

34330



7 JUL
PATENTE DE INVENCION

SC. 2965/3127.

343304

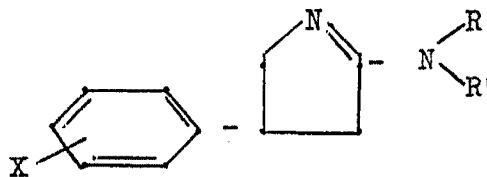
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS
DEL PIRROL".

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa,
residente en : 22, Avenue Montaigne,
PARIS-8e, Francia.

El presente invento se refiere a nuevos
derivados del pirrol, de fórmula general:



(I)

5.



en la que R y R' idénticos o distintos, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono y X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios substituyentes elegidos del grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales alcoholos y alcoholoxilos que contengan de 1 a 5 átomos de carbono, y los radicales hidroxilo, nitro y amino, así como sus sales de adición con los ácidos, así como a un procedimiento para su preparación.

5.

10.

De acuerdo con este invento, los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden obtenerse como se indica a continuación:

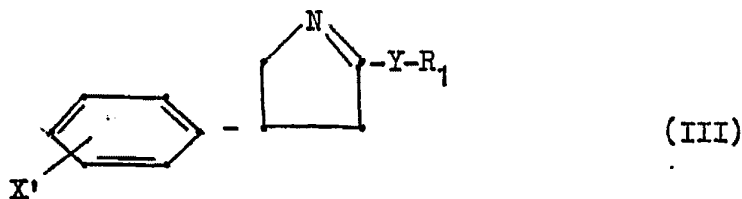
12.- Cuando X es distinto de un grupo amino, por reacción de un compuesto de fórmula general:

15.



en la que R y R' se definen como anteriormente, sobre un derivado de la pirrolina de fórmula general:

20.



25.

en la que X' tiene la misma significación que X con la excepción del significado amino, el símbolo Y representa un átomo de oxígeno o de azufre y R₁ representa un radical alcoholo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono.

La reacción se lleva a cabo por calentamiento

30.

a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C en pre-

343304³⁻



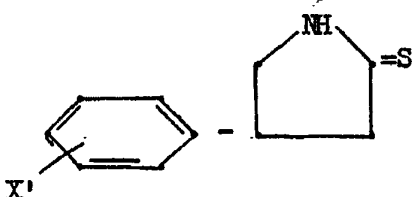
sencia o no, de un disolvente orgánico, tal como un alcohol (etanol) o una amida (dimetilformamida).

5. Los compuestos de fórmula (II) pueden utilizarse bien en estado de base o bien en estado de sales (sales de amonio, sales de aminas).

Los derivados de la pirrolina de fórmula general (III) en la que Y representa un átomo de azufre, pueden obtenerse por acción de un éster reactivo de fórmula general:

10.
$$R_1 - Z \quad (IV)$$

en la que R_1 se define como anteriormente y Z representa un residuo de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un resto sulfato o sulfonato, sobre un derivado de la pirrolidina de fórmula general:

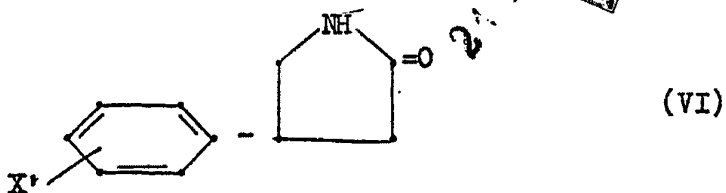
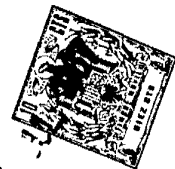
15.  (V)

en la que X' se define como anteriormente.

20. La reacción se realiza añadiendo el éster reactivo de fórmula general (IV) a una solución o una suspensión de pirrolidina de fórmula general (V) en un disolvente orgánico, tal como el dioxano o el cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C.

