

PATENTE DE INVENCION

SC 2335/2477.

300103



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de derivados de
nitro-5 pirrol".

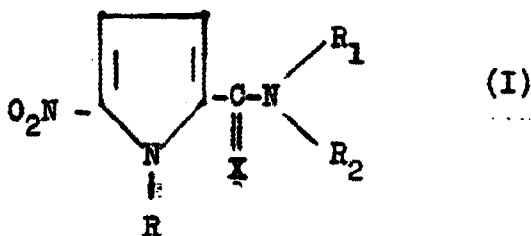
Solicitante:

RHONE-POULENC S.A., entidad francesa,
residente en 22 Avenue Montaigne, PARIS,
Francia.

Esta invencion se refiere a nuevos
derivados del nitro-5 pirrol, de fórmula general:

300103

-2-



así como a sus sales, a su preparación y a las composiciones medicinales que los contienen.

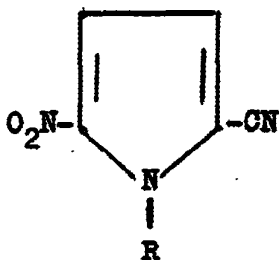
- En la fórmula (I), R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, o un radical aralcoholo; X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo imino, y R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, o un radical cicloalcoholo, fenilo o aralcoholo, o forman, con el átomo de nitrógeno a que están acoplados, un radical hidrazino o un heterociclo mononuclear saturado de 5 ó 6 eslabones que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido entre el oxígeno, el azufre o el nitrógeno, tal como el pirrolidinil-1, piperidino, morfolino o piperazinil-1 eventualmente substituído.
- En lo anterior y lo que sigue, debe entenderse por radical alcoholo eventualmente substituído, un radical alcoholo, uno o varios de los átomos de hidrógeno del cual pueden re-

300103



-3-

- emplazarse por grupos funcionales orgánicos diversos, tales como los radicales hidroxilo, alcoholoxilo, aralcoholoxilo, alcanohiloxilo, mercapto, alcoholitio, aralcoholitio, carboxi, alcoholoxi-carbonilo, ciano, carbamoilo, carbamoilo sustituido por 1 o 2 radicales alcoholo, tiocarbamoilo, tiocarbamoilo sustituido por 1 ó 2 radicales alcoholo, amino, amino sustituido por 1 o 2 radicales alcoholo, amidino, amidino sustituido por radicales alcoholo, guanidino, guanidino sustituido por radicales alcoholo, ureido, y ureido sustituido por radicales alcoholo (todos los radicales alcoholo antes citados, contienen de 1 a 4 átomos de carbono).
- 5.
- 10.
15. Los productos de fórmula general (I) pueden prepararse de distintos modos:
- 1^a - Los compuestos de fórmula general (I) en la que X representa un grupo imino y los símbolos R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, pueden prepararse por aplicación, al compuesto de fórmula general
- 20.



(II)

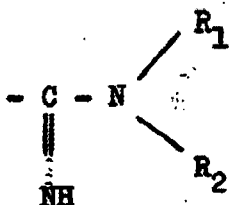
en la que R se define como anteriormente, de cualquier método que permita transformar el

300103



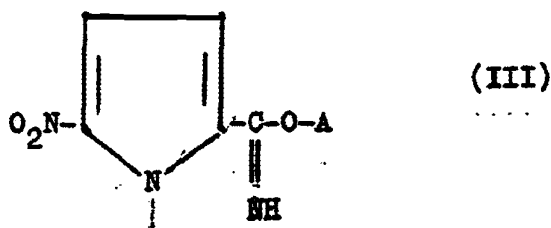
-4-

grupo -CN en grupo

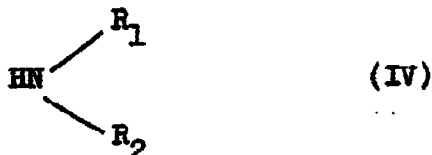


en el que R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

- Es especialmente ventajoso el tratar un compuesto de fórmula general (II) por un alcohol de fórmula general AOH, en la que A representa un radical alcohilo, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el clorhidrato de un imino-éter de fórmula general
- 5.



10. en la que A y R se definen como anteriormente, y luego hacer actuar una amina de fórmula general



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, sobre un clorhidrato de imino-éter de fórmula ge-

300103

-5-



5. general (III); se obtienen así, en general, los clorhidratos de las amidinas de fórmula general (I) de acuerdo con este invento pero, si se opera en presencia de un exceso de la amina de fórmula general (IV), pueden obtenerse directamente las amidinas de acuerdo con este invento, al estado de base.
10. Es también posible transformar los clorhidratos de imino-ésteres de fórmula general (III) en las bases correspondientes, y hacer actuar sobre éstas una sal de una amina de fórmula general (IV) para obtener las sales correspondientes de las amidinas de acuerdo con este invento.
15. Cualquiera que sea el esquema de reacción utilizado, puede pasarse muy fácilmente de las amidinas de fórmula general (I) a sus sales de adición e inversamente, según los métodos conocidos.
20. La preparación de los clorhidratos de los imino-ésteres de fórmula general (III) se realiza en medio anhidro, utilizando con preferencia el alcohol de fórmula general AOH como medio de reacción y manteniendo la temperatura próxima a la ambiente o inferior a ésta.
25. La preparación de las amidinas de fórmula general (I), se realiza igualmente en medio anhidro; puede utilizarse como disolvente un alcohol alifático inferior tal como el alcohol etílico o un compuesto que no contenga grupos hidro-
- 30.

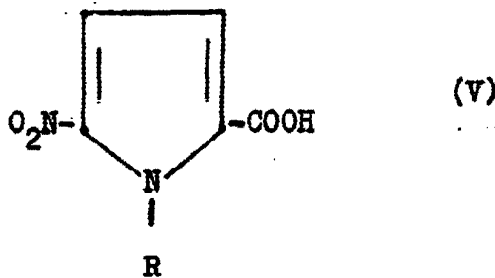
300103



-6-

xilo libres tal como el éter o el dioxano.

- 2^a - Los compuestos de fórmula general (I) en la que X representa un átomo de oxígeno, y R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos de preparación de las amidas, y en especial por acción de una amina de fórmula general (IV) en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, sobre un derivado funcional de un ácido de fórmula general
- 5.
- 10.



15. en la que R se define como anteriormente. Con preferencia se utiliza un halogenuro, en especial un cloruro, un éster, en especial un éster de alcohol inferior, o el anhídrido de un ácido de fórmula general (V). Las condiciones reaccionales dependen del derivado funcional utilizado; se opera en general en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático, o en el agua, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura próxima a la ambiente, o inferior a ésta. Resulta especialmente ventajoso utilizar un agente aceptador, cuando se utiliza un halogenuro de ácido como producto de partida; se emplea con preferencia, para este obje-
- 20.

300103 2



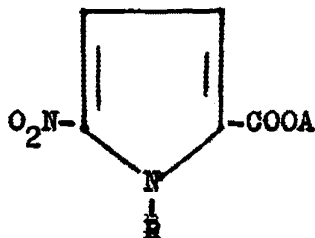
-7-

to, un exceso de la amina de fórmula general (IV) o una base orgánica tal como la trietilamina, o un aceptador, mineral, tal como el bicarbonato de sodio.

