

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

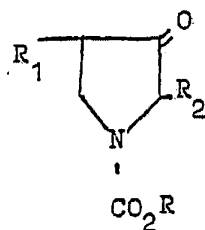
⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	481.486	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos consignados en la presente declaración, y con el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES:		
⑭ NUMERO	⑮ FECHA	⑯ PAIS
78 17424	12 de junio de 1.978	Francia
⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD 403/04, COD 207/06	
㉑ TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de ácidos 1-pirrolidina-carboxílicos.		
㉒ SOLICITANTE (S)		
LABAZ		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre 1er de Serbie, 39, 75008 PARIS, Francia.		
㉓ INVENTOR (ES)		
Souli NANTHAVONG, Michel SCHAEFER.		
㉔ TITULAR (ES)		
㉕ REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados heterocíclicos y, más particularmente, para preparar nuevos derivados de ácido 1-pirrolidina-carboxílico, de fórmula general:



en la que R es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

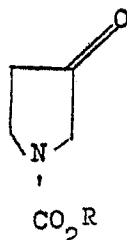
R₁ es un radical $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{R}_3\text{-C-CH}_2\text{-CH}_2$ ó $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{R}_3\text{-C-CH=CH-}$, R₂ es hidrógeno,

o bien R₁ y R₂ son iguales y representan cada uno un radical $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{R}_3\text{-C-CH}_2\text{-CH}_2$ ó $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{R}_3\text{-C-CH=CH-}$, en donde R₃ es un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

10

El procedimiento de la invención para preparar los derivados de fórmula I comprende:

a) calentar un 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de alquilo, de fórmula:



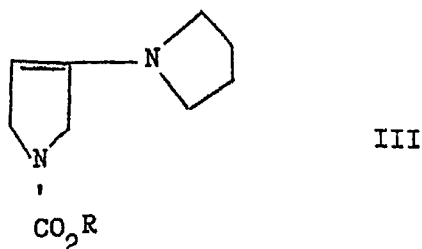
II

en la que R se define como anteriormente, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, benceno, con pirrolidina, en presencia de ácido p-toluenosulfónico y a la temperatura de reflujo del medio, para obtener las enaminas de fórmula I en donde Am representa el grupo A en donde R₁ y R₂ representan cada uno hidrógeno y, más particularmente, para obtener 3-(1-pirrolidina-

20

dinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo;

b) hacer reaccionar una enamina obtenida como anteriormente se ha descrito y que corresponde a la fórmula general:



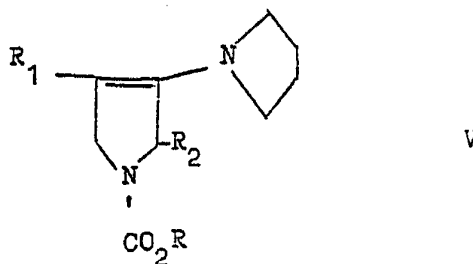
5 en la que R se define como anteriormente, con una cantidad adecuada de una cetona de fórmula general:



10 en la que R_3 se define como en la fórmula I y R_4 representa $\text{CH}=\text{CH}_2$ ó $\text{C}\equiv\text{CH}$, teniendo lugar la reacción en un disolvente orgánico inerte, tal como éter etílico o benceno, a una temperatura entre 10 y 100°C, para obtener las enaminoacetonas o enamino-

15 $\text{R}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $\text{R}_3-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ y R_2 es hidrógeno, ó en donde R_1 y R_2 son iguales y representan cada uno $\text{R}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $\text{R}_3-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$;

c) hidrolizar la enaminoacetona o enaminoacetona, obtenida como antes se ha descrito, y que corresponde a la fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, R_1 es un radical

R_3 -CO-CH₂-CH₂- ó R_3 -CO-CH=CH- y R_2 es hidrógeno, o bien R_1 y R_2 , cuando son iguales representan cada uno un radical R_3 -CO-CH₂-CH₂- ó R_3 -CO-CH=CH-, en donde R_3 se define como en la fórmula I, teniendo lugar la hidrólisis en agua por medio de una solución tampón de ácido acético/acetato de metal alcalino, tal como una solución acuosa 1M de, por ejemplo, ácido acético y acetato sódico a una temperatura entre 10°C y la temperatura de reflujo del medio, para proporcionar los 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de alquilo de fórmula I, especialmente los compuestos de fórmula I en donde Am representa el grupo B.

