

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

NUMERO
476165
FECHA DE PRESENTACION
20-12-78

A1

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
53502/77	22-12-77	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD	

56 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3,4-METANO-PIRROLIDINA"

71 SOLICITANTE (ES)	(K 1413 SPA)
SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda.

72 INVENTOR (ES)
Barry Roy John DEVLIN y Michael William KERR

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.524)

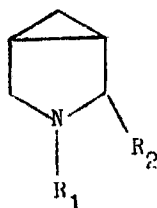
1 La presente invención se refiere a nuevos de-
rivados de 3,4-metano-pirrolidina que exhiben una actividad
biológica interesante. La presente invención se refiere
también a composiciones que comprenden como ingrediente ac-
5 tivo un derivado de 3,4-metano-pirrolidina de acuerdo con
la invención. La presente invención se refiere además a
un método para esterilización de las anteras de los estam-
bres en las plantas, en particular en cereales de grano pe-
queño, por aplicación a aquéllas de un compuesto de acuer-
do con la presente invención. Algunos de los compuestos

10

1 exhiben una actividad herbicida útil.

En la solicitud de patente británica asimismo
pendiente 38.011/75 (K 1348) de los mismos inventores, se
ha descrito que ciertos derivados de 3,4-metano-pirrolidina,
5 especialmente 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina y 2-metoxi
carbonil-3,4-metano-pirrolidina exhiben una actividad útil
como esterilizantes para las anteras de los estambres en
las plantas.

10 Se ha encontrado ahora que compuestos de la
fórmula general:



(I)

15

en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alcohilo, alquenilo o alquinilo;

20 un grupo arilo o aralcohilo opcionalmente sus-
tituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alcohilo o
alcoxi;

25 un grupo $-C \begin{matrix} // \\ \backslash \end{matrix} \begin{matrix} X \\ R_3 \end{matrix}$, donde X representa un átomo
de oxígeno o de azufre y R_3 representa i) un grupo $-NR_4R_5$,
donde R_4 y R_5 representan cada uno de ellos independiente-

- 1 mente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, alquienilo
o alquinilo, o un grupo arilo o aralcoholo opcionalmente
sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alcoholo
o alcoxi, o uno de R_4 ó R_5 representa un grupo $NR_4'R_5'$,
5 donde R_4' y R_5' tienen el mismo significado que R_4 y R_5 ,
respectivamente, con exclusión del grupo NR_4R_5 , o bien R_4
y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un anillo heterocíclico o bien ii) un grupo $(X)_nR_6$,
en el que n es 0 ó 1 y R_6 tiene el mismo significado que
10 R_4 ó R_5 o representa un ion metálico del (sub)grupo I ó II
de la Tabla Periódica, un ion amonio o un ion amonio susti-
tuido con alcoholo;
un grupo ciano, un resto oxígeno o el grupo
-NO;
15 o un grupo de ácido alcohol- ó arilsulfónico
o -sulfínico;
y R_2 representa un grupo $-C \begin{array}{l} \diagup X \\ \diagdown R_3 \end{array}$, donde X y
 R_3 tienen el significado que se ha definido anteriormente
en esta memoria;
20 un grupo $-CH_2(X)R_6$ o un grupo $-CH(XR_6)(XR_7)$,
donde X y R_6 tienen el significado que se ha definido ante-
riormente en esta memoria y R_7 tiene el mismo significado
que R_4 ó R_5 ;
o la correspondiente sal de hidrácido haloge-
25 nado de una amina, con la condición de que cuando R_1 es un

1 átomo de hidrógeno, R_2 no representa un grupo $-C \begin{array}{l} // O \\ - OR_9 \end{array}$,
 donde R_9 representa un átomo de hidrógeno, un metal alcali-
 no, metal alcalinotérreo, ion amonio o alcoholamónio o un
 grupo alcoholo de hasta 10 átomos de carbono, exhiben pro-
 5 piedades biológicas útiles.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la
 presente invención son aquéllos de acuerdo con la fórmula
 (I), en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un gru-
 po alcoholo, alquénilo o alquinilo de hasta 10 átomos de
 10 carbono, un grupo arilo o aralcoholo de hasta 10 átomos de
 carbono, opcionalmente sustituido por hasta dos átomos de
 halógeno o grupos alcoholo o alcoxi de hasta 6 átomos de

carbono, un grupo $-C \begin{array}{l} // X \\ - R_3 \end{array}$, donde X representa un átomo de
 15 oxígeno o de azufre y R_3 representa i) un grupo $-NR_4R_5$, don-
 de R_4 y R_5 representan cada uno independientemente un átomo
 de hidrógeno, un grupo alcoholo, alquénilo o alquinilo de
 hasta 10 átomos de carbono o un grupo arilo o aralcoholo de
 hasta 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por
 20 hasta dos átomos de halógeno o grupos alcoholo o alcoxi de
 hasta 6 átomos de carbono, o uno de R_4 o R_5 representa un
 grupo $-NR_4'R_5'$, donde R_4' y R_5' tienen el mismo significado
 que R_4 y R_5 , respectivamente, con exclusión del grupo NR_4R_5 ,
 o bien R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que están
 25 unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o

1 ii) un grupo $(X)_n R_6$, donde n es 0 ó 1 y R_6 tiene el mismo
 significado que R_4 ó R_5 o representa un metal alcalino, me-
 tal alcalinotérreo, ion amonio o ion amonio sustituido con
 5 alcoholo, cada uno de cuyos grupos alcoholo contiene hasta
 6 átomos de carbono; un grupo ciano; un resto oxígeno; el
 grupo NO; o un grupo de ácido alcohol- ó arilsulfónico, ca-
 da uno de cuyos grupos alcoholo o arilo contiene hasta 10
 átomos de carbono;

