

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA

U. N. A. M.

REDACCION:

A. SANDOVAL L. F. WALLS M. C. PÉREZAMADOR

Dirección: Torre de Ciencias Piso 11, Ciudad Universitaria,
México 20, D. F.

*Este boletín se publicó con la ayuda económica del Instituto Nacional
de la Investigación Científica.*

VOL. 18,

1966

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Auton. Méx. 18, 1-22 (1966).

N-BENCIL Y N-BENZOIL PIRROLIDINAS SUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 3 Y 4

M. Salmón, F. García Jiménez, E. Díaz y F. Walls.

Contribución No. 224 del Instituto de Química.

Recibido, marzo 28, 1966.

En relación con un proyecto de síntesis, se llevaron a cabo una serie de reacciones con la N-bencil-3-pirrolina y como se obtuvieron algunos nuevos productos no descritos en la literatura, deseamos darlos a conocer, así como sus constantes físicas.

PARTE EXPERIMENTAL*

N-Bencil-3-pirrolina (I).

Se preparó por bencilación de la 3-pirrolina (1)** (IR, Fig. 1;

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, se entiende como gel de sílice Grace Davison grado 922; cuando se dice alúmina,

rmn, Fig. 2), de acuerdo con la técnica descrita. El producto se purificó por destilación a 50° y 0.06 mm; IR, Fig. 3; rmn, Fig. 4.

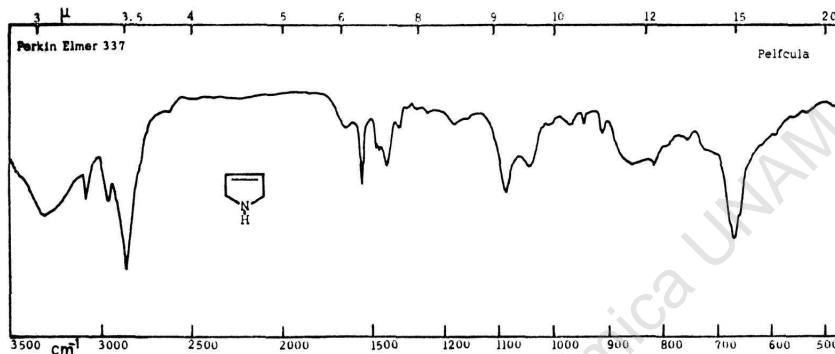


Fig. 1

N-Bencilpirrol (III) (3).

a) *A través de la trans-3,4-dibromo-N-bencilpirrolidina* (II).

A 0.3 g de I, disueltos en 10 ml de CCl_4 , se le agregaron con agitación 0.3 g de Br_2 . Se continuó la agitación durante 12 horas y se

se debe entender alúmina Alcoa F-20 de 80-200 mallas. Para cromatoplasmas o cromatoplasmas preparativas, cuando se dice sílice se refiere a la gel de sílice G. Merck de 10 a 40 micras o alúmina a la alúmina G. Merck. Las cromatoplasmas se revelaron con yodo o con sulfato cérico al 1% en H_2SO_4 2N o con los dos reactivos uno después del otro. Cuando se trataba de revelar compuestos cetónicos o aldehídicos se utilizó una solución alcohólica de 2,4-dinitrofenilhidrazina. Para las cromatoplasmas preparativas se reveló una orilla con los reactivos antes enumerados, y se eluyeron las zonas correspondientes a las manchas que aparecen. Para las cromatografías en fase de vapor se utilizó un cromatógrafo analítico Perkin-Elmer modelo 820 o un aparato Varian Aerograph modelo HY-FI, 600-D.

Las determinaciones de resonancia magnética nuclear fueron efectuadas por el Químico Eduardo Díaz en un aparato Varian A-60, utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Los valores de las señales están dados en ppm (δ). Los espectros de masas los determinó el Químico Eduardo Cortés en un aparato Hitachi Perkin-Elmer RMU-6D. Para calcular los porcentajes de fragmentación se utilizó la plantilla descrita en este Boletín, volumen XVII, 241 (1965).

El Sr. Luis Huacuja determinó los espectros en el ultravioleta, en EtOH en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 450 ó 202 y los espectros en el infrarrojo, en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 521, 337 ó 21. Los microanálisis los efectuó el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania.

Los disolventes están especificados por medio de letras de acuerdo con lo siguiente: B, benceno; MeOH, metanol; AcOH, ácido acético; AEt, acetato de etilo.

** Eastman Kodak No. 8526.

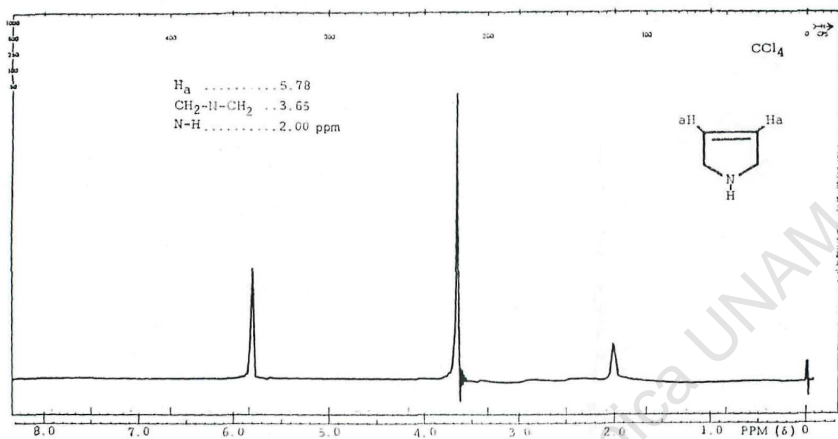


Fig. 2

le agregó entonces una solución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH alcalino. Se lavó con agua, secó y evaporó el disolvente. El residuo aceitoso se cromatógrafió en 100 g de sílice, eluyendo primero con B 100 (8 fracciones de 50 ml cada una) y luego B-AEt. 95-5 (6 fracciones de 50 ml cada una). El producto se obtuvo de las fracciones 9 y 10. El residuo combinado se destiló a 98° y 0.05 mm (0.4 g) y mostró una sola mancha en cromatoplaca. Se sabe que se trata del producto *trans*-3,4-dibromo (II) por el mecanismo de formación, así como por la rnmn (Fig. 5); IR, Fig. 6.