El compuesto de fórmula II en donde R representa etilo, especialmente 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo, es un compuesto conocido que ha sido publicado en J. Am. Chem. Soc., 84, 630 (1962). Los otros compuestos de fórmula II pueden obtenerse de acuerdo con el mismo método descrito en esta referencia.

Con relación a las cetonas de fórmula III, estos compuestos son en su mayor parte productos conocidos o bien productos que pueden prepararse por métodos conocidos.

Por ejemplo, 1-octin-3-ona ha sido descrita en Agr. Biol. Chem. 1969, 33 (9) p. 1264-9, 1-octen-3-ona en J. Org. Chem. 22 p. 92-93 (1957), metilvinilcetona en J. Soc. Chem. Ind. 29 p. 1037 (1910) y metiletilcetona en J. Am. Chem. Soc. 72 p. 494-500 (1950).

Los compuestos de fórmula I son unos productos intermedios muy valiosos para utilizarse en síntesis químicas.

Estos compuestos son particularmente útiles como productos intermedios para sintetizar azaprostaglandinas.

Esta utilización resulta muy sorprendente a la luz de los productos intermedios descritos en la patente USA No. 4.003.911 para la preparación de azaprostaglandinas.

Estos intermediarios son, de hecho, 1-(p-fenilbenzoil)-2-(carbometoxialquil)-3-oxo-4-acetoxi-1-pirrolidinas las cuales presentan, por tanto, una estructura química que es muy diferente de la mostrada por los compuestos de fórmula I, particularmente con respecto a los radicales unidos en las posiciones 1, 2 y 4 de la mitad pirrolidina.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo ($Am=A$ con $R_1=R_2=H$)

En 50 ml de benceno anhidro, se disuelven 17,7 g (0,113 moles) de 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo y se añaden luego 10 g (0,141 moles) de pirrolidina, seguido por 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico. En un aparato Dean-Stark se calienta la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo del medio durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, de manera que el agua se elimine por destilación azeotrópica. El benceno se evapora entonces y el residuo se destila bajo una atmósfera de nitrógeno.

De esta manera, se obtienen 9,7 g de 3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo en forma de un líquido que se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno en un refrigerador.

Rendimiento : 41 %

P.e.: 138°C bajo 0,5 mm Hg

EJEMPLO 2

Preparación de 4-(3'-oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo (Am=A con $R_1=CH_3-CO-CH_2-CH_2-$ y $R_2=H$).

A temperatura ambiente, se añaden gota a gota 0,7 g (0,01 moles) de metilvinilcetona recientemente destilada, disuelta en 20 ml de éter, a una solución de 2,1 g (0,01 moles) de 3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo en 20 ml de éter. La reacción se efectúa bajo atmósfera inerte (nitrógeno o argón) y protegida de la luz, y la mezcla se agita durante 6 horas. El éter se elimina entonces bajo vacío.

De ésta manera, se obtiene 4-(4'-oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo, en bruto.

EJEMPLO 3

Preparación de 4-(3'-oxo-butil)-3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo (Am=B con $R_1=CH_3-CO-CH_2-CH_2-$ y $R_2=H$).

El 4-(3'-oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo, obtenido en el ejemplo anterior, se trata en forma bruta con 10 ml de una solución tampón acética preparada a partir de un molde ácido acético y un molde acetato sódico disueltos en un litro de agua. El tratamiento se efectúa por agitación de la mezcla durante 2 horas a 20°C. El medio de reacción se neutraliza por adición de carbonato sódico y se extracta con cloruro de metileno. La capa orgánica se separa, se lava varias veces con agua y se seca luego sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora bajo

presión reducida y el residuo se extracta por medio de una mezcla de acetato de etilo/hexano 10/1.

5 La solución así obtenida se cromatografía en una columna de gel de sílice y los disolventes se separan adicionalmente por evaporación.

De esta manera, se obtienen 1,07 g de 4-(3'-oxo-butil-3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo en forma de un producto oleoso.