10 y R_2 representa un grupo $-C \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{=} \\ \text{---} \end{array} R_3$, en el que X
 y R_3 tienen el mismo significado que se ha definido ante-
 riormente en esta memoria; un grupo $-CH_2(X)R_6$ o un grupo
 $-CH(XR_6)(XR_7)$, donde X y R_6 tienen el mismo significado que
 se define anteriormente en esta memoria y R_7 tiene el mis-
 mo significado que R_4 ó R_5 ; o la correspondiente sal de
 15 ácido clorhídrico de una amina con la condición de que cuan-
 do R_1 es un átomo de hidrógeno R_2 no representa un grupo

20 $-C \begin{array}{l} \text{X} \\ \text{=} \\ \text{---} \end{array} OR_9$, donde R_9 representa un átomo de hidrógeno, un me-
 tal alcalino, un metal alcalinotérreo, un ion amonio, un
 ion alcoholamónio o un grupo alcoholo de hasta 10 átomos
 de carbono.

25 Compuestos particularmente preferidos de acuer-
 do con la presente invención son aquellos compuestos de
 acuerdo con la fórmula (I), en la que R_1 representa un áto-
 mo de hidrógeno; un grupo alcoholo de hasta 6 átomos de car

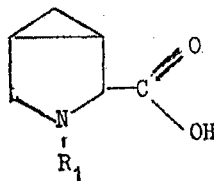
1 bono; un grupo $\begin{array}{c} \text{X} \\ // \\ \text{C} \end{array} \text{---R}_3$, en el que X representa un átomo de
 oxígeno y R_3 representa un grupo $\text{---NR}_4\text{R}_5$, donde R_4 y R_5 re-
 5 presentan cada uno independientemente un átomo de hidróge-
 no o un grupo alcoholo de hasta 6 átomos de carbono, tal
 como un grupo metilo, o un grupo $(\text{X})_n\text{R}_6$, donde n es 0 y R_6
 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de
 hasta 6 átomos de carbono; y R_2 representa un grupo de fór-

10 mula $\begin{array}{c} \text{X} \\ // \\ \text{C} \end{array} \text{---R}_3$, donde X representa un átomo de oxígeno y R_3
 representa un grupo $\text{---NR}_4\text{R}_5$, donde R_4 y R_5 representan cada
 uno individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
 de hasta 6 átomos de carbono o uno de R_4 ó R_5 represen-
 tan un grupo $\text{---NR}_4\text{R}_5$, donde R_4 y R_5 representan cada uno
 15 individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
 de hasta 6 átomos de carbono, o un grupo $(\text{X})_n\text{R}_6$, donde n es
 1, X representa un átomo de oxígeno y R_6 representa un gru-
 po alcoholo de hasta 6 átomos de carbono, particularmente
 un grupo metilo, etilo o isopropilo.

20 Se apreciará que los derivados de pirrolidina
 de acuerdo con la presente invención pueden exhibir isome-
 ría geométrica y/o óptica. Los isómeros individuales así
 como mezclas de los mismos están dentro del alcance de la
 presente invención. Se apreciará también que ciertos isóme-
 25 ros de los derivados de pirrolidina pueden tener probable-
 mente más actividad que los otros y que puede ser deseable

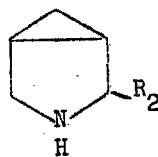
1 utilizar el componente más activo que puede tener que sepa
rarse del racemato correspondiente o puede producirse por
un procedimiento estereoespecífico.

5 Los derivados de pirrolidina de acuerdo con la
presente invención pueden prepararse por diversos métodos,
con inclusión de aquéllos que son análogos a métodos cono-
cidos en la técnica. Un método preferido para la prepara-
ción de los compuestos de fórmula (I) consiste en que se
10 utiliza una 2-carboxi-3,4-metanopirrolidina como material
de partida y, en una o más etapas de reacción, se convier-
te en un compuesto de fórmula:



(II)

en la que R_1 tiene el significado que se ha definido ante-
riormente en esta memoria con omisión de un átomo de hidró-
20 geno o en un compuesto de fórmula



(III)

1 en la que R_2 tiene el significado que se ha definido anteriormente en esta memoria y que opcionalmente el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) se convierte adicionalmente en el compuesto deseado de fórmula (I).

5 Por ejemplo, los alcoholésteres de 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina pueden prepararse adecuadamente haciendo reaccionar el ácido correspondiente con el alcohol apropiado en presencia de un catalizador ácido, tal como cloruro de hidrógeno. Las amidas correspondientes pueden prepararse adecuadamente por reacción del éster apropiado (o su sal con un ácido) con una amina. El derivado de N-formilo puede prepararse haciendo reaccionar 2-metoxicarbonil-3,4-metano-pirrolidina con anhídrido formil-acético en un disolvente adecuado, tal como benceno.

15 Los derivados de pirrolidina pueden aplicarse a las plantas en varias etapas de su desarrollo, convenientemente durante el período comprendido entre la etapa de 2 nudos de la planta y justamente antes de la aparición de la espiga, es decir, durante el período de crecimiento del tallo de la planta. Cuando se aplican durante este período, se produce una esterilización sustancial de las anteras de los estambres.