5. 3ª - Los productos de la fórmula general (I), en la que X representa un átomo de oxígeno y R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno, pueden también prepararse por descomposición de los clorhidratos de imino-ésteres de fórmula general (III), Esta descomposición se realiza en medio alcalino, con preferencia calentando ligeramente.
10. 4ª - Los productos de la fórmula general (I), en la que X representa un átomo de oxígeno y R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno, pueden también prepararse por hidrólisis de los nitrilos de fórmula general (II) por medio del agua oxigenada. Esta reacción se realiza en medio neutro o alcalino, con preferencia calentando ligeramente.
15. 5ª - Los compuestos de fórmula general (I) en la que X representa un átomo de oxígeno y el grupo $-NR_1R_2$ representa un radical hidrazino, pueden prepararse de acuerdo con el método clásico de preparación de las hidrazidas por acción del hidrato de hidrazina sobre un éster de fórmula general
- 20.
- 25.

300103

-8-

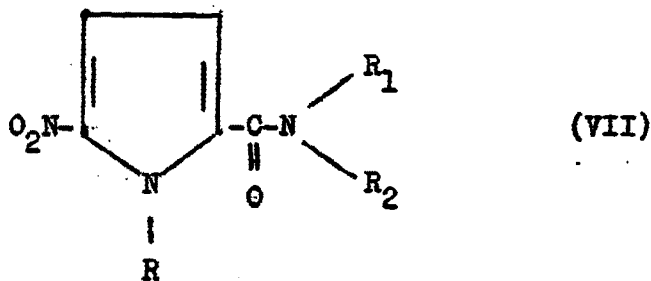


(VI)

en la que A y R se definen como anteriormente.
 Resulta especialmente ventajoso utilizar como disolvente un alcohol alifático inferior, y operar a la temperatura de ebullición de éste en presencia de un exceso de hidrato de hidrazina. En el compuesto de partida de fórmula general (VI), A representa, con preferencia, un radical metilo o etilo.

- 5.
- 6a - Los compuestos de fórmula general (I) en la que X representa un átomo de azufre, R se define como anteriormente y R_1 y R_2 , idénticos o distintos, representan un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, un radical cicloalcohilo, fenilo o aralcohilo, o que con el átomo de nitrógeno a que están acoplados formen un radical hidrazino o heterocíclico tal como se define anteriormente, pueden prepararse por aplicación, al compuesto de fórmula general
- 10.
- 15.
- 20.

300103



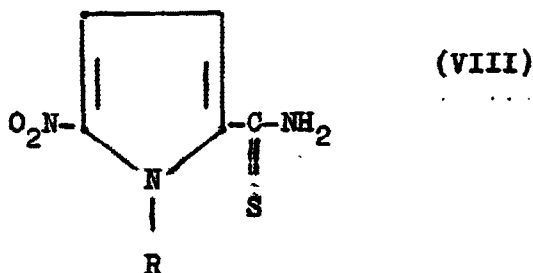
en la que R, R₁ y R₂ se definen como acaba de indicarse, de cualquier método que permita transformar el grupo amida o hidrazida en un grupo tioamida o tiohidrazida, sin provocar modificación del grupo -NO₂.

5.

En especial, puede hacerse actuar el pentasulfuro de fósforo sobre un compuesto de fórmula general (VII). Esta reacción se realiza ventajosamente utilizando los reactivos en proporción sensiblemente equimolecular, en un disolvente tal como el benceno.

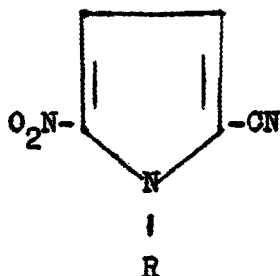
10.

72 - Los compuestos de fórmula general



en la que R se define como anteriormente, pueden prepararse por acción de tioacetemida sobre un nitrilo de fórmula general

15.



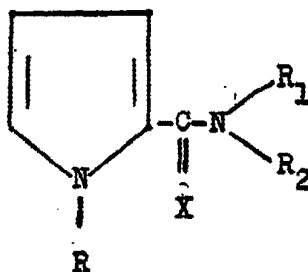
(II)

en la que R se define como anteriormente.

Esta reacción se realiza, con preferencia, a una temperatura próxima a 20°, en presencia de dimetilformamida saturada de ácido clorhídrico.

5.

8° - Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por nitración de un derivado del pirrol, de fórmula general



(I)

en la que X, R, R₁ y R₂ se definen como se dijo en la definición de los productos de fórmula general (I).

10.

Esta nitración se realiza, con preferencia, por acción de ácido nítrico en presencia de anhídrido acético, operando a una temperatura inferior a 0°.

15.

9° - Algunos de los compuestos de fór-

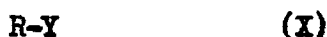
300103



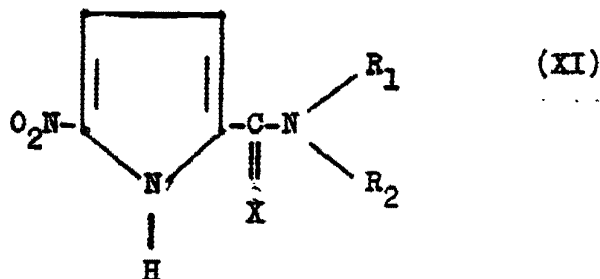
-11-

5. mula general (I) pueden además prepararse partiendo de otros compuestos de fórmula general (I) por cualquier método que permita la introducción o la transformación de un radical, por ejemplo por aplicación de los métodos corrientes de introducción de los radicales alcohilo en el átomo de nitrógeno de un núcleo pirrol, o de formación de los radicales tales como amidino, carbamoilo o carboxilo, partiendo de radicales ciano.
- 10.

- Pueden prepararse también los compuestos de fórmula general (I) en la que R represente un radical alcohilo, eventualmente sustituido, o aralcohilo, y los demás símbolos tengan las definiciones dadas anteriormente a propósito de los productos de fórmula general (I), por acción de un éster reactivo de fórmula general
- 15.



20. en la que R represente un radical alcohilo eventualmente sustituido, o un radical aralcohilo, e Y represente un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, sobre un derivado alcalino, eventualmente preparado "in situ" de un nitro-5 pirrol de fórmula general



- en la que X, R₁ y R₂ se definen como anteriormente. Se opera en un disolvente orgánico inerte tal como la dimetilformamida, con preferencia a la temperatura de ebullición de éste. Cuando el compuesto R-Y es un éster sulfúrico, Y es, más especialmente, un radical metoxisulfonilo-xilo, o etoxisulfonilo-xilo. Cuando R-Y es un éster sulfónico, Y es, más especialmente, un radical metanosulfonilo-xilo, etanosulfonilo-xilo, bencenosulfonilo-xilo o p. toluenosulfonilo-xilo.
5. El método de conversión de los radicales ha demostrado ser especialmente interesante para preparar los compuestos de acuerdo con este invento en los que X representa un átomo de oxígeno y R₁ y/o R₂ de los radicales alcoholes sustituidos; así es por ejemplo que los compuestos en los que R₁ y/o R₂ representan radicales amidinoalcoholo, carbamoiloalcoholo o carboxialcoholo, pueden prepararse partiendo
10. de los compuestos correspondientes en los que R₁ y/o R₂ representan radicales cianoalcoholo, de acuerdo con los métodos descritos en la literatura, para el paso de un nitrilo a una ami-
- 15.
- 20.