Rendimiento : 47%

10 $n_D^{20} = 1,501$

Espectro de absorción infrarroja (en CCl_4) :

ν max. : 1750 cm^{-1} (C=O del ciclo)
1710 cm^{-1} (C=O de la cadena lateral y de -COO-)

Espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) :

15 $\delta = 1,3$ ppm (t, CH_3CH_2)
2,2 ppm (s, CH_3C)
2,7 ppm (m, CH_2)
4,2 ppm (q, CH_2CH_3)

Cromatografía de capa fina:

20 - soporte: Merck F 254
- disolvente y eluente: acetato de etilo
-revelador : UV y yodo
Rf = 0,5

EJEMPLO 4

25 Preparación de 4-(3'-oxo-octil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo (Am = A con $R_1 = C_5H_{11}-CO-CH_2-$
 $-CH_2-$ y $R_2 = H$)

A una solución de 2,1 g (0,01 moles) de 3-(1'-

5 pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo en 20 ml de benceno, se añade bajo atmósfera de argon, una solución de 1,26 g (0,01 moles) de 1-octen-3-ona en 20 ml de benceno. La mezcla se calienta entonces bajo reflujo durante 4 horas y se evapora el disolvente.

De esta manera, se obtiene en forma bruta 4-(3'-oxo-octil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 5

10 Preparación de 4-(3'-oxo-octil)-3-oxo-pirrolidina-carboxilato de etilo (Am = B con $R_1 = C_5H_{11} - CO - CH_2 - CH_2 -$ y $R_2 = H$)

15 El 4-(3'-oxo-octil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo obtenido en forma bruta en el ejemplo anterior, se hidroliza en dos horas a temperatura ambiente por adición de 10 ml de la solución tampón acética 1M descrita en el ejemplo 3 anterior.

20 El medio se neutraliza por adición de carbonato sódico y se extracta luego con cloruro de metileno. La capa orgánica se separa, se lava varias veces con agua y se seca luego sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se recibe en una mezcla de acetato de etilo(hexano 10/1).

Esta solución se cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se eliminan los disolventes.

25 De esta manera se obtienen 1,16 g de 4-(3'-oxo-octil)-3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo en forma de un producto oleoso.

Rendimiento : 41 %

$n_D^{20} = 1,486$

Absorción infrarroja (en CCl_4)

λ max. : 1750 cm^{-1} (C=O del ciclo)

1710 cm^{-1} (-C-O)

"

0

1670 cm^{-1} (C=O de la cadena lateral)

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)

$\delta = 0,9 \text{ ppm}$ (t, CH_3)

1 a 2 ppm (m, CH_2 de la cadena lateral, CH_2 del ciclo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$)

4,3 ppm (q, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ y N- CH_2)

2,2 ppm (t, CH_2CO)

10 Cromatografía de capa fina

-soporte : Merck F 254

-disolvente y eluente : acetato de etilo

-revelador : UV y yodo

$R_f = 0,56$

15 EJEMPLO 6

Preparación de 4-(3'-oxo-1'-octenil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo (Am = A con

$R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ -CO-CH=CH- y $R_2 = \text{H}$)

20 A una solución de 2,1 g (0,01 moles) de 3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo en 20 ml de éter, se añade lentamente y bajo agitación, una solución de 1,24 g (0,01 moles) de 1-octin-3-ona en 20 ml de éter. La reacción es exotérmica. La agitación se mantiene durante 2 horas. Una vez enfriada la solución etérea a unos -5°C , cristaliza el producto deseado. El precipitado se filtra con succión 25 y se seca.

De esta manera, se obtienen 1,9 g de 4-(3'-oxo-1'-octenil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo.

30 Rendimiento : 57,5 %

P.f.. : 118°C.

Espectro de absorción infrarroja (en CCl_4)

λ max.: 1710 cm^{-1} (-O-C=O)

1670 cm^{-1} (-C=O de la cadena lateral)

5 1600 cm^{-1} (-C=C-)

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)

δ = 0,9 ppm (t, CH_3)

1,25 ppm (t, CH_3CH_2 y CH_2 de la cadena)

1,85 y 3,05 ppm (t, CH_2 pirrolidina)

10 2,3 ppm (t, CH_2CO)

4,1 ppm (q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)

5,4 ppm (d, C=C-H)

7,55 ppm (d, C=CH-C-

EJEMPLO 7

15 Preparación de 2,4-di-(3'-oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-
dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo (Am=A con $R_1=R_2=\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)

20 A una solución de 2,1 g (0,01 moles) de 3-(1'-pi-
rrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo en 20 ml
de éter, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una so-
lución de 2,1 g (0,03 moles) de metilvinilcetona en 20 ml de
éter. Esta operación tiene lugar bajo atmósfera de nitrógeno y
se protege de la luz. La agitación se mantiene durante 6 horas
y, eliminado el disolvente, el residuo se recibe en una mezcla
de éter etílico/éter de petróleo en la cual cristaliza. El pre-
25 cipitado se separa entonces por filtración.

