



20 SEP

| | |
|------------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLASE <u>C-07</u> | <u>A-61</u> |
| SUBCLASE <u>D</u> | <u>K</u> |

372616

No. 372.616

Como divisional de la solicitud de patente 356.485 del
24 de julio de 1.968.-

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INC.

RESIDENCIA: 110 Camp Hill Road, FORT WASHINGTON,

Pennsylvania, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS ACIDOS 5-ARIL-PIRROL-2-0
-3-CARBOXILICOS Y DERIVADOS DE ACIDO
CARBOXILICO".

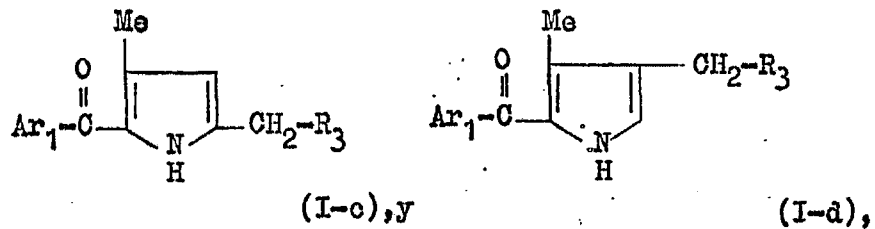
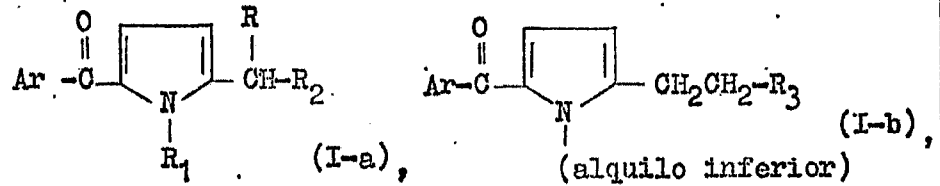
Prioridad: Patente estadounidense n.º 741,348 del 1.7.68.



372616

12

1 Este invento se refiere a nuevos 5-aroil-pirroles
 y, más especialmente, a ácidos 5-benzoil-pirrolalcanoicos
 y a sus correspondientes sales, ésteres, nitrilos, amidas y
 amidas sustituidas. Dichos 5-aroil-pirroles pueden ser re-
 5 presentados por las siguientes fórmulas:



donde

20 Ar representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por fenilo, fenilo monosustituído y fenilo
 polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos
 fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre
 el grupo formado por halógeno, alquilo inferior,
 alcoxilo inferior, nitro, amino, ciano y metilto;

25 Ar₁ representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por fenilo, fenilo monosustituído y fenilo
 polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos
 fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre
 el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y
 alcoxilo inferior;

30 R representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por hidrógeno y alquilo inferior;

372616



1 R₁ representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por hidrógeno, alquilo inferior y bencilo;
 R₂ representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂,
5 CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)₂; y
 R₃ representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂,
 CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)₂;

con la condición de que:

10 (i) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado en-
 tre el grupo formado por nitrofenilo y aminofenilo, R es hi-
 drógeno, R₁ es alquilo inferior y R₂ es un miembro seleccio-
 nado entre el grupo formado por CN, COOH y COO-(alquilo in-
 ferior);

15 (ii) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado en-
 tre el grupo formado por cianofenilo y metiltiofenilo, R₁ es
 alquilo inferior y R₂ es un miembro seleccionado entre el
 grupo formado por COOH y COO-(alquilo inferior); y

(iii) cuando dicho R₁ es hidrógeno, R es hidrógeno.

20 Las sales no tóxicas y terapéuticamente aceptables
 de tales ácidos, como las obtenidas a partir de bases orgá-
 nicas o inorgánicas apropiadas, también quedan incluidas den-
 tro de los límites de este invento.

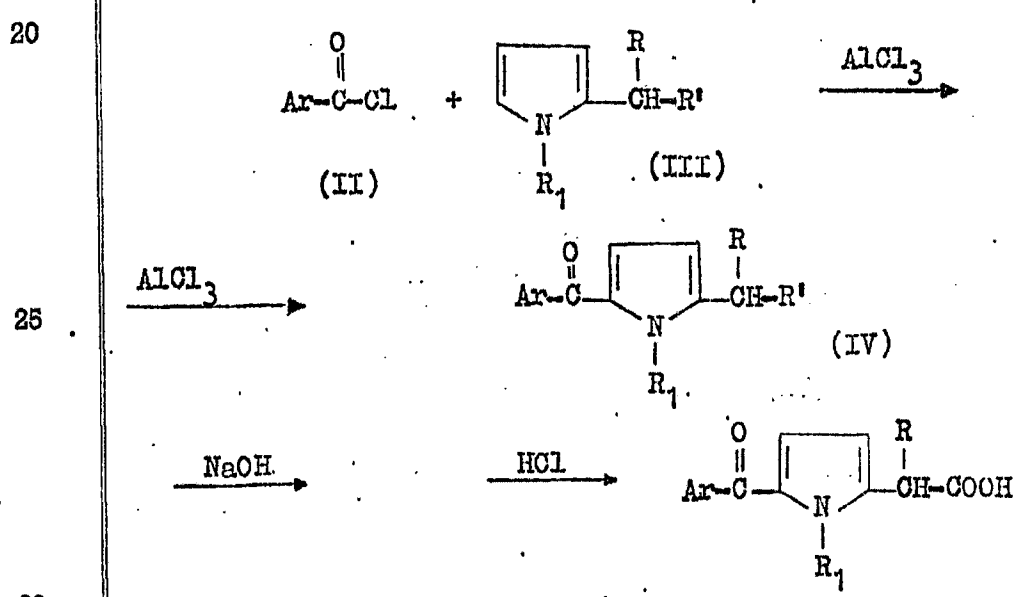
25 En el sentido utilizado aquí, los términos "alquilo
 inferior" y "alcoxilo inferior" pueden ser hidrocarburos sa-
 turados de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de
 carbono aproximadamente, por ejemplo metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y alquilos similares, y,
 respectivamente, los correspondientes alcoxilos como metoxi,
30 etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.

372616

12



1 Estos compuestos pueden ser obtenidos mediante varios
 procesos sintéticos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula
 (I-a), en los que R₂ es CN o COO-(alquilo inferior), se pre-
 paran generalmente por una reacción de Friedel-Crafts entre
 5 un haluro de benzoilo, preferiblemente el cloruro (II), y un
 derivado de ácido pirrol-2-acético de fórmula (III), donde
 R' es ciano o alcoxi(inferior)carbonilo, en presencia de un
 ácido de Lewis, preferiblemente un haluro metálico como el
 cloruro de aluminio. Los disolventes adecuados son los em-
 pleados normalmente en una reacción de Friedel-Crafts, por
 10 ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, disulfuro de
 carbono, nitrobenzeno y similares. El derivado ácido (IV)
 así obtenido puede ser convertido después en el ácido carbo-
 xílico libre correspondiente por hidrólisis normal, por ejem-
 plo calentando una solución de (IV) en metanol acuoso con un
 15 hidróxido de metal alcalino para formar la sal de metal alcal-
 lino del ácido y después acidulando la mezcla. Las reaccio-
 nes anteriores pueden ser ilustradas por el siguiente esque-
 ma:



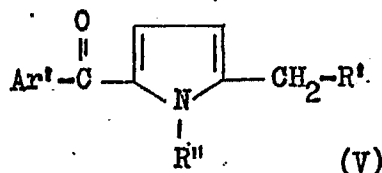


372616

1 Los cloruros de benzoílo (II) son conocidos general-
 mente y pueden ser obtenidos por transformación del ácido
 benzoico correspondiente en el cloruro de ácido siguiendo
 los procedimientos convencionales, por ejemplo, el proce-
 5 dimiento descrito en el Ejemplo 81.

Alternativamente, para preparar los nitrilos, éste-
 res y ácidos de fórmula (I-a), donde R es alquilo inferior,
 se alquila un derivado de ácido 5-benzoil-pirrol-2-acético
 de fórmula:

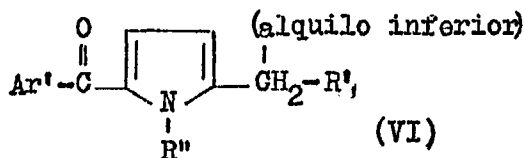
10



15

donde R' es el descrito anteriormente, R'' es alquilo infe-
 rior o bencilo y Ar' es fenilo o fenilo sustituido con ha-
 lógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o ciano, cuyo
 derivado ácido (V) puede ser obtenido siguiendo el procedi-
 miento de Friedel-Crafts antes mencionado, siguiendo las
 técnicas de alquilación convencionales, por ejemplo con un
 20 haluro de alquilo inferior como agente alquilante en presen-
 cia de una base fuerte como amida sódica o hidruro sódico,
 para dar los nitrilos y ésteres correspondientes:

25



a partir de los cuales se obtienen los ácidos correspondien-
 tes por hidrólisis normal.

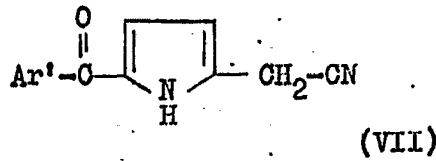
30

Los acetonitrilos de fórmula (VI) en los que R'' es
 alquilo inferior, también se obtienen por N-alquilación



372616

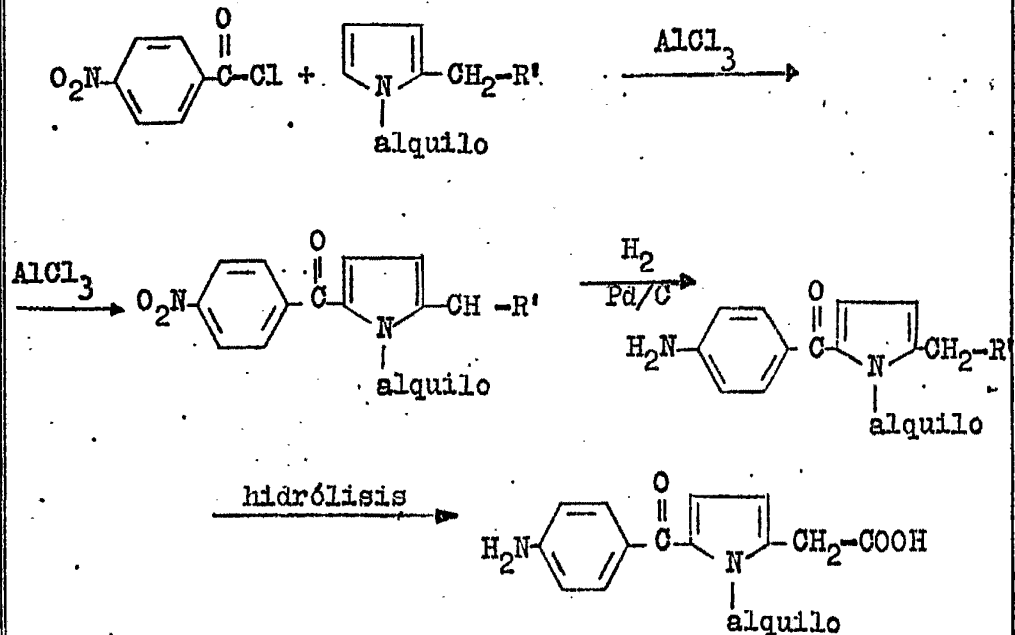
1 de un 5-benzoil-pirrol-2-acetonitrilo no sustituido en N de
fórmula:



5
10
15
20
25
30

seguido de C-alquilación normal del N-alquil-5-benzoil-pi-
rrol-2-acetonitrilo así obtenido, utilizando un haluro de al-
quilo inferior apropiado como agente de alquilación en cada
etapa. Después de la etapa de N-alquilación o de C-alquila-
ción, los ácidos correspondientes pueden obtenerse por hidró-
lisis convencional.

Los nitrilos, ésteres y ácidos de fórmula (I-a), don-
de Ar es aminofenilo, se preparan preferiblemente a partir
de los correspondientes ésteres o nitrilos de ácido 5-nitro-
benzoil-1-(alquil inferior)pirrol-2-acético de acuerdo con
el siguiente esquema de reacción en el que se ilustran los
correspondientes derivados para (siendo R' el descrito ante-
riormente):





372616

1 En la secuencia de reacción anterior, la función ni-
tro del éster o nitrilo de ácido 5-nitrobenzoil-1-(alquil -
inferior)-pirrol-2-acético (obtenido por el tipo de reacción
de Friedel-Crafts antes descrito) se hidrogena catalíticamen-
5 te, por ejemplo con hidrógeno y catalizador de paladio en
carbón, para dar el correspondiente éster o nitrilo de ácido
5-aminobenzoil-1-(alquil - inferior)-pirrol-2-acético que
después se hidroliza a la forma ácida libre correspondiente.

10 La esterificación de los ácidos de fórmula (I-a) con
un ligero exceso de un alcohol inferior apropiado da los és-
teres correspondientes, es decir cuando R_2 es COO-(alquilo
inferior). Preferiblemente, los ésteres metílicos de fórmu-
la (I-a) se obtienen por la reacción de Friedel-Crafts pre-
viamente descrita entre un haluro de benzoilo apropiado (II)
15 y un pirrol-2-acetato de metilo apropiado (III).

20 Las amidas primarias de fórmula (I-a) se obtienen fá-
cilmente por hidrólisis parcial de los correspondientes ni-
trilos de fórmula (I-a). La transformación de nitrilo a ami-
da se realiza siguiendo los procedimientos habituales, por
ejemplo, por tratamiento del nitrilo con solución acuosa de
hidróxido sódico en condiciones de reflujo durante un pe-
riodo de tiempo relativamente corto, es decir, un periodo
suficiente para que se produzca la hidrólisis parcial al es-
tado de amida en lugar de la hidrólisis completa al estado
25 de ácido carboxílico. Las amidas sustituidas con alquilo in-
ferior correspondientes se obtienen preferiblemente trans-
formando primero la función carboxílica de los ácidos de fó-
mula (I-a) en la forma cloruro de ácido correspondiente, por
ejemplo tratando el ácido o su sal de metal alcalino con
cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y después haciendo
30



372616

1 ferior correspondiente (obtenido por la reacción usual de
Friedel-Crafts entre cloruro de nitrobenzoilo y propionato
de alquilo, IX), por transformación de la función nitro en
una función amino de acuerdo con el esquema de reacción pre-
5 viamente descrito para los compuestos de fórmula (I-a), es
decir, mediante hidrogenación catalítica seguida de hidró-
lisis.