300103



-13-

dina, una amida o un ácido.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con este invento, que poseen propiedades básicas, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos, de acuerdo con métodos conocidos en esencial. Así, pueden prepararse por acción de un ácido sobre un compuesto (I) en un disolvente adecuado; la sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

Como ejemplos de sales de adición, pueden citarse, en especial, las sales con ácidos minerales (tales como los clorhidratos, nitratos, fosfatos o sulfatos) o con ácidos orgánicos (por ejemplo acetatos, propionatos, maleatos, fumaratos, succinatos, benzoatos, picratos, salicilatos, metanosulfonatos, p.toluenosulfonatos) o con derivados de sustitución de estos ácidos.

Los nuevos compuestos de fórmula general (I), y, dado el caso, sus sales, presentan interesantes propiedades quimioterapéuticas: son más especialmente utilizables como antibacterianos, antiviruses y para combatir las infecciones debidas a los protozoarios, tales como determinadas especies de amibas (por ejemplo *Entamoeba histolytica*), de tricomonas (por ejemplo *Trichomonas vaginalis*) o de histomonas. Además, acusan una actividad analgésica interesante.

300103



-14-

Entre los compuestos de fórmula general (I), los más activos se han acusado entre aquellos para los cuales R representa un radical alcohilo, X representa un átomo de oxígeno, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R₂ representa un radical alcohilo o hidroxialcohilo.

5.

Los ejemplos siguientes, dados a título no-limitativo indican de qué modo puede ponerse en práctica este invento:

10.

EJEMPLO 1 -

A una mezcla de 24,4 g de etanolamina y de 280 cc de tolueno anhidro previamente enfriado a unos 10°, se le añade mientras se agita enérgicamente y se conserva la temperatura por debajo de 15°, una solución en 280 cc de tolueno, de 30,8 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, bruto.

15.

Se deja reposar la mezcla de reacción, durante 12 horas, a la temperatura ambiente y luego se añade 50 cc de agua, agitando enérgicamente. Se forma un precipitado que se escurre y se lava 3 veces con 20 cc de agua. Después del secado y la recristalización en 200 cc de isopropanol, se obtienen 24,2 g de metil-1 N-(hidroxi-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 118°.

20.

25.

Se han obtenido 48 g del metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol bruto, de partida (aceite amarillo), calentando a reflujo durante unos 30 minutos una suspensión de 40 g de

30.

300103



-15-

ácido (metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboxílico en 160 cc de cloruro de tionilo.

5. Se han obtenido 97,7 g del ácido (metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboxílico (punto de fusión 205°), elevando la ebullición durante unos 10 minutos, una mezcla de una solución de 55 g de sosa en 300 cc de agua y de una solución en 300 cc de etanol del metil-1 etoxi-carbonil-2 nitro-5 pirrol (punto de fusión 372°), a su vez
10. obtenido por hidrólisis de 144 g de clorhidrato de (metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboximidato de etilo, en 1,4 litros de agua a 25°C durante 12 horas. Se han preparado 240 g de este último
15. producto por acción de ácido clorhídrico gaseoso sobre una suspensión, en 2 litros de etanol anhidro, de 200 g de metil-1 ciano-2 nitro-5 pirrol (punto de fusión 88°) preparados según H.J. Anderson, Can. J. Chem. - 37, 2053 (1959).

EJEMPLO 2 -

20. Procediendo como en el Ejemplo 1, pero partiendo de 14,2 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, y de 14 g de morfolina, se obtienen 15,3 g de metil-1 morfolino-carbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 93°C.

25. EJEMPLO 3 -

30. A una mezcla de 8,4 g de butilamina normal en 50 cc de benceno previamente enfriado a unos 10°, se le añade, mientras se agita energicamente y se mantiene la temperatura por debajo de 15°, una solución de 10,5 g de metil-1

300103

-16-



5. clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 100 cc de benceno. Se deja en reposo la mezcla de reacción, durante 2 horas, a la temperatura ambiente, y luego se añaden 50 cc de agua, agitando energicamente. Se decanta y se lava con dos veces 20 cc de agua. Después de la evaporación del benceno y la recristalización en el óxido de isopropilo, se obtienen 8,8 g de metil-1 N-n-butilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol en forma de cristales rosados que funden a 56°.
- 10.

EJEMPLO 4 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero partiendo de 19 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol y de 25 g de dimetilamina, se obtienen, después de recristalización en el óxido de isopropilo, 15 g de metil-1 N,N-dimetilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, en forma de agujas amarillo pálido, que funden a 96°.

EJEMPLO 5 -

20. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero partiendo de 7,5 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, 9,9 g de N-isobutil ciclododecilamina y 4,2 g de trietilamina, se obtienen, después de lavado con agua, evaporación del benceno, trituración con heptano y recristalización en el etanol acuoso, 9,7 g de metil-1 (N-isobutil N-ciclododecil-carbamoil)-2 nitro-5 pirrol, que funde a 92°.
- 25.

EJEMPLO 6 -

30. En una solución previamente enfria-

300103

-17-



5. da a 5^g de 19 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 100 cc de benceno anhidro, se hace pasar una corriente de monometilamina gaseosa, con agitación y manteniendo en enfriamiento. Después de la saturación, se agita todavía durante dos horas y luego se añaden 50 cc de agua; el precipitado formado se escurre, se lava abundantemente con agua (5 veces 50 cc) y se recristaliza en 400 cc de isopropanol hirviendo, en presencia de negro decolorante. Se obtienen así 12,6 g de metil-1 N-metilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol cristalizado en agujas finas amarillo pálido, y que funden a 192^g.

EJEMPLO 7 -

15. Durante 15 minutos se hace pasar una corriente lenta de amoníaco gaseoso en una suspensión previamente enfriada a -20^g, de 25 g de clorhidrato de (metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboximidato de etilo, preparado como se describe en el Ejemplo 1, con 130 cc de etanol anhidro. Se mantiene la temperatura entre -20^g y -15^g durante el paso del amoníaco, y luego se vierte la solución obtenida en 500 cc de agua helada y se extrae rápidamente por tres veces 300 cc de éter anestésico. Después de lavar con 100 cc de agua y secar sobre sulfato sódico, se evapora el éter y se obtienen 21,2 g de (metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboximidato de etilo, en forma de una base oleaginosa coloreada en amarillo.
- 20.
- 25.
30. La base así obtenida se calienta

300103



-18-

- sometida a reflujo, durante 4 horas, con una solución de 12,1 g de metanosulfonato de amonio en 200 cc de etanol absoluto. Después de decolorar con negro animal, se deja enfriar hacia 30° y se añaden 750 cc de éter anestésico. Se forma un precipitado blanco cristalino que se escurre y se seca. Se obtienen así 20,6 g de metanosulfonato de metil-1 amidino-2 nitro-5 pirrol, que funde a unos 150°.
- 5.
10. Se disuelve este metanosulfonato en 50 cc de agua helada y se alcaliniza manteniendo la temperatura a 0°, por adición de 40 cc de una solución acuosa al 14% aproximadamente de amoniaco. Se escurre inmediatamente el precipitado amarillo cristalino formado. Después de lavar con agua helada y de secar, se obtienen 8,6 g de metil-1 amidino-2 nitro-5 pirrol que funde a 147°.
- 15.
20. Se disuelve esta base en 30 cc de etanol entibiando, y se añaden a la solución obtenida 15 cc de una solución etérea al 15% de ácido clorhídrico anhidro. Después de añadir 100 cc de óxido de isopropilo, se provoca una cristalización. Se escurren los cristales formados y se les recrystaliza en 200 cc de isopropanol hirviendo. Después de refrigerar, filtrar y secar, se obtienen 6,8 g de clorhidrato de metil-1 amidino-2 nitro-5 pirrol, que funde a 190-195° y luego a 211°.
- 25.