20 Los compuestos se aplican preferiblemente a cereales de grano pequeño tales como trigo, cebada, avena, centeno, arroz y mijo, pero puede aplicarse también a cereales

1 les de grano grande, tales como maíz y sorgo.

Los compuestos se pueden aplicar a las plantas como tales pero, como es la práctica normal en la aplicación de productos químicos a las plantas, se prefiere
5 aplicar el compuesto en la forma de una composición que además del compuesto comprende también un vehículo o un agente tensioactivo, o simultáneamente un vehículo y un agente tensioactivo.

Se ha encontrado también que los derivados de
10 pirrolidina de acuerdo con la presente invención exhiben propiedades herbicidas, especialmente actividad de post-emergencia contra las semillas de soja. La presente invención, por consiguiente, se refiere también a un método de represión o erradicación de malezas que comprende aplicar
15 a un lugar una cantidad activa como herbicida de un derivado de pirrolidina de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende como ingrediente activo un derivado de pirrolidina de acuerdo con la presente invención. Se ha encontrado alguna actividad herbicida
20 interesante utilizando la sal de ácido clorhídrico del éster heptílico de la pirrolidina.

La dosificación de los derivados de pirrolidina que se aplica a las plantas para causar la esterilidad de los estambres puede variar dentro de un intervalo amplio,
25 pero se han obtenido resultados efectivos para plantas de

1 cereales utilizando dosis comprendidas en el intervalo que
va desde 0,05 kg/hectárea a 2,00 kg/hectárea. Las compo-
siciones que contienen 50 a 1500 partes por millón (ppm)
de compuesto de pirrolidina son muy adecuadas para este
5 fin. Puede conseguirse la represión de las malezas por
aplicaciones comprendidas en el intervalo de 0,05 a 10
kg/hectárea de las composiciones que comprenden como in-
grediente activo un derivado de pirrolidina de acuerdo con
la presente invención.

10 El término "vehículo" tal como se utiliza en
esta memoria significa un material, que puede ser inorgáni-
co u orgánico y de origen natural o sintético, con el cual
el compuesto activo se mezcla o se formula para facilitar
su aplicación a la planta, semilla, suelo u otro objeto a
15 tratar, o su almacenamiento, transporte o manipulación. No
incluye un agente tensioactivo como se define más adelante
en esta memoria. El vehículo puede ser un sólido o un
fluido. Cualquiera de los materiales empleados usualmente
en la formulación de herbicidas puede utilizarse como el
20 vehículo.

Los vehículos sólidos adecuados son arcillas
naturales y sintéticas y silicatos naturales y sintéticos,
por ejemplo sílices naturales, tales como tierras de diato-
meas; silicatos de magnesio, por ejemplo, talcos; silica-
25 tos de aluminio y magnesio, por ejemplo attapulgitas y

1 vermiculitas; silicatos de aluminio, por ejemplo caolinitas, montmorillonitas y micas; carbonatos de calcio; sulfato de calcio; óxidos de silicio hidratados sintéticos y silicatos de calcio o aluminio sintéticos; elementos, tales
5 como por ejemplo, carbono y azufre; resinas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo, resinas de cumarona, poli(cloruro de vinilo) y polímeros y copolímeros de estireno; policlorofenoles sólidos; asfalto; ceras, tales como por ejemplo, cera de abajas, cera de parafina, y ceras minerales cloradas; y fertilizantes sólidos, por ejemplo,
10 superfosfatos.

Ejemplos de vehículos fluidos adecuados son agua, alcoholes, tales como por ejemplo, isopropanol, glicoles; cetonas, tales como por ejemplo, acetona, metil-
15 -etil-cetona, metil-isobutil-cetona y ciclohexanona; éteres; hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; fracciones de petróleo, tales como por ejemplo, queroseno, aceites minerales ligeros; hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo, tetracloruro de
20 carbono, percloroetileno, tricloroetano, con inclusión de compuestos gaseosos licuados que son vapores en condiciones normales. Con frecuencia son adecuadas mezclas de líquidos diferentes.

El agente tensioactivo puede ser un agente emulsificante o un agente dispersante o un agente humectante;
25

1

1 puede ser no iónico o iónico. Se puede utilizar cualquiera de los agentes tensioactivos aplicados usualmente en la formulación de herbicidas o insecticidas. Ejemplos de agentes tensioactivos adecuados son las sales de sodio o calcio de poli(ácidos acrílicos) y ácidos ligninsulfónicos; los productos de condensación de ácidos grasos o de aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula con óxido de etileno y/u óxido de propileno; ésteres de ácido graso de glicerina, sorbitán, sacarosa o pentaeritrita; condensados de éstos con óxido de etileno y/u óxido de propileno; productos de condensación de alcoholes grasos o alcoholfenoles, por ejemplo, p-octilfenol o p-octilcresol, con óxido de etileno y/u óxido de propileno; sulfatos o sulfonatos de estos productos de condensación; sales de metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente sales de sodio, de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico que contienen al menos 10 átomos de carbono en la molécula, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, alcohol sulfatos secundarios de sodio, sales de sodio de aceite de ricino sulfonado, y alcoholarilsulfonatos de sodio, tales como dodecylbencenosulfonato de sodio; y polímeros de óxido de etileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

25

Las composiciones de la invención pueden formularse como polvos humectables, polvos finos, gránulos,