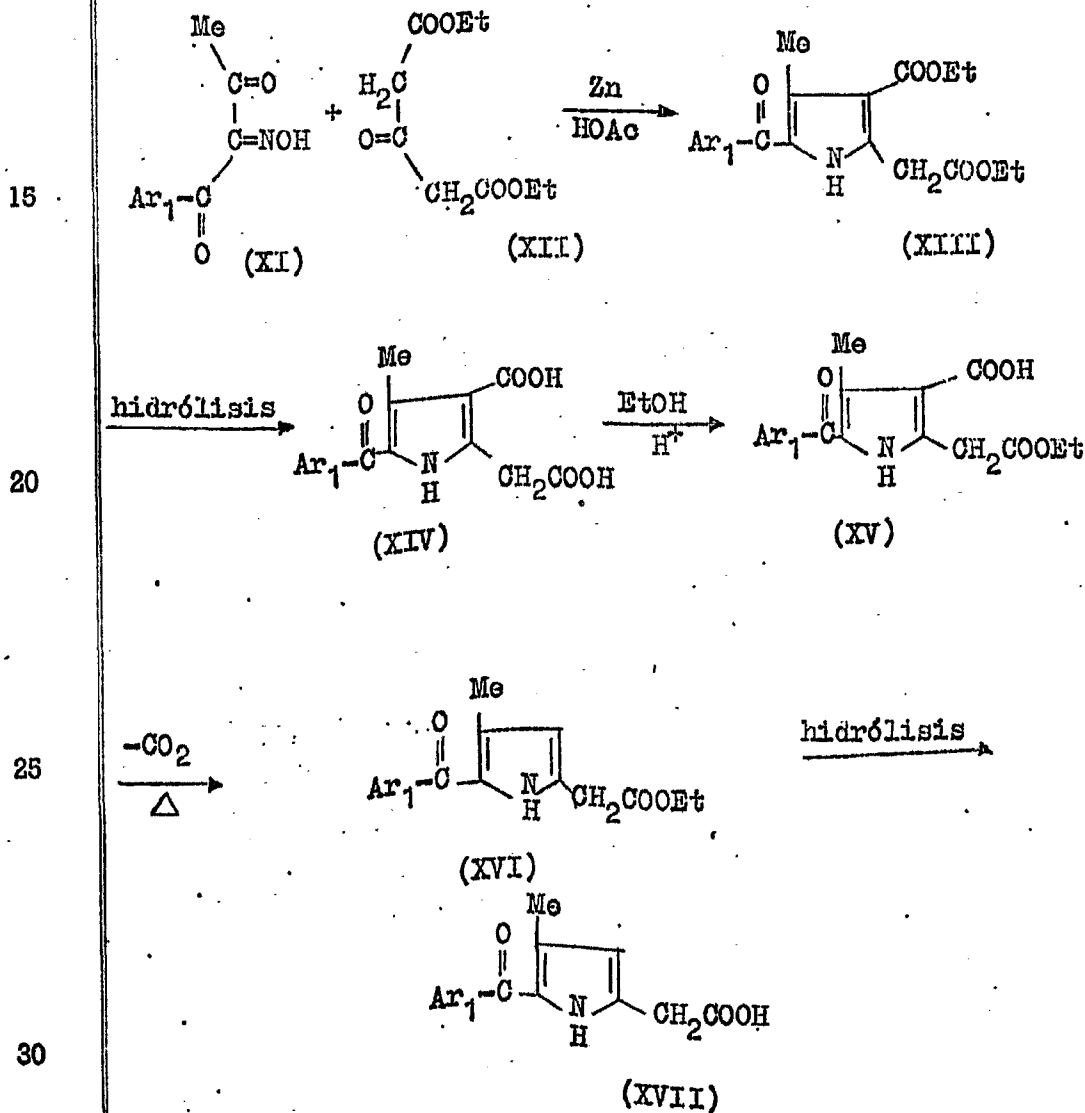
Los propionatos de alquilo (IX) se pueden preparar
tratando primero un N-alquilpirrol-2-carboxaldehído apropia-
do con un alcóxicarbonil-metilen-trifenilfosforano adecuado
10 [véase R. Jones et al., *Canad. Jour. Chem.*, 18, 883 (1965)]
y después hidrogenando el 2-(1-alquil-2-pirrolil)-acrilato
de alquilo así obtenido, saturando con ello el doble enlace
de la función acrilato para dar el propionato de alquilo de-
seado (IX).
15

Los compuestos de fórmula (I-c) se preparan a partir
de una 1-aryl-1,2,3-butanotrión-2-oxima (XI) apropiada y
un acetondicarboxilato de dialquilo adecuado (XII) como ma-
teriales de partida. Ambos se ponen en contacto, de acuerdo
20 con la síntesis pirrólica de Knorr, en ácido acético glacial
en presencia de polvo de cinc, para dar el pirrol de anillo
cerrado, 5-aroil-3-alcóxicarbonil-4-metilpirrol-2-acetato de
alquilo (XIII). La hidrólisis de este último con un álcali
moderadamente concentrado, por ejemplo solución acuosa al
25 25-50 % de hidróxido sódico, da el di-ácido libre correspon-
diente (XIV) que después se vuelve a esterificar parcialmen-
te empleando una solución ácida de un alcohol inferior para
dar el 5-aroil-3-carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de alquilo
(XV) correspondiente. A continuación se lleva a cabo la des-
30 carboxilación del grupo carboxi en la posición 3 calentando



372616

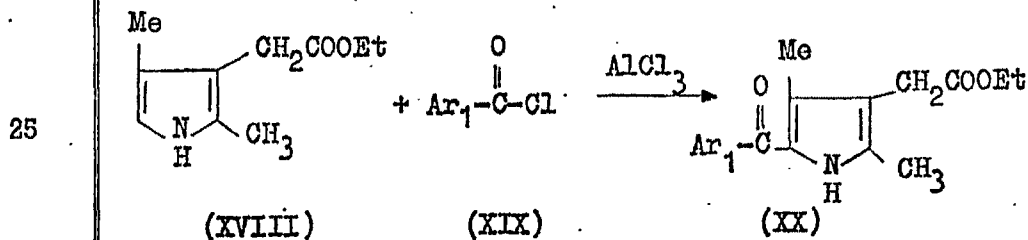
1 el último en un disolvente orgánico básico adecuado como la
 2 quinoleína. El 5-aróil-4-metilpirrol-2-acetato de alquilo
 3 resultante (XVI) se hidroliza después en la forma habitual
 4 para dar los ácidos libres deseados (XVII) de fórmula (I-c).
 5 A su vez, los ácidos pueden ser esterificados utilizando al-
 6 canoles inferiores para dar los ésteres alquílicos inferio-
 7 res correspondientes de fórmula (I-c) o convertidos en las
 8 correspondientes amidas de fórmula (I-c) siguiendo métodos
 9 convencionales utilizando amoníaco o una alquilamina o di-
 10 alquilamina apropiada. La secuencia de reacción anterior pue-
 11 de ser ilustrada por el siguiente esquema:





372616

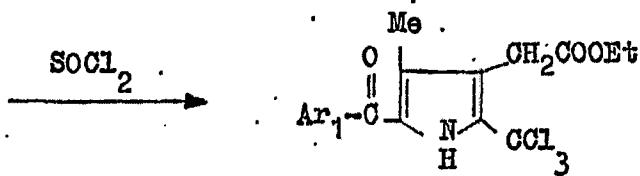
1 Los compuestos de fórmula (I-d) se preparan a partir
del éster pirrólico conocido, 2,4-dimetilpirrol-3-acetato
de etilo (XVIII) que se acetila mediante una reacción de
Friedel-Crafts utilizando un haluro de benzoilo apropiado,
5 preferiblemente el cloruro (XIX), como agente de acilación.
El grupo metilo en la posición 2 del 5-benzoil-2,4-dimetil-
pirrol-3-acetato de etilo así obtenido (XX) se perclora a
continuación tratando dicho éster (XX) con cloruro de sulfu-
rilo en un disolvente inerte como el éter, para dar el 5-ben-
10 zoil-4-metil-2-triclorometil-pirrol-2-acetato de etilo corres-
pondiente (XXI). La hidrólisis de este último, por ejemplo
calentando a reflujo en dioxano acuoso o 1,2-dimetoxietano
durante algunas horas, da el di-ácido, ácido 5-benzoil-4-
metil-2-carboxi-pirrol-3-acético (XXII). La función carboxi-
15 lo en la posición 2 se elimina después, por ejemplo, calen-
tando en un disolvente orgánico básico adecuado como la qui-
noleína, para dar los ácidos libres deseados (XXIII) de fór-
mula (I-c). De nuevo los ácidos pueden ser convertidos a su
vez en los ésteres y amidas correspondientes de fórmula
20 (I-c) en la forma acostumbrada. La secuencia de reacción an-
terior puede ser ilustrada por el siguiente esquema:





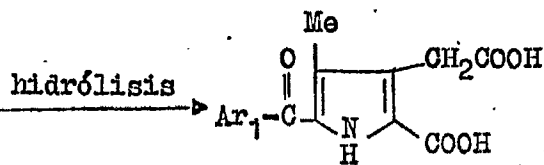
372616

1



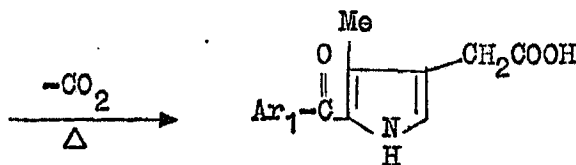
(XXI)

5



(XXII)

10



(XXIII)

15

Las sales correspondientes de los ácidos de fórmulas (I-a, b, c y d) se obtienen fácilmente por tratamiento de los últimos con una cantidad equivalente de la base apropiada, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido bórico, hidróxido cálcico y similares, o con una base amínica orgánica, como alquil(inferior)amina, por ejemplo etilamina, propilamina y similares, u otras aminas como bencilamina, piperidina, pirrolidina y similares.

Los compuestos de este invento de fórmulas (I-a, b, c y d) y las sales terapéuticamente activas de los mismos tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen adecuados

30

372616

12



1 para la incorporación a formas farmacéuticas convencionales
para su administración. Se ha encontrado que estos compues-
tos poseen actividad anti-inflamatoria demostrada en los en-
sayos normalizados del edema de la pata de la rata inducido
5 por caolín y en el granuloma de la bola de algodón a dosis
que oscilan entre 5 y 100 mg/kg de peso corporal.

En el ensayo del edema de la pata de la rata inducido
por caolín, se mide la capacidad de un compuesto, cuando se
administra en una dosis oral única, para inhibir la hincha-
zón de la pata de la rata inyectada con una cantidad norma-
lizada (0,1 ml) de una suspensión de caolín al 10 % en solu-
ción salina. Con fines comparativos, la actividad del com-
puesto que se está probando se mide contra la producida por
el conocido agente anti-inflamatorio fenilbutazona. En el
10 ensayo se utilizan ratas macho Holtzman. Por ejemplo, se en-
cuentra en este ensayo que el compuesto ácido 5-(p-cloroben-
zoil)-1-metil-pirrol-2-acético presenta una inhibición del
orden del 35 % a 12,5 mg/kg; 47 % a 25 mg/kg y 45-53 % a do-
sís de 50-100 mg/kg; mientras que la fenilbutazona presenta
una inhibición del orden de 30-40 % a 100 mg/kg.
15

En el ensayo del granuloma producido por la bola de al-
godón, se mide la capacidad de un compuesto, administrado
diariamente por vía oral, durante 7 días, a ratas macho
Holtzman, para inhibir la cantidad de tejido de granuloma
formado en o alrededor de la bola de algodón implantada de-
bajo de la piel en la región torácica del animal y se compa-
ra con unos controles de agua. El método es descrito por
25 Charles A. Winter y colaboradores en J. Pharmacol, 141, 369
(1963). Para determinar la significancia de los resultados
se utiliza el análisis de la variancia. Por ejemplo, en este
30

372616

12



1 ensayo, el compuesto ácido 5-(p-anisoil)-1-metilpirrol-2-
acético exhibe un peso de granuloma de unos 71 mg a una do-
sis de 25 mg/kg en comparación con 110 mg con los controles
de agua; y el compuesto 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-
5 acetónitrilo exhibe un peso de granuloma de unos 98 mg a
una dosis de 100 mg/kg en comparación con 115 mg con los
controles de agua.