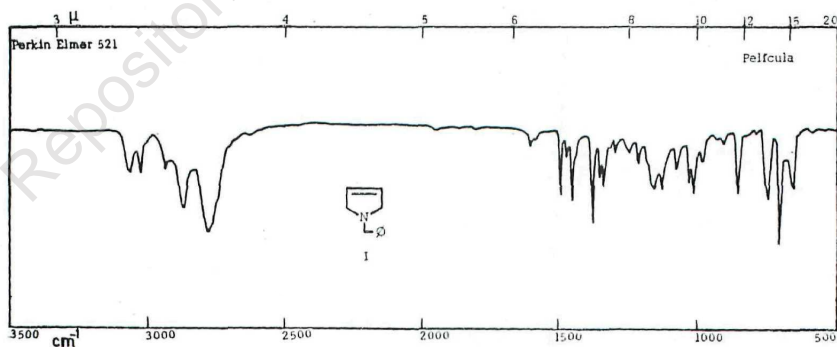


Fig. 3

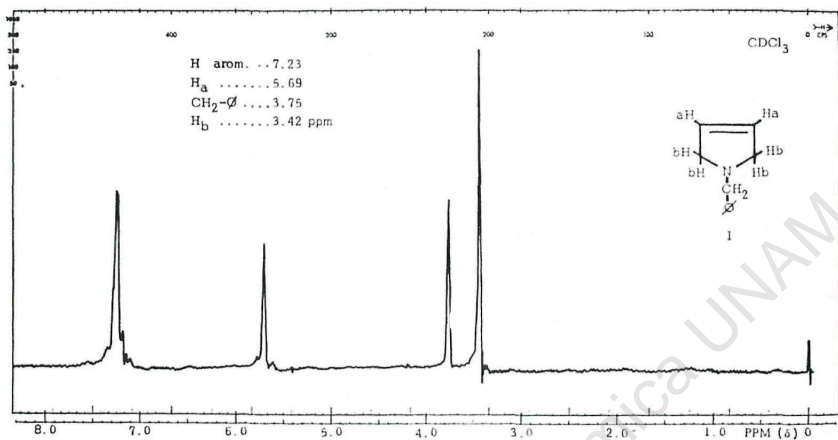


Fig. 4

N-Benzilpirrol (III) (3).

El producto destilado anterior, se disolvió en AcOH conteniendo acetato de potasio recién fundido y se calentó a ebullición durante 5 horas. El ácido acético se evaporó al vacío y al residuo se le agregó agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, secó y evaporó.

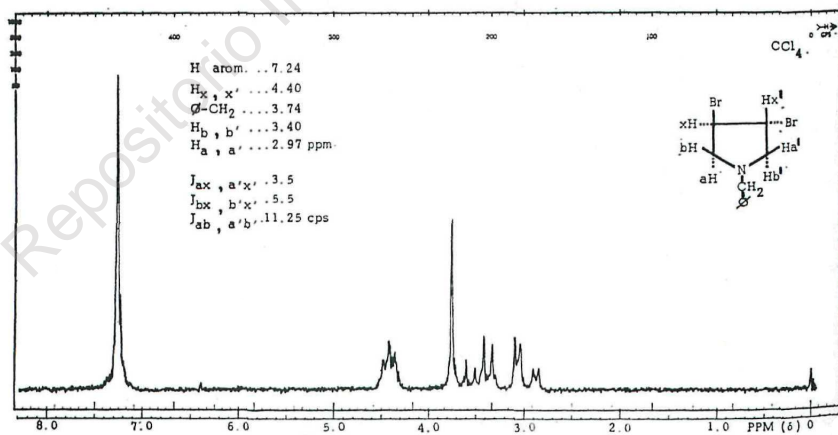


Fig. 5

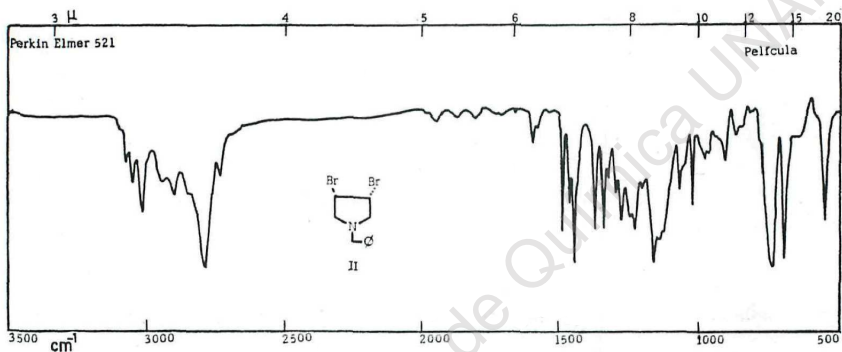
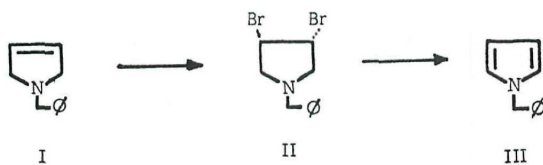


Fig. 6

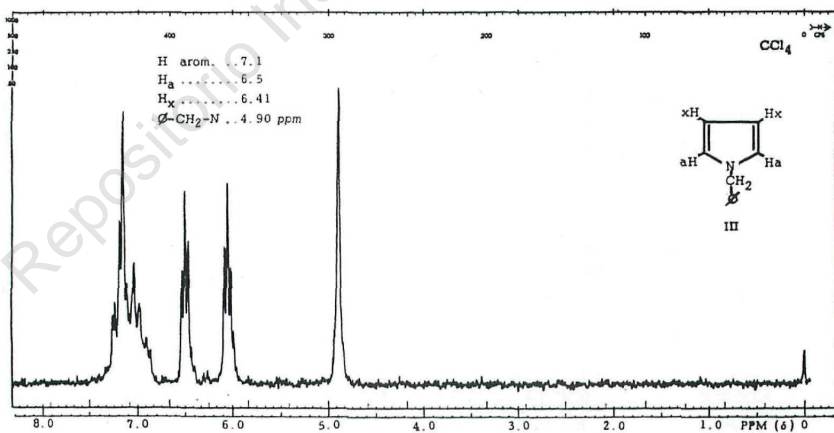


Fig. 7

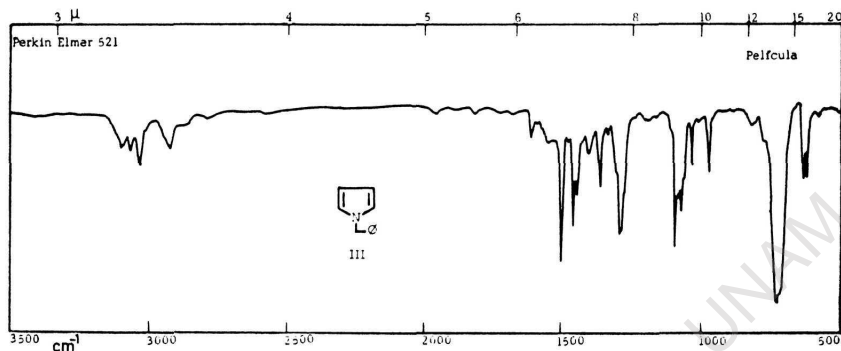


Fig. 8

El residuo se cromatografió en 30 g de sílice utilizando benceno como eluyente y recogiendo fracciones de 15 ml cada una.