1 soluciones, concentrados emulsionables, emulsiones, con-
centrados en suspensión y aerosoles. Los polvos humecta-
bles se componen usualmente de tal modo que contienen 25,
50 ó 75 % en peso de agente tóxico y contienen usualmente,
5 además del vehículo sólido, 3-10% en peso de un agente de
dispersión y, en caso necesario, 0-10% en peso de estabili-
zador(es) y/u otros aditivos, tales como penetrantes e
adherentes. Los polvos finos se formulan usualmente como
un concentrado de polvo fino que tiene una composición si-
10 milar a la de un polvo humectable pero sin un dispersante,
y se diluyen en el campo con una cantidad adicional de
vehículo sólido para dar una composición que contiene
usualmente 0,5-10% en peso de agente tóxico. Los gránu-
los se preparan usualmente de tal modo que tienen una gra-
15 nulometría comprendida entre 1,68 y 0,15 mm, y pueden fa-
bricarse por técnicas de aglomeración o impregnación.
Generalmente, los gránulos contendrán 0,5-25% en peso de
agente tóxico y 0-10% en peso de aditivos, tales como es-
tabilizadores, modificadores de desprendimiento lento y
20 agentes aglutinantes. Los concentrados emulsificables
contienen usualmente, además del disolvente y, en caso
necesario, codisolvente, 10-50% peso/volumen de agente
tóxico, 2-20% peso/volumen de emulsificantes y 0-20% peso/
volumen de aditivos apropiados, tales como estabilizadores,
25 penetrantes e inhibidores de corrosión. Los concentrados

1 en suspensión se componen de tal modo que se obtenga un pro
ducto estable, capaz de fluir y que no se sedimente, y
usualmente contienen 10-75% en peso de agente tóxico, 0,5 -
5 15% en peso de agentes dispersantes, 0,1 - 10% en peso de
agentes de suspensión, tales como coloides protectores y
agentes tixotrópicos, 0-10% en peso de aditivos apropiados,
tales como rompedores de espumas, inhibidores de corrosión,
estabilizadores, penetrantes y adherentes, y como vehículo
10 agua o un líquido orgánico en el que el agente tóxico es
sustancialmente insoluble; ciertos sólidos orgánicos o sa-
les inorgánicas pueden disolverse en el vehículo para con-
tribuir a la prevención de la sedimentación o como agentes
anticongelantes para el agua.

Las composiciones de la invención pueden con-
15 tener otros ingredientes, por ejemplo, coloides protecto-
res, tales como gelatina, cola, caseína, gomas, éteres de
celulosa, y poli(alcohol vinílico); agentes tixotrópicos,
p.ej. bentonitas, polifosfatos de sodio; estabilizadores,
tales como ácido etilendiamintetraacético, urea, fosfato
20 de trifenilo; otros herbicidas o plaguicidas; y adherentes,
por ejemplo, aceites no volátiles.

Caen también dentro del alcance de la presen-
te invención las dispersiones y emulsiones acuosas, por
ejemplo, composiciones obtenidas por dilución con agua de
25 un polvo humectable o un concentrado emulsificable de acuen

1 do con la invención.

Dichas emulsiones pueden ser del tipo de agua en aceite o del tipo de aceite en agua, y pueden tener una consistencia espesa semejante a la de una mayonesa.

5 La invención se ilustra adicionalmente en los Ejemplos que siguen. La terminología usada para describir las etapas de crecimiento en el desarrollo de las plantas de cereales es la que se da en "Plant Pathology", Volumen 3, 1954.

10 EJEMPLO 1 - Preparación de cis-L-N-metil-3,4-metano-pirrolidin-amida

Se calentó la sal de ácido clorhídrico de cis-L-2-etoxicarbonil-3,4-metano-pirrolidina (3,0 g) en etanol (20 cm³) con un gran exceso de metilamina etanólica (30 cm³ peso/volumen) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 5 días. Por espectrometría de absorción en infrarrojo se observó que el pico de absorción del éster de C=O a 1735 cm⁻¹ había desaparecido y se había desarrollado el pico de absorción de C=O de la amida a 1670 cm⁻¹. La solución se evaporó a sequedad seguido por la adición de acetona (30 cm³) que causó la precipitación de CH₃NH₃Cl. Se recogieron las aguas madres y se evaporaron a sequedad. La adición de éter seco causó la precipitación de una pequeña cantidad adicional de material insoluble. La evaporación del éter dejó cristales diminutos que

15
20
25

1

1 se recrystalizaron en benceno/éter de petróleo 60/80 para dar 0,8 g (36%) del producto deseado, punto de fusión (p.f.) 99-101°C.

Análisis

5 Calculado para $C_7H_{12}N_2O$: C 59,5; H 6,6; N 20,0%
 Encontrado : C 59,4; H 8,7; N 19,7%

La rotación específica $[\alpha]_D^{23,5} = -164,4^\circ$.

10 El material de partida, cis-L-2-etoxicarbonil-3,4-metanopirrolidina, se obtuvo por mezclado de cis-L-2-carboxi-3,4-metanopirrolidina con etanol seco y saturación de la mezcla con HCl gaseoso seco. La mezcla se calentó a reflujo suavemente. Después de enfriar, la solución se evaporó hasta casi sequedad. Se añadió más etanol y se borboteó NH_3 gaseoso a través de la solución hasta que ya no se formó más precipitado. La solución se filtró y se evaporó a sequedad, dejando un residuo semisólido. Se añadió acetona, lo que causó un precipitado adicional de NH_4Cl y la solución filtrada se evaporó a sequedad. El producto se extrajo con éter dietílico y finalmente se evaporó. La rotación específica del éster puro $[\alpha]_D^{22} = -96^\circ$.