25. Los derivados de la pirrolidina de fórmula general (V) pueden obtenerse por acción del pentasulfuro de fósforo (P_2S_5) sobre un derivado de la pirrolidina de fórmula general:

343304

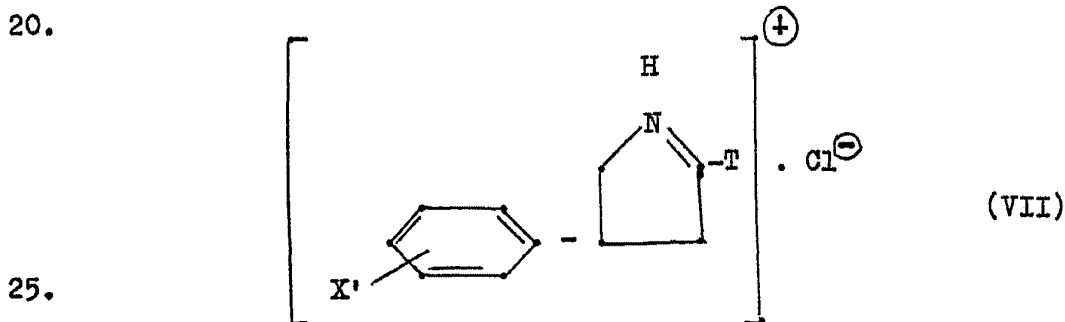


5. La reacción se lleva a cabo por calentamiento, en un disolvente orgánico, tal como la piridina, a la temperatura de ebullición del disolvente.

10. Los derivados de la pirrolina de fórmula general (III) en la que Y representa un átomo de oxígeno, pueden obtenerse por acción del fluorboruro de trisiloxonio $[(C_2H_5)_3O^+BF_4^-]$ en el caso en que R_1 represente un radical etilo, o por acción de un éster reactivo de fórmula general (IV) sobre un derivado de la pirrolidina de fórmula general (VI).

15. La reacción se realiza generalmente a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C, en un disolvente orgánico, tal como el dioxano o el cloruro de metileno.

22.- Cuando X es distinto de un grupo amino, por acción de un compuesto de fórmula (II) sobre un complejo de fórmula general:



en la que X' tiene el mismo significado que anteriormente, y T representa un grupo $-OPOCl_2$, $-OCOCl$ o $-OSOCl$.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura



343304

comprendida entre 20 y 80°C, en presencia, o no, de disolvente orgánico, tal como el etanol.

5. Los productos de fórmula general (VII) se obtienen por acción del oxiclорuro de fósforo, del fosgeno o del cloruro de tionilo sobre una pirrolidina de fórmula general (VI).

La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C, en presencia de un disolvente orgánico, tal como el cloroformo^o el benceno.

10. 3^a.— Cuando X representa uno o varios grupos amino, por reducción de los compuestos correspondientes de fórmula (I), en los que X representa uno o varios grupos nitro.

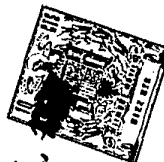
15. Es ventajoso llevar a cabo una reducción por el hidrógeno, en presencia de un catalizador tal, como el platino de Adams.

20. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y luego descomposición en medio alcalino).

25. En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, la única condición es que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizable.

Los nuevos productos de acuerdo con este invento, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

30. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos, en disol-



343304

ventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

5.

Los nuevos productos de fórmula general (I) presentan interesantes propiedades farmacodinámicas; son activos sobre el sistema nervioso central, en especial como antidepresivos; manifiestan además una acción hipertensiva. Todos estos productos han dado resultados muy interesantes en los ensayos sobre animales, a la dosis de 0,1 a 20 mg, por kg de animal, por vía bucal y a las dosis de 0,05 a 5 mg/kg por vía intravenosa. Deben señalarse como más especialmente activos:

10.

15.

Amino-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1

Amino-2 fenil-4 pirrolina-1

Amino-2 (amino-4 fenil)-4 pirrolina-1.

20.

Para el empleo medicinal pueden usarse los nuevos productos de fórmula general (I) bien en estado de base o bien en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, o sea atóxicas a las dosis de utilización.

25.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) y orgánicos (tales como acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalيناتos, metileno bis-β-oxinaftoatos) o derivados de sustitución

30.

de estos ácidos.

343304



Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, indican de qué modo debe aplicarse este invento en la práctica.

5.