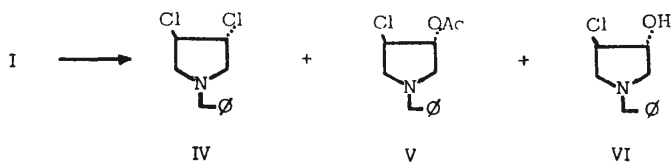
De las fracciones 9 a 12 se obtuvieron 70 mg de un aceite que se identificó por su rmn, (Fig. 7) y por su IR, (Fig. 8) como el N-bencilpirrol (III). Al eluir con benceno-acetato de etilo 98-2, se obtuvieron 200 mg de producto II recuperado.

b) Obtención directa del N-bencilpirrol (III) con cloruro de yodo.

A 1 g de N-bencil-3-pirrolina (I) disuelto en 10 ml de CCl_4 , se le agregó gota a gota y con agitación, 1 g de cloruro de yodo y se continuó la agitación durante 48 horas. El producto se lavó con solución de carbonato de sodio al 10%, agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El producto se cromatografió en 200 g de sílice, eluyendo con benceno y recogiendo fracciones de 50 ml. De las fracciones 3 a 5 se obtuvieron 300 mg de producto III, cuyos espectros de rmn y en el IR fueron idénticos a los anteriores (Figs. 7 y 8). De las fracciones 9 a 14 se obtuvieron 0.5 g de producto recuperado I.

Reacciones con clorato de potasio.

A 3 g de N-bencil-3-pirrolina I, disueltos en 30 ml de AcOH, se le agregaron 3 g de KClO_3 sólido y luego, lentamente, con agitación, 16 ml de HCl conc. La reacción se exotérmica con desprendimiento



de gases. Se continuó la agitación durante 15 min. más y luego se agregó solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con acetato de etilo, lavó, secó y se evaporó el disolvente, quedando un residuo aceitoso (3.97 g) que se cromatografió en 450 g de alúmina, eluyendo con cloroformo.

De las fracciones 7 y 8 (de 100 ml cada una) se obtuvieron 1.1 g de un aceite (fracción A); de las fracciones 10 a 13, se obtuvieron 0.53 g de aceite (fracción B); de las fracciones 14 a 26 no se obtuvo nada, por lo que se cambió el eluyente a CHCl_3 -MeOH 90-10. De las fracciones 27 a 36 se obtuvieron 0.48 g de un aceite negro (fracción C).

Fracción A. Se destiló a 90° y 0.5 mm; rnm, (Fig. 9); IR, (Fig. 10) y EM (Fig. 11). Por comparación con las figs. 5 y 6 y por el peso molecular obtenido del espectro de masas se identificó como la *trans*-3,4-dicloro-N-bencilpirrolidina (IV). El patrón de fragmentación está de acuerdo para este tipo de productos (4).

Fracción B. Los 0.53 mg se cromatografiaron en 50 g de SiO_2 re-

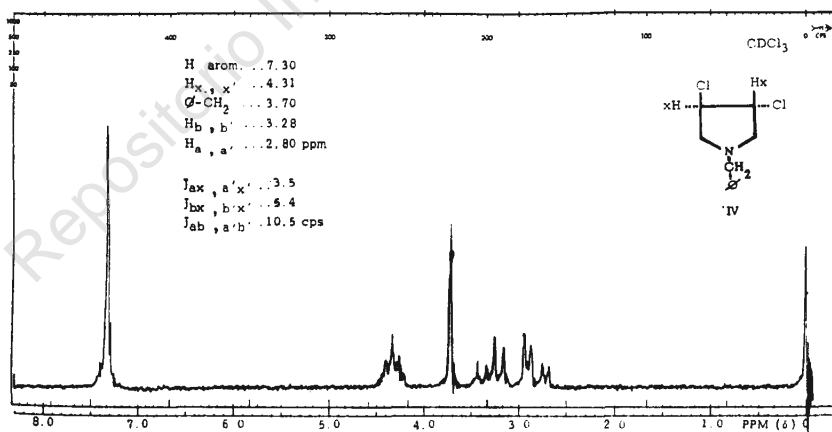


Fig. 9

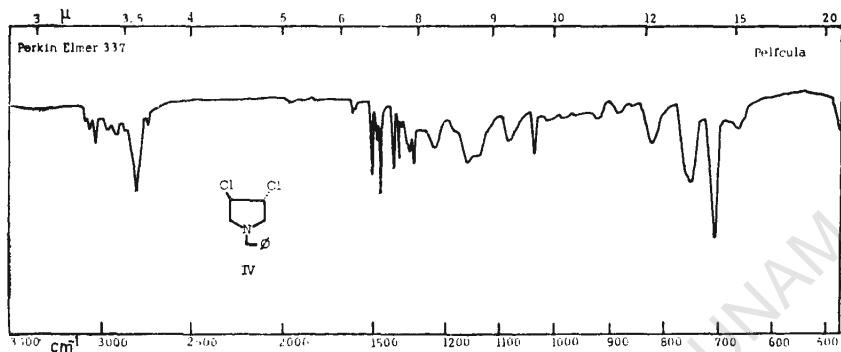


Fig. 10

cogiendo fracciones de 25 ml cada una, eluyendo con B-AEt 95-5 (9 fracciones); B-AEt 50-50 (4 fracciones) y AEt (4 fracciones).

De la fracción 11 se obtuvieron 180 mg de un aceite que da una sola mancha en cromatoplaça, y que se destiló a 110° y 0.03 mm. IR, Fig. 12; rnm, Fig. 13; EM, Fig. 10. Se identificó como la *trans*-3-cloro-4-acetoxi-N-bencilpirrolidina (V).