15

20

Análisis

25 Calculado para $C_8H_{13}NO_2$: C 61,9; H 8,4; N 9,0%
 Encontrado : C 61,8; H 8,7; N 8,8%

1 EJEMPLO 2 - Preparación de la hidrazida de cis-L-3,4-metano-
pirrolidina

5 Se trató cis-L-2-etoxicarbonil-3,4-metano-pi-
rrolidina (1,3 g) en etanol seco (20 cm³) con hidrazina (2
g) y se calentó a reflujo durante 5 horas. Por espectro-
metría de absorción en infrarrojo se encontró que el pico
de absorción de C=O del éster a 1740 cm⁻¹ había desapareci-
do y se había desarrollado el pico de absorción de C=O de
la amida a 1660 cm⁻¹. La solución se evaporó a sequedad y
10 las últimas trazas de reactivo y disolvente se separaron a
presión reducida (1 mm a 30°C). Se obtuvieron 1,1 g (93%)
del producto deseado como un aceite viscoso. La rotación
específica $[\alpha]_D^{22} = -214^\circ$.

Análisis

15 Calculado para C₆H₁₁N₃O: C 51,0; H 7,9; N 29,8%
Encontrado : C 49,4; H 7,9; N 29,6%

EJEMPLO 3 - Preparación de cis-L-N-formil-2-etoxicarbonil-
-3,4-metano-pirrolidina

20 Se trató cis-L-2-etoxicarbonil-3,4-metano-
-pirrolidina (1 g) con el anhídrido mixto de ácido fórmico
y ácido acético (1 g) en benceno (5 cm³) con agitación. Se
produjo una reacción exotérmica. La solución se evaporó
a sequedad y finalmente se trató a vacío sobre lentejas de
25 KOH para separar las trazas de ácido acético y anhídrido

1 mixto. Se obtuvieron 1,3 g de un aceite viscoso de color pardo pálido (100%). La rotación específica $[\alpha]_D^{19,5} = -142^\circ$.

Análisis

5 Calculado para $C_{10}H_{16}N_2O_3$: C 56,6; H 7,6; N 13,2%
 Encontrado : C 55,8; H 7,8; N 13,0%

EJEMPLO 4 - Preparación de cis-L-N-metilureido-2-etoxicarbonil-3,4-metanopirrolidina

10 Se trató cis-L-2-etoxicarbonil-3,4-metano-
 -pirrolidina (1 g) en benceno seco (5 cm³) con isocianato de metilo (1 g) y una traza de trietilamina, con agitación. Se produjo una reacción exotérmica. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se evaporó a sequedad, seguido por la adición de éter dietílico (20 cm³). El producto se separó por disolución de 0,1 g de material insoluble. Se fil-
 15 tró la solución y se evaporó a sequedad dejando un aceite incoloro viscoso de alta pureza (C=O del éster 1750 cm⁻¹; C=O de urea 1635 cm⁻¹). El rendimiento fue 1,4 g (100%). La rotación específica $[\alpha]_D^{19,2} = -113^\circ$.

20 Análisis

Calculado para $C_{10}H_{16}N_2O_3$: C 56,6; H 7,6; N 13,2%
 Encontrado : C 55,8; H 7,8; N 13,0%

EJEMPLO 5 - Preparación de la sal clorhidrato de cis-L-2-
 -carboxi-3,4-metano-pirrolidina hidratada y su
 25 éster metílico

- 1 (a) Se disolvieron 0,5 g de cis-L-2-carboxi-3,4-metano-pi
rrolidina natural en agua (5 cm³) y se trataron con áci
do clorhídrico concentrado (5 cm³). La solución se eva
poró a sequedad dejando un sólido de color ante. El
5 producto se recristalizó en benceno/etanol para dar un
sólido blanco, punto de fusión 166-168°C.

Análisis:

Calculado para C₆H₁₂ClNO₃ : C 39,7; H 6,6; N 7,7%

Encontrado : C 40,0; H 6,9; N 7,6%

- 10 (b) Por reacción del clorhidrato de cis-L-2-carboxi-3,4-me-
tano-pirrolidina con metanol saturado con cloruro de
hidrógeno se obtuvo el correspondiente clorhidrato de
cis-L-2-metoxicarbonil-3,4-metano-pirrolidina, punto de
fusión 123-125°C.

15 Análisis:

Calculado para C₇H₁₂ClNO₂ : C 47,4; H 6,8; N 7,9%

Encontrado : C 46,5; H 6,8; N 7,7%

EJEMPLO 6 - Preparación de la sal clorhidrato de cis-L-2-
-heptoxicarbonil-3,4-metano-pirrolidina

- 20 Se suspendió cis-L-2-carboxi-3,4-metano-pirro
lidina (1,5 g) en n-heptanol puro y se saturó con HCl gaseo
so seco. Por agitación continua se obtuvo lentamente una
solución clara. La separación del exceso de n-heptanol a
presión reducida dió un aceite viscoso. Se obtuvieron 4,7
25 g del producto deseado (97%). La rotación específica

1 $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{24}ClNO_2$: C 59,7; H 9,2; N 5,3%

Encontrado : C 58,9; H 9,2; N 5,2%

5 EJEMPLO 7 - Preparación de trans-DL-N-terc.butiloxicarbonil-
-2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina

A una mezcla de 8,2 g de trans-DL-2-carboxi-
-3,4-metano-pirrolidina en 1,4-dioxano/agua al 50% (60 cm³)
y 13,5 cm³ de trietilamina se añadieron 17,4 g de -ciano
10 benciliden-imino-(terc.butil)carbonato (BOC-ON). La mez-
cla se agitó durante 2 horas, en el transcurso de las cua-
les se volvió homogénea.

