

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A I
	451.752	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	22-9-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.050
AHR Case 327

⑬ PRIORIDADES: ⑮ NUMERO	⑯ FECHA	⑰ PAIS
615.951	23-9-75	EE.UU.

⑲ FECHA DE PUBLICIDAD	⑳ CLASIFICACION INTERNACIONAL	㉑ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C O 7 D	

㉒ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA 4-HIDROXIMETIL-2-
-PIRROLIDINONA"

㉓ SOLICITANTE (S)

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Uni-
dos de América

㉔ INVENTOR (ES)

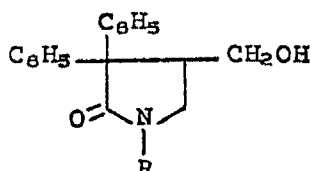
Albert Duncan Cale, Jr.

㉕ TITULAR (ES)

㉖ REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

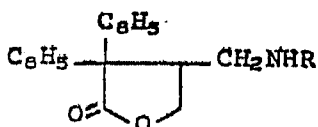
1 Esta invención se refiere a 1-hidrocarburo-3,3-di
fenil-4-hidroximetil-2-pirrolidinonas que tienen la fórmula:



Fórmula I

10 en donde R es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior y fe
nilalcoholo inferior.

La invención se refiere también a 4,5-dihidro-3,3-
-difeníl-4-hidrocarbílamo-metilfuran-2(3H)onas que tienen
la fórmula:



Fórmula II

20 en donde R es alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior y fe
nilalcoholo inferior.

25 La invención se refiere también a procedimientos
para preparar los compuestos de Fórmulas I y II y a compues-
tos que pueden ser preparados a partir de los compuestos de
Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I son intermedios para
la preparación de 4-(piperidinilalcoholo disustituido en 4)-
-3,3-difeníl-2-pirrolidinonas que tienen propiedades analgés-
sicas y antidiarreicas.

30 Las 4,5-dihidro-3,3-difeníl-4-hidrocarbílamo-me

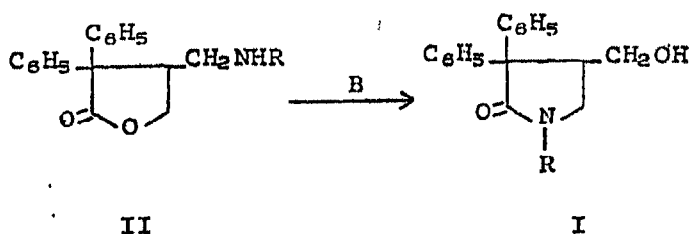
1 tilfuran-2(3H)onas de Fórmula II son precursoras de las 1-ra
 2 dical hidrocarbonado-3,3-difenil-4-hidroxi-2-pirrolidini
 3 nonas de Fórmula I. Los compuestos forman también sales de
 4 adición del ácido fluosilícico que son útiles como agentes
 5 antipolilla según las Patentes de Estados Unidos 1.915.334 y
 2.075.359.

6 La expresión "alcoholo inferior" incluye radicales
 7 de cadena recta y de cadena ramificada de uno a seis átomos
 8 de carbono y se ponen de ejemplo por grupos tales como meti-
 9 lo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butí-
 10 lo, amilo, hexilo e isohexilo.

11 La expresión "fenilalcoholo inferior" incluye radi-
 12 cales tales como bencilo, fenetilo, fenpropilo y α -metilben-
 13 cilo.

14 La expresión "cicloalcoholo inferior" incluye radi-
 15 cales cicloalcoholo de cuatro a ocho átomos de carbono tales
 16 como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y
 17 ciclooctilo, siendo preferidos los radicales ciclopentilo y
 18 ciclohexilo.

19 Los compuestos de Fórmula I se preparan mediante
 20 el procedimiento siguiente:



26 en las que R es como se ha definido anteriormente y B es un
 27 catalizador básico.