Fracción C. Los 0.48 g de aceite negro se cromatografiaron en placa preparativa de sílice, eluyendo con B-AEt 80-20, revelando una orilla con vapores de yodo. La zona correspondiente a la mancha prin-

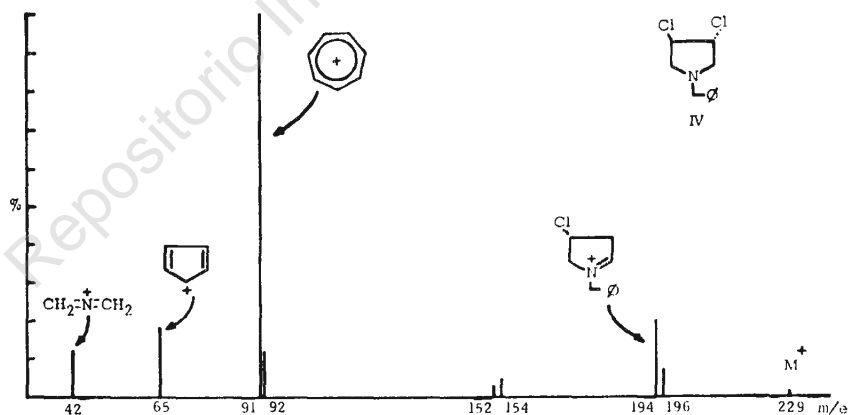


Fig. 11

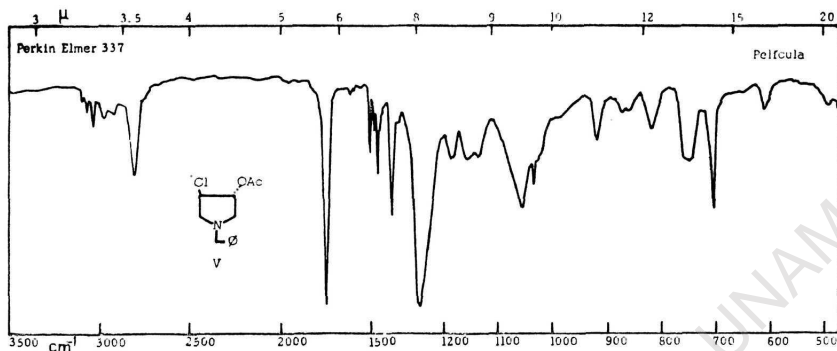


Fig. 12

principal se eluyó con MeOH y se evaporó a sequedad. El residuo se destiló a 96° y 0.5 mm. Se identificó como la *trans*-3-cloro-4-hidroxi-N-bencilpirrolidina (VI) por medio de sus espectros en el IR, Fig. 15, de rmn, Fig. 16 y EM, Fig. 17.

Al acetilar 0.05 g del producto anterior con Ac_2O y acetato de sodio anhidro en la forma usual, se obtuvo el mismo producto (V) descrito anteriormente.