Se añadieron a la solución agua (90 cm³) y
acetato de etilo (120 cm³). Después de agitar, se separó
15 la capa acuosa. Subsiguientemente, la capa orgánica se ex-
trajo con acetato de etilo (120 cm³), se separó la capa
acuosa y la capa orgánica se acidificó con solución de áci-
do cítrico al 5%. Después de 4 extracciones adicionales
con acetato de etilo (4 x 100 cm³), los extractos se seca-
20 ron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad, dejando un
aceite viscoso de alta pureza que se solidificó rápidamen-
te. El rendimiento fue 13,8 g (98%); punto de fusión 165°C
(descomposición). Espectro infrarrojo: C=O 1745 cm⁻¹ y
1640 cm⁻¹.

25 Análisis

1 Una mezcla de trans-CL-N-terc.butiloxicarbonil-
-2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina (4,3 g) y tetrahidrofura
no seco (20 cm³, secado sobre tamices moleculares) se trató
por porciones durante 5 minutos con carbodiimidazol (3,3 g).
5 Transcurrida 1 hora de agitación, en cuyo momento ya había
cesado la efervescencia inicial, se añadió etil-mercaptano
(1,5 cm³). Se agitó la solución de color anaranjado duran-
te 15 horas a la temperatura ambiente. Después de evapora-
ción a sequedad, se añadieron hielo y HCl 1N (35 cm³) y la
10 mezcla se agitó y se extrajo con CH₂Cl₂. Después de secar
sobre MgSO₄ y evaporar, quedó un aceite anaranjado que se
purificó por cromatografía utilizando Al₂O₃ neutra y CH₂Cl₂
como eluyente. Se recogió la primera fracción de salida
(3,5 g); rendimiento, 73%.

15 Análisis:

Calculado para C₁₃H₂₁NSO₃ : C 57,56; H 7,7; N 5,16%

Encontrado : C 57,6; H 8,0; N 5,1%

Espectro infrarrojo: C=O a 1700 cm⁻¹ (fuerte).

20 EJEMPLO 10 - Preparación de la hidrazida de trans-DL-2-
-carboxi-3,4-metano-pirrolidina

Una solución del éster etílico de trans-DL-2-
-carboxi-3,4-metano-pirrolidina (2,5 g) e hidrazina (95%,
2,5 g) en etanol (50 cm³) se dejó en reposo a la tempera-
tura ambiente durante 1,5 días. Se formaron pequeñas agu-
25 jas. La solución se evaporó a sequedad dejando un sólido

1 blanco como residuo que se recristalizó en isopropanol.
El rendimiento fue 1,5 g (68%), punto de fusión 130-1°C.

Análisis:

Calculado para $C_6H_{11}N_3O$: C 51,06; H 7,8; N 29,78%

5 Encontrado : C 51,2; H 8,1; N 30,1%

EJEMPLO 11 : Preparación de la metilamida de trans-DL-2-
-carboxi-3,4-metano-pirrolidina

2,3 g de éster etílico de trans-DL-2-carboxi-
10 -3,4-metano-pirrolidina se disolvieron en etanol (50 cm³)
y se trataron con un exceso de 30% peso/volumen de metil-
amina etanólica (20 cm³). La solución se dejó en reposo
durante 2 días y se calentó luego a reflujo durante 2 ho-
ras y se evaporó a sequedad. Quedó un aceite viscoso (2 g);
15 rendimiento 95%.

Análisis:

Calculado para $C_7H_{12}N_2O$: C 60,0; H 8,6; N 20,0%

Encontrado : C 58,8; H 8,3; N 19,9%

Espectro infrarrojo: C=O (ancho), 1050 cm⁻¹

20 N-H (ancho), 3320 cm⁻¹

EJEMPLO 12 - Preparación de cis-L-N-metil-2-metoxycarbonil-
-3,4-metano-pirrolidina

A una solución agitada y enfriada del éster metí-
lico de cis-L-2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina (2,8 g) en
25 éter dietílico seco (40 cm³) se añadió gota a gota una so-

1 lución de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{F}$ ("metilo mágico") (2,5 g) en éter dietí-
 lico (40 cm^3). Se produjo una reacción instantánea con
 precipitación de una sal blanca. La mezcla se agitó du-
 5 saturada agitada y fría de NaCl y NaHCO_3 (100 cm^3). Des-
 pués de la extracción (cuatro veces) con éter ($4 \times 100 \text{ cm}^3$),
 se secaron los extractos y se evaporaron a sequedad, dejan-
 do un aceite amarillo claro (2,5 g).

Análisis:

10 Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 61,9; H 8,4; N 9,0%

Encontrado : C 62,2; H 8,5; N 8,9%

La rotación específica $\text{Na}_D \left[\alpha \right]_{589}^{25} = -39,5^\circ$.

Espectro infrarrojo: $\text{C}=\text{O}$ 1750 cm^{-1} .

En el espectro RMN se observó separación de H_a y H_b .