28 Según el procedimiento anterior se mezcla una 4,5-

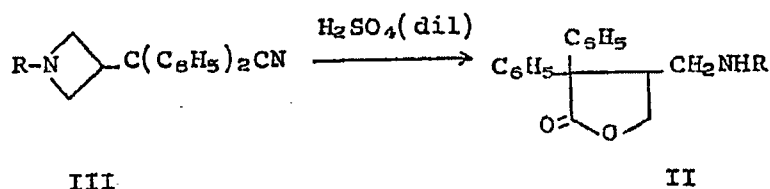
29

30

1 -dihidro-3,3-difenil-4-hidrocarbaminometilfuran-2-(3H)ona
 II con una cantidad catalítica de una base fuerte tal como
 un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino,
 un terc-butóxido de metal alcalino o un hidróxido de metal
 5 alcalino, prefiriéndose un hidruro de metal alcalino, para
 ocasionar la transposición intramolecular a la 1-radical hi
 drocarbonado-3,3-difenil-4-hidroximetil-2-pirrolidinona I.
 La nueva transposición molecular se lleva a cabo habitualmen
 te con el empleo de calor, por ejemplo, en isooctano, bence-
 10 no, tolueno o un disolvente semejante, a reflujo, durante un
 período de tiempo largo, por ejemplo entre aproximadamente
 10 y aproximadamente 20 horas. La pirrolidinona se separa ge
 neralmente de la mezcla de reacción enfriada como un sólido
 cristalino que se aísla por filtración y se purifica además
 15 mediante recristalización en un disolvente o disolventes ade
 cuados.

Los nuevos compuestos de Fórmula II se preparan me
 diante el procedimiento siguiente:

20



25

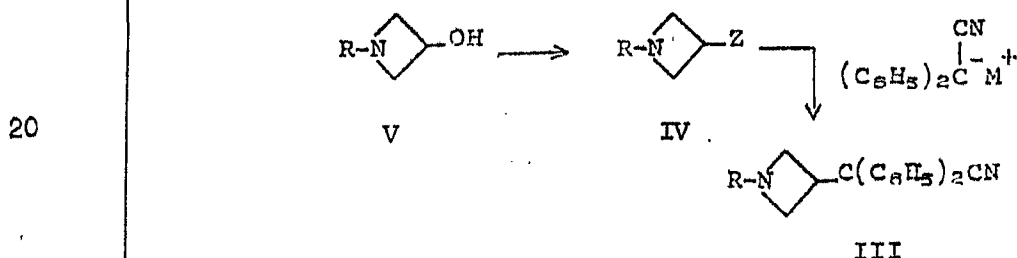
en la que R es como se ha definido anteriormente.

30

Según el procedimiento anterior se hace reaccionar
 un α, α -difenil- α -(1-radical hidrocarbonado-3-azetidín)ace
 tonitrilo con ácido sulfúrico diluido dando como resultado la
 formación del anillo 4,5-dihidro-furan-2-(3H)ona. La reacción

1 se lleva a cabo habitualmente con el empleo de calor a una
 temperatura comprendida entre 110°C y 140°C durante un pe-
 ríodo de tiempo largo, comprendido entre 35 horas y 60 horas,
 para efectuar la formación de la 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-
 5 -hidrocarbamilaminometilfuran-2(3H)ona, II, a partir del α,α -
 -difenil- α -(1-radical hidrocarbonado-3-azetidínil)acetonitrilo.
 El producto puede ser obtenido de la mezcla de reacción
 mediante métodos diversos pero se aísla preferiblemente me-
 diante vertido sobre hielo de la mezcla de reacción ácida,
 10 separación de las capas acuosa y orgánica, extracción ácido-
 base de la capa orgánica y recristalización de la 4,5-dihidro
 furan-2(3H)ona producida en un disolvente adecuado.

Los α,α -difenil- α -(1-radical hidrocarbonado-3-
 -azetidínil)acetonitrilos, III, se preparan a partir de 1-ra-
 15 dical hidrocarbonado-3-azetidínoles mediante el procedimien-
 to siguiente:



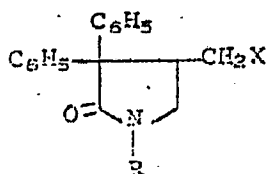
25 en donde R es como se ha definido anteriormente aquí, Z es un
 radical alcoholo(inferior)sulfoniloxi, un radical arilsulfoni-
 loxi o un radical haluro, preferiblemente cloruro, y M^+ es un
 catión de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio.

30 Según el procedimiento anterior se prepara un éster
 alcool- o aril-sulfonato, IV, o un haluro de azetidínilo, IV,
 y se prepara la sal de metal alcalino de difenilacetonitrilo

1 en un disolvente semejante, haciendo reaccionar difenilaceto
 5 nitrilo con un hidruro de metal alcalino o una amida de me-
 tal alcalino. Se prefieren los hidruros y amidas de los meta-
 les sodio y potasio. La solución del éster alcohol- o aril-
 10 -sulfonato o el haluro de azetidínulo se hace reaccionar lue-
 go con la sal de metal alcalino de difenilacetónitrilo a tem-
 peratura elevada, preferiblemente a la temperatura de refluj-
 o del disolvente orgánico usado. El α, α -difeníl- α -(1-radical
 hidrocarbonado-3-azetidínul)acetónitrilo, III, se aísla
 de la mezcla de reacción y se purifica por recristalización
 en un disolvente o disolventes adecuados.