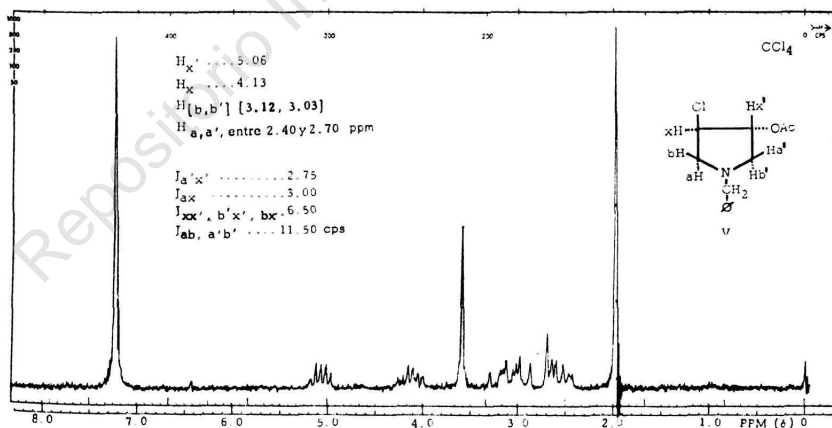


Fig. 13

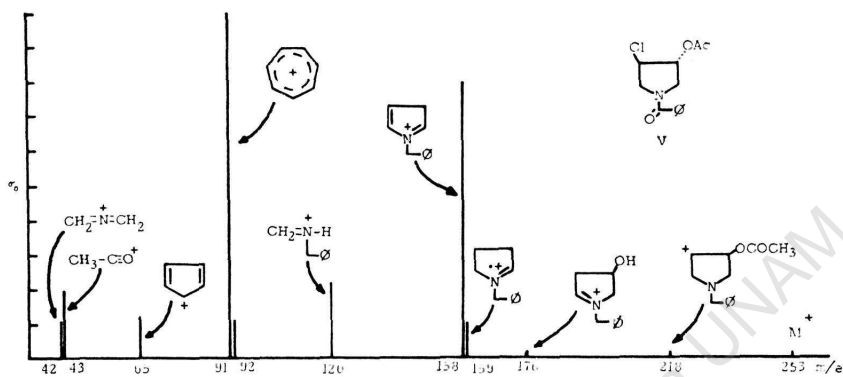


Fig. 14

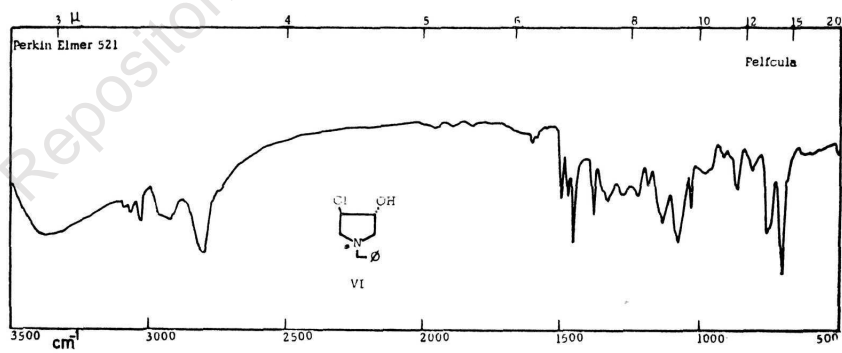


Fig. 15

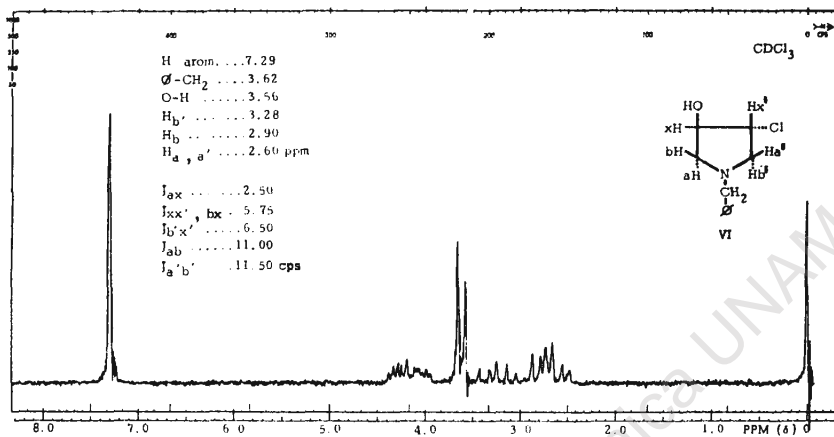


Fig. 16

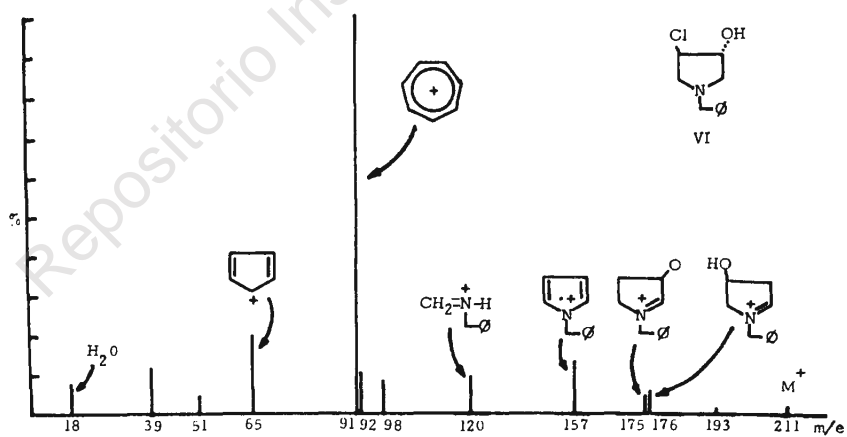


Fig. 17

Trans-3-hidroxi-4-benciloxi-*N*-bencilpirrolidina VII y *trans*-3-formoxi-4-benciloxi-*N*-bencilpirrolina VIII.

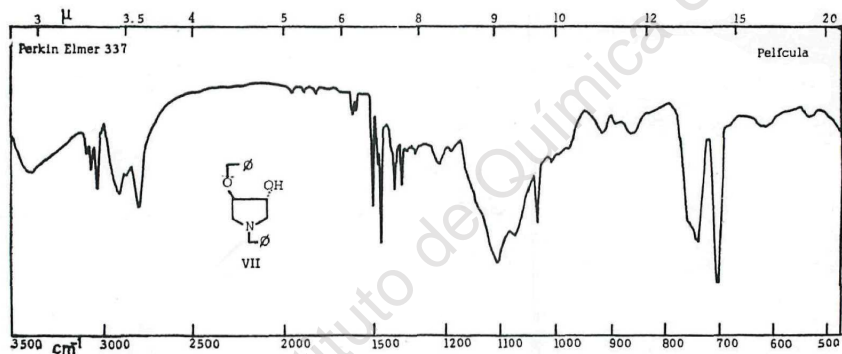
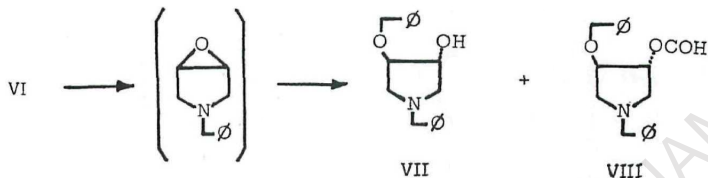


Fig. 18

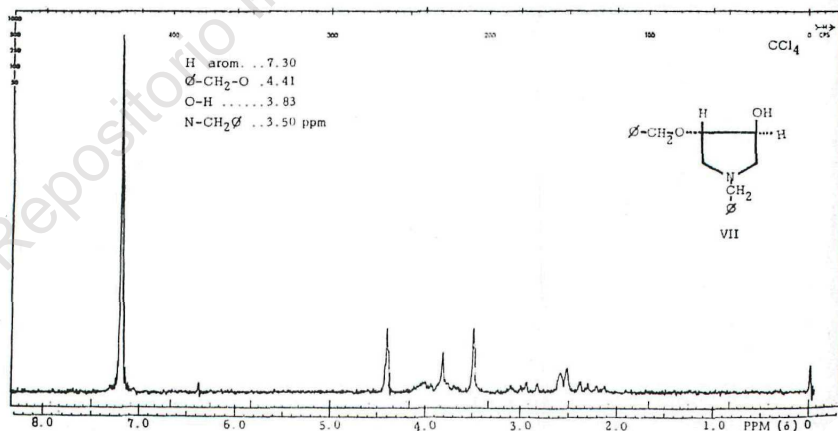


Fig. 19

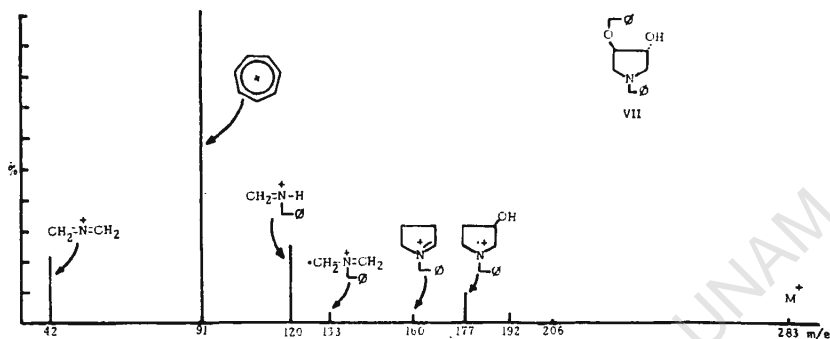


Fig. 20

En 6 ml de alcohol bencílico se disolvieron 0.39 g de sodio y se agregaron luego 0.38 g de la clorhidrina (VI). Se calentó a ebullición durante 2 horas y luego se enfrió, se agregó HCl al 10% hasta pH ácido y se extrajo con éter para eliminar el exceso de alcohol bencílico.

A la fase acuosa se le agregó K_2CO_3 hasta pH alcalino, se extrajo con éter y se evaporó. El residuo se cromatografió en 150 g de sílice, eluyendo con B-AEt 80-20. De las fracciones 4 a 6 (50 ml cada una) se obtuvo un aceite (0.25 g) que se destiló a 125° y 0.2 mm y que se identificó como la *trans*-3-hidroxi-4-benciloxi-N-bencilpirrolidina

