efectúa por medio de un catalizador de condensación básico y el material de partida es un ester de ácido 1-(beta-etil sustituido)-indol-2-carboxílico (o amida o derivado nitrilo) en el que el beta-sustituyente es un ester o amida de ácido carboxílico o un grupo nitrilo.

4.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 3 en el que, cuando se usa la amida del ácido 1-(beta-etil sustituido) indol-2-carboxílico, el átomo de nitrógeno del grupo amida es un nitrógeno terciario.

5.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de los puntos 1, 3 ó 4 en el que el catalizador básico de

288785



condensación es un hidróxido metálico, un alcóxido metálico o un hidróxido de amonio cuaternario.

6.- Un procedimiento para preparar pirrolo [1,2-a] indoles 6,7-disustituídos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de setenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 AGO 1963

P. A.
Alfredo de Eizaguirre
Por Poder.

288785