Los 1-radical hidrocarbonado-3-azetidínoles son
 compuestos conocidos o pueden ser preparados según está des-
 crito por V.R. Gaertner, Tetrahedron Letters No. 39, páginas
 15 4691-4(1966), por Okutani y otros, Chem. Pharm. Bull. 22 (7)
 1490-7 (1974), o mediante procedimientos descritos en la Pa-
 tente de los Estados Unidos 3.668.196.

Las 1-radical hidrocarbonado-3,3-difenil-4-halome-
 20 til-2-pirrolidinonas de Fórmula VI



Fórmula VI

25 en la que R es como se ha definido anteriormente y X es clo-
 ro, bromo o yodo, se preparan a partir de los compuestos hidro-
 30 xilados precursores. Así, una 4-bromometil-3,3-difenil-1-iso-
 propil-2-pirrolidinona puede ser preparada según el procedi-
 miento del Ejemplo 5, sustituyendo el cloruro de tionilo por

1 bromuro de tionilo. El compuesto 4-yodometilo puede ser pre-
parado haciendo reaccionar un compuesto 4-clorometilo con yo
duro de sodio en acetona.

Preparación 1

5 α, α -Difenil- α -(1-isopropil-3-azetidini)acetonitrilo

Una mezcla de 168 g (0,87 moles) de difenilaceto-
nitrilo y 40,42 g (0,96 moles) de hidruro sódico de 57% en
un litro de tolueno anhidro, se agitó a temperatura de reflu
jo durante tres horas.

10 Una solución agitada de 1-isopropil-3-azetidiniol
(100 g, 0,87 moles) y 101 g (1,0 mol) de trietilamina en 300
ml de benceno anhidro se trató gota a gota con 100 g (0,87
moles) de cloruro de metilsulfonilo y después de agitar du-
rante dos horas a temperatura ambiente la mezcla se filtró
15 y la torta del filtro se lavó con benceno seco.

La solución bencénica de 1-isopropil-3-azetidinil
metanosulfonato se añadió gota a gota a la mezcla toluénica
a reflujo, agitada, que contenía la sal de sodio del difenill
acetonitrilo y se continuó calentando a reflujo durante 1,5
20 horas después de la adición. La mezcla de reacción enfriada
se trató con agua, se separaron las capas y la capa orgáni-
ca se extrajo con ácido clorhídrico diluido y agua. Los ex-
tractos reunidos se alcalinizaron usando hidróxido sódico di-
luido y el producto insoluble en base se extrajo con cloro-
25 formo. El extracto secado se concentró y el producto residual
se recristalizó en isoocetano. El α, α -difenil- α -(1-isopropil-
-3-azetidini)acetonitrilo pesaba 142 g (56%) y fundía a 93-
95°C.

30 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{22}N_2$: C, 82,72; H, 7,64; N, 9,65.
Encontrado : C, 82,72; H, 7,73; N, 9,55.

1 Preparación 2

α, α -Difenil- α -(1-metil-3-azetidínil)acetonitrilo.

5 Una mezcla de 4,0 g (0,11 moles) de amida de sodio, 21 g (0,11 moles) de difenilacetonitrilo y 300 ml de tolueno se agitó a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Se eliminó el calor y se añadió una cantidad equimolar de 3-cloro-1-metil-azetidina en tolueno, a una velocidad que mantenía el reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo otras 4 horas, se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido acuoso se alcalinizó con hidróxido sódico diluido, el aceite insoluble en base se extrajo con éter isopropílico, el extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido residual se re-
10 cristalizó en ligroína obteniéndose 6,7 g (27%) de producto, punto de fusión 113-115°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{18}H_{18}N_2$: C, 82,41; H, 6,92; N, 10,68.
Encontrado : C, 82,31; H, 6,98; N, 10,51.