15 EJEMPLO 13 - Preparación de trans-dL-N-metil-2-metoxicarbo-
nil-3,4-metano-pirrolidina e hidrólisis de la
misma

A una solución enfriada del éster metílico de
 20 trans-DL-2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina (2,8 g) en éter
 dietílico seco (40 cm^3) se añadió gota a gota una solución
 de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{F}$ ("metilo mágico") (2,5 g) en éter dietílico se-
 co (10 cm^3). Se produjo una reacción instantánea con sepa-
 ración de un aceite denso. La mezcla se agitó durante 1
 hora más, y luego se vertió en una solución saturada agi-
 25 tada y fría de $\text{NaHCO}_3/\text{NaCl}$ (100 cm^3). Después de extracción

1 con éter (4 x 100 cm³), los extractos se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de la solución filtrada produjo el éster en forma de un aceite (1,5 g) de alta pureza.

5 El éster se hidrolizó por calentamiento a reflujo en HCl 6N (50 cm³) durante 4 horas. El aminoácido libre pudo aislarse en forma de un sólido blanco utilizando cromatografía de intercambio de ion. El rendimiento fue 0,75 g, punto de fusión 200-1^oC (descomposición).

Análisis:

10 Calculado para C₇H₁₁NO₂ : C 59,55; H 7,85; N 9,9%

Encontrado : C 58,8; H 7,9; N 9,5%

EJEMPLO 14 - Preparación de cis-L-N-metil-2-carboxi-3,4-
-metano-pirrolidina

15 El éster metílico de cis-L-N-metil-2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina (1 g) se calentó a reflujo en HCl 6N (30 cm³) durante 3 horas y luego se evaporó a sequedad. El clorhidrato del aminoácido bruto resultante se liberó de su sal utilizando resina ácida DOWEX X 8-50, seguido por elución con solución 2N de NH₃. La evaporación de la
20 solución a presión reducida a aproximadamente 50^oC produjo un sólido cristalino blanquecino (0,5 g), p.f. 218-20^oC (descomposición).

La rotación específica Na_D $\frac{[\alpha]_{589}^{25}}{c} = -37^{\circ}$.

Análisis:

25

29118

1 Calculado para $C_7H_{11}NO_2$: C 59,55; H 7,85; N 9,7%
 Encontrado : C 56,6; H 8,2; N 9,2%
 Calculado para el compuesto con 0,5 moles de H_2O : C 56,0;
 H 8,0; N 9,3%.

5 EJEMPLO 15 - Preparación de trans-DL-2-hidroximetil-3,4-
 -metanopirrolidina

 A una suspensión agitada de $LiAlH_4$ ("lital")
 (7,5 g) en éter dietílico seco (150 cm^3) bajo N_2 se añadió
 gota a gota una solución del éster etílico de trans-DL-2-
10 -carboxi-3,4-metano-pirrolidina (20 g) en éter dietílico
 seco (50 cm^3) a un ritmo tal que se produjera un reflujo
 suave. Después del período de adición (15 minutos), la
 mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante
 26 horas.

 La mezcla se enfrió con hielo/agua, y sucesiva-
15 mente se añadieron agua ($7,5\text{ cm}^3$), NaOH al 15% ($7,5\text{ cm}^3$) y
 agua ($22,5\text{ cm}^3$). Se agitó la mezcla durante 1 hora, y se
 separó por decantación el éter del sólido, que se lavó con
 éter varias veces. La evaporación de las soluciones etéreas
20 combinadas produjo un aceite casi incoloro (11,5 g, 72%),
 que, después de un intento de destilación, solidificó, p.f.
 83-5°C.

Análisis:

 Calculado para $C_6H_{11}NO$: C 63,7; H 9,7; N 12,4%
 Encontrado : C 64,2; H 10,1; N 12,3%
25 Espectro infrarrojo: Ausencia de $C=O$.

1 mm. El residuo era un aceite viscoso.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{24}ClNO_2$: C 59,65; H 9,2; N 5,35%

Encontrado : C 59,7; H 9,4; N 5,4%

5 Espectro infrarrojo: C=O, 1740 cm^{-1} .

EJEMPLO 18 - Demostración de la actividad esterilizante

Se llevaron a cabo ensayos con algunos derivados de pirrolidina sobre plantas de trigo de primavera, variedad "Sappo". Los esterilizantes se aplicaron a las plantas en 3 etapas del desarrollo de la planta, a saber:

10 etapa 7 - segundo nudo visible
etapa 8 - última hoja justamente visible
etapa 9 - lígula de la última hoja justamente visible.

15 Grupos de plantas (20 macetas, 3 plantas por maceta) en las etapas de desarrollo 7-9 se pulverizaron con los respectivos esterilizantes como soluciones de 300 partes por millón en agua con adición de agua (TRITON X-155; concentración 0,1%). Se llevaron también a cabo ensayos

20 testigo con plantas pulverizadas con agua y humectante solamente. En el momento de aparición de la espiga, se puso una bolsa transparente sobre las espigas con objeto de evitar la polinización cruzada proveniente de espigas sin tratar. Se dejó que las plantas de trigo se convirtieran

25 en semillas y se contó el número medio de granos de trigo

1 por espiga, presentándose los resultados de estos recuentos en la Tabla siguiente:

5

Compuesto del Ejemplo	Número medio de granos/espiga en		
	Etapa 7	Etapa 8	Etapa 9
sin tratar	31,0	35,1	31,9
1	28,2	28,1	31,9
2	16,4	26,3	31,9
4	31,0	28,1	31,9
6	30,7	33,3	25,5

10

15

Del examen de la Tabla se deduce que los compuestos aplicados presentaban la actividad máxima en la Etapa 8.