En la siguiente tabla se da una lista de la actividad
anti-inflamatoria de varios compuestos de fórmulas (I-a,
10 b, c y d), entendiéndose que tales compuestos no se inclu-
yen con fines limitativos del invento, sino solamente para
ilustrar las propiedades útiles de todos los compuestos com-
prendidos en las fórmulas (I-a, b, c y d), incluyendo las
sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

20

25

30



12 ENF

372616

TABLA I

ENSAYO DEL EDEMA DE LA PATA INDUCIDO CON CAOLIN

| | | Dosis (p.o.) mg/kg | Inhibición % (promedio de 10 ratas) |
|----|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 5 | ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metil- pirrol-2-acético | 25 | 47 |
| | 5-(m-clorobenzoil)-do | 25 | 41 |
| | 5-(o-clorobenzoil)-do | 25 | 44 |
| | 5-(2',4'-diclorobenzoil)-do | 25 | 51 |
| | 5-(p-bromobenzoil)-do | 25 | 42 |
| 10 | 5-(p-fluorbenzoil)-do | 25 | 42 |
| | 5-(p-metoxibenzoil)-do | 25 | 42 |
| | 5-(p-metilbenzoil)-do | 25 | 44 |
| | 5-(p-nitrobenzoil)-do | 100 | 35 |
| | 5-(p-aminobenzoil)-do | 25 | 23 |
| 15 | 5-(p-cianobenzoil)-do | 100 | 20 |
| | 5-benzoil-do | 25 | 38 |
| | ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1- metilpirrol-2-acético | 50 | 56 |
| | ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -etil-1- metilpirrol-2-acético | 25 | 22 |
| 20 | ácido 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2- acético | 25 | 32 |
| | ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-etilpi- rrol-2-acético | 100 | 43 |
| | ácido 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)- pirrol-2-acético | 50 | 23 |
| 25 | 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2- acetato de etilo | 25 | 37 |
| | 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2- acetato de metilo | 25 | 38 |
| | 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2- acetamida | 50 | 35 |
| 30 | 5-(p-clorobenzoil)-N-etil-1-metil- pirrol-2-acetamida | 25 | 25 |



372616

TABLA I (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

| | Dosis (p.o.) mg/kg | Inhibición % (promedio de 10 ratas) |
|--|-----------------------|-------------------------------------------|
|--|-----------------------|-------------------------------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------|----|----|
| 5-(p-clorobenzoil)-N,N-dietil-1-metilpirrol-2-acetamida | 25 | 36 |
|---------------------------------------------------------|----|----|

| | | |
|-----------------------------------------------------|----|----|
| ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propiónico | 25 | 63 |
|-----------------------------------------------------|----|----|

| | | |
|--------------------------------------------------|----|----|
| ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acético | 50 | 43 |
|--------------------------------------------------|----|----|

| | | |
|-----------------------------------------|-----|----|
| ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético | 100 | 34 |
|-----------------------------------------|-----|----|

Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de fórmulas (I-a, b, c y d) y sus sales tienen valor para reducir la inflamación y aliviar los síntomas de reumatismo, artritis y otros estados inflamatorios. Los compuestos pueden ser administrados en dosis terapéuticas en formulaciones farmacéuticas convencionales para vía oral y parentérica, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, elixires, inyectables y similares.

Como resulta evidente de los métodos antes descritos para obtener los compuestos de este invento, muchos de los compuestos de fórmulas (I-a, b, c y d) son también útiles como productos intermedios en la síntesis de otros compuestos de las mismas fórmulas. Por ejemplo, los nitrilos y ésteres representados por las fórmulas (IV, V, VI y VII) son compuestos intermedios útiles en la síntesis de los ácidos correspondientes. Además, los compuestos 5-nitrobenzoílicos de fórmulas (I-a) y (I-b) son productos intermedios útiles en el procedimiento de transformación a los correspondientes compuestos 5-aminobenzoílicos. Además, los ácidos abarcados por las fórmulas (I-a, b, c y d) son intermediarios útiles en los procedimientos de transformación en los ésteres, amidas y



372616

1 sales básicas correspondientes.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no para limitar el presente invento.

EJEMPLO 1

5 5-(p-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

Sobre una solución de 22,0 g (0,131 moles) de N-metilpirrol-2-acetato de etilo y 24,5 g (0,14 moles) de cloruro de p-clorobenzoil en 120 ml de disulfuro de carbono se añaden 35,0 g (0,262 moles) de cloruro de aluminio anhidro a lo largo de un periodo de 20 minutos, con enfriamiento intermitente para mantener la temperatura a 25°C. La mezcla se agita durante 20 minutos más. A continuación el disolvente disulfuro de carbono se decanta y se desprecia. La goma residual roja se lava con hexano y se añade a la mezcla ácido clorhídrico diluido y hielo. La mezcla se extrae con éter y la solución etérea se sacude con una solución acuosa de dimetilaminopropilamina y se lava con ácido clorhídrico diluido y después con salmuera. La solución se seca sobre sulfato magnésico y se trata con carbón activo. Después de separar el carbón, el disolvente se evapora a vacío dejando un aceite rojo parcialmente cristalino como residuo. Este material se extrae con tres porciones de 500 ml de pentano a ebullición. Los extractos en pentano combinados se evaporan a vacío y el residuo se cristaliza en 60 ml de metanol frío. El sólido resultante se recoge y se lava con metanol frío; se obtienen alrededor de 6,3 g de un sólido cristalino blanco, 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. 74-76°C. Por recristalización en metilciclohexano el punto de fusión se eleva a 78-80°C.

30

372616

12 E



EJEMPLO 2

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético y su sal
sódica

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspensión de 3,06 g (0,01 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 25 ml de hidróxido sódico 0,5 N. Alrededor de dos tercios de esta solución se enfrían, se lavan con éter y después se acidulan con ácido clorhídrico diluido. El precipitado sólido resultante se recoge por filtración, se seca y se recristaliza en etanol-agua para dar el producto, ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, p.f. 189-191°C. Por recristalización en etanol-agua, el punto de fusión es de 188-190°C. El tercio restante de la solución se enfría en un baño de hielo con lo que precipita la sal sódica del ácido, de color amarillo, que se recoge por filtración.

Análisis para $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

Calculado: C, 60,54; H, 4,36; N, 5,05 %

Encontrado: C, 60,54; H, 4,37; N, 5,14 %

EJEMPLO 3

Siguiendo los procedimientos de los ejemplos anteriores, con la excepción de que en lugar del cloruro de p-clorobenzoilo utilizado en el Ejemplo 1 se emplea una cantidad equivalente de cloruro de benzoilo, se obtienen como productos respectivos 5-benzoil-1-metil-pirrol-2-acetato de etilo y ácido 5-benzoil-1-metil-pirrol-2-acético.

EJEMPLO 4

5-Benzoil-1-metil-pirrol-2-acetonitrilo

Sobre una suspensión enfriada de 9,7 g (0,07 moles) de cloruro de aluminio en 45 ml de cloruro de metileno se

372616

12 EN



1 añaden 9 ml (0,07 moles) de cloruro de benzoilo. La solución
resultante se agrega gota a gota sobre otra solución de
1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 30 ml de cloruro de metile-
no mientras se enfría externamente con un baño de hielo y
5 cloruro amónico (temperatura inferior a 5°C). Una vez com-
pletada la adición, la mezcla de reacción se agita a 0°C du-
rante 15 minutos y después se vierte en hielo acidulado con
ácido clorhídrico 3 N. La fracción ácida se extrae tres ve-
ces con cloruro de metileno. Se combinan los extractos orgá-
nicos y se lavan consecutivamente con N,N-dimetil-1,3-pro-
panodiamina y ácido clorhídrico 3 N. La solución orgánica se
10 seca sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se eva-
pora el disolvente obteniéndose un residuo oleoso que se
cromatografía en una columna de alúmina neutra utilizando
15 hexano, benceno y acetato de etilo como disolventes sucesi-
vos. Las primeras fracciones con una absorción en ultravio-
leta en el intervalo 240-260 m μ contienen el producto desea-
do. Se combinan estas fracciones, se evapora el disolvente
y el residuo oleoso, triturado con metanol, da el producto
20 cristalino, 5-benzoil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f.
106-108°C.

EJEMPLO 5

Acido 5-benzoil-1-metilpirrol-2-acético

Se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora una
25 suspensión de 2,42 g (0,11 moles) de 5-benzoil-1-metilpirrol-
2-acetonitrilo, 0,9 g (0,22 moles) de hidróxido sódico, 6 ml
de agua y 0,5 ml de etanol. La solución resultante se en-
fría y se extrae en agua y cloroformo. La fracción acuosa se
acidula con ácido clorhídrico 3 N. Precipita un sólido blan-
co, ácido 5-benzoil-1-metilpirrol-2-acético, que se filtra
30



372616

1 y se lava con una solución de hexano-éter, p.f. 144-145°C.

Análisis para $C_{14}H_{13}NO_3$:

Calculado: C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76 %

Encontrado: C, 69,23; H, 5,47; N, 5,78 %

5

EJEMPLO 6

5-(m-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

A una suspensión enfriada de 16,6 g (0,12 moles) de cloruro de aluminio en 60 ml de 1,2-dicloroetano se añaden gota a gota 23 g (0,12 moles) de cloruro de m-clorobenzoil. La suspensión resultante se añade gota a gota a una solución enfriada de 15 g (0,12 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 60 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se agita durante unos 20 minutos a la temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 3 minutos. La reacción se termina vertiendo la mezcla en hielo acidulado con ácido clorhídrico 3 N. Las dos fracciones resultantes se separan y la fracción acuosa se lava con cloroformo. Las fracciones orgánicas se combinan y se lavan consecutivamente con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solución saturada de cloruro sódico. A continuación la fracción orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente y el residuo resultante se tritura con metanol frío dando un precipitado del producto deseado que se separa por filtración y se deja aparte. El filtrado metanólico se concentra a vacío y el residuo oleoso resultante se cromatografía en una columna rellena de alúmina neutra utilizando hexano, benceno y éter como disolventes sucesivos. Por evaporación de las primeras fracciones (etéreas) que contienen el compuesto se aislan alrededor de 2,5 g del producto deseado. Se combinan los sólidos y se recristalizan en metanol

10

15

20

25

30

372616

12



1 dando alrededor de 3,6 g de 5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 122-127°C.

Análisis para $C_{14}H_{11}ClN_2O$:

Calculado: N, 10,83 %

5 Encontrado: N, 10,52 %

EJEMPLO 7

Acido 5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

10 Una mezcla de 2,8 g (0,01 moles) de 5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, 22 ml de solución 1 N de hidróxido sódico y 5 ml de etanol se agita a reflujo durante 15 horas. Parte del etanol se evapora. La solución restante se vierte en hielo acidulado con ácido clorhídrico diluido. Precipita un sólido blanco, ácido 5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, que se recristaliza dos veces en metanol-agua, p.f. 165°C.

15 Análisis para $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

Calculado: C, 60,54; H, 4,36; N, 5,05 %

Encontrado: C, 60,61; H, 4,40; N, 4,87 %

EJEMPLO 8

20 A. Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 con la excepción de que en lugar del cloruro de m-clorobenzoil utilizado allí se emplea una cantidad equivalente de cloruro de p-bromobenzoil y cloruro de p-fluorbenzoil para dar, respectivamente, los siguientes productos:

25 5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 139-141°C y

5-(p-fluorbenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 134-136°C.

30 B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, utilizando una cantidad equivalente de los acetonitrilos anteriores

372616

12



1 en lugar del 5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo utilizado allí, se obtienen los siguientes ácidos, respectivamente:

ácido 5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, p.f. 188°C y
5 ácido 5-(p-fluorbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, p.f. 164-165°C.

EJEMPLO 9

5-(o-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

10 Sobre una suspensión enfriada de 14 g (0,105 moles) de cloruro de aluminio en 45 ml de dicloroetano se añaden gota a gota 18,5 g (0,105 moles) de cloruro de o-clorobenzoil. La solución resultante se agrega gota a gota sobre una solución enfriada a 0°C de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 45 ml de dicloroetano, manteniendo la temperatura a 10°C
15 aproximadamente. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante unos 20 minutos y después se calienta a reflujo durante 3 minutos. Se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico 3 N y las dos capas resultantes se separan. La fracción acuosa se extrae dos veces con cloroformo. Se
20 combinan las fracciones orgánicas y se lavan dos veces con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, una vez con ácido clorhídrico 3 N y una vez con solución saturada de cloruro sódico. La fracción orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente y el aceite resultante se cromatografía en una columna rellena de alúmina neutra utilizando benceno y éter como disolventes sucesivos. Las primeras fracciones conteniendo compuesto contienen el producto deseado. El disolvente se evapora y el aceite resultante
25 cristaliza por tratamiento con metanol. El producto sólido, 5-(o-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, se purifi-

30

372616

12



1 ca por recristalización en solución de benceno-ciclohexano, p.f. 80-85°C.

EJEMPLO 10

Acido 5-(o-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

5 Una solución de 2,4 g (0,009 moles) de 5-(o-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, 18 ml de hidróxido sódico 1 N y 18 ml de etanol al 95 % se agita y se calienta a reflujo durante 7 horas. Se separa el etanol por evaporación y el residuo sólido restante se disuelve en agua y se
10 lava con cloroformo. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico 3 N. Precipita un aceite que cristaliza cuando se rascan las paredes de la vasija. El sólido se filtra y se lava con agua y hexano. El sólido se purifica por recristalización en metanol-agua y de nuevo en éter-hexano, p.f. 140-141°C.
15

Análisis para $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

Calculado: C, 60,54; H, 4,36; N, 5,05 %

Encontrado: C, 60,55; H, 4,43; N, 4,91 %

EJEMPLO 11

20 5-(2',4'-Diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

A una suspensión de 16,6 g (0,125 moles) de cloruro de aluminio en 60 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 26,2 g (0,125 moles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo. La solución resultante se agrega lentamente sobre otra solución de
25 15 g (0,125 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 60 ml de 1,2-dicloroetano mientras se enfría externamente con un baño de hielo. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 40 minutos a la temperatura ambiente, seguido de calefacción a reflujo durante 3 minutos. Después se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico diluido. Se
30

372616

12 EN



1 separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con N,N-
dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solu-
ción saturada de cloruro sódico. Después se seca sobre sul-
fato magnésico y se evapora el disolvente. El residuo oleo-
5 so rojo resultante se cromatografía en una columna rellena
de alúmina neutra y se eluye con benceno y éter. Las prime-
ras fracciones que contienen compuesto dan por evaporación
un sólido blanco, 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-
2-acetonitrilo, que se purifica por recristalización en me-
10 tanol, p.f. 129-130°C.

Análisis para $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$:

Calculado: N, 9,56 %

Encontrado: N, 9,51 %

EJEMPLO 12

15 Acido 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante toda la noche una solu-
ción de 4,3 g (0,015 moles) de 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-
metilpirrol-2-acetonitrilo en 30 ml de hidróxido sódico 1 N
y 30 ml de etanol al 95 %. La solución se concentra y se
20 vierte en ácido clorhídrico diluido. Precipita un sólido
blanco, ácido 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-
acético, que se recristaliza en isopropanol y metanol, p.f.
165-166°C.