Preparación 3

20 Del modo de la discusión anterior y conforme a las Preparaciones 1 y 2, partiendo del 1-radical hidrocarbonado-3-azetidínol apropiado y difenilacetonitrilo se obtienen los α, α -difenil- α -(1-radical hidrocarbonado-3-azetidínil)acetonitrilos siguientes:

25 α, α -difenil- α -(1-etil-3-azetidínil)acetonitrilo, a partir de 1-etil-3-azetidínol y difenilacetonitrilo;

α, α -difenil- α -(1-propil-3-azetidínil)acetonitrilo, a partir de 1-propil-3-azetidínol y difenilacetonitrilo;

30 α, α -difenil- α -(1-butil-3-azetidínil)acetonitrilo, a partir de 1-butil-3-azetidínol y difenilacetonitrilo;

- 1 α, α -difenil- α -(1-isobutil-3-azetidín)acetónitrilo, a partir de 1-isobutil-3-azetidínol y difenilacetónitrilo;
- α, α -difenil- α -(1-bencil-3-azetidín)acetónitrilo, a partir de 1-bencil-3-azetidínol y difenilacetónitrilo; y
- 5 α, α -difenil- α -(1-fenetil-3-azetidín)acetónitrilo, a partir de 1-fenetil-3-azetidínol y difenilacetónitrilo.

Ejemplo 1

4,5-Dihidro-3,3-difenil-4-isopropilaminometilfuran-2-(3H)ona.

- 10 α, α -Difenil- α -(1-isopropil-3-azetidín)acetónitrilo (142 g; 0,49 moles) se añadió a 500 g de ácido sulfúrico de 70% a 90-100°C. La temperatura se elevó a 130°C durante 48 horas. La mezcla enfriada se vertió sobre hielo y la mezcla fría se alcalinizó mediante la adición de hidróxido sódico sólido. La mezcla básica se extrajo con cloroformo y los extractos clorofórmicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto residual se recristalizó en solución de 80% de isooctano y 20% de éter isopropílico. La 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-isopropilaminometilfuran-2(3H)ona pesó 105 g (69,3%) y fundía a 78-80°C.

- 20 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{23}NO_2$: C, 77,64; H, 7,49; N, 4,53
Encontrado : C, 77,68; H, 7,36; N, 4,23

Ejemplo 2

- Del modo de la discusión anterior y según el Ejemplo 1, partiendo del apropiado α, α -difenil- α -(1-radical hidrocarbonado-3-azetidín)acetónitrilo y ácido sulfúrico diluido, se obtienen las siguientes 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-hidrocarbaminometilfuran-2-(3H)onas:

- 25 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-metilaminometilfuran-2-(3H)ona a partir de α, α -difenil- α -(1-metil-3-azetidín)acetónitrilo y ácido sulfúrico diluido;
- 30

1 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-etilaminometilfuran-2-(3H)ona,
a partir de α, α -difenil- α -(1-etil-3-azetidín)acetoni-
trilo y ácido sulfúrico diluido;

5 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-propilaminometilfuran-2-(3H)ona,
a partir de α, α -difenil- α -(1-propil-3-azetidín)acetoni-
trilo y ácido sulfúrico diluido;

 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-isobutilaminometilfuran-2-(3H)-
ona, a partir de α, α -difenil- α -(1-isobutil-3-azetidín)-
acetoni-trilo y ácido sulfúrico diluido;

10 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-bencilaminometilfuran-2-(3H)ona,
a partir de α, α -difenil- α -(1-bencil-3-azetidín)acetoni-
trilo y ácido sulfúrico diluido; y

15 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-fenetilaminometilfuran-2-(3H)ona
a partir de α, α -difenil- α -(1-fenetil-3-azetidín)acetoni-
trilo y ácido sulfúrico diluido.

Ejemplo 3

3,3-difenil-4-hidroximetil-1-isopropil-2-pirrolidinona

20 Cincuenta y tres gramos (0,17 moles) de 4,5-dihi-
dro-3,3-difenil-4-isopropilaminometilfuran-2-(3H)ona se di-
solvieron en 300 ml de isooctano hirviente y se añadieron
0,25 g de hidruro sódico de 67%. Después de calentar a re-
flujo durante 6,5 horas se añadieron otros 0,25 g de hidruro
sódico de 57% y se continuó calentando a reflujo durante la
25 noche. La mezcla enfriada se filtró y el sólido se recrista-
lizó en tolueno. La 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-isopropil-
-2-pirrolidinona pesaba 42 g (80%) y fundía a 159-161°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{23}NO_2$: C, 77,64; H, 7,49; N, 4,53.

Encontrado : C, 77,71; H, 7,52; N, 4,37.