300103

-19-



EJEMPLO 8 -

5. Durante 24 horas se hace hervir una solución de 21 g de metil-1 etoxicarbonil-2 nitro-5 pirrol y de 10,5 g de hidrato de hidrazina en 200 cc de etanol. Después de enfriar, escurrir y secar, se obtienen 17,5 g de cristales amarillos que funden a unos 205°, que se recristalizan en 750 cc de agua hirviendo, en presencia de negro animal. Se obtienen así 14,5 g
10. de la hidrazida del ácido (metil-1 nitro-5 pirrol-2)carboxílico, que funde a 205°.

EJEMPLO 9 -

15. Se disuelven 30,1 g de clorhidrato de metil-1 N-(etoxi-3 imino-3 propil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, en 150 cc de una solución de amoniaco al 15% aproximadamente en el etanol anhidro. Después de algunos minutos de contacto a la temperatura ambiente, se provoca una cristalización. Se deja en reposo durante 12 horas en
20. el refrigerador y se escurre el sólido amarillo formado que, después de secado, pesó 25,5 g y funde a 227°. Se le recristaliza en 450 cc de metanol hirviendo, al que se añaden después de la filtración, 150 cc de óxido de isopropilo en
25. ebullición. Se deja cristalizar, se escurre y se seca. Así se obtienen 21,4 g de clorhidrato de metil-1 N-(amidino-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 228°.

30. El clorhidrato de iminoéter de partida, se ha obtenido cuantitativamente por paso

3001032

-20-



de ácido clorhídrico gaseoso en una suspensión, mantenida a una temperatura inferior a 8°, de 22 g de metil-1 N-(ciano-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol en 90 cc de etanol absoluto.

5. Se han obtenido 69,6 g del metil-1 N-(ciano-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol (punto de fusión 119°) por condensación de 56 g de amino-3 propionitrilo en 68 g de metil-1 cloro-carbonil-2 nitro-5 pirrol en 600 cc de tolueno.

10. EJEMPLO 10 -

Se hace pasar ácido clorhídrico anhidro por una solución de 26 g de ciano-2 nitro-5 pirrol en 250 cc de etanol anhidro, manteniendo la temperatura por debajo de 0°. A medida que avanza la saturación, se forma un precipitado cristalino blanquecino. Se deja la mezcla de reacción que recupere la temperatura ambiente durante 12 horas y se termina la precipitación del clorhidrato de (nitro-5 pirrolil-2) carboximidato de etilo, por adición de 500 cc de éter anhidro; se obtienen 39 g.

15. Se suspenden 18 g de este clorhidrato en 180 cc de etanol anhidro y se les añaden 160 cc de una solución al 15% aproximadamente de amoníaco en el etanol anhidro. Una vez terminada la reacción exotérmica, se completa la reacción haciendo barbotar amoníaco gaseoso en el medio, y luego elevando a 35-40°C durante 5 horas. Se obtiene una solución amarilla limpia que se deja en reposo durante 12 horas a la temperatura am-
- 20.
- 25.
- 30.

300103

-21-



- biente. Después de evaporar el etanol a presión reducida, se obtiene un sólido amarillo que se lava cuidadosamente con agua para eliminar el cloruro de amonio. Se obtienen así 11,3 g de amidino-2 nitro-5 pirrol, que se transforma en clorhidrato por adición de 25 cc de una solución al 15% de ácido clorhídrico en éter anhidro, a una suspensión de 11 g de la base en 50 cc de metanol. Así se obtienen 11,1 g de clorhidrato de amidino-2 nitro-5 pirrol que funde por encima de 270°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 11 -

- En 70 cc de sosa normal, a 20°, se disuelven 9,5 g de clorhidrato de metil-1 N-(amidino-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, obtenido como se describe en el Ejemplo 9. Después de 15 horas de contacto, se escurre el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 7,3 g de metil-1 N-(carbamoil-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que después de recristalización en 80 cc de agua, en presencia de negro decolorante, funde a 169°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 12 -

- Procediendo como en el Ejemplo 8 pero partiendo de 10 g de etoxicarbonil-2 nitro-5 pirrol, y de 8,3 g de hidrato de hidrazina, se obtienen 8,5 g de la hidrazida del ácido (nitro-5 pirrolil-2) carboxílico, que funde, con descomposición, a unos 295°.
- 25.

300103

-22-



EJEMPLO 13 -

- A una solución de 380 g de morfolino en 1,5 litros de tolueno anhidro, previamente enfriada a 5°, se le añade poco a poco, agitando y manteniendo la temperatura inferior a 10°, una solución de 259 g de clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 3 litros de tolueno anhidro. Terminada la adición (2 horas), se deja la mezcla de reacción que recupere la temperatura ambiente y se prolonga la agitación durante 15 horas. El precipitado formado se escurre a continuación, se lava 4 veces con 100 cc de óxido de etilo y se disuelve en 1,5 litros de agua destilada. A la solución obtenida se le añade un litro de cloruro de metileno y se acidifica con 500 cc de una solución acuosa al 30% de ácido clorhídrico, mientras se agita y se enfría a 15°. Se decanta la fase orgánica y se agota la fase acuosa por 4 veces 250 cc de cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos y después de lavarse con 200 cc de ácido clorhídrico (al 15%) y por 200 cc de agua, se les seca sobre sulfato de sodio y se les evapora.
- Así se obtienen 280,6 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, en forma de un sólido cristalino amarillo que funde a 145°.
- El clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que sirve de materia prima (punto de fusión 70-72°) puede obtenerse cuantitativamente calentando lentamente a 60° durante una hora una
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

300103



-23-

mezcla de 225 g de ácido (nitro-5 pirrolil-2) carboxílico y de 312 g de pentacloruro de fósforo.

EJEMPLO 14 -

5. A una suspensión de 16,9 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, preparados como se describe en el Ejemplo 13, en 500 cc de etanol absoluto, se le añaden 54 cc de una solución al 9,5% de etilato de sodio en etanol a 20°. Después de 2 horas de agitación se introducen en la mezcla de reacción 40 cc de dimetilformamida y se elimina el etanol bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°. Se obtiene una solución rojiza de derivado sodado de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, a la que se añade una solución de 15,4 g de sulfato de etilo en 25 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla de reacción a ebullición durante 15 minutos, y luego se la deja en reposo durante una noche a la temperatura ambiente.
10. Así se obtiene una solución oscura que se vierte en 600 cc de agua helada. Se forma con ello un precipitado "beige" claro que se escurre, se lava con 3 veces 50 cc de una solución al 5% de carbonato sódico y luego con 3 veces 50 cc de agua destilada y se purifica en 75 cc de metanol hirviendo, en presencia de negro animal. Después de filtración, adición al filtrado de 100 cc de agua destilada previamente calentada a 50°, enfriamiento, filtración y se-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

300103 2



-24-

oado, se obtienen 14 g de etil-1 morfolinocar-
bonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 100°.