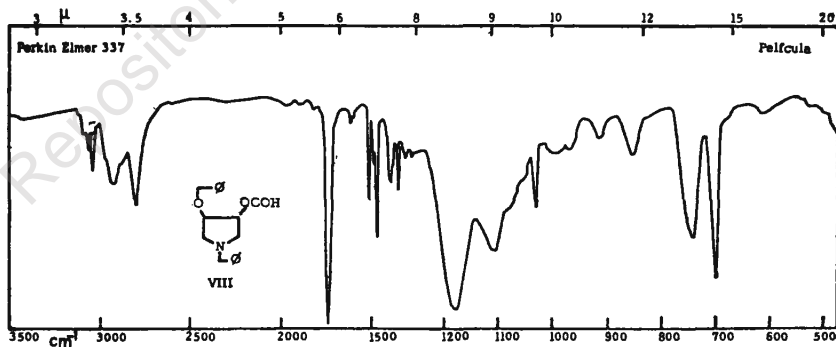


Fig. 21

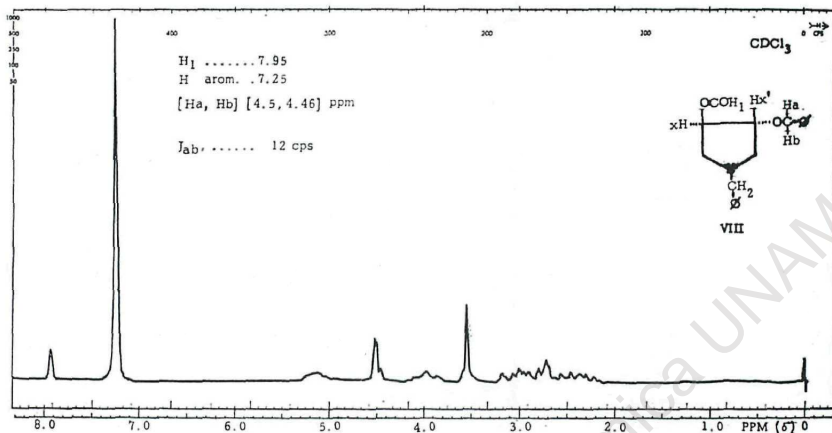


Fig. 22

(VII). IR, Fig. 18; rmn, Fig. 19; EM, Fig. 20. Para explicar la formación del derivado *trans*, se necesita pensar en una doble inversión que puede ser posible si se forma un epóxido y éste se abre, produciéndose el compuesto VII.

A 150 mg de (VII) se le agregaron 10 ml de ácido fórmico de 98% y se calentó en el baño de vapor durante 12 horas. Se vertió en hielo, se agregó $NaHCO_3$ hasta pH alcalino y se extrajo con acetato

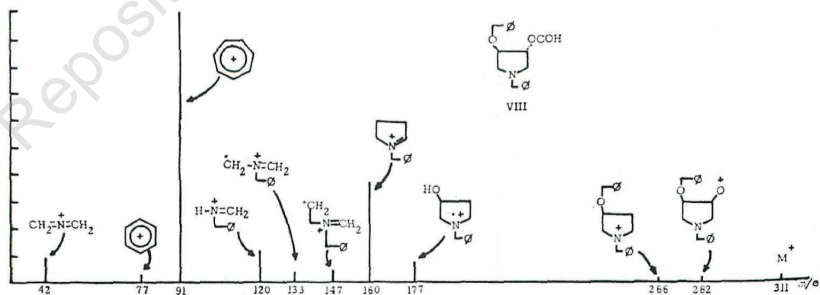


Fig. 23

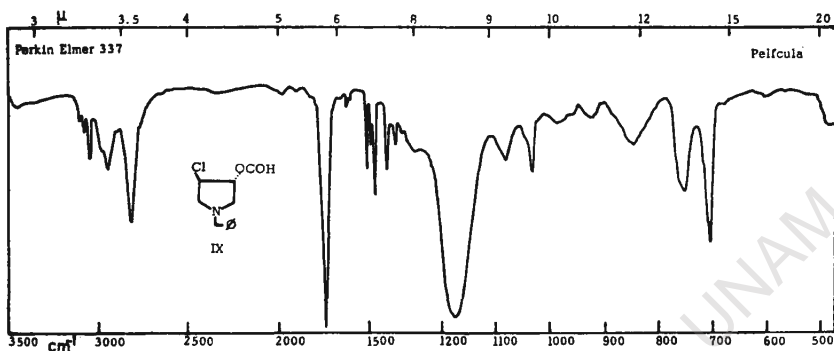


Fig. 24

de etilo. Después de evaporar el disolvente se destiló el residuo a 165° y 0.05 mm, identificándose la *trans*-3-formoxi-4-benciloxi-N-bencilpirrolidina (VIII). IR, Fig. 21; rmn, Fig. 22; EM, Fig. 23.

Cuando la N-bencil-3-pirrolina (I) se trata con KClO_3 y HCl en presencia de ácido fórmico al 98%, en iguales condiciones que las descritas anteriormente, se obtienen, en iguales rendimientos, los compuestos IV y VI y además, la *trans*-3-cloro-4-formoxi-N-bencilpirrolidina (IX), que se destiló a 110° y 0.25 mm. IR, Fig. 24; rmn, Fig. 25; EM, Fig. 26.

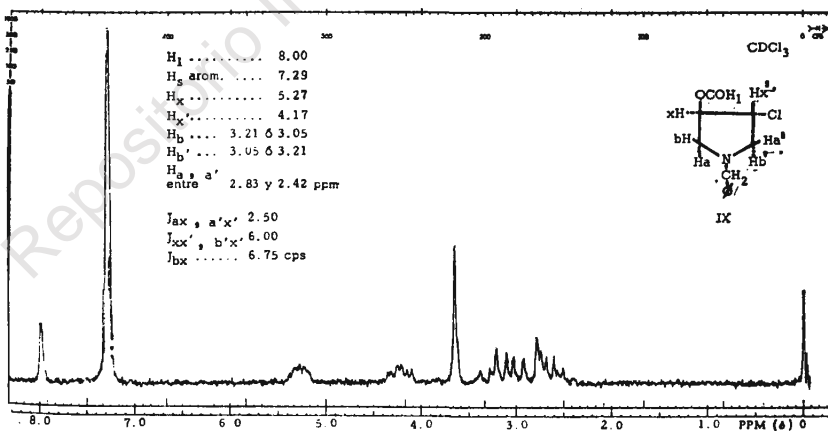


Fig. 25

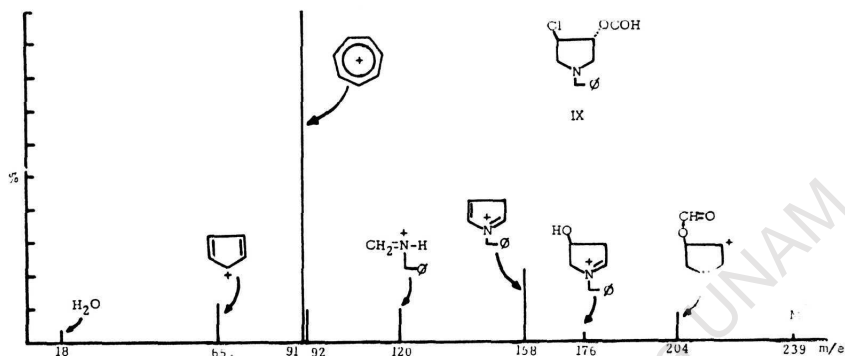


Fig. 26

Intentos de oxidación de la trans-2-hidroxi-4-benciloxi-N-bencilpiperidina (VII).