Ejemplo 4

30 Del modo de la discusión anterior y conforme al

1 Ejemplo 3, partiendo del apropiado 4,5-dihidro-3,3-difenil-
-4-hidrocarbaminometilfuran-2-(3H)ona e hidruro de sodio,
se obtienen las siguientes 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-radi-
cal hidrocarbonado-2-pirrolidinonas:

5 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-metil-2-pirrolidinona a par-
tir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-metilaminometilfuran-2-(3H)
ona e hidruro de sodio;

10 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-etil-2-pirrolidinona, a par-
tir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-etilaminometilfuran-2-(3H)
ona e hidruro de sodio;

3,3-difenil-4-hidroximetil-1-propil-2-pirrolidinona, a par-
tir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-propilaminometilfuran-2-(3H)
ona e hidruro de sodio;

15 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-butil-2-pirrolidinona, a par-
tir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-butilaminometilfuran-2-(3H)
ona e hidruro de sodio;

3,3-difenil-4-hidroximetil-1-isobutil-2-pirrolidinona, a
partir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-isobutilaminometilfuran-
-2-(3H)ona e hidruro de sodio;

20 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-bencil-2-pirrolidinona, a
partir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-bencilaminometilfuran-2-
-(3H)ona e hidruro de sodio; y

25 3,3-difenil-4-hidroximetil-1-fenetil-2-pirrolidinona, a
partir de 4,5-dihidro-3,3-difenil-4-fenetilaminometilfuran-2-
-(3H)ona e hidruro de sodio.

Ejemplo 5

4-clorometil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolidinona

30 Una solución de 43 g (0,14 moles) de 3,3-difenil-4-
-hidroximetil-1-isopropil-2-pirrolidinona en 250 ml de cloro-
formo se trataron con 33 g (0,28 moles) de cloruro de tioni-

1 lo durante un período de un minuto, seguido por la adición
gota a gota de 22 g (0,23 moles) de piridina durante un pe-
río de 30 minutos. La mezcla se calentó a reflujo 18 horas
y después se vertió sobre hielo. La mezcla fría se alcalini-
5 zó mediante la adición de hidróxido de sodio. Se separó la
capa clorofórmica, se secó, sobre sulfato sódico y se concen-
tró. El residuo se cristalizó usando carbón vegetal, a par-
tir de una mezcla de 25% de acetato de etilo y 75% de éter
isopropílico. El sólido cristalino se recrystalizó en una
10 mezcla de 75% de etanol y 25% de agua y después en éter iso-
propílico. La 4-clorometil-3,3-difenil-1-isopropil-2-pirrolid-
inona seca pesaba 23 g y fundía a 114-116°C.
Análisis: Calculado para $C_{20}H_{22}NOCl$: C, 73,27; H, 6,76; N, 4,27.
Encontrado : C, 73,30; H, 6,82; N, 4,22.

15

REIVINDICACIONES

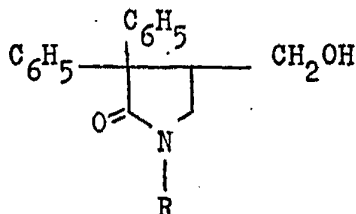
20

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

30

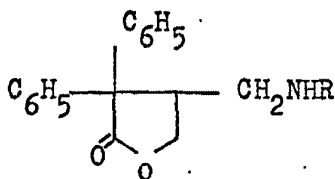
1ª.- Un procedimiento para la obtención de una 4-
-hidroximetil-2-pirrolidinona de fórmula

POOR
QUALITY



5

en la que R es alcoholo inferior de uno a seis átomos de carbono, cicloalcoholo inferior de cuatro a ocho átomos de carbono o fenilalcoholo inferior que puede ser tal como bencilo, fenetilo, fenpropilo y α -metilbencilo, caracterizado porque se hace reaccionar una 4,5-dihidrofuran-2(3H)ona de fórmula



15

con una cantidad catalítica de una base fuerte para ocasionar la transposición intramolecular de la 4,5-dihidrofuran-2(3H)ona a la 4-hidroximetil-2-pirrolidinona, efectuándose la reacción de transposición intramolecular en caliente y en el seno de un disolvente en condiciones de reflujo durante un periodo de tiempo prolongado.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la base fuerte es un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un terc-butóxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino.

25

3ª.- Un procedimiento para la obtención de una 4-hidroximetil-2-pirrolidinona.

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

antecede y con los fines que se han especificado.

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

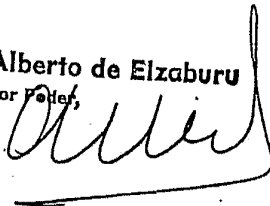
5

Madrid, 07. OCT. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder,



10

15

20

25

30

04107

MPB.-

POOR
QUALITY