De esta manera, se obtienen 1,5 g de 2,4-di-(3'-
oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato
de etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento : 43%

30 P.F. : 109°C después recristalización en una mezcla 95/5 de
éter etílico/éter de petróleo.

Espectro de absorción infra-roja (en CCl_4)

∨ max. : 1710 cm^{-1} (O=C=O y C=O)
 1640 cm^{-1} (C=C)

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)

5 $\delta = 1,25 \text{ ppm}$ (t, CH_3CH_2)
 $1,8 \text{ ppm}$ (m, CH_2 del ciclo y de cadenas laterales)
 $2,15 \text{ ppm}$ (s, CH_3CO)
 $3,05$ y $3,4 \text{ ppm}$ (t, CH_2 de la pirrolidina)
 $4,15 \text{ ppm}$ (q, CH_2-CH_3)

10

EJEMPLO 8

Preparación de 2,4-di-(3'-oxo-butil)-3-oxo-1-pirrolidina-
carboxilato de etilo (Am=B con $R_1=R_2=\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

15

Calentando bajo reflujo durante 1 hora, 1,5 g de 2,4-di-(3'-oxo-butil)-3-(1'-pirrolidinil)-2,5-dihidro-1-pirrol-carboxilato de etilo, obtenido en el ejemplo anterior, se hidrolizan con 10 ml de la solución tampón acética 1M descrita en el ejemplo 3. El medio se neutraliza por adición de carbonato sódico y se extracta con cloruro de metileno.

20

La solución orgánica se lava varias veces con agua y se seca sobre sulfato sódico. Eliminado el disolvente, el aceite amarillo así obtenido se recibe en una pequeña cantidad de éter etílico anhidro. El medio se enfría a 0°C y el precipitado amarillento se filtra y se recristaliza en una mezcla de éter etílico/éter de petróleo 95/5.

25

De esta manera, se obtienen 1,03 g de 2,4-di-(3'-oxo-butil)-3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de etilo.

Rendimiento : 83%

P.F. : 104°C .

Espectro de absorción infra-roja (película)

30

∨ max : 1750 cm^{-1} (C=O, ciclo)

1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en cadenas laterales y $\text{O}-\text{C}=\text{O}$)

Espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3)

$\delta = 1,3$ ppm (t, CH_3CH_2)

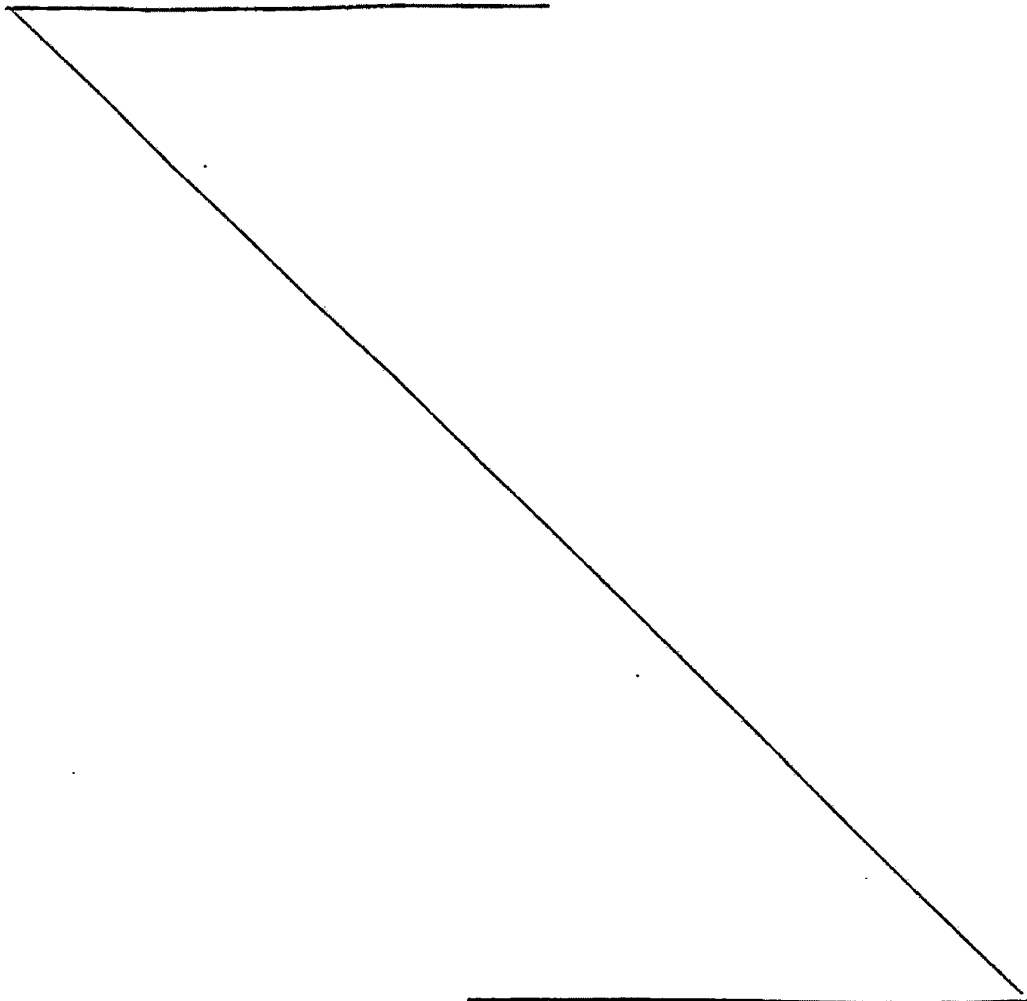
1,35 ppm (m, CH_2 cadenas laterales)