EJEMPLO 15 -

- Se prepara el derivado sodado de
5. 16,9 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol,
como se describe en el Ejemplo 14, y se añade a
su mezcla con la dimetilformamida, una solución
de 17 g de ioduro de propilo en 40 cc de dimetil-
formamida. Se hace hervir durante 30 minutos, y
10. después de la refrigeración, se vierte la solu-
ción rojo anaranjado obtenida, en 700 cc de agua
helada. Se forma un precipitado incoloro que se
purifica como se describe en el Ejemplo 14. Des-
pués del secado, se obtienen 7,5 g de propil-1
15. morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde
a 81-82°.

EJEMPLO 16 -

- Procediendo como en el Ejemplo 14,
pero añadiendo a la solución de la sal de sodio
20. de 16,9 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol
en dimetilformamida, una solución de 18,4 g de
ioduro de butilo normal en 25 cc de dimetilfor-
mamida, y calentando durante 15 minutos a ebu-
llición, se obtiene una solución oscura que se
25. trata, después de enfriamiento, por 600 cc de
agua. Se forma un sólido marrón que se lava co-
mo en el Ejemplo 14, y que se recristaliza en
una mezcla de etanol y de agua. Se obtienen así
30. 14,7 g de n-butyl-1 morfolino-carbonil-2 nitro-5
pirrol, que funde a 88-89°.

300103



EJEMPLO 17 -

- Procediendo como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal de sodio de 18 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol
5. en dimetilformamida, 21,6 g de ioduro de isobutilo y calentando durante 30 minutos a ebullición, se obtiene una solución muy coloreada, que se trata, después del enfriamiento por 800 cc de agua helada. Se forma un aceite negruzco
10. que se extrae con 250 cc y luego 3 veces 100 cc de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con sosa diluida (al 5%) y luego con agua; luego se seca y se la somete a evaporación. Se obtienen 11 g de una goma que se solidifica lentamente (punto de fusión, 45°) y que se trata
15. con 75 cc de metanol hirviendo, en presencia de negro animal. Después de la filtración, se añaden 150 cc de agua; se precipitan 6,9 g de cristales color "beige" que funden a 58° y que
20. se acaban de purificar por cromatografía sobre alúmina en el óxido de isopropilo y por una nueva recristalización en el metanol acuoso. Se obtienen finalmente 4,5 g de isobutil-1 morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, en forma de cristales ligeramente amarillos, que funden a 66°.
- 25.

EJEMPLO 18 -

- Procediendo como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal de sodio de 22,5 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5
30. pirrol en 100 cc de dimetilformamida, 25 g de



5. cloruro de bencilo y calentando durante 1 hora a ebullición, se obtiene una suspensión que se trata a continuación por 100 cc de acetona, y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo gomoso obtenido se tritura con 100 cc de óxido de isopropilo, y después de filtración y secado, se obtienen 31 g de cristales que funden a 92°. Después de recristalización en una mezcla de 150 cc de isopropanol y de 50 cc de óxido de isopropilo, se obtienen 21,2 g de bencil-1 morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 98°.
10. EJEMPLO 19 -
15. Se procede como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal de sodio de 22,5 g de morfolino-carbonil-2 nitro-5 pirrol en 150 cc de dimetilformamida, 24,1 g de monoclórida del glicol y calentando a 140° durante 2 horas. Después de la refrigeración, se evapora la dimetilformamida a presión reducida y se trata el residuo con 100 cc de agua y 100 cc de cloroformo. Se agita hasta la disolución, se decanta y se agota la capa acuosa, con 3 veces 50 cc de cloroformo. Se lavan los extractos orgánicos, con 3 veces 50 cc de una solución acuosa al 10% de carbonato sódico, y 3 veces 50 cc de agua; se secan sobre sulfato sódico y se evaporan; se obtienen 15,3 g de cristales que funden a 120°. Después de recristalización en 50 cc de metanol hirviendo, se obtienen 11,2 g de (hidroxi-2
- 20.
- 25.
- 30.

300103

-27-



etil)-1 morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 132°. Una nueva recristalización en el metanol, permite obtener un producto que funde a 134°.

5. EJEMPLO 20 -

Se procede como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal sódica de 20 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, en 130 cc de dimetilformamida, 16,4 g de acetoxi-1 cloro-2 etano, y calentando durante 90 minutos a 140-145°. Después del enfriamiento, se evapora la dimetilformamida y se trata el residuo con cloroformo y agua. Se extrae y se lava como en el Ejemplo 19. El producto obtenido después de la evaporación del cloroformo, se tritura con 20 cc de éter de petróleo y 5 cc de metanol. Después de recristalización en 10 cc de metanol hirviendo, se obtienen por este procedimiento, 4,16 g de (acetoxi-2 etil)-1 morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 82-84°.

10.

15.

20.

EJEMPLO 21 -

Se procede como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal sódica de 2,25 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, en 15 cc de dimetilformamida, 3,06 g de paratoluenosulfonato de benciloxietilo y calentando durante 30 minutos a 140-145°. Después de refrigerar, se evapora la dimetilformamida a presión reducida, se trata con agua y cloroformo, se extrae y se lava como en el Ejemplo 19. Des-

25.

30.

300103



-20

5. pués de secado y evaporación del cloroformo, se obtiene un residuo marrón negro que se purifica en metanol hirviendo, en presencia de negro animal. Se obtiene así 1 g de (benciloxi-2 etil)-1 morfolino-carbonil-2 nitro-5 pirrol que funde a 76°.

EJEMPLO 22 -

10. Se procede como en el Ejemplo 14, pero añadiendo a la solución de la sal sódica de 11,3 g de morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 100 cc de dimetilformamida, 11,3 g de N,N-dietilcloroacetamida y calentando durante 30 minutos a 145°. Después de refrigeración, se evapora la dimetilformamida a presión reducida, y se obtiene un residuo gomoso que se solidifica en sosa diluida (al 13%). Después de la filtración, lavado a neutralidad y secado, se obtienen 8,6 g de (N,N-dietilcarbamoil)metil-1 morfolinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 117°.
15. Después de purificación por disolución en 25 cc de benceno en ebullición, filtración y precipitación con 60 cc de éter de petróleo, se obtienen 7,4 g que funden a 119-120°.

EJEMPLO 23 -

25. A una solución de 8,5 g de metil-1 etoxicarbonil-2 nitro-5 pirrol en 65 cc de isopropanol, se añaden 34 cc de una solución, al 38,7%, de monometilamina en isopropanol. Después de 3 horas de contacto, la solución limpia obtenida empieza a cristalizar. Se deja en
- 30.

300103

-29-



5. reposo durante 12 horas a la temperatura ambiente y luego se escurre y se lava el precipitado, con isopropanol, previamente enfriado a 0°. Se obtienen así 6,8 g de metil-1 N-metilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 192-193°.

EJEMPLO 24 -

10. A una solución previamente enfriada a 0°, de 6,1 g de monoetilamina anhidra, en 80 cc de xileno, se le añade, agitando y manteniendo la temperatura inferior a 15°, una solución de 12,5 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 80 cc de xileno anhidro. Se deja que la mezcla de reacción adquiera de nuevo la temperatura ambiente, y, después de 12 horas de reposo, se la trata por 50 cc de agua destilada. Se filtra la fracción insoluble, se la lava con agua y se la seca. Así se obtienen 7,2 g de metil-1 N-etilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol que funde a 102°.