Análisis para $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$:

25 Calculado: C, 53,86; H, 3,55; N, 4,68 %

Encontrado: C, 53,97; H, 3,66; N, 4,69 %

EJEMPLO 13

5-(p-Toluil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

30 Sobre una suspensión enfriada de 26,6 g (0,2 moles)
de cloruro de aluminio en 80 ml de dicloroetano se añaden

- 25 -
372616

12 ENC



1 gota a gota 30,8 g (0,2 moles) de cloruro de p-toluido. La
solución resultante se añade gota a gota sobre otra solución
de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 80 ml de dicloroetano en-
friado externamente con un baño de hielo. Después de la adi-
5 ción, la solución resultante se agita a la temperatura am-
biente durante 20 minutos y después se calienta a reflujo
durante 3 minutos. Se vierte la solución sobre hielo acidu-
lado con ácido clorhídrico diluido. Se separan las fraccio-
nes orgánica y acuosa y la fracción acuosa se extrae una
10 vez con cloroformo. Se combinan las fracciones orgánicas y
se lavan sucesivamente con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina,
ácido clorhídrico diluido, solución saturada de bicarbonato
sódico y solución saturada de cloruro sódico. La fracción
orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después
15 se separa el disolvente por evaporación. Por trituración
del residuo con metanol cristaliza un sólido, 5-(p-toluid)-
1-metilpirrol-2-acetonitrilo, que se separa por filtración
y se purifica por recristalización en benceno. Se aísla una
cantidad adicional de producto de los líquidos madre que se
combinan, se concentran a vacío y el residuo oleoso resultan-
20 te se cromatografía en una columna de alúmina neutra utili-
zando hexano, benceno y éter como disolventes sucesivos. El
producto se aísla por concentración a vacío de las primeras
fracciones importantes que contienen compuesto (10 % de éter
en benceno). Los sólidos se combinan y recristalizan en me-
25 tanol y después en benceno-hexano, p.f. 102-105°C.

EJEMPLO 14

Acido 5-(p-toluid)-1-metilpirrol-2-acético

Una solución de 3,67 g (0,015 moles) de 5-(p-toluid)-
1-metilpirrol-2-acetonitrilo, 24 ml de hidróxido sódico 1 N
30



372616

1 y 50 ml de etanol al 95 % se agita y se calienta a reflujo
durante 24 horas. La solución resultante se vierte en hielo
acidulado con ácido clorhídrico diluido. Precipita un sólido
blanco que se extrae con éter. La fase etérea se lava con
5 una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sul-
fato de magnesio anhidro. Se evapora el disolvente y se ob-
tiene un sólido blanco, ácido 5-(p-toluil)-1-metilpirrol-2-
acético, que se recristaliza dos veces en isopropanol, p.f.
155-157°C.

10

EJEMPLO 15

A. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 11, pero
empleando en lugar del cloruro de 2,4-diclorobenzoil utilizado allí,
una cantidad equivalente de cloruro de o-toluido, cloruro de m-
toluido, cloruro de p-etilbenzoilo y cloru-
15 ro de 3,4-dimetilbenzoilo, se obtienen como productos respec-
tivos los correspondientes derivados 5-(o-toluil), 5-(m-
toluil), 5-(p-etilbenzoil) y 5-(3',4'-dimetilbenzoil)- de
1-metilpirrol-2-acetonitrilo.

20

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 12, utili-
zando una cantidad equivalente de cada uno de los acetoni-
trilos anteriores en lugar del 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-
metilpirrol-2-acetonitrilo utilizado allí, para dar como
productos respectivos los correspondientes derivados 5-(o-
toluil), 5-(m-toluil), 5-(p-etilbenzoil) y 5-(3',4'-dimetil-
benzoil)- de ácido 1-metilpirrol-2-acético.

25

EJEMPLO 16

5-(p-Anisoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo

30

Una solución de 17,0 g (0,1 moles) de cloruro de p-
anisoilo y 13,3 g (0,1 moles) de cloruro de aluminio en 200
ml de cloruro de metileno se añade a lo largo de 5 minutos

372616

12 E



1 sobre otra solución de 1-metilpirrol-2-acetato de metilo en
100 ml de cloruro de metileno, a la temperatura del baño de
hielo. La mezcla se agita durante 25 minutos y se vierte so-
bre hielo acidulado con ácido clorhídrico diluído. Se separa
5 la capa orgánica y la capa acuosa se lava con cloruro de me-
tileno. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan sucesi-
vamente con solución de dimetilaminopropilamina, ácido clor-
hídrico diluído y salmuera y después se seca sobre sulfato
magnésico anhidro. El disolvente se evapora a vacío dando un
10 residuo oleoso oscuro que se cristaliza en 40 ml de metanol
frío. El sólido se recoge por filtración, se lava con meta-
nol frío y se recrystaliza en metanol dando 5-(p-anisoil)-1-
metilpirrol-2-acetato de metilo cristalino, p.f. 104-105°C.

EJEMPLO 17

15 Acido 5-(p-anisoil)-1-metilpirrol-2-acético

Una solución de 3,00 g (0,0105 moles) de 5-(p-anisoil)-
1-metilpirrol-2-acetato de metilo en 12 ml (0,012 moles) de
solución 1 N de hidróxido sódico y 5 ml de etanol al 95 % se
calienta a reflujo durante 30 minutos. Se diluye la solución
20 con agua y el etanol se evapora a vacío. Se filtra la solu-
ción y el filtrado se acidula con ácido clorhídrico diluído.
El precipitado sólido se recoge por filtración, se seca y se
recrystaliza en metanol-agua para dar alrededor de 2,4 g
(rendimiento 87 %) de ácido 5-(p-anisoil)-1-metilpirrol-2-
25 acético blanco, p.f. 170-171°C.

Análisis para $C_{15}H_{15}NO_4$:

Calculado: C, 65,92; H, 5,53; N, 5,13 %

Encontrado: C, 66,01; H, 5,62; N, 5,12 %

EJEMPLO 18

30 Repitiendo los procedimientos de los Ejemplos 16 y 17



372616

1 sucesivamente, con la excepción de que en lugar del cloruro
de p-anisililo se utiliza inicialmente una cantidad equiva-
lente de cloruro de m-anisililo y de cloruro de p-etoxibenzoil-
lo, se obtienen como ésteres los correspondientes derivados
5 5-(m-anisil)- y 5-(p-etoxibenzoil)- de 1-metilpirrol-2-
acetato de metilo y como ácidos, los correspondientes deri-
vados 5-(m-anisil)- y 5-(p-etoxibenzoil)- de ácido 1-metil-
pirrol-2-acético, respectivamente.

EJEMPLO 19

10 5-(3'-Cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo.

Sobre una suspensión de 15,2 g (0,114 moles) de cloru-
ro de aluminio en 50 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 21,4 g
(0,114 moles) de cloruro de 3-cloro-4-metilbenzoilo. La so-
lución resultante se añade gota a gota a una solución enfria-
da de 13,7 g (0,114 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en
15 50 ml de 1,2-dicloroetano. Una vez completada la adición, la
mezcla se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente
y después se calienta a reflujo durante 3 minutos. Se vierte
sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico diluido. La fase
20 orgánica se separa y se lava consecutivamente con N,N-dime-
til-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solución sa-
turada de cloruro sódico. Después se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se separa el disolvente por evaporación. Por
trituration del residuo oleoso resultante con metanol preci-
pita un sólido blanco, 5-(3'-cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-
25 2-acetonitrilo, que se purifica por recristalización en me-
tanol, p.f. 116-118°C.

Análisis para $C_{15}H_{13}ClN_2O$:

Calculado: N, 10,26 %

Encontrado: N, 10,38 %

30



372616

EJEMPLO 20

Acido 5-(3'-cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante la noche una solución de 3,5 g (0,0013 moles) de 5-(3'-cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 18 ml de etanol al 95 % y 26 ml de hidróxido sódico 1 N. La mezcla de reacción se enfría después y se vierte sobre ácido clorhídrico diluido. El precipitado blanco resultante, ácido 5-(3'-cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-2-acético, se filtra y se purifica por recristalización en isopropanol una sola vez, p.f. 176-178°C.

EJEMPLO 21

Repitiendo los procedimientos de Friedel-Crafts del Ejemplo 16 con una cantidad equivalente de un cloruro de benzoilo apropiadamente sustituido, se obtienen los siguientes 5-aroil-derivados de 1-metilpirrol-2-acetato de metilo: 5-(3',4'-dimetoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo; 5-(3',5'-dinitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo; 5-(3'-bromo-4'-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo; 5-(2',3',5'-tribromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo; y 5-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo.

EJEMPLO 22

La transformación de una función éster de ácido acético en una función ácido acético siguiendo el procedimiento de hidrólisis del Ejemplo 17 se repite con una cantidad equivalente de cada uno de los pirrol-acetatos obtenidos en el Ejemplo 21 para dar, respectivamente, los correspondientes ácidos 5-aroil-1-metilpirrol-2-acéticos.



372616

12 EN

EJEMPLO 23

5-(p-Nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

1
5
10
15
20

Una solución de 46,4 g (0,25 moles) de cloruro de p-nitrobenzoilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano se añade en porciones a una suspensión de 32,2 g (0,25 moles) de cloruro de aluminio en 100 ml de 1,2-dicloroetano. Esta mezcla se agrega gota a gota sobre una solución enfriada de 30,0 g (0,25 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 4 minutos. Se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico 3 N. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solución saturada de cloruro sódico. A continuación se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a vacío. El residuo semi-sólido resultante se tritura con metanol frío y cristaliza el producto, 5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo. Se separa por filtración y se purifica por recristalización en acetona, p.f. 167-169°C.

EJEMPLO 24

5-(p-Aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

25
30

Una solución de 7 g (0,026 moles) de 5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 450 ml de acetato de etilo conteniendo 1 g de catalizador de paladio en carbón se hidrogena en un agitador Farr bajo una presión de hidrógeno de 44 psi (3,1 kg/cm²) hasta que se ha consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora a vacío. Se obtienen alrededor de 6,0 g (rendimiento, 97 %) de un sólido amarillo,



372616

1 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 137-
142°C.

EJEMPLO 25

Acido 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

5 Se calienta a reflujo durante la noche una suspensión
de 6,0 g (0,025 moles) de 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-
2-acetonitrilo, 25 ml de etanol al 95 % y 25 ml de hidróxido
sódico 1 N. Después se evapora a vacío el etanol y la sus-
pensión resultante se vierte en hielo acidulado con ácido
10 clorhídrico diluido a pH 5. El sólido resultante se reparte
entre una solución de bicarbonato sódico y cloroformo. Las
sustancias insolubles se separan por filtración de la mezcla
de dos fases. Se separa la capa de bicarbonato sódico y se
acidula lentamente con ácido clorhídrico diluido. Precipitan
15 sólidos a diversos pH, que se separan por filtración. El pro-
ducto deseado, ácido 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-
acético, precipita a pH 3, p.f. 173-175°C.

EJEMPLO 26

5-(p-Nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

20 Una solución de 5,5 g (0,03 moles) de cloruro de p-ni-
trobenzoilo en 60 ml de cloruro de metileno se añade a una
suspensión de 3,9 g (0,03 moles) de cloruro de aluminio en
20 ml de cloruro de metileno. La suspensión resultante se
añade gota a gota a una solución enfriada (-15°C) de 1-metil-
25 pirrol-2-acetato de etilo en 50 ml de cloruro de metileno.
La solución se agita durante 15 minutos a -10°C y a la tem-
peratura ambiente durante otros 15 minutos. La mezcla de
reacción se vierte sobre ácido clorhídrico diluido y hielo.
La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con N,N-
30 dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y una so-



372616

1 lución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Del re-
sido oleoso resultante cristaliza un sólido, 5-(p-nitro-
benzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo, que se aísla por
5 recristalización en metanol, p.f. 103-106°C.

EJEMPLO 27

Acido 5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

Se lleva a reflujo una solución de 3,2 g (0,01 moles)
de 5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo y
10 25 ml de etanol. Sobre la misma se añaden gota a gota 10 ml
de solución 1 N de hidróxido sódico. Una vez completada la
adición, se evapora el etanol y el residuo se acidula con
ácido clorhídrico diluido. El sólido resultante, ácido 5-(p-
nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, se separa por filtra-
15 ción y se purifica por recristalización en etanol, p.f. 192-
195°C.

EJEMPLO 28

5-(p-Cianobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

Una solución de 5,0 g (0,03 moles) de cloruro de p-cia-
20 nobenzoilo en 60 ml de cloruro de metileno se añade a una
suspensión de 40 g de cloruro de aluminio en 30 ml de cloru-
ro de metileno. La mezcla resultante se añade gota a gota a
una solución enfriada de 5,0 g (0,03 moles) de 1-metilpirrol-
2-acetato de etilo en 15 ml de cloruro de metileno. La mez-
25 cla resultante se agita a la temperatura ambiente durante
20 minutos y después se vierte en hielo acidulado con ácido
clorhídrico diluido. Se separa la fase orgánica, se lava su-
cesivamente con N,N-dimetilaminopropilamina, ácido clorhídri-
co 3 N y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
30 El disolvente se evapora a vacío. El sólido resultante, que



1 se separa del residuo oleoso al dejarlo en reposo, se re-
cristaliza en metanol dando 5-(p-cianobenzoil)-1-metilpirrol-
2-acetato de etilo puro, p.f. 117-120°C.

EJEMPLO 29

Acido 5-(p-cianobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

5 Una solución de 0,5 g (0,0017 moles) de 5-(p-cianoben-
zoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 3 ml de etanol se
lleva a reflujo y se añaden gota a gota 1,7 ml de solución
1 N de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a reflujo du-
10 rante 3 minutos y después se evapora el etanol a vacío. El
residuo se diluye con agua y se acidula con ácido clorhídri-
co diluido. Precipita un sólido blanco, ácido 5-(p-cianoben-
zoil)-1-metilpirrol-2-acético, que se recoge por filtración
y se seca, p.f. 196-198°C.

EJEMPLO 30

5-(p-Metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo

15 Se obtiene repitiendo el procedimiento del Ejemplo 16
con la diferencia de que en lugar del cloruro de p-anisoilo
utilizado allí se emplea una cantidad equivalente de cloru-
20 ro de p-metiltiobenzoil.