5 2,15 ppm (s, CH_3CO)

2,4 ppm (t, NCH_2)

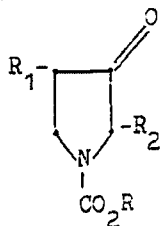
4,2 ppm (t, NCH y CH_2CH_3).

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

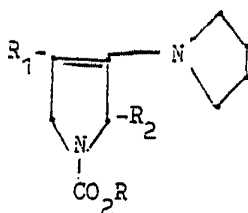
1.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos 1-pirrolidina-carboxílicos, de fórmula:



5 en la que R es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R₁ es un radical $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$, R₂ es hidrógeno o bien R₁ y R₂ son iguales y representan cada uno un radical

10 $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$, en donde R₃ es un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hidrolizar una enaminoacetona o enamino-dicetona de fórmula general:



15 en la que R, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, en agua, por medio de una solución tampón de ácido acético/acetato de metal alcalino, a una temperatura entre 10°C y la temperatura de reflujo del medio, para obtener los requeridos 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilatos de alquilo.

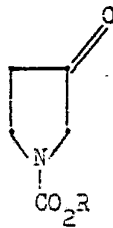
20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la solución tampón es una solución molar de ácido acético y acetato de metal alcalino.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,

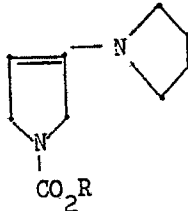
caracterizado porque el acetato de metal alcalino es acetato sódico.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

5 (a) calentar un 3-oxo-1-pirrolidina-carboxilato de alquilo, de fórmula:

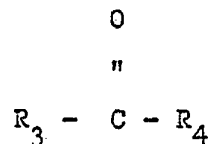


10 en la que R se define como anteriormente, en un disolvente orgánico inerte, con pirrolidina, en presencia de ácido p-tolueno-sulfónico, y a la temperatura de reflujo del medio; para dar una enaminoacetona o enamino-dicetona de fórmula:

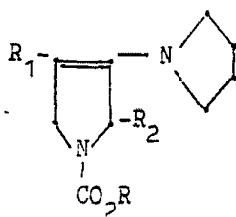


en la que R se define como anteriormente; y

15 (b) reaccionar el compuesto así obtenido con una cantidad adecuada de una cetona oxo-3 alquílica o alquénica de fórmula general:



20 en donde R₃ es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono y R₄ es CH=CH₂ ó C≡CH, teniendo lugar la reacción en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura entre 10 y 100°C, para obtener un derivado de ácido 1-pirrol-carboxílico de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, R₁ es un radical

$$R_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_2-$$
 ó

$$R_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=CH-$$
 , R₂ es hidrógeno, o bien R₁ y R₂ son iguales y representan cada uno un radical

5

$$R_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_2-$$
 ó

$$R_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=CH-$$
 , en donde R₃ se define como anteriormente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4a, caracterizado porque el disolvente es benceno.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 4b, caracterizado porque el disolvente es éter etílico o benceno.

7.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos 1-pirrolidina-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAR. 1980

L A B A Z

J. M. GOMEZ ACEBO Y PUMBU

n.º. Firmado: J. Suarez Diaz