20. Puede obtenerse una segunda fracción, por evaporación del xileno de reacción y recristalización del residuo en el óxido de isopropilo (4,2 g).

EJEMPLO 25 -

25. Se prepara una solución de 20 g de metil-1 etoxicarbonil-2 nitro-5 pirrol y de 50 g de monoetilamina anhidra, en 100 cc de metanol. Después de 48 horas de contacto a la temperatura ambiente, se evapora el metanol a presión reducida y se obtienen 20 g de metil-1 N-etilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol que funde a 102°, idéntico
- 30.

300103

-30-



al producto descrito en el Ejemplo 24.

EJEMPLO 26 -

5. Procediendo como en el Ejemplo 24, pero substituyendo la monoetilamina por 8 g de isopropilamina, se obtiene una fracción insoluble en el agua y el xileno, que pesa 13,7 g y funde a 138°. Después de recristalización en 100 cc de isopropanol, se obtienen 11,1 g de metil-1 N-isopropilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 139°.

EJEMPLO 27 -

15. Se procede como en el Ejemplo 24 pero substituyendo la monoetilamina por 9,9 g de dietilamina. Después de 12 horas de reposo, se lava la solución orgánica obtenida, con 50 cc de agua y luego con 3 veces 20 cc de agua. Se evapora el xileno y se obtienen 14,5 g de cristales que funden a 81°. Después de recristalización en 80 cc de óxido de isopropilo, se obtienen 12 g de metil-1 N,N-dietilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 82°.

EJEMPLO 28 -

25. A una solución de 8,4 g de pirrolidina en 100 cc de tolueno, se le añade una solución de 11 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 100 cc de tolueno, conservando la temperatura inferior a 10°. Después de 12 horas de reposo, la mezcla se lava con 100 cc y luego 2 veces 50 cc de agua y se evapora al baño maría a presión reducida. Así se obtienen 13 g de me-
- 30.

300103

-31-



til-1 pirrolidinocarbonil-2 nitro-5 pirrol que, después de recristalización en óxido de isopropilo, funde a 76°.

EJEMPLO 29 -

5. Procediendo como en el Ejemplo 28, pero substituyendo la pirrolidina por 10 g de piperidina, se obtienen, después de lavado y evaporación de la fase orgánica, 13,3 g de metil-1 piperidinocarbonil-2 nitro-5 pirrol, que funde a unos 70°. Después de recristalización en metanol acuoso, se obtienen 11 g que funden a 73°.

EJEMPLO 30 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 28, pero substituyendo la pirrolidina por 11,8 g de metil-1 piperacina, se obtienen después de lavado y evaporación de la fase orgánica, 13,1 g de metil-1 (metil-4 piperacino)carbonil-2 nitro-5 pirrol, que funden a unos 80°. Después de recristalización en 150 cc de óxido de isopropilo se obtienen 8,9 g que funden a 79°.

EJEMPLO 31 -

25. Se procede como en el Ejemplo 28, pero partiendo de 4 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol y de 4,7 g de bencilamina. Se escurre el clorhidrato de bencilamina formado y se evapora el filtrado. Después de recristalización del residuo de evaporación, en una mezcla de 40 cc de isopropanol y de 20 cc de óxido de isopropilo en ebullición, se obtienen 4,1 g de metil-1

300103



-32-

N-bencilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 105°.

EJEMPLO 32 -

5. A una solución de 6,5 g de amino-1 propanol-2 en una mezcla de 25 cc de xileno y de 25 cc de cloroformo, se le añade, agitando y conservando la temperatura por debajo de 10°, una solución de 8 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, en 50 cc de xileno. Se deja recuperar la temperatura ambiente y luego se agregan , agitando, 50 cc de agua. Se filtra la parte insoluble y se la lava cuidadosamente con agua; después del secado se obtienen 8,2 g de producto que funde a unos 110°. La evaporación de la fase orgánica del filtrado, previamente lavada con
10. agua, proporciona todavía 1,5 g de producto que funde a unos 110°. Se reúnen estos dos sólidos y se recristalizan en 120 cc de agua hirviendo, en presencia de negro animal. Así se obtienen en 8,3 g
15. de metil-1 N-(hidroxi-2 propil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 124-125°.
- 20.

EJEMPLO 33 -

25. Se procede como en el Ejemplo 32, pero partiendo de 9,8 g de amino-3 propanol-1 y de 12 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol. Después de recristalización en una mezcla de isopropanol y de óxido de isopropilo, en ebullición, se obtienen 7,3 g de metil-1 N-(hidroxi-3 propil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol que funde a
30. 78°.

330103

-33-



EJEMPLO 34 -

5. A una solución de 2,92 g de N-metil-etanolamina y de 3,94 g de trietilamina, en 40 cc de xileno, se le añade gota a gota a 10° una solución de 7,4 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 100 cc de xileno. Después de 12 horas de reposo a la temperatura ambiente, se escurre el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 7 g de producto que funde a unos 100-130° que se tratan con 350 cc de isopropanol en ebullición. Al enfriar, se precipitan 1,8 g de metil-1 {N-metil N-(metil-1 nitro-5 pirrolil-2) carboniloxi-2 etil} carbamoil}-2 nitro-5 pirrol que funde a 147°.
- 10.
15. Se evapora el filtrado isopropánico y se trata el residuo obtenido con 30 cc de butanona hirviendo; se escurre el producto insoluble, se evapora de nuevo el filtrado y se cristaliza el residuo en 55 cc de benceno hirviendo. Se obtienen así 1,8 g de metil-1 N-metil N-(hidroxi-2 etil) carbamoil}-2 nitro-5 pirrol que funde a 88°.
- 20.

EJEMPLO 35 -

25. A una solución de 1,8 g de β -alantina en 40 cc de sosa al 4%, se le añade gota a gota, agitando y conservando la temperatura entre 0 y 5°, una solución de 3,7 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 20 cc de tolueno. Se prolonga la agitación una hora manteniendo la temperatura entre 0 y 5° y luego se
- 30.

300103



-34-

- deja recuperar la temperatura ambiente. Se decanta, se lava la fase acuosa con tolueno, (2 x 15 cc) y se la acidifica agitando a 0° con 12 cc de una solución al 20% de ácido sulfúrico.
5. Se obtienen, después de la filtración, 4,1 g de un producto que funde a 150° que se purifica por lavado con óxido de isopropilo hirviendo y recristalización de la parte insoluble en 25 cc de agua en ebullición. Así se obtienen 3,3 g de metil-1
10. N-(carboxi-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 153°.

EJEMPLO 36 -

- Se obtiene 0,1 g de metil-1 N-(carboxi-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, idéntico al producto descrito en el Ejemplo 35, calentando a ebullición, durante una hora, una solución de 0,24 g de metil-1 N-(carbamoil-2 etil) carbamoil-2 nitro-5 pirrol, preparado como se describe en el Ejemplo 11, en 2 cc de sosa al 4%, acidificando después del enfriamiento, extrayendo con acetato de etilo y recristalizando el producto extraído, en isopropanol.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 37 -

- A una solución de 2,28 g de metil-1 N,N-dimetilcarbamoil-2 pirrol, en 10 cc de anhídrido acético previamente enfriado a -10°, se le añade en 15 minutos, agitando enérgicamente y manteniendo la temperatura entre -10° y 0°, una mezcla de nitración previamente enfriada a -10°, de 1,5 cc de ácido nítrico (d = 1,49) y de 2,3 cc
- 25.
- 30.