EJEMPLO 31

Acido 5-(p-Metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

25 Se obtiene repitiendo el proceso de hidrólisis del
Ejemplo 17 con la excepción de que la hidrólisis se realiza
sobre una cantidad equivalente de éster obtenido en el Ejem-
plo 30.

EJEMPLO 32

5-(p-Clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

30 Una solución de 6,68 g (0,0219 moles) de 5-(p-cloro-
benzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 50 ml de éter



372616

1 se añade a otra solución de 0,94 g (0,024 moles) de sodami-
da en unos 150 ml de amoniaco líquido a -33°C . Se deja que
la mezcla refluya durante 15 minutos y se añaden 3,10 g
5 (0,0219 moles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla du-
rante 1 hora y después se deja que el amoniaco se separe a
ebullición. Se añaden éter y cloruro amónico en cantidad su-
ficiente para neutralizar cualquier anión. La mezcla se vien-
te sobre ácido clorhídrico diluído y la solución etérea se
separa y se lava con solución de bisulfito sódico, solución
10 de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se evapora dando alrededor de 6,8 g de un
residuo oleoso que cristaliza al dejarlo en reposo. El sólido
se recristaliza sucesivamente en ciclohexano y metanol
dando un sólido cristalino blanco, 5-(p-clorobenzoil)- α -me-
til-1-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. $67-68^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 33

Acido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético

Una solución de 4,05 g (0,0126 moles) de 5-(p-cloro-
benzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo, 15 ml de
20 solución 1 N de hidróxido sódico y 2 ml de etanol se calien-
ta a reflujo durante 30 minutos. La solución se enfría, se
diluye con agua y se filtra. El filtrado se acidula con áci-
do clorhídrico diluído y el precipitado sólido se recoge y
se recristaliza en metanol-agua dando un sólido cristalino
25 blanco, ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético, p.f. $135-136^{\circ}\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$:

Calculado: C, 61,76; H, 4,83; N, 4,82 %

Encontrado: C, 61,68; H, 4,86; N, 4,89 %



372616

EJEMPLO 34

5-(p-Clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

1
5
10
15
Sobre una suspensión de hidruro sódico (12,2 g de NaH en aceite mineral al 50 % en peso) en 1,2-dimetoxietano se añaden 62,6 g (0,24 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 1,2-dimetoxietano, a lo largo de un periodo de media hora, a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 1 hora y después se añaden 35 g (0,25 moles) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas más, se concentra a presión reducida, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Después de secar, se separa el cloroformo quedando un residuo sólido de color pardo que se tritura con metanol frío dando cristales amarillos de 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 145-148°C. Mediante dos recristalizaciones en metanol el punto de fusión asciende a 151,5-152,5°C.

EJEMPLO 35

Acido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético

20
25
30
Una muestra de 27,1 g (0,1 moles) de 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo se hidroliza calentando a reflujo durante 16 horas con 8 g (0,2 moles) de hidróxido sódico en 350 ml de etanol acuoso. Por concentración a vacío, se separa la sal sódica que se filtra y se disuelve en agua. Después de acidular con HCl diluido, precipita el correspondiente ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético. Los filtrados básicos originales se acidulan también, se extraen con cloroformo y se concentran. El sólido residual se combina con el sólido anterior y se recristaliza en metanol-agua dando el producto puro, ácido 5-(p-



372616

1 clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético, p.f. 139-
141°C.

EJEMPLO 36

Acido 5-(p-clorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético

5 Una solución de 6,5 g (0,021 moles) de 5-(p-cloroben-
zoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 60 ml de éter se
añade a una suspensión de 1,25 g (0,032 moles) de sodamida
en 150 ml de amoniaco líquido a reflujo. Al cabo de 10 mi-
10 nutos, se agregan 4,98 g (0,032 moles) de yoduro de etilo.
La mezcla se agita durante 1,5 horas y se añaden 1,0 g adi-
cionales (0,0064 moles) de yoduro de etilo. Se continúa agi-
tando durante 30 minutos y después se añade cloruro amónico
para neutralizar cualquier anión. Se deja que la mezcla se
caliente hasta la temperatura ambiente y que se escape el
15 amoniaco. Se agrega éter y la mezcla se vierte sobre ácido
clorhídrico diluido. Se separa la capa etérea y la capa acu-
sa se lava con éter. Las soluciones etéreas combinadas se
lavan sucesivamente con solución de bisulfito sódico y sal-
muera y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El
20 disolvente se evapora en vacío dando alrededor de 7,4 g de
un residuo oleoso amarillo que contiene 5-(p-clorobenzoil)-
 α -etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo, que se emplea como
tal en el siguiente proceso de transformación en ácido.

25 Una muestra de 6,9 g del residuo oleoso se disuelve en
30 ml de etanol y se añaden 11,4 ml de hidróxido sódico 1 N.
La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. A continua-
ción se evapora el disolvente a vacío y el residuo se repar-
te entre éter y agua. Se separa la capa acuosa y se acidu-
la con ácido clorhídrico diluido. El aceite precipitado, que
30 se separa, cristaliza al rascar las paredes dando un sólido



372616

1 ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético, que se recoge y se seca, p.f. 108-112°C. Después de sucesivas recristalizaciones en éter-metilciclohexano, benceno-hexano, metilciclohexano y éter-hexano, el p.f. es de 110-114°C.

5 Análisis para $C_{16}H_{16}ClNO_3$:
 Calculado: C, 62,84; H, 5,27; N, 4,58 %
 Encontrado: C, 63,01; H, 5,36; N, 4,61 %

EJEMPLO 37

10 Se repiten los procesos de alquilación y de transformación de éster en ácido del Ejemplo 36, a excepción de que se emplean una cantidad equivalente de un éster alquílico de ácido 5-aroil-1-metilpirrol-2-acético apropiado y una cantidad equivalente del agente de alquilación haluro de alquilo apropiado para dar los siguientes productos:

15 ácido 5-benzoil- α -(n-butil)-1-metilpirrol-2-acético;
 ácido 5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético;
 ácido 5-benzoil- α -(n-propil)-1-metilpirrol-2-acético; y
 ácido 5-(p-cianobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético.

EJEMPLO 38

20 Se repite los procesos de alquilación y de transformación de nitrilo en ácido de los Ejemplos 34 y 35, respectivamente, con la excepción de que se emplea una cantidad equivalente de un 5-aroil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo apropiado y una cantidad equivalente de un agente de alquilación haluro de alquilo apropiado para dar los siguientes productos:

25 ácido 5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético;
 ácido 5-(p-fluorbenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético;
 ácido 5-(p-metilbenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético;
30 ácido 5-(2',4'-diclorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético;



1 5-(3'-cloro-4'-metilbenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético.

EJEMPLO 39

5-(p-Clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo

5 Sobre una suspensión enfriada de 26,80 g (0,2 moles) de
cloruro de aluminio en 110 ml de cloruro de metileno se añaden
gota a gota 35 g (0,2 moles) de cloruro de p-clorobenzoilo.
10 La mezcla se añade gota a gota a una solución de
21,22 g (0,2 moles) de pirrol-2-acetonitrilo en 125 ml de
cloruro de metileno que se enfría externamente con un baño
de cloruro amónico y hielo. Una vez completada la adición,
15 la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0°C y
después se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico
diluido. Precipita un sólido, 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-
2-acetonitrilo, que se separa por filtración, se lava con
metanol caliente y se seca, p.f. 203-205°C.

EJEMPLO 40

Acido 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acético

20 Se calienta a reflujo y se agita durante 6 horas una so-
lución de 3,6 g (0,015 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-
2-acetonitrilo, 30 ml de una solución de hidróxido sódico
1 N y 30 ml de etanol al 95 %. El etanol se separa por eva-
poración a vacío. El sólido resultante se disuelve en agua
y la solución se filtra para separar las materias insolu-
bles. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico diluido
25 y precipita un sólido blanco, ácido 5-(p-clorobenzoil)-pi-
rrol-2-acético, que se purifica por recristalización en ace-
tona-agua (1:1), p.f. 210°C.

EJEMPLO 41

30 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 39 para preparar
5-aroil-1-R₁-pirrol-2-acetonitrilos, donde R₁ es hidrógeno.



372616

1 For ejemplo, repitiendo dicho procedimiento con la excep-
ción de que en lugar del cloruro de p-clorobenzoilo utili-
zado allí se emplea una cantidad equivalente de un cloruro
de benzoilo apropiado, se obtienen los siguientes pirrol-
5 acetonitrilos como productos respectivos:
5-benzoil-pirrol-2-acetonitrilo;
5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo;
5-(p-metilbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo;
5-(p-metoxibenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo;
10 5-(3'-cloro-4'-metilbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo; y
5-(2',4'-diclorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo.

EJEMPLO 42

Se repite el procedimiento del Ejemplo 40 empleando
una cantidad equivalente de cada uno de los pirrol-aceto-
15 nitrilos obtenidos en el Ejemplo 41 en lugar del 5-(p-clo-
robenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo para dar, como productos
respectivos:

ácido 5-benzoil-pirrol-2-acético;
ácido 5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acético;
20 ácido 5-(p-metilbenzoil)-pirrol-2-acético;
ácido 5-(p-metoxibenzoil)-pirrol-2-acético;
ácido 5-(3'-cloro-4'-metilbenzoil)-pirrol-2-acético; y
ácido 5-(2',4'-diclorobenzoil)-pirrol-2-acético.

EJEMPLO 43

25 5-(p-Clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acetonitrilo

Se calienta a reflujo durante toda la noche una mezcla
de 24,4 g (0,1 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-aceto-
nitrilo, 41,7 g (0,3 moles) de carbonato potásico y 16,1 g
(0,105 moles) de yoduro de etilo en 300 ml de metil-etil-
30 cetona. La mezcla de reacción se vierte después en agua y

372616

12 ENE



1 se extrae con cloroformo. Se combinan las soluciones orgáni-
cas, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora
el disolvente a vacío. El residuo se cristaliza en 2-propanol dando alrededor de 13 g de sólido crudo. El sólido se
5 sublima durante la noche a 140°C y 0,025 mm de mercurio. El
sublimado se recrystaliza sucesivamente en 2-propanol, ben-
ceno y hexano para dar 5-(p-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-
acetoneitrilo, en forma de sólido blanco, p.f. 145-147°C.

Análisis para $C_{15}H_{13}ClN_2O$:

10 Calculado: N, 10,27 %

Encontrado: N, 10,54 %

EJEMPLO 44

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acético

15 Se calienta a reflujo durante 6 horas una suspensión de
3,52 g (0,013 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-
acetoneitrilo en 26 ml de hidróxido sódico 1 N y 50 ml de
etanol. A continuación la mezcla se diluye con agua y se en-
fría. Precipita un sólido que se separa por filtración y se
deja a un lado. Se evapora el etanol del filtrado a vacío.
20 El precipitado recogido se agrega al filtrado concentrado
y la mezcla se extrae con cloroformo. Se separa la fase acuosa,
se acidula con ácido clorhídrico diluido y el precipita-
do resultante (A) se recoge por filtración y se seca. Se
evapora la fase de cloroformo y el residuo se calienta a re-
25 flujo con 12 ml de hidróxido sódico 1 N y 24 ml de etanol
durante 6 horas. Se evapora el etanol a vacío y la solución
resultante se diluye con agua y se lava con cloroformo. La
solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluido y
el sólido precipitado (B) se recoge y se seca. Se combinan
30 las dos muestras de material ácido (A y B) y se recrystaliza-



372616

1 zan en isopropanol acuoso dando ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-
 etilpirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 149-
 153°C.

 Análisis para $C_{15}H_{14}ClNO_3$:

5 Calculado: C, 61,75; H, 4,83; N, 4,80 %

 Encontrado: C, 61,78; H, 4,94; N, 4,96 %

EJEMPLO 45

 Se sigue el procedimiento de N-alquilación del Ejem-
 plo 43 para preparar 5-aroil-1-R₁-pirrol-2-acetonitrilos,
10 donde R₁ es alquilo inferior. Por ejemplo, repitiendo este
 procedimiento con una cantidad equivalente de un 5-aroil-
 pirrol-2-acetonitrilo apropiado sin sustituir en N y una
 cantidad equivalente de un haluro de alquilo apropiado como
 agente de N-alquilación, se obtienen los siguientes produc-
15 tos respectivos:

 5-benzoil-1-etilpirrol-2-acetonitrilo;

 5-(p-metilbenzoil)-1-(n-propil)-pirrol-2-acetonitrilo;

 5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acetonitrilo; y

 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-(n-butil)-pirrol-2-acetonitrilo.

20 EJEMPLO 46

 Se repite el procedimiento de transformación de ni-
 trilo en ácido del Ejemplo 44, con la excepción de que como
 acetonitrilo de partida se emplea una cantidad equivalente
 de cada uno de los acetonitrilos obtenidos en el Ejemplo 45
25 para dar los siguientes productos respectivos:

 ácido 5-benzoil-1-etilpirrol-2-acético;

 ácido 5-(p-metilbenzoil)-1-(n-propil)-pirrol-2-acético;

 ácido 5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acético; y

 ácido 5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-(n-butil)-pirrol-2-acético.

30



1

EJEMPLO 47

Se repiten los procedimientos de alquilación y transformación de los Ejemplos 34 y 35, respectivamente, a excepción de que en lugar del acetonitrilo de partida utilizado en el Ejemplo 34 se emplea una cantidad equivalente de cada uno de los alquilpirrol-acetonitrilos obtenidos en los Ejemplos 43 y 45 y como agente de alquilación se utiliza una cantidad equivalente de un haluro de alquilo apropiado, para dar los siguientes productos respectivos:

5

10

ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético;
ácido 5-benzoil- α -metil-1-etilpirrol-2-acético;
ácido 5-(p-metilbenzoil)- α -etil-1-(n-propil)-pirrol-2-acético,
ácido 5-(2',4'-diclorobenzoil)- α -metil-1-(n-butylpirrol)-2-acético.