20

25

1

REIVINDICACIONES

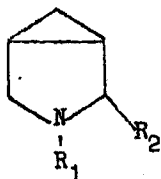
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan 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:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 3,4-metano-pirrolidina de la fórmula general:

15



(I)

20

en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, alquenilo o alquinilo; un grupo arilo o aralcohilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos alcohilo o alcoxi; un grupo $-C \begin{array}{l} \diagup X \\ \diagdown R_3 \end{array}$, en el que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y R_3 representa i) un grupo $-NR_4R_5$, en el que cada uno de R_4 y R_5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, alquenilo o alquinilo, o un grupo arilo o aralcohilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos

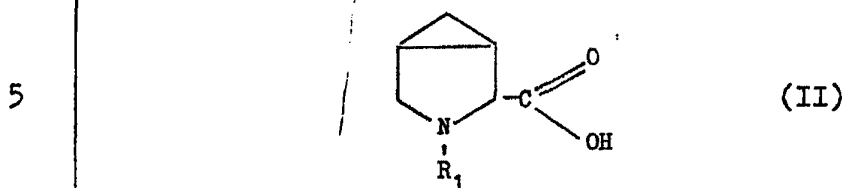
25

1 de halógeno, grupos alcoholo o grupos alcoxi, o uno de R_4
 ó R_5 representa un grupo NR_4R_5 , donde R_4' y R_5' tienen el
 mismo significado que R_4 y R_5 respectivamente, con exclu-
 5 sión del grupo $NR_4'R_5'$, o R_4 y R_5 junto con el átomo de
 nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico
 co o ii) un grupo $(X)_nR_6$, en el que n es 0 ó 1 y R_6 tiene
 el mismo significado que R_4 ó R_5 o representa un ion metá-
 lico del (sub)grupo I ó II de la Tabla Periódica, un ion
 amonio o un ion amonio sustituido con alcoholo; un grupo
 10 ciano, un resto oxígeno o el grupo $-NO$; o un grupo de ácido
 alcohol- ó arilsulfónico ó -sulfínico; y R_2 representa un

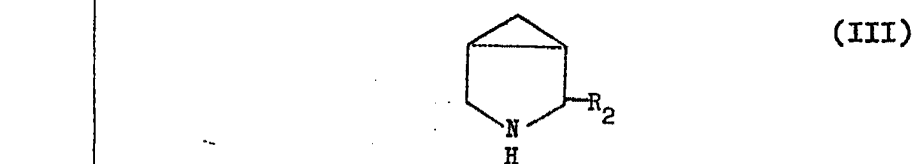
grupo $\begin{array}{c} \text{X} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$, donde X y R_3 tienen el significado que se
 ha definido anteriormente en esta memoria; un grupo $-CH_2(X)R_6$
 15 o un grupo $-CH(XR_6)(XR_7)$, en el que X y R_6 tienen el signi-
 ficado que se define anteriormente en esta memoria y R_7
 tiene el mismo significado que R_4 ó R_5 ; o la correspondien-
 te sal de hidrácido halogenado de amina, con la condición
 de que cuando R_1 es un átomo de hidrógeno, R_2 no representa

20 un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{OR}_9 \end{array}$, en el que R_9 representa un átomo de hi-
 drógeno, un metal alcalino, metal alcalinotérreo, ion amo-
 nio o alcoholamónio o un grupo alcoholo de hasta 10 átomos
 25 como material de partida una 2-carboxi-3,4-metanopirrolidi

1 na y, en una o más etapas de reacción, se convierte en un
compuesto de la fórmula:



en la que R_1 tiene el significado que se ha definido an-
teriormente en esta memoria con omisión de un átomo de
10 hidrógeno, o en un compuesto de la fórmula:



en la que R_2 tiene el significado que se ha definido ante-
riormente en esta memoria y que opcionalmente el compuesto
de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) se convier-
te ulteriormente en el compuesto deseado de fórmula (I).

20 2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace
reaccionar una 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina con un
alcanol en presencia de un catalizador ácido con formación
de un alcoholéster, y que al menos una porción del alcohol
25 éster se convierte en la amida correspondiente por reacción

1 con una amina.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina con un alcohol en presencia de un catalizador ácido con formación de un alcoholéster y que al menos una porción del alcoholéster se convierte en la correspondiente (N-alcohil)-amida por reacción con una alcoholamina, siendo la relación molar alcoholamina:alcoholéster mayor que 1:1.

10 4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina con un alcohol en presencia de un catalizador ácido con formación de un alcoholéster y por el hecho de que al menos una porción del alcoholéster se convierte en el correspondiente (N-formil)alcoholéster por reacción con anhídrido formil-ácetico.

15 5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina con un alcohol en presencia de un catalizador ácido con formación de un alcoholéster y que al menos una porción del alcoholéster se convierte en la correspondiente hidrazida por reacción con hidrazina.

20 25 6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

1 vindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace
reaccionar una 2-carboxi-3,4-metano-pirrolidina con un al-
canol en presencia de un catalizador ácido con formación
de un alcoholéster y que al menos una porción del alcohol
5 éster se convierte en el correspondiente (N-metil-ureido)al-
coholéster por reacción con isocianato de metilo.

7^a.- Un procedimiento para la preparación de
derivados de 3,4-metano-pirrolidina.

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

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20. DIC. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Poder,

15

20

25

12128

JL/