300103



-35-

- de anhídrido acético. Se agita, todavía a -10° , durante 15 minutos y luego se vierte la mezcla de reacción, en 100 g de hielo machacado. Se extrae con cloruro de metileno (5 x 70 cc), se lava rápidamente con agua (3 x 50 cc), se seca y evapora la fase orgánica. Se obtienen 2,4 g de una goma negruzca que se disuelve en 65 cc de benceno. Se trata con 2 g de negro animal, a temperatura corriente, se filtra y se hace pasar por una
5. columna de 20 g de alúmina para separar las resinas. Se eluye con 130 cc de benceno. Por evaporación del benceno, se obtiene 1 g de producto que funde a unos $80-100^{\circ}$, principalmente constituido por una mezcla de los derivados nitrados en 4 y en 5 respectivamente. Estos productos se separan por cromatografía en sílice, poniendo su mezcla en suspensión en 250 cc de éter de petróleo y sometiendo a elución el isómero nitrado en 5, mediante éter etílico. Se obtiene así 0,39
10. g de cristales que funden a $94-96^{\circ}$. Después de recristalización en 9 cc de óxido de isopropilo, se obtiene 0,31 g de metil-1 N,N-dimetilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol que funde a $95-96^{\circ}$, idéntico al producto descrito en el Ejemplo 4.
15. EJEMPLO 38 -
20. Se saturan 150 cc de dimetilformamida rectificada, previamente enfriada a 0° , con ácido clorhídrico anhidro, hasta que se observa un principia de fraguado. Entonces se añaden
25. 30 g de metil-1-ciano-2 nitro-5 pirrol y 30 g
- 30.

300103

-36-



- de tiacetamida, homogeneizando lo mejor posible. Después de alrededor de 1 hora de contacto, se obtiene una suspensión amarillo claro que puede agitarse mecánicamente. Se continúa la agitación a la temperatura ordinaria, durante 48 horas.
5. Se obtiene poco a poco una solución anaranjada limpia, que se evapora a 50° en vacío. Se trata el residuo con 200 g de hielo machacado, se neutraliza mediante una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta terminar el desprendimiento gaseoso, se escurre, se lava con agua helada (3 x 50 cc) y luego con tricloroetileno (6 x 50 cc) y se seca. Se obtienen 22 g de producto bruto (punto de fusión 138°) que se purifica por disolución en 100 cc de dimetilformamida, tratamiento con negro animal a la temperatura ambiente y precipitación por 350 cc de agua. Finalmente se obtienen 19,1 g de metil-1 tiocarbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 142°.
- 10.
- 15.
20. EJEMPLO 39 -
- Procediendo como en el Ejemplo 28, pero partiendo de 9,8 g de anilina y 9,4 g de metil-1 clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol, se obtiene una suspensión que se trata con 50 cc de agua y se filtra. Se lava el precipitado con 50 cc de agua, 50 cc de ácido clorhídrico al 3,6% y luego con 2 veces 25 cc de agua. Se disuelve el producto bruto obtenido, en 80 cc de dimetilformamida a 60-70°, se trata con negro animal, se filtra y al filtrado se le añaden
- 25.
- 30.

300103

-37-



120 cc de agua. Se obtienen así, después de filtración y secado, 10,5 g de metil-1 fenilcarbamoil-2 nitro-5 pirrol, en forma de polvo amarillo que funde a 152°.

5. EJEMPLO 40 -

Se disuelven 4 g de clorocarbonil-2 nitro-5 pirrol en 25 cc de tolueno anhidro. Se enfría exteriormente por un baño de hielo y se hace pasar una corriente de amoníaco gaseoso. Se forma un precipitado amarillo. Al terminarse la

10.

absorción de amoníaco, se recoge en 25 cc de agua, se acidifica a un pH de 3 por adición de ácido clorhídrico al 15% y se filtra un producto insoluble. Se evapora el filtrado y se re-

15.

cristaliza el producto obtenido, en agua hirviendo. Se obtiene finalmente 1,4 g de carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 190-191°.

EJEMPLO 41 -

En una solución de 7 g de (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol en 200 cc de etanol al 95% y 15 cc de agua oxigenada al 30%, se añaden 1,8 cc de solución acuosa de sosa 6 N y se calienta a 50° durante 3 horas. Después del enfriamiento, se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico 4 N y se concentra a pequeño volumen bajo una presión de 30 mm de mercurio, aproximadamente.

20.

25.

Se filtra la papilla cristalina residual, se lava con agua y se seca hasta un peso constante, en desecador, bajo una presión de

30.

300103

-38-



- unos 50 mm de mercurio; se obtienen así 5,5 g de (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol que, después de recristalización en el acetato de etilo, se presenta en forma de un polvo cristalino amarillo-beige que funde a 175-176°.
5. El (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol utilizado como materia prima, se obtiene del modo siguiente:
- Se prepara una solución de 20,8 g ,
10. de ciano-2 nitro-5 pirrol y 11,4 g de etilato de sodio en 260 cc de etanol anhidro; se añaden 400 cc de dimetil formamida y se elimina el etanol por destilación bajo una presión de 50 mm de mercurio aproximadamente, calentando hasta 70-75°
15. en la masa; se añaden entonces 36 g de monoclorhidrina de glicol y se calienta a reflujo durante 4 horas.
- Después del enfriamiento, se eliminan los disolventes, primero bajo una presión de
20. 50 mm de mercurio y luego, bajo 0,4 mm de mercurio.
- Se trata el residuo con 400 cc de agua y 900 cc de cloroformo; se separa la fase orgánica y se la lava sucesivamente con agua,
25. con una solución de carbonato sódico al 5% y, nuevamente con agua. Se seca la solución clorofórmica en sulfato de sodio anhidro, y se la concentra a sequedad bajo una presión de 50 mm de mercurio aproximadamente.
30. Se trata el residuo cristalizado,

300103



-39-

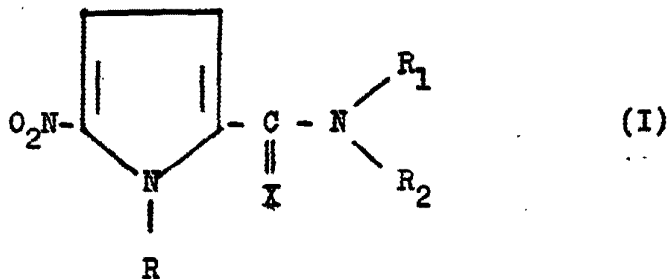
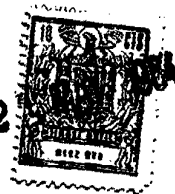
5. con 15 cc de cloroformo, se filtran los cristales, se lava con algunos cc del mismo disolvente y se seca hasta peso constante, en desecador, bajo unos 50 mm de mercurio; así se obtienen 14,05 g de (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol que, después de recristalización en la mezcla benceno-ciclohexano (1:1), se presenta en forma de un polvo cristalino blanco-crema, que funde a 114-115°.