15

EJEMPLO 48

1-Bencil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo

20

25

30

Una solución de 8,43 ml (0,0663 moles) de cloruro de p-clorobenzoil y 8,8 g (0,0663 moles) de cloruro de aluminio en 100 ml de 1,2-dicloroetano se añade a una solución de 13,0 g (0,0663 moles) de 1-bencilpirrol-2-acetonitrilo en 50 ml de 1,2-dicloroetano a 5°C, a lo largo de un periodo de 5 minutos. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se calienta rápidamente a reflujo durante 3 minutos. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y ácido clorhídrico y después se filtra, se separa la capa acuosa y se lava con cloroformo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con solución de N,N-dimetilaminopropilamina; ácido clorhídrico diluido y salmuera y después se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente y el residuo oleoso se disuelve en benceno-metilciclo-



372616

1 hexano y se siembra con cristales de 1-bencil-4-(p-cloroben-
zoiil)-pirrol-2-acetonitrilo. Una vez completada la cristali-
zación de esta última sustancia, el líquido madre se filtra
y se evapora y el residuo se cristaliza en metanol. Los cris-
5 tales así obtenidos se recrystalizan en metanol dando 1-ben-
cil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo en forma de só-
lido amarillo, p.f. 104-106°C.

EJEMPLO 49

Acido 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acético

10 Se calienta a reflujo durante 6 horas una suspensión
de 3,0 g (0,009 moles) de 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-
2-acetonitrilo en 20 ml de etanol y 18 ml (0,018 moles) de
hidróxido sódico 1 N. La mezcla se diluye con agua y el eta-
nol se evapora a vacío. La solución se lava con cloroformo
15 y éter y se acidula con ácido clorhídrico 3 N. Se recoge el
precipitado sólido y se seca a vacío dando alrededor de
2,8 g (91 % de rendimiento) de ácido 1-bencil-5-(p-cloroben-
zoiil)-pirrol-2-acético en forma de cristales blancos, p.f.
162-163°C.

20 Análisis para $C_{20}H_{15}ClNO_3$:

Calculado: C, 67,70; H, 4,56; N, 3,96 %

Encontrado: C, 67,79; H, 4,65; N, 3,97 %

EJEMPLO 50

25 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 48 para prepa-
rar 5-aroil-1-R₁-pirrol-2-acetonitrilos donde R₁ es bencilo.
Por ejemplo, repitiendo dicho procedimiento con una cantidad
equivalente de un cloruro de benzoilo apropiado en lugar del
cloruro de p-clorobenzoilo utilizado allí, se obtienen los
siguientes productos respectivos:

30 1-bencil-5-benzoil-pirrol-2-acetonitrilo;



372616

1 1-bencil-5-(p-bromobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo;
1-bencil-5-(p-etoxibenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo;
1-bencil-5-(2',4'-diclorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo; y
1-bencil-5-(3',4'-dimetilbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo.

5 EJEMPLO 51

Se sigue el procedimiento de transformación de nitrilo en ácido del Ejemplo 49 empleando una cantidad equivalente de cada uno de los acetonitrilos obtenidos en el Ejemplo 50 para dar, como productos respectivos, los correspondientes ácidos 1-bencil-5-aroil-pirrol-2-acéticos.

10 EJEMPLO 52

Se repiten los procedimientos de alquilación y transformación de los Ejemplos 34 y 35, respectivamente, con la excepción de que se emplea una cantidad equivalente de un 1-bencil-5-aroil-pirrol-2-acetonitrilo apropiado y una cantidad equivalente de un haluro de alquilo apropiado como agente de alquilación para dar los siguientes productos respectivos:

20 ácido 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-pirrol-2-acético;
ácido 1-bencil-5-benzoil- α -(n-propil)-pirrol-2-acético;
ácido 1-bencil-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-pirrol-2-acético;
ácido 1-bencil-5-(p-etoxibenzoil)- α -metil-pirrol-2-acético;
ácido 1-bencil-5-(2',4'-diclorobenzoil)- α -etil-pirrol-2-acético; y
25 ácido 1-bencil-5-(3',4'-dimetilbenzoil)- α -metil-pirrol-2-acético.

EJEMPLO 53

5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

30 Se prepara una solución de acilación mediante adición lenta de 278 g (1,58 moles) de cloruro de p-clorobenzoil

- 45 -
372616

12



1 sobre 210 g (1,58 moles) de cloruro de aluminio en 750 ml
de cloruro de etileno. La solución resultante se agrega a
otra solución de 190 g (1,58 moles) de N-metilpirrol-2-ace-
5 tonitrilo en 750 ml de cloruro de etileno. La temperatura se
mantiene a 20-22°C durante la adición y la solución se agita
después a la temperatura ambiente durante 1 hora. A continug
ción se calienta rápidamente la solución hasta 74-76°C a cu-
ya temperatura se produce un intenso desprendimiento de clo-
10 ruro de hidrógeno gaseoso. Esta temperatura se mantiene du-
rante unos 5 minutos y la solución se enfría rápidamente y
se vierte en agua de hielo. El producto se extrae con cloru-
ro de metileno y se lava con agua. A continuación la solu-
ción orgánica se agita con un exceso de una solución acuosa
de N,N-dimetilaminopropilamina seguido de ácido clorhídrico
15 diluído para separar cualquier exceso de cloruro de p-cloro-
benzoilo. Después de un lavado final con salmuera, la solu-
ción se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por destila-
ción del disolvente queda un residuo que cristaliza. Por re-
cristalización en alcohol metílico se obtiene el producto,
20 5-(p-clorobenzoil)-1-metil-pirrol-2-acetonitrilo, p.f. 120-
124°C. Después de dos recrystalizaciones adicionales en me-
tanol, el p.f. es de 127-131°C.

EJEMPLO 54

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético

25 Se agita y se calienta a reflujo durante unas 18 ho-
ras una mezcla de 129 g (0,52 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-
1-metilpirrol-2-acetonitrilo y 88 g (1,1 moles) de solución
de hidróxido sódico al 50 % en 800 ml de etanol y 500 ml de
agua, con lento desprendimiento de amoniaco. A continuación
30 se enfría la solución hasta unos 50°C y se acidula añadiendo



1 110 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la mez-
cla y el producto precipitado, ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-
metilpirrol-2-acético, se filtra y se recristaliza en meta-
nol, p.f. 193-195°C (desc.). Se obtiene una segunda masa
5. cristalina por concentración del líquido madre hasta un ren-
dimiento total del orden del 67 % del teórico.

Análisis para $C_{14}H_{11}ClNO_3$:

Calculado: N, 5,05 %

Encontrado: N, 5,06 %

10

EJEMPLO 55

5-(p-Clorobenzoil)-1-metil-pirrol-2-acetato de etilo

15

Una suspensión de 55,4 g de ácido 5-(p-clorobenzoil)-
1-metil-pirrol-2-acético, 44 ml de etanol absoluto, 1 g de
ácido p-toluensulfónico y 650 ml de benceno se calienta a
reflujo con separación azeotrópica de agua durante 7 horas.
La mezcla de reacción se filtra, se lava con solución de bi-
carbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se evapora el disolvente a vacío. El residuo cristalino se
recristaliza dos veces en ciclohexano dando 5-(p-cloroben-
zoil)-1-metil-pirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido
20 amarillo, p.f. 74-76°C.

20

EJEMPLO 56

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 55 con la ex-
cepción de que en lugar del etanol utilizado allí se emplea
una cantidad equivalente de isopropanol y n-butanol para dar,
como productos respectivos, los correspondientes ésteres
isopropílicos y n-butílicos de ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-
metil-pirrol-2-acético.

30

372616

12



1

A. 1-Metilpirrol-2-acetato de metilo

5

10

15

Sobre una solución enfriada de 18,1 g (0,13 moles) de ácido 1-metilpirrol-2-acético en 100 ml de metanol anhidro se añaden gota a gota 450 ml de solución etérea de diazometano [preparada a partir de 43 g (0,2 moles) de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida por el método descrito en Organic Synthesis, Vol. IV, John Wiley & Sons, p. 250-252, (1963)], manteniendo la temperatura a 0°C aproximadamente. Cuando cesa el desprendimiento de gas, la mezcla se lava tres veces con solución saturada de bicarbonato sódico, una vez con solución saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente dando unos 14,5 g de un residuo oleoso de 1-metilpirrol-2-acetato de metilo que se utiliza sin más purificación en el procedimiento del Ejemplo 47.

20

B. Pirrol-2-acetato de metilo

Se obtiene repitiendo el procedimiento del Ejemplo 57-A, con la excepción de que en lugar del ácido 1-metilpirrol-2-acético utilizado allí se emplea una cantidad equivalente de ácido pirrol-2-acético.

EJEMPLO 58

25

30

A. 5-(p-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo

Se añaden gota a gota 10,5 g de cloruro de p-clorobenzoil a una suspensión enfriada de 8 g (0,06 moles) de cloruro de aluminio en 60 ml de cloruro de metileno. La solución resultante se añade rápidamente, pero gota a gota, sobre una solución de 7,6 g (0,05 moles) de 1-metilpirrol-2-acetato de metilo en 30 ml de cloruro de metileno, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agita



372616

1 durante 20 minutos, a continuación se vierte sobre ácido
clorhídrico 3 N y la mezcla resultante se extrae con éter.
La fracción etérea se lava sucesivamente con N,N-dimetil-
1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solución saturada
5 da de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el sólido
resultante, 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de
metilo se purifica por recristalización en metanol, p.f.
122-125°C.

10 B. 5-(p-Clorobenzoil)-pirrol-2-acetato de metilo

Se obtiene repitiendo el procedimiento del Ejemplo 58-A, con la excepción de que en lugar del 1-metilpirrol-2-acetato de metilo utilizado allí se emplea una cantidad equivalente de pirrol-2-acetato de metilo.

15 EJEMPLO 59

Repitiendo los procedimientos del Ejemplo 58 (A y B), con la excepción de que en lugar del cloruro de p-clorobenzoil utilizado allí se emplea una cantidad equivalente de un cloruro de benzoilo apropiado, se obtienen los siguientes productos respectivos:

- 20 5-benzoil-pirrol-2-acetato de metilo;
5-benzoil-1-metilpirrol-2-acetato de metilo;
5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo;
5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo; y
25 5-(2',4'-diclorobenzoil)-pirrol-2-acetato de metilo.

EJEMPLO 60

5-(p-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetamida

30 Una mezcla de 12,4 g (0,05 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metil-pirrol-2-acetonitrilo y 8 g de una solución de hidróxido sódico al 50 % en 50 ml de agua y 75 ml de

372616

112



1 alcohol metílico se agita y se calienta a reflujo durante
45 minutos. El sólido resultante se filtra de la solución
caliente y se recristaliza en dimetilformamida dando alre-
2 dor de 8,5 g. (62 %) del producto 5-(p-clorobenzoil)-1-
5 metilpirrol-2-acetamida, p.f. 250-253°C (desc.).

Análisis para $C_{14}H_{13}ClN_2O_2$:

Calculado: N, 10,13 %

Encontrado: N, 9,97 %

EJEMPLO 61

10 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 60 para hidroliz-
zar la función ciano de los compuestos de este invento a
función amida (es decir "R₂"). Por ejemplo, repitiendo di-
cho procedimiento con una cantidad equivalente de un 5-
15 aroil-1-R₁-2-alcanonitrilo apropiado como material de parti-
da, se obtienen los siguientes productos respectivos:

5-benzoil-1-metilpirrol-2-acetamida;

5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetamida;

5-(3'-cloro-p-toluil)-1-metilpirrol-2-acetamida;

5-(p-metoxibenzoil)-pirrol-2-acetamida;

20 5-(p-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acetamida; y

1-bencil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetamida.

EJEMPLO 62

5-(p-Clorobenzoil)-N-etil-1-metilpirrol-2-acetamida

25 Una suspensión de 6,0 g (0,02 moles) de la sal sódica
del ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético en 100
ml de benceno seco se trata con 2,1 ml (0,025 moles) de clo-
ruro de oxalilo en 100 ml de benceno. La mezcla se agita du-
rante 3 horas, se filtra, se evapora a vacío y el residuo
se recoge en benceno. La mezcla bencénica se vierte sobre
30 50 ml de etilamina al 70 % en 200 ml de agua. El sólido pre-

372616



1 precipitado se filtra y se seca. Se recristaliza en etanol para dar alrededor de 2,0 g de 5-(p-clorobenzoil)-N-etil-1-metilpirrol-2-acetamida en forma de agujas blancas, p.f. 187-188°C.

5 Análisis para $C_{16}H_{17}ClN_2O_2$:
 Calculado: C, 63,05; H, 5,62; N, 9,20 %
 Encontrado: C, 63,06; H, 5,61; N, 9,14 %

EJEMPLO 63

5-(p-Clorobenzoil)-N,N-dietil-1-metilpirrol-2-acetamida

10 Sobre una solución de 6,1 g (0,02 moles) de ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético en 100 ml. de cloroformo se añaden 3,8 ml (0,03 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante toda la noche. A continuación se evapora el disolvente y el residuo se agrega rápidamente a una solución de 22 ml de dietilamina en 50 ml de agua, mientras se enfría externamente con un baño de hielo. Precipita un sólido, 5-(p-clorobenzoil)-N,N-dietil-1-metilpirrol-2-acetamida, que se recoge y purifica por recristalización en metilciclohexano (con carbón activo mientras se encuentra en solución), p.f. 82-85°C.

15

20

 Análisis para $C_{18}H_{21}ClN_2O_2$:
 Calculado: C, 64,96; H, 6,36; N, 8,41 %
 Encontrado: C, 65,02; H, 6,38; N, 8,20 %

EJEMPLO 64

25 Siguiendo los procedimientos respectivos de los Ejemplos 62 y 63, con la excepción de que se emplea una cantidad equivalente de un ácido 5-aroil-pirrol-2-alcanoico apropiado o de su sal y una cantidad equivalente de una alquilamina primaria o secundaria apropiada como materiales de partida, se obtienen los siguientes productos respectivos:

30

372616



- 1 5-benzoil-N-etil-1-metilpirrol-2-acetamida;
- 5-benzoil-N,N-dietil-pirrol-2-acetamida;
- 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)-N-isopropil-pirrol-2-acetamida;
- 5-(p-toluil)-N,N-dimetil-1-metilpirrol-2-acetamida;
- 5 5-(p-clorobenzoil)-1-etil-N-(n-butil)-pirrol-2-acetamida; y
- 5-(p-clorobenzoil)-N-etil- α -metil-1-metilpirrol-2-acetamida.