Se trató de oxidar el grupo oxhidrilo de VII, a) con trióxido de cromo en ácido acético a 60° durante 3 horas. b) con trióxido de cromo en piridina a 4° durante 12 horas. c) con el reactivo de Jones a temperatura ambiente durante 3 horas.

En los tres casos se recuperó el producto original (VII), pudiendo ser éste un caso similar al reportado por Kwart (5), en el que el efecto

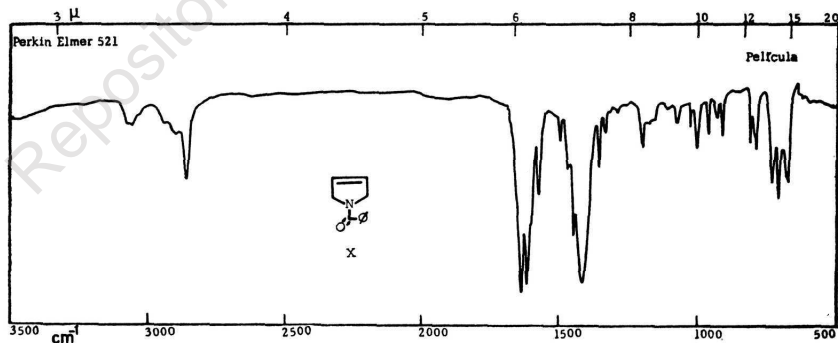


Fig. 27

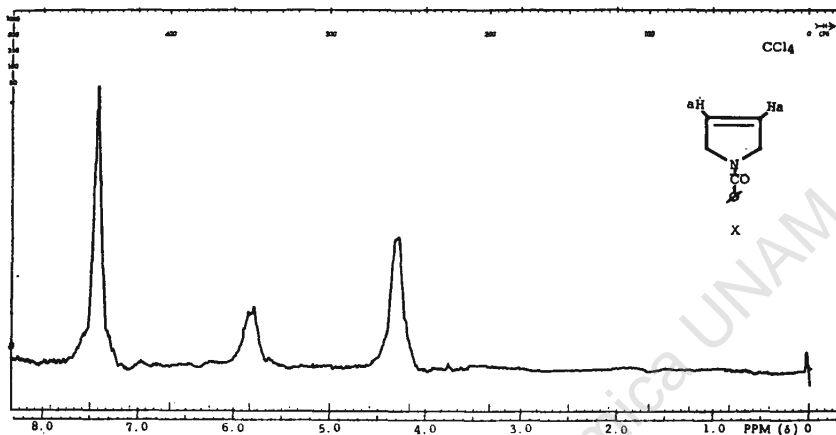


Fig. 28

inductivo debido a la carga positiva del N en medio ácido, sumado al impedimento estérico del benziloxi que se encuentra en *cis* con respecto al H en el carbono del $-OH$, impiden la oxidación del alcohol.

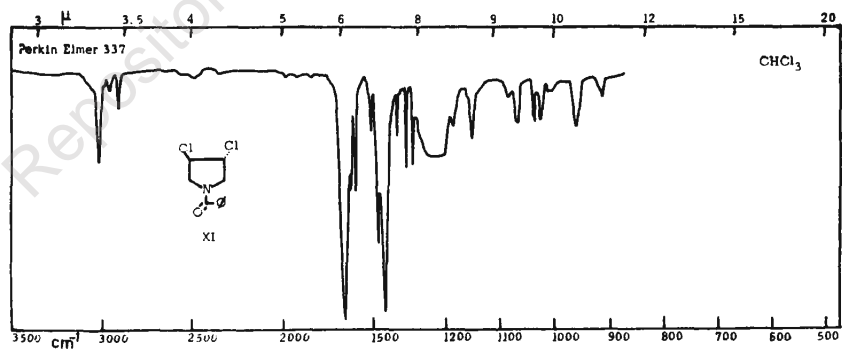


Fig. 29

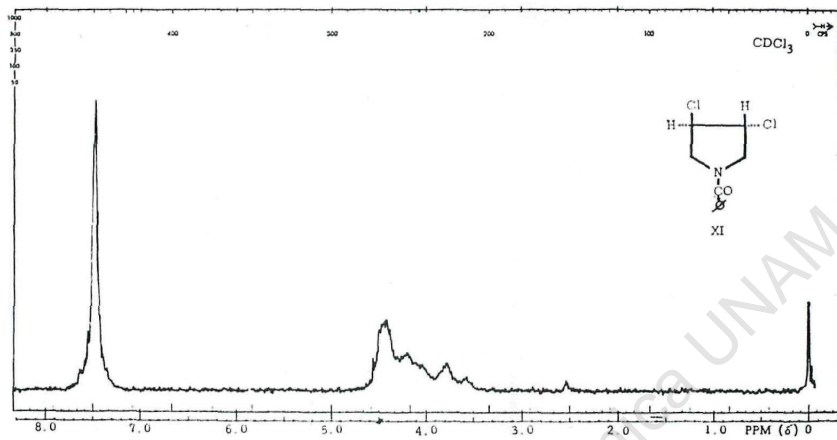
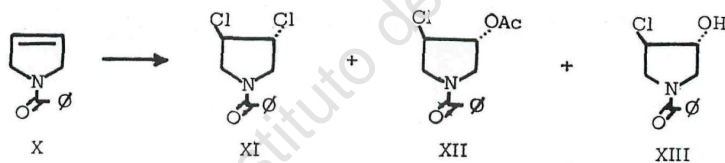


Fig. 30

N-Benzoil-3-pirrolina (X) (2).