10.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Francia números PV. 935.564 de 21 de mayo de 1.963, y PV. 965.763 de 2 de marzo de 1.964, acciéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In-
20. vención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE NITRO-5 PIRROL"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

30. 1º - Procedimiento de preparación de derivados de nitro-5 pirrol de fórmula general



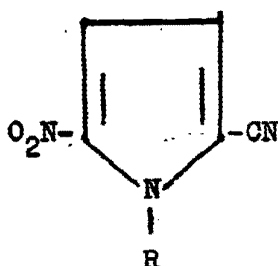
5. en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, o un radical aralcoholo, X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo imino y R_1 y R_2 , idénticos o distintos, representan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, o un radical cicloalcoholo, fenilo o aralcoholo, o con el átomo de nitrógeno a que están acoplados, forman un radical hidrazino o un heterociclo mononuclear saturado de 5 ó 6 eslabones que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido entre el oxígeno, el azufre o el nitrógeno, tal como pirrolidinil-1, piperidino, morfolino, ó piperacínil-1 eventualmente substituído, debiendo tenerse presente que en lo anterior, debe entenderse por radical alcoholo eventualmente substituído, un radical alcoholo en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden substituirse por grupos funcionales orgánicos diversos, tales como los radicales hidroxilo, alcoholoxilo, aralcoholoxilo, alcan-
- 10.
- 15.
- 20.

20103



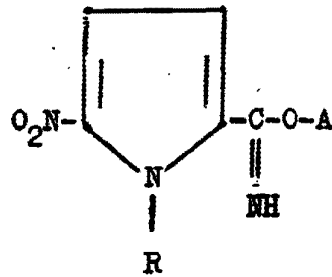
-41-

- hilo, mercapto, alcohilitio, aralcohilitio, carboxi, alcohiloxicarbonilo, ciano, carbamoilo, carbamoilo substituído por 1 o 2 radicales alcohilo, tiocarbamoilo, tiocarbamoilo substituído por 1 o 2 radicales alcohilo, amidino, amidino substituído por radicales alcohilo, guanidino, guanidino substituído por radicales alcohilo, ureido y ureido substituído por radicales alcohilo, todos los radicales alcohilo antes citados, contienen de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de fórmula general



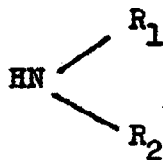
(II)

- en la que R se define como anteriormente, con un alcohol de fórmula general AOH, en la que A representa un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el clorhidrato de imino-éter de fórmula general



(III)

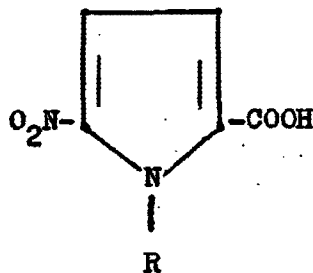
en la que A y R se definen como anteriormente,
y luego se hace actuar sobre (III) una amina
de fórmula general



(IV)

5.

en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente,
o se hace actuar una amina de fórmula general (IV)
en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente,
sobre un halogenuro, un ester, o el anhídrido de
un ácido de fórmula general



(V)

10.

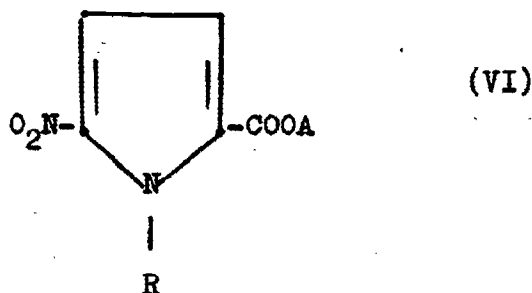
en la que R se define como anteriormente, o se
descompone el clorhidrato de un iminoéter de
fórmula general (III) por la acción de un agen-
te alcalino, o se hidroliza un nitrilo de fór-

300103

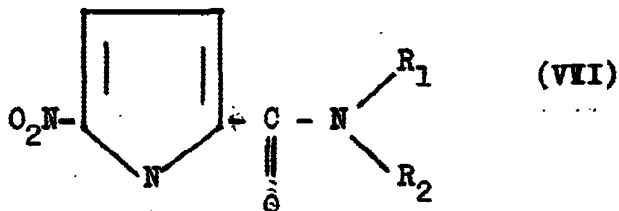


-43-

mula general (II) por la acción de agua oxigenada en medio neutro o alcalino, o se hace reaccionar el hidrato de hidrazina, sobre un compuesto de fórmula general



5. en la que A y R se definen como anteriormente, o se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

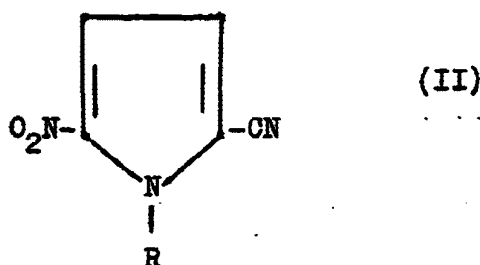


10. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o aralcohilo y R_1 y R_2 , idénticos o distintos representan un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente substituído, un radical cicloalcohilo, fenilo o aralcohilo, o que con el átomo de nitrógeno a que están acoplados,
15. formen un radical hidrazino o heterocíclico, tal

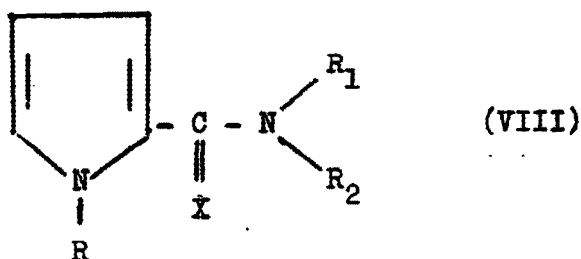


como antes se define, con cualquier producto susceptible de transformar el grupo carbonilo en grupo tiocarbonilo, sin provocar modificación del grupo nitro, o se hace reaccionar la tioacetamida sobre un nitrilo de fórmula general

5.



en la que R se define como anteriormente, o se nitra, por medio de ácido nítrico, un compuesto de fórmula general



en la que X, R, R₁ y R₂ se definen como antes se dijo en la definición general de los productos de fórmula general (I) o se hace reaccionar un compuesto de fórmula

10.



en la que R representa un radical alcohilo eventualmente substituído o un radical aralcohilo, e Y representa un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, sobre un derivado alcalino, eventualmente.

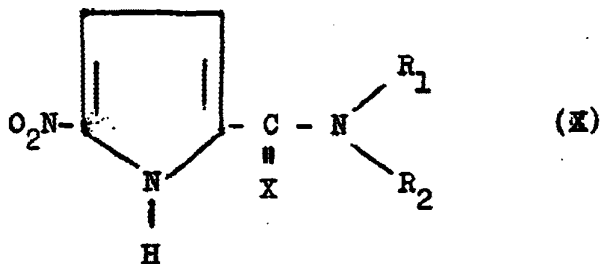
15.

300103



-45-

preparado "in situ" de un nitro-5 pirrol, de fórmula general



5. en la que X, R₁ y R₂ tienen las significaciones ya indicadas para los productos de fórmula (I), o, para los productos de fórmula (I) en los que R₁ y/o R₂ representan radicales aminoalcohilo, carbamoilalcohilo o carboxialcohilo, se transforman, por aplicación de los métodos conocidos, los compuestos de fórmula (I) correspondientes, en la fórmula de los cuales R₁ y/o R₂ representan un grupo cianoalcohilo, y se transforman eventualmente en sales los compuestos de fórmula (I) que presentan propiedades básicas.
- 10.

15. 2ª - Procedimiento de preparación de derivados de nitro-5 pirrol, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAY. 1954

RHONE-POULENC S.A.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
P. P.