EJEMPLO 65

10 Se sigue el procedimiento descrito por R. Jones y J. Lindner en el Canadian Journal of Chemistry, 18, 883 (1965), en el que se hacen reaccionar N-alquilpirrol-2-carboxaldehidos con etoxicarbonilmetilen-trifenilfosforano para dar 2-(1-alquil-2-pirrolil)-acrilatos de etilo, para preparar, como productos respectivos, los 1-metil-, 1-(n-butil)- y 1-isoamil-derivados de 2-(2-pirrolil)-acrilato de etilo.

EJEMPLO 66

2-(1-Metil-2-pirrolil)-propionato de etilo

15 Una solución de 62,4 g (0,35 moles) de 2-(1-metil-2-pirrolil)-acrilato de etilo en 350 ml de etanol al 95 % se hidrogena en un agitador Parr utilizando 3 g de óxido de platino como catalizador. La hidrogenación se prosigue durante la noche bajo una presión de hidrógeno de 32 psi (2,2 kg/cm²). Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a vacío. El aceite amarillo residual se disuelve en éter y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 3 N, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada 20 de cloruro sódico. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente éter se evapora después dando unos 42 g de un aceite transparente, 2-(1-metil-2-pirrolil)-propionato de etilo.

EJEMPLO 671 5-(p-Clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo

A una suspensión de 26,6 g (0,2 moles) de cloruro de aluminio en 100 ml de cloruro de metileno se añaden 34,8 g (0,2 moles) de cloruro de p-clorobenzoil. La solución resultante se agrega gota a gota sobre otra solución de 36,8 g (0,2 moles) de 2-(1-metil-2-pirrolil)-propionato de etilo en 100 ml de cloruro de metileno mientras que enfría externamente con un baño de hielo. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos y se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico diluido. Las dos fracciones se separan. La fracción orgánica se lava sucesivamente con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. Después se seca la fracción orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a vacío. Cristaliza un sólido en el residuo oleoso resultante que se aísla y purifica por recristalización en metanol, p.f. 71,5-73°C.

15 EJEMPLO 6820 Acido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propiónico

Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión de 8,0 g (0,025 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo en 15 ml de etanol y 30 ml de hidróxido sódico 1 N. A continuación se evapora el etanol y la solución resultante se vierte sobre ácido clorhídrico diluido. El precipitado blanco resultante se filtra y se purifica por recristalización en alcohol isopropílico, ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propiónico, p.f. 188-191°C.

25 EJEMPLO 69

30 Se repiten los procedimientos sucesivos de los Ejemplos

372616

12 E



1 66, 67 y 68, a excepción de que inicialmente se emplea una cantidad equivalente del derivado 1-(n-butílico) y 1-isoamílico de 2-(2-pirrolil)-acrilato de etilo para dar, respectivamente:

5 2-(1-n-butil-2-pirrolil)-propionato de etilo;
2-(1-isoamil-2-pirrolil)-propionato de etilo;
5-(p-clorobenzoil)-1-n-butilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(p-clorobenzoil)-1-isoamilpirrol-2-propionato de etilo;
10 ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-n-butilpirrol-2-propiónico; y
ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-isoamilpirrol-2-propiónico.

EJEMPLO 70

15 A. Se repite el procedimiento de acilación del Ejemplo 67, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de un 2-(1-alkil-2-pirrolil)-propionato de etilo apropiado y una cantidad equivalente de un cloruro de benzoil acilante apropiado para dar como productos respectivos:

20 5-(p-metilbenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(p-etoxibenzoil)-1-n-butilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(2',4'-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(p-cianobenzoil)-1-isoamilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo;
5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo; y
5-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo.

25 B. Se repite el procedimiento de transformación de éster en ácido del Ejemplo 68 empleando una cantidad equivalente de cada uno de los propionatos obtenidos en el Ejemplo 70-A en lugar del éster utilizado allí para dar, como productos respectivos, el ácido 5-aroil-1-alkilpirrol-2-propiónico correspondiente.

30



372616

1 C. Empleando una cantidad equivalente de 5-(p-nitro-
benzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de etilo en lugar de
5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en el pro-
cedimiento de hidrogenación del Ejemplo 24, se obtiene el
5 producto 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionato de
etilo.

10 D. Repitiendo el procedimiento de hidrólisis del Ejem-
plo 68 con una cantidad equivalente del éster obtenido en
el Ejemplo 70-C en lugar del éster utilizado allí, se obtie-
ne el producto ácido 5-(p-aminobenzoil)-1-metilpirrol-2-
propiónico.

EJEMPLO 71

15 Se sigue el procedimiento descrito por Caresole en
Ber. 17, 815 (1884) en el que se hacen reaccionar 1-aril-
1,3-butanodionas con ácido nitroso para dar las correspon-
dientes 1-aril-1,2,3-butanotriona-2-oximas, para preparar
como productos respectivos:

- 20 2-oxima de 1-fenil-1,2,3-butanotriona, p.f. 130-131°C;
2-oxima de 1-p-clorofenil-1,2,3-butanotriona;
2-oxima de 1-p-metilfenil-1,2,3-butanotriona; y
2-oxima de 1-p-metoxifenil-1,2,3-butanotriona.

EJEMPLO 72

A. 5-(Benzoil-3-etoxicarbonil-4-metilpirrol-2-acetato de
etilo

25 Una solución de 71 g (0,37 moles) de 2-oxima de 1-fe-
nil-1,2,3-butanotriona en 350 ml de ácido acético glacial y
50 ml de agua se añade a 75,5 g de acetoadicarboxilato de
diétilo en 350 ml de ácido acético glacial a 70°C. Simultá-
neamente se añade en porciones una mezcla de 73 g (1,12 mo-
30 les) de cinc en polvo y 91,5 g (1,12 moles) de acetato sódic



1 co anhidro, a una velocidad tal que la temperatura se man-
tiene en las proximidades de 100°C. Una vez completada la
adición (alrededor de 45 minutos), la mezcla se calienta a
reflujo durante 1 hora y se vierte sobre agua de hielo. El
5 semisólido crudo resultante se recoge por filtración y se
recristaliza dos veces en metanol dando 5-benzoil-3-etoxi-
carbonil-4-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. 152-154°C.

Análisis para C₁₉H₂₁NO₅:

Calculado: C, 66,46; H, 6,16; N, 4,08 %

10

Encontrado: C, 66,50; H, 6,20; N, 4,17 %

15

B. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 72-A con
una cantidad equivalente del 1-p-clorofenil-, 1-p-metilfe-
nil- y 1-p-metoxifenil-derivado de la 2-oxima de 1,2,3-bu-
tanotriona, se obtienen como productos respectivos los co-
rrespondientes 5-arcoil-3-etoxicarbonil-4-metilpirrol-2-ace-
tatos de etilo.

EJEMPLO 73

20

A. Acido 5-benzoil-3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
3,4 g de 5-benzoil-3-etoxicarbonil-4-metilpirrol-2-acetato
de etilo, 10 g de solución de hidróxido sódico al 50 % y
10 ml de agua. Después la mezcla de reacción se diluye con
agua y se acidula con ácido clorhídrico diluído. El sólido
precipitado se recoge por filtración, se seca al aire y se
recristaliza en acetona-agua dando el producto, ácido 5-
25 benzoil-3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético, en forma de cris-
tales blancos, p.f. 250-253°C.

30

B. Se repite el procedimiento de hidrólisis del Ejem-
plo 73-A, a excepción de que se emplea una cantidad equiva-
lente de cada uno de los ésteres obtenidos en el Ejemplo 72-B



372616

1 para dar, respectivamente, los correspondientes 5-p-cloro-
benzoil-, 5-p-metilbenzoil- y 5-p-metoxibenzoil-derivados
del ácido 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético.

EJEMPLO 74

5 A. 5-Benzoil-3-carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo

Se calienta a reflujo durante 90 minutos una solución
de 8,0 g (0,028 moles) de ácido 5-benzoil-3-carboxi-4-metil-
pirrol-2-acético en 80 ml de cloruro de hidrógeno etanólico
al 0,5 %. La solución se purifica con carbón activo y se fil-
10 tra y el filtrado se evapora a vacío dando un residuo cris-
talino que se recristaliza en acetona para dar 5-benzoil-3-
carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. 183-185°C.

B. Se repite el procedimiento de re-esterificación
parcial del Ejemplo 64-A utilizando una cantidad equivalen-
15 te de los respectivos ácidos obtenidos en el Ejemplo 73-B
para dar los correspondientes 5-aroil-3-carboxi-4-metilpi-
rrol-2-acetato de etilo, respectivamente.

EJEMPLO 75

A. Acido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético

20 Una solución de 4,13 g (0,0131 moles) de 5-benzoil-3-
carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo en 80 ml de quino-
leína en presencia de una cantidad traza de cromito de co-
bre se calienta a 180-183°C durante 5 horas. La mezcla se
vierte sobre ácido clorhídrico diluido y se extrae tres ve-
25 ces con éter. Los extractos etéreos se combinan y se lavan
sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de bi-
carbonato sódico y salmuera y después se secan sobre sulfa-
to magnésico anhidro. El disolvente se evapora a vacío dando
unos 4 g de 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acetato de etilo semi-
30 sólido que se emplea en el siguiente procedimiento de hidró-

372616



1 lisis sin nueva purificación.

5 Todo el semisólido se disuelve en 20 ml de etanol y se añaden 20 ml de solución 1 N de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se evapora el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en agua y se lava con éter. La solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluido y el sólido cristalino resultante (1,6 g, rendimiento 50 %) se recoge por filtración y se seca al aire. El producto, ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético se recrystaliza tres veces en acetona-agua con purificación con carbón activo, p.f. 157-168°C.

10 B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 75-A empleando una cantidad equivalente de los respectivos ésteres obtenidos en el Ejemplo 74-B para dar los correspondientes 5-p-clorobenzoil-, 5-p-metilbenzoil- y 5-p-metoxibenzoil-derivados, respectivamente, de ácido 4-metilpirrol-2-acético.

15 C. Se preparan los ésteres alquílicos inferiores de los ácidos obtenidos en A y B de este ejemplo, como el éster etílico, isopropílico y n-butílico, mediante técnicas de esterificación convencionales utilizando un alcohol inferior apropiado.

20 D. Se preparan las amidas primarias, secundarias y terciarias de los ácidos obtenidos en A y B de este ejemplo por procedimientos convencionales, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo y después por reacción del cloruro de ácido así obtenido con amoníaco, una alquil(inferior)amina primaria o una alquil(inferior)amina secundaria, tal como:

25 5-benzoil-N,N-dietil-4-metilpirrol-2-acetamida;
30 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-2-acetamida;

372616

12 E



1 5-(p-metilbenzoil)-N-metil-4-metilpirrol-2-acetamida; y
5-(p-metoxibenzoil)-N-etil-4-metilpirrol-2-acetamida.

EJEMPLO 76

5 A. 5-(p-Clorobenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo
Sobre una solución de 29 g (0,17 moles) de cloruro de p-clorobenzoilo y 28,0 g (0,15 moles) de 2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo en 100 ml de disulfuro de carbono, se añaden 41,23 g (0,31 moles) de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla de reacción se enfría externamente con un baño de hielo. Se agita la mezcla durante 15 minutos y después se decanta el disolvente y el sólido restante se trata con hielo acidulado con ácido clorhídrico 3 N. La mezcla ácida se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan sucesivamente con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y una solución saturada de cloruro sódico. La solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El sólido resultante se recristaliza en metanol dando 5-(p-clorobenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo, p.f. 126-129°C.

15
20 B. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 76-A, con la excepción de que como agente de acilación se emplea una cantidad equivalente de un cloruro de benzoilo apropiado, se obtienen los siguientes productos, respectivamente:
5-benzoil-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo;
25 5-(p-metoxibenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo;
5-(2',4'-diclorobenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo
5-(3'-cloro-4'-metilbenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo.

30

372616

12 E



1

EJEMPLO 77

A. 5-(p-Clorobenzoil)-4-metil-2-triclorometilpirrol-3-acetato de etilo

5

Sobre una suspensión de 9,6 g (0,03 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-2,4-dimetilpirrol-3-acetato de etilo en 75 ml de éter se añaden gota a gota 7,8 ml de cloruro de sulfurilo, enfriando externamente con un baño de hielo. La suspensión resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido blanco resultante, 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-triclorometilpirrol-3-acetato de etilo, se filtra y purifica mediante dos recristalizaciones en metilciclohexano, p.f. 133-137°C.

10

15

B. La percloración del grupo 2-metilo de los ésteres obtenidos en el Ejemplo 76-B se realiza repitiendo el procedimiento del Ejemplo 77-A.

EJEMPLO 78

A. Acido 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-carboxipirrol-3-acético

20

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de 1,0 g (0,0026 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-triclorometilpirrol-3-acetato de etilo en 10 ml de dioxano y 3 ml de agua. La solución resultante se enfría y se extrae con cloroformo. La fracción orgánica se extrae con una solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante de ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-carboxipirrol-3-acético se filtra y se seca, p.f. 240°C.

25

30

B. Se repite el procedimiento del Ejemplo 78-A empleando una cantidad equivalente de los ésteres 2-triclorometílicos obtenidos en el Ejemplo 77-B para dar, como productos respectivos, los correspondientes ácidos 5-aroil-4-metil-2-



1 carboxipirrol-3-acéticos.

EJEMPLO 79

A. Acido 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acético

5 Una solución de 1,4 g (0,004 moles) de ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-carboxipirrol-3-acético en 25 ml de quinoleína se calienta durante la noche a 160°C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo acidulado con ácido clorhídrico. Se extrae la mezcla con cloroformo y la fase orgánica se extrae con una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución básica se acidula con ácido clorhídrico diluido y el sólido resultante, ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acético, se filtra y purifica por recristalización en alcohol isopropílico, p.f. 145-147°C.