Se preparó por medio de la reacción de Schotten-Baumann por

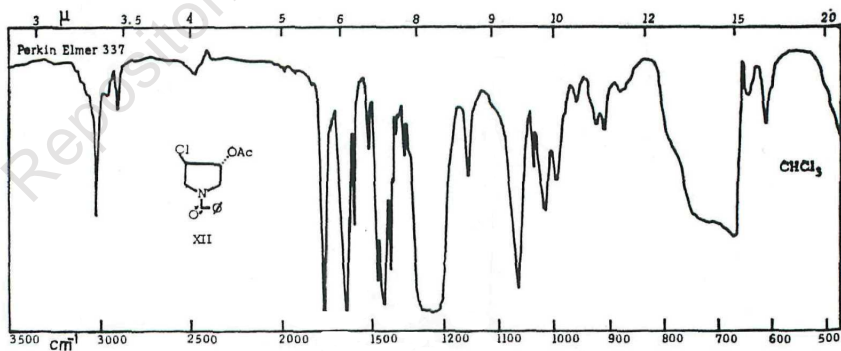


Fig. 31

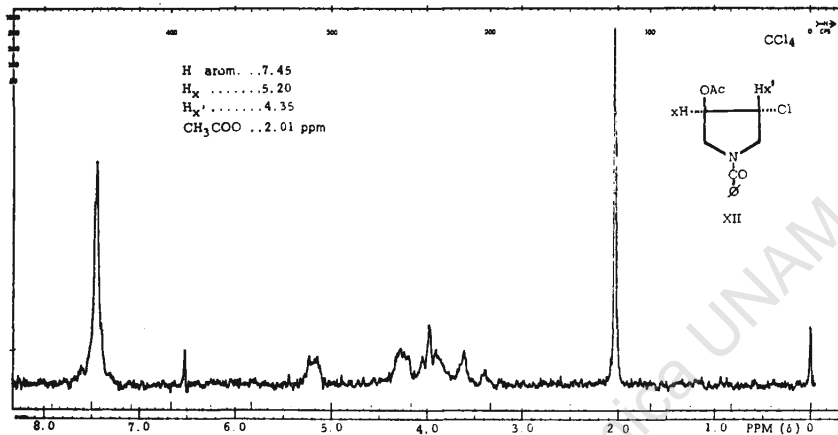


Fig. 32

benzoiación de la 3-pirrolina (I) con cloruro de benzoilo e hidróxido de sodio. El producto se purificó por destilación a 105° y 0.05 mm. IR, Fig. 27; rnm, Fig. 28.

Reacciones con clorato de potasio

A 2 g de N-benzoil-3- pirrolina (X) disueltos en 50 ml de AcOH

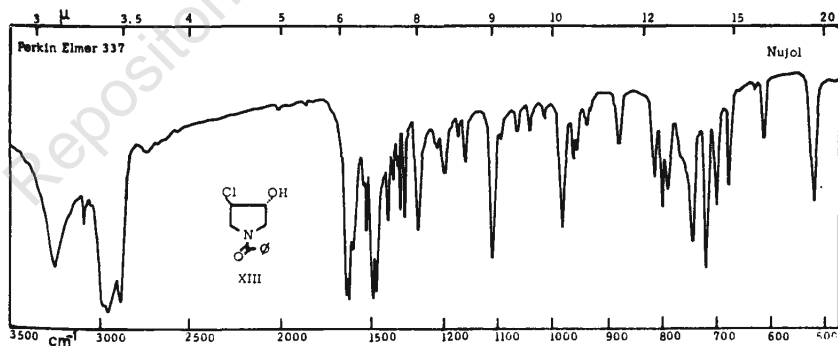


Fig. 33

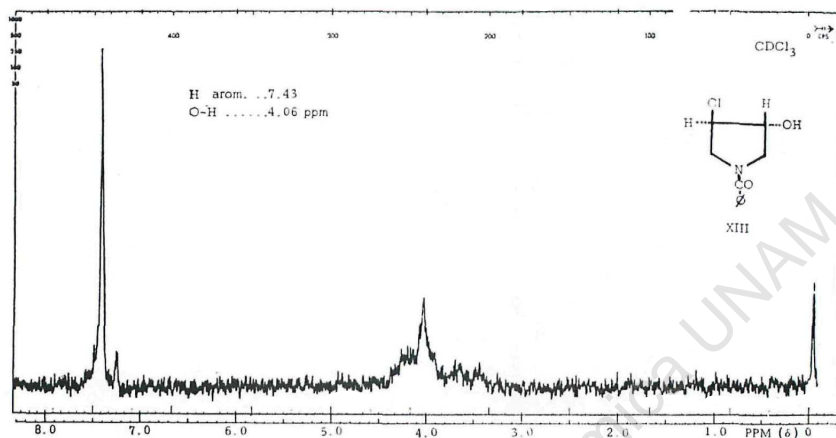


Fig. 34

glacial, se le agregaron 2 g de KClO₃ y luego, lentamente, con agitación, 25 ml de HCl conc. Se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con carbonato de sodio y luego con agua hasta pH neutro, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó y quedó un aceite que pesó 2.7 g, que se cromatografió en 300 g de sílice, empleando como eluyente B-AEt 50-50, colectándose fracciones de 100 ml. En las fracciones 6-9 aparecen unos cristales blancos que cristalizan

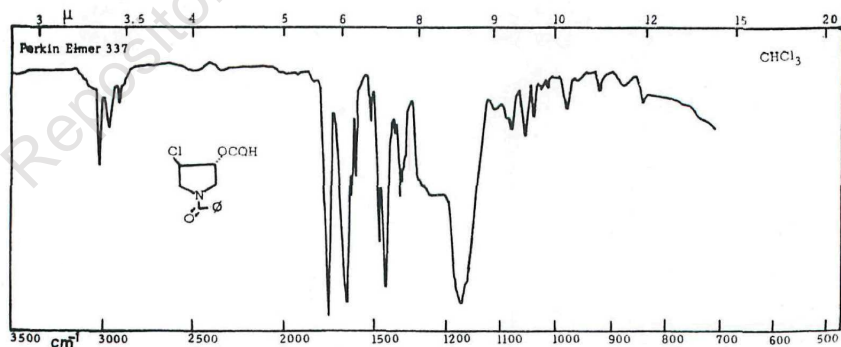


Fig. 35

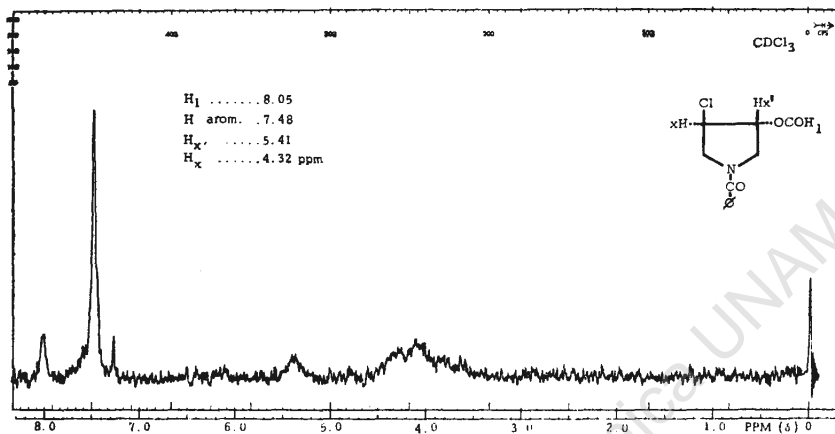


Fig. 36

de acetona-hexano (1.2 g) de *trans*-3,4-dicloro-N-benzoilpirrolidina (XI); IR, Fig. 29; rmn, Fig. 30.

De las fracciones 13 a 20 se obtiene un aceite espeso que destila a 115-120° y 0.20 mm (0.97 g); IR, Fig. 