EJEMPLO 1 -

- Durante 3 horas se calienta a 100°C una solución de 2 g de metiltio-2 fenil-4 pirrolina-1 en 80 cc de etanol amoniacoal 3N. Se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo pardo, parcialmente cristalizado, se trata con 60 cc de benceno y la solución obtenida se somete a la acción de 0,4 g, de negro decolorante. Se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene un residuo cristalino color crudo, que se pone en suspensión en 10 cc de óxido de isopropilo. Se le escurra y se le lava, sucesivamente, dos veces con 5 cc de óxido de isopropilo y luego con 10 cc de éter. Después del secado se obtiene 0,71 g de amino-2 fenil-4 pirrolina-1 que funde a 114-115°C. El clorhidrato preparado en la mezcla etanol/éter, funde a 185°C.
- La metiltio-2 fenil-4 pirrolina-1 utilizada como materia prima, se ha preparado del modo siguiente:
- Se lleva a ebullición, durante 10 minutos, una solución de 96,7 g, de fenil-4 pirrolidona-2 [preparada de acuerdo con C.E. Koelsch y C.H. Stratton, J. Am. Chem. Soc, 66 1.883 (1944)] y de 66,4 g, de penta-sulfuro de fósforo en 390 cc, de piridina. Se enfría la solución pardo-verde obtenida, hasta la temperatura ambiente, y se vierte en 4 litros de agua. Se agita durante
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

343304



1 hora y se escurre el precipitado y se lava con agua. Después de secado, se obtienen 117 g de producto bruto que se disuelve en una mezcla hirviendo de 1.750 cc de benceno y 1.170 cc de ciclohexano. Se trata con 15 g de negro decolorante, se filtra y se escurren los cristales amarillo pálido, que se lavan tres veces con 50 cc de mezcla benceno-ciclohexano.

5. - Después del secado se obtienen 49,3 g, de fenil-4 pirrolidina-2 que funde a 111°C.
10. - Por concentración de los licores madres, se aísla un segundo chorro de un peso de 17,4 g y que funde a 113°C.

En 14,6 cc de dioxano, se ponen en suspensión 14,6 g de aquel producto. Se añaden, a gotas, 7,8 g de sulfato de dimetilo, para mantener la temperatura entre 30 y 40°. Se enfría la solución obtenida, mediante agua helada, y se agregan 145 cc de agua. Se filtra un precipitado amarillo y se añade al filtrado, enfriado a 5°, una solución de 5,46 g de potasa en 27,3 cc de agua. Se extrae el aceite que sobrenada, dos veces con 75 cc de óxido de isopropilo se satura con carbonato potásico la capa acuosa que se extrae de nuevo mediante 75 cc de óxido de isopropilo. Se reúnen los extractos orgánicos y se secan sobre sulfato sódico se evapora el disolvente, a presión reducida (20 mm de mercurio) y luego se destila el aceite residual a 0,5 mm de mercurio.

Así se obtienen 11,15 g de metiltio-2 fenil-4 pirrolina-1, que hierve a 111°C.

EJEMPLO 2 -

30. Durante 2 horas se calienta a 100° una solución

343304

- 9 -



- de 5 g de etoxi-2 fenil-4 pirrolina-1 en 120 cc de etanol amoniacoal 2,5 N, se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se trata la solución amarillenta por 0,3 g de negro decolorante. Se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo cristalino, prácticamente incoloro, pesa 5,1 g. Se le recrystaliza en 12 cc de acetato de etilo. Después del secado, se obtienen 1,56 g de amino-2 fenil-4 pirrolina-1, que funde a 117°C.
- 5.
10. La etoxi-2 fenil-4 pirrolina-1 utilizada como materia prima, se ha preparado como sigue:
- A una solución de 79,2 g de fenil-4-pirrolidinona-2 en 650 cc de cloruro de metileno, se le añade, en 30 minutos, una solución de 93,4 g de fluorboruro de trietiloxonio en 200 cc de cloruro de metileno. La temperatura del medio se eleva de 22 a 29°. La solución amarillo pálido, obtenida se abandona a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfría con agua helada y se agregan, a gotas, 158 g de una solución acuosa al 50% de carbonato potásico. Se filtra el precipitado y se lava con 250 cc de cloruro de metileno. Se seca el filtrado sobre carbonato de potasio anhidro y luego se evapora el disolvente a 30 mm de mercurio. Se destila el aceite residual a 1,5 mm de mercurio y se obtienen 71,9 g de etoxi-2 fenil-4 pirrolina-1, que hierve entre 108 y 111°C.
- 15.
- 20.
- 25.

El fluorboruro de trietiloxonio se ha preparado de acuerdo con H. Meerwein y colegas *J. Prakt. Chem.* 147, 257 (1.937)7.



343304

EJEMPLO 3 -

Se calienta a 100°, durante 2 horas, una solución de 10 g de etoxi-2 fenil-4 pirrolina-1 en 175 cc de una solución etanólica 4N de metilamina.

5. Procediendo como en el ejemplo 2, se obtienen 5,65 g de metilamino-2 fenil-4 pirrolina-1 que hierve a 102°. El clorhidrato preparado en la mezcla etanol-éter funde a 186°.

EJEMPLO 4 -

10. Durante 2 horas se calienta a 100°C una solución de 25 g de etoxi-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 en 295 cc de etanolamoniaco 3,9N.

Se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio).

15. El residuo cristalino, prácticamente incoloro, pesa 29 g. Se le recristaliza en 280 cc de acetonitrilo.

20. Después de secado, se obtienen 16,5 g de amino-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 que funde a 175°C.

La etoxi-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 utilizada como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:

25. A partir de 40 g de (metoxi-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 y de 48,3 g de fluorboruro de trietiloxonio, en solución en el cloruro de metileno, se obtienen 39,6 g de etoxi-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 en forma de un aceite incoloro que hierve entre 121 y 126°C a presión reducida (0,6 mm de mercurio).

30. La (metoxi-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 de par

343304⁻¹¹⁻



tida, se ha preparado de acuerdo con V.V. Perekalin y M.M. Zobacheva [J. Gén. Chem. U.R.S.S. 29, 2,865 (1.959)7].

EJEMPLO 5 -

5. Se calienta a 100°C, durante 2 horas una solución de 20 g de etoxi-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolina-1 en 400 cc de etanol amoniacal 2,5N.
- Se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se evapora el disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 21,7 g de un sólido rosado que funde a 155-160°C. Se le recristaliza en 86 cc de acetonitrilo.
10. Después de secado, se obtienen 10 g de cristales, incoloros de amino-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolina-1, que funde a 165°C.
15. El clorhidrato preparado en la mezcla etanol-éter funde entre 252 y 254°C.
- La etoxi-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolina-1, empleada como materia prima, puede prepararse como sigue:
20. Se obtienen 40,6 g de etoxi-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolina-1 (P.E._{0,2} = 124-141°) por la acción de 43,3 g de fluorboruro de trietiloxonio sobre 50,4 g de (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolidinona-2 en el cloruro de metileno.
25. Se obtienen 60,4 g de (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 123-124°) descarboxilando, a 200°C, 79,4 g de carboxi-3 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolidinona-2.
30. Se obtienen 92,5 g de carboxi-3 (dimetoxi-

343304¹² -



3,4 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 140°C con descomposición) saponificando por la potasa acuosa 103,2 g de metoxi carbonil-3 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolidinona-2.

5. Se obtienen 55,6 g de metoxycarbonil-3 (dimetoxi-3,4 fenil)-4 pirrolidinona 2 (P.F. = 156-158°C) hidrogenando, a 50^o, bajo 20 bares, en presencia de 20 g de níquel Raney, una solución metanólica de 104,5 g de metoxycarbonil-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo.

10. Se obtienen 27,9 g de metoxycarbonil-2 (dimetoxi-3,4 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo (P.F. = 107-109°C), condensando 13,2 g de malonato de metilo sobre 20,9 g de nitro-1 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etileno en el metanol, en presencia de 5,4 g de metilato de sodio.

15. El nitro-1 (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etileno de partida se ha preparado de acuerdo con C.B. Gairaud y G.R. Lappin [*J. Org. Chem.* 18, 2 (1.953)]7.

20. EJEMPLO 6 -

Se calienta a 100°C durante 2 horas, una solución de 15 g de etoxi-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolina-1 en 300 cc de etanol amoniacal 2,5N.

25. Se enfría, se evapora el disolvente bajo presión reducida, y se obtiene un residuo sólido de 15 g de peso, que se recristaliza en 30 cc de acetónitrilo.

30. La amino-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolina-1, así obtenida, pesa 6,7 g y funde a 192-194°C. El clorhidrato preparado en la mezcla etanol/éter funde

343304



a 228-230°C.

La etoxi-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolina-1 utilizada, como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:

5. Se obtienen 39,4 g de etoxi-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)4 pirrolina-1 (P.E._{0,4} = 148-150°C), por acción de 36,9 g de fluorboruro de trietiloxonio sobre 48,9 g de (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona-2 en el cloruro de metileno.
10. Se obtienen 49,6 g de (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona-2) P.F. = 135-136°C, descarboxilando, a 185°C, 80,5 g de carboxi-5 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona-2.
Se obtienen 81,4 g de carboxi-3 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona 2. (P.F. = 175-177°C, con descomposición), saponificando por la potasa acuosa, 90,2 g de metoxicarbonil-3 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona-2.
15. Se obtienen 91,2 g de metoxicarbonil-3 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-4 pirrolidinona-2, (P.F. = 128-130°C y luego 166-170°C), hidrogenando a 50°C, sometida a 20 bares, en presencia de níquel Raney, una solución metanólica de 130 g de metoxicarbonil-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo.
20. Se obtienen 130,3 g de metoxicarbonil-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo (P.F.= 120-123), condensando 55,5 g de malonato de metilo en 100,5 g de nitro-1 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-2 etileno en el metanol, en presencia de 2,27 g de metilato de sodio.
25. Se obtienen 130,3 g de metoxicarbonil-2 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo (P.F.= 120-123), condensando 55,5 g de malonato de metilo en 100,5 g de nitro-1 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-2 etileno en el metanol, en presencia de 2,27 g de metilato de sodio.
- 30.

343304



El nitro-1 (trimetoxi-3,4,5 fenil)-2 eti-

leno de partida ha sido preparado, según K. H. SLOTTA y G. SZYSZKA [J. Prakt. Chem. 137, 344 (1.933)]7.

EJEMPLO 7 -

5.

Se calienta a 110°C, durante 7 minutos, una mezcla de 6,3 g de etoxi-2 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolina-1 y de 3,7 g de acetato amónico en suspensión en 6,3 cc de dimetilformamida.

10.

Se enfría hasta la temperatura ambiente y se trata la solución amarillo-anaranjada obtenida, por 6,3 cc de agua. Se filtra un insoluble ligero y luego se alcaliniza el filtrado por adición de 5 cc de lejía de sosa al 40%. Se escurre el precipitado, y a continuación se lava 3 veces, con, en total 15 cc de agua.

15.

Después de secado, se obtienen 4,84 g de amino-2 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolina-1 que funde entre 156 y 158°C.

20.

Este producto bruto se pone en suspensión en 24,2 cc de agua y luego se añaden 2,4 cc de ácido acético glacial y se separa un ligero insoluble, por filtración.

25.

Se alcaliniza el filtrado, por adición de 4,06 cc de lejía de sosa al 40% y luego se escurre el precipitado y se lava tres veces con 15 cc de agua en total.

30.

Después del secado, se obtienen 4,52 g de base purificada que funde a 155-156°C, que se recrystaliza en 47,8 cc de acetonitrilo.

Se obtienen así 4,09 g de amino-2 (dicloro-



1961

343304

2,6 fenil)-4 pirrolina-1 que funde a 164-165°C.

El clorhidrato, preparado en la mezcla etanol-éter, funde a 235°C.

5. La etoxi-2 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolina-1 utilizada como materia prima, puede prepararse del modo siguiente.

10. Se obtienen 23,9 g de etoxi-2 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolina-1 (P.E._{0,5} = 119-122°C), por la acción de 26,4 g de fluorboruro de trietiloxonio, sobre 31,3 g de (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2 en el cloruro de metileno.

15. Se obtienen 40,7 g de (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 166-168°C) descarboxilando, a 190°C, 68,3 g de carboxi-3 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2.

20. Se obtienen 68,3 g de carboxi-3 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 180-190°C, con descomposición), saponificando con potasa acuosa, 67,5 g de metoxicarbonil-3 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2.

25. Se obtienen 67,5 g de metoxicarbonil-3 (dicloro-2,6 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F.=176-178°C), hidrogenando, a 50°C, a 20 bares, en presencia de níquel Raney una solución metanólica de 100 g de metoxi-carbonil-2 (dicloro-2,6 fenil)3-nitro-4 butirato de metilo.

30. Se obtienen 216 g de metoxicarbonil-2 (dicloro-2,6 fenil)-3 nitro-4 butirato de metilo (P.F. = 90°C), condensando 93,7 g de malonato de metilo sobre 154,8 g de nitro-1 (dicloro-2,6 fenil)-2 etileno, en el metanol, en presencia de 3,8 g de metilato sódico.

- 16 -
343304



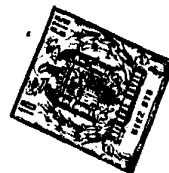
5. Se obtienen 156 g de nitro-1 (dicloro-2,6 fenil)-2 etileno (P.F. = 63-64°C) condensando, en el ácido acético en ebullición, en presencia de 66,5 g de acetato de amonio, 175 g de dicloro-2,6 benzaldehído y 188 g de nitrometano.

EJEMPLO 8 -

- Durante 6 minutos se calienta a 90°C una mezcla de 18,6 g, de etoxi-2 (nitro-4 fenil)-4 pirrolina-1 y de 24,6 g de acetato amónico.
10. La masa sólida obtenida se enfría hasta la temperatura ambiente. Se recibe en 240 cc de agua y luego se separa, por filtración, un ligero insoluble. Se alcaliniza el filtrado, por adición de 40 cc de lejía de sosa al 40%.
15. Se escurren los cristales y luego se lavan tres veces, con 60 cc de agua en total. Después del secado, se obtienen 14,7 g de amino-2 (nitro-4 fenil)-4 pirrolina-1 en forma de un sólido, color crudo, que funde, descomponiéndose, entre 148 y 150°C. El clorhidrato, preparado en la mezcla etanol/éter, funde a 263-264°C.
20. La etoxi-2 (nitro-4 fenil)-4 pirrolina-1 utilizada como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:
25. Se obtienen 36,9 g de etoxi-2 (nitro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 125-126°C), por la acción de 26,8 g de fluorboruro de trietiloxonio sobre 29,1 g de (nitro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 en el cloruro de metileno.
30. Se obtienen 29,1 g de (nitro-4 fenil)-4

343304

- 17 -



5. pirrolidinona-2 (P.F. = 175°C), por nitración, mediante una mezcla de 17,4 g de ácido nítrico ($d = 1,49$) y de 17,4 g de ácido sulfúrico ($d = 1,83$), de 40 g, de fenil-4 pirrolidinona-2, en el ácido sulfúrico concentrado, a 5-10°C.

EJEMPLO 9 -

10. Se agita, en atmósfera de hidrógeno ($P = 1$ bar), una solución de 14,65 g de amino-2 (nitro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2, preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 8, en 732 cc de metanol adicionado de 23,8 cc de ácido clorhídrico etanólico, 6,3 N y de 1,43 g de platino Adams, previamente reducido.

15. La absorción de hidrógeno, cesa después de 90 minutos de agitación. Se filtra el catalizador, y luego se lava con etanol. Se evapora el disolvente a presión reducida (30 mm de mercurio).

20. El residuo oleaginoso, se recibe en 108 cc de etanol hirviendo. Se mantiene en la heladora durante 3 horas, luego se escurren los cristales incoloros y se lavan dos veces con 20 cc de etanol en total.

25. Se obtienen así 13,8 g de diclorhidrato de amino-2 (amino-4 fenil)-4 pirrolina-1, que funde, descomponiéndose, alrededor de 223-225°C.

Se disuelven 14,7 g de este producto en 147 cc de etanol en ebullición, y luego se trata la solución obtenida, con 0,7 g de negro decolorante.

30. Al filtrado se le añaden 160 cc de éter. Se mantiene en la nevera durante 3 horas, luego se

343304



escurren los cristales y se lavan tres veces con un total de 45 cc de una mezcla etanol/éter 1:1.

5. Después del secado se obtienen 13,1 g de diclorhidrato de amino-2 (amino-4 fenil)-4 pirrolina-1, que funde, descomponiéndose, alrededor de 213-215°C. Este producto se solvata por alrededor del 6% de etanol.

EJEMPLO 10 -

10. A una solución de 3,82 g de (metoxi-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 en 23 cc de cloroformo, se le añade en 1 hora una solución de 3,96 g de fosgeno en 10 cc de cloroformo.

La temperatura se eleva de 20° a 24°C. Se agita la solución obtenida a la temperatura ambiente, durante 16 horas.

15. Se evapora el disolvente a 25°, a presión reducida (20 mm de mercurio). Al concentrado siruposo, rosado, se le añaden 25 cc de etanol amoniacal 3,2N.

Se forma un precipitado abundante mientras la temperatura se eleva hasta 55°C.

20. Se mantiene a la ebullición durante 4 horas y media y luego se enfría hasta la temperatura ambiente.

Se filtra el precipitado de cloruro amónico y luego se lava con 10 cc de etanol.

25. Se evapora el filtrado a sequedad, a 50°C, a presión reducida (30 mm de mercurio).

Se recibe el residuo pastoso, blanquizco, en 10 cc de agua y luego se filtra un ligero insoluble (producto inicial). Se añaden al filtrado 2 cc de lejía de sosa al 40%. Se extrae en dos veces el precipitado oleaginoso, con 80 cc de cloroformo en total.

30.

343304 - 19 -



Se reúnen los extractos orgánicos y luego se lavan con 15 cc de agua y se secan sobre carbonato potásico.

5. Se evapora el disolvente a presión reducida (30 mm de mercurio).

Se disuelve el residuo en 20 cc de acetonitrilo en ebullición. Se filtra la solución caliente.

10. Por enfriamiento se obtienen pepitas o lentejuelas incoloras que se escurren y se lavan tres veces, con 6 cc de acetonitrilo en total.

Después del secado, se obtienen 1,1 g de amino-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 que funde a 175-176°C.

EJEMPLO 11 -

15. A una suspensión de 5,73 g de (metoxi-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 en 23 cc de benceno, se le añade, en 25 minutos, una solución de 4,60 g de oxocloruro de fósforo en 25 cc de benceno.

20. La temperatura se conserva alrededor de 22°C. Se sigue agitando. Al cabo de 35 minutos, la disolución es completa y la temperatura alcanza los 26°C.

Se agita todavía a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora el disolvente a 30°C, a presión reducida (30 mm de mercurio).

25. Al residuo siruposo, anaranjado, se le agregan en dos minutos, 50 cc de etanol amoniacal 3,2N.

Se forma un abundante precipitado blanco mientras la temperatura asciende a 55°C.

30. Se abandona a la temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se hierve durante 5 horas.



343304²¹

Se evapora el disolvente a 40°C a presión reducida (30 mm de mercurio).

5. Se recibe el residuo en 50 cc de agua y luego se extrae el insoluble por 20 cc de cloruro de metileno. Se alcaliniza la solución acuosa por adición de 20 cc de lejía de sosa al 40%.

Se extrae el precipitado oleaginoso, en 3 veces, con un total de 100 cc de cloruro de metileno.

10. Se reúnen los extractos orgánicos, luego se lavan con 20 cc de agua y se secan sobre carbonato potásico. Se evapora el disolvente a presión reducida, (30 mm de mercurio). Se hace disolver el residuo oleaginoso, blancuzco, en 6,4 cc de acetonitrilo hirviendo.

15. Por enfriamiento, se obtienen pepitas o lentejuelas incoloras que se escurren y lavan tres veces con 2 cc de acetonitrilo en total.

Después del secado, se obtienen 0,5 g de amino-2 (metoxi-4 fenil)-4 pirrolina-1 que funde a 174-175°C.

20. EJEMPLO 12 -

Se calienta durante 2 horas, a 100°C, una solución de 10 g de etoxi-2 fenil-4 pirrolina-1 y de 31,5 g de dimetilamina, en 175 cc de etanol.

25. Después de haber enfriado hasta la temperatura ambiente y de evaporar el disolvente a presión reducida (30 mm de mercurio) se obtiene la dimetilamino-2, fenil-4 pirrolina-1 bruta, en forma de un aceite móvil amarillo-anaranjado.

30. El fumarato ácido (1,5 moles de ácido fumárico por mol de base) preparado en el etanol, funde a

158°C.

343304



EJEMPLO 13 -

5. Durante 15 minutos se calienta a 110°C una solución de 11,5 g de etoxi-2 (cloro-4 fenil)-4 pirrolina-1 y de 7,9 g de acetato amónico en 11,5 cc de dimetilformamida. La solución rosa obtenida se enfría hasta la temperatura ambiente.

10. Se añaden 23 cc de agua y luego se alcaliniza por adición de 10,3 cc de lejía de sosa 10N. Los cristales incoloros aparecidos se escurren y luego se lavan tres veces por 15 cc de agua en total.

15. Después del secado, se obtienen 10 g de amino-2 (cloro-4 fenil)-4 pirrolina-1, que funde a 130°C. El clorhidrato preparado en la mezcla etanol-éter, funde a 250°C.

La etoxi-2 (cloro-4 fenil)-4 pirrolina-1, utilizada como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:

20. Se obtienen 25,3 g de etoxi-2 (cloro-4 fenil)-4 pirrolina-1 (P.E._{0,5} = 108 - 112°) por acción de 26,6 g de fluorboruro de trietiloxonio, sobre 27,4 g de (cloro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 en el cloruro de metileno.

25. Se obtienen 27,4 g de (cloro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 (P.F. = 118°C) por diazotación de 34 g de (amino-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 por medio de 14,6 g de nitrito sódico en el ácido clorhídrico y luego acción del cloruro cuproso sobre la solución de cloruro de diazonio obtenida.

30. Se obtienen 14,7 g de (amino-4 fenil)-4 pi-

343304

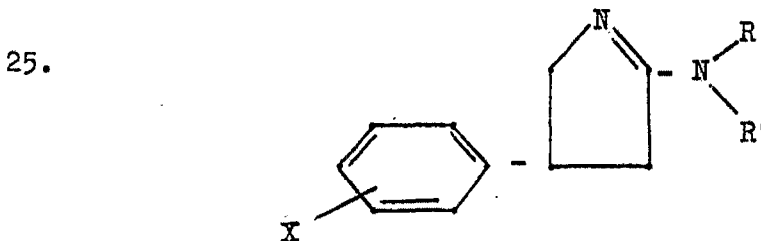


5. rrolidinona-2 (P.F. = 148-150°C) hidrogenando, sometidos a la presión de 1 bar, a la temperatura ordinaria y en presencia de platino Adams, 22,6 g de (nitro-4 fenil)-4 pirrolidinona-2 preparada como se indica en el ejemplo 8.

- NOTA -

10. 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 una solicitud de Patentes presentadas en Francia con los números PV. 70.348 de 21 de julio de 1966, y PV. 108.081 de 26 de mayo de 1967, acogándose, 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 Invención, por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL PIRROL"; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para preparar derivados del pirrol, de fórmula general:



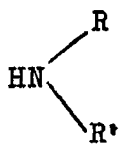
30. en la que R y R', idénticos o distintos representan

343304



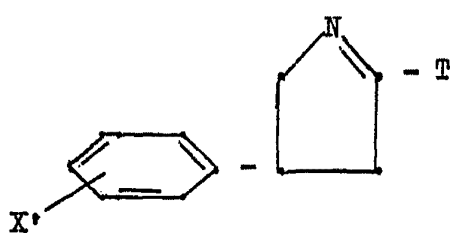
un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono y X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios substituyentes elegidos en el grupo constituido por los átomos de halógeno, los radicales alcohilos y alcohiloxilos que contengan 1 a 5 átomos de carbono, y los radicales hidroxilo, y nitro, así como sus sales de adición con los ácidos caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

10.



en la que R y R' se definen como antes, con un derivado de la pirrolina, de fórmula general:

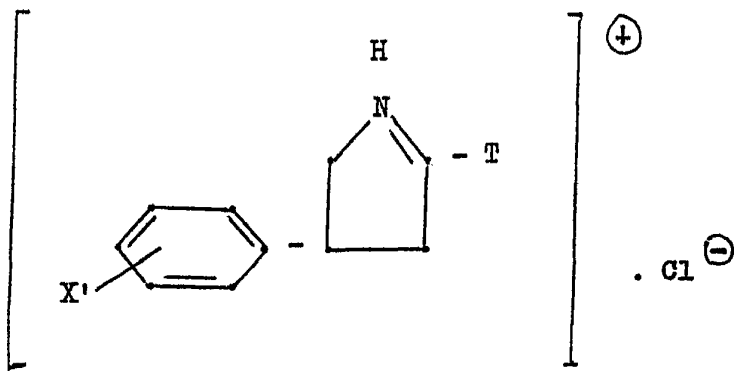
15.



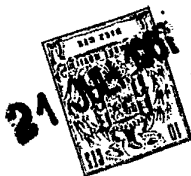
20.

o con su complejo de fórmula general:

25.



en la que X' tiene el mismo significado que X y T representa un grupo O.alcohilo, S.alcohilo, -OPOCl₂,



343304

-OCOCl o -OSOCl, y en caso dado, los derivados amidos se obtienen por reducción de los compuestos nitrados correspondientes.

5. 2ª.- Procedimiento para preparar derivados del pirrol; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 21 Jul. 1967
RHONE-POULENC, S.A.