15 B. Se repite el procedimiento de descarboxilación del Ejemplo 79-A, con la excepción de que se emplea una cantidad equivalente de los ácidos 2-carboxipirrol-3-acéticos obtenidos en el Ejemplo 78-B como ácido de partida, para dar los correspondientes ácidos 5-aroil-4-metilpirrol-3-acéticos, respectivamente.

20 C. Se preparan los ésteres alquílicos inferiores de los ácidos obtenidos en A y B de este ejemplo, como los ésteres etílico, isopropílico y n-butílico, por procedimientos de esterificación convencionales utilizando un alcohol inferior apropiado.

25 D. Se preparan las amidas primarias, secundarias y terciarias de los ácidos obtenidos en A y B de este ejemplo por procedimientos convencionales dando, por ejemplo, las siguientes amidas respectivas:

30 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acetamida;

372616

W2E



1 5-benzoil-N-etil-4-metilpirrol-3-acetamida;
5-(p-metoxibenzoil)-N-n-propil-4-metilpirrol-3-acetamida;
5-(2',4'-diclorobenzoil)-N,N-dietil-4-metilpirrol-3-ace-
tamida.

5 EJEMPLO 80

A. 2-Dimetilaminometil-1-bencilpirrol

Una solución de 8,2 g (0,1 moles) de hidrocioruro de dimetilamina en 8 ml de formalina se añade gota a gota a 17,12 g (0,1 moles) de 1-bencilpirrol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que se produce la disolución, (alrededor de 4 horas). La solución se vierte sobre solución de hidróxido sódico al 10 % y después se extrae tres veces con éter. Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a vacío. El producto, 2-dimetilaminometil-1-bencilpirrol, se destila a presión reducida, p.e. 73°C, 0,025 mm de Hg.

B. Metayoduro de 2-dimetilaminometil-1-bencilpirrol

Se enfría a 5°C una solución de 100 g (0,47 moles) de 2-dimetilaminometil-1-bencilpirrol en 200 ml de etanol absoluto. Sobre esta solución se añaden gota a gota 29,4 ml (0,47 moles) de yoduro de metilo. Precipita un sólido blanco. La suspensión se agita hasta que el precipitado es tan espeso que resulta imposible continuar agitando. El sólido, metayoduro de 2-dimetilaminometil-1-bencilpirrol, se separa por filtración y se seca a vacío.

C. 1-Bencilpirrol-2-acetonitrilo

Una suspensión de 88,9 g (0,25 moles) de metayoduro de 2-dimetilaminometil-1-bencilpirrol se añade a una suspensión de 12,8 g (0,25 moles) de cianuro sódico en 40 ml



372616

1 de dimetilsulfóxido. La mezcla se calienta a reflujo durante
3 horas y se continúa agitando a la temperatura ambiente du-
rante toda la noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua
y se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos com-
5 binados se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato magné-
sico anhidro. El disolvente éter se evapora a vacío dando
unos 41 g de un residuo oleoso que cristaliza al dejarlo en
reposo. Por recristalización en metilciclohexano se obtiene
el producto, 1-bencilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 62-63°C.

10

EJEMPLO 81

A. Cloruro de 3-cloro-4-metilbenzoilo

15

Se prepara calentando a reflujo 30 g (0,175 moles) de
ácido 3-cloro-4-metilbenzoico y 85 ml de cloruro de tionilo
durante unas 2,5 horas, después de lo cual se destila a va-
cío el exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de aroilo
producido, cloruro de 3-cloro-4-metilbenzoilo, destila a una
temperatura de ebullición de 70-74°C, 10,25 mm de Hg.

20

B. El procedimiento del Ejemplo 81-A representa un mé-
todo para transformar los derivados de ácido benzoico en el
correspondiente cloruro de ácido. Siguiendo este procedimien-
to, con la excepción de que inicialmente se emplea una can-
tidad equivalente de un ácido benzoico apropiadamente susti-
tuído, se obtienen los siguientes cloruros de aroilo:

25

cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo;
cloruro de 3-bromo-4-clorobenzoilo;
cloruro de 2,3,5-tribromobenzoilo;
cloruro de 3,4-dimetilbenzoilo;
cloruro de p-etilbenzoilo;
cloruro de p-etoxibenzoilo; y
30 cloruro de p-metiltiobenzoilo.

372616

12 ENC



EJEMPLO 82

Las amidas primarias, secundarias y terciarias de los ácidos obtenidos en los Ejemplos 68, 69, 70-B y 70-D se preparan mediante reacciones convencionales con amoniaco o una alquilamina o dialquilamina apropiada para dar, por ejemplo, las siguientes amidas respectivas:

- 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionamida;
- 5-(p-clorobenzoil)-1-n-butilpirrol-2-propionamida;
- 5-(p-clorobenzoil)-1-iscamilpirrol-2-propionamida;
- 5-(p-metilbenzoil)-N-etil-1-metilpirrol-2-propionamida;
- 5-(3',4',5'-dimetoxibenzoil)-N,N-dietil-1-metilpirrol-2-propionamida;
- 5-(p-nitrobenzoil)-1-metilpirrol-2-propionamida; y
- 5-(p-aminobenzoil)-N-n-propil-1-metilpirrol-2-propionamida.

EJEMPLO 83

A. 1-Bencil-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo

Una solución de 8,43 ml (0,067 moles) de cloruro de p-clorobenzoil y 8,8 g (0,067 moles) de cloruro de aluminio en 100 ml de 1,2-dicloroetano se agrega a una solución de 13,0 g (0,067 moles) de 1-bencilpirrol-2-acetonitrilo en 50 ml de 1,2-dicloroetano a 5°C, a lo largo de un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y después se calienta rápidamente a reflujo durante 3 minutos. Se vierte la mezcla sobre ácido clorhídrico y hielo y después se filtra. Se separa la capa acuosa y se lava con cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con solución de N,N-dimetilaminopropilamina, ácido clorhídrico diluído y salmuera y después se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente dando un residuo oleoso del que se aísla el compuesto deseado por cro-

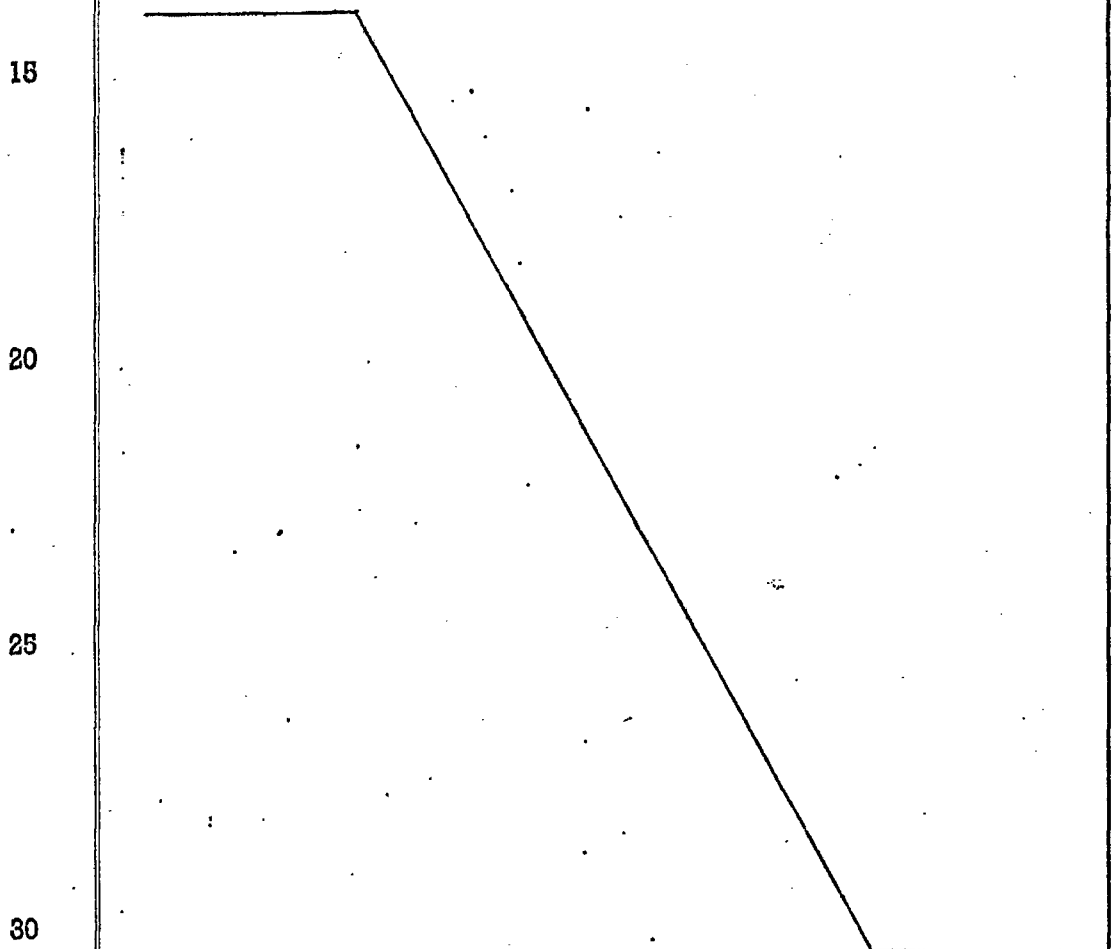


1 matografía en columna de alúmina neutra con una mezcla
50/50 de benceno-éter como disolvente eluyente. Por evapo-
ración del eluato se obtiene 1-bencil-5-(p-clorobenzoil)-
pirrol-2-acetonitrilo en forma de sólido amarillo que se
5 recristaliza en metanol, p.f. 106-108°C.

B. 1-Bencil-4-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo

Continuando la elución de la columna del Ejemplo 83-A
con acetato de etilo, seguido de evaporación del eluato se
obtiene un aceite amarillo que cristaliza en benceno-metil-
10 ciclohexano dando 1-bencil-4-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-ace-
tonitrilo en forma de sólido blanco, p.f. 102-104°C.

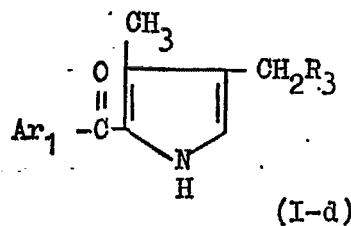
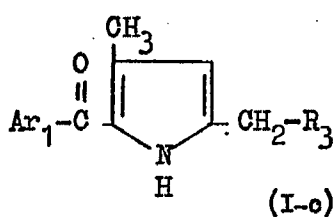
En resumen, la Patente de Invención que se solicita re-
caerá sobre las siguientes:



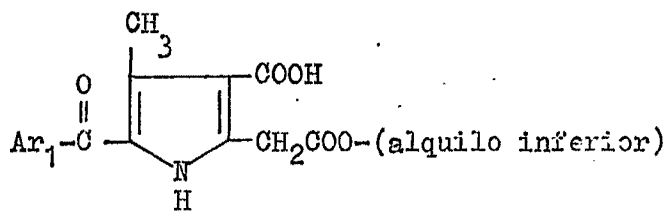


REIVINDICACIONES

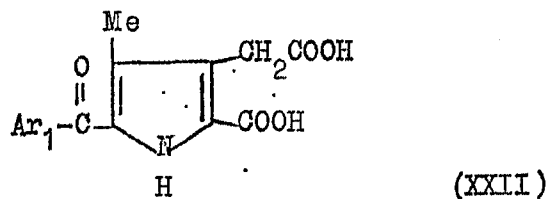
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 5-aroil-pirrol-2- o -3-carboxílicos y derivados de ácido carboxílico de fórmulas generales:



10 y las sales terapéuticamente útiles de los correspondientes ácidos carboxílicos, donde Ar₁ es un grupo fenilo o fenilo sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior y R₃ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH, COO-alquilo(inferior), CONH₂, CONH-alquilo(inferior) y CON-(alquilo inferior)₂, cuyo procedimiento está caracterizado por descaboxilar un compuesto de fórmula general:



o de fórmula general:



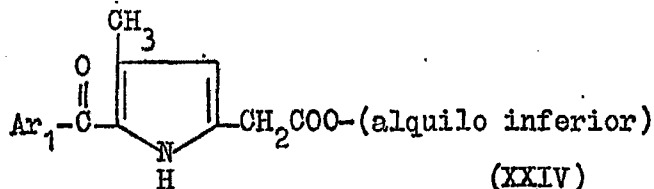
30 donde Ar₁ es el definido anteriormente, calentando en un



1

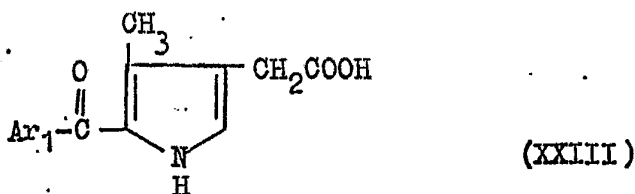
disolvente orgánico básico para preparar compuestos de fórmula general:

5



o:

10



15

convertir el compuesto (XXIV) obtenido, si se desea por hidrólisis, en el ácido correspondiente, esterificar el ácido libre así obtenido o el ácido libre obtenido a partir del compuesto (XXII) y de fórmula general (XXIII) si se desea, con un alcohol inferior o convertir dicho ácido libre en su amida, alquilamida inferior o dialquil(inferior)amida según procedimientos conocidos, o convertir dicho ácido libre con una base en una sal terapéuticamente útil.

20

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acético, caracterizado por descarboxilar ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metil-2-carboxipirrol-3-acético calentando en quinoleína.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético, caracterizado por descarboxilar en primer lu-

372616

12



1

gar el éster etílico de ácido 5-benzoil-4-metil-3-carboxipirrol-2-acético y después hidrolizar el éster etílico de ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético así obtenido al ácido carboxílico libre.

5

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 5-AROIL-PIRROL-2- O -3-CARBOXILICOS Y DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de sesenta y siete páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 16. Octubre 1969

BERNARDO UNGRIA

P.p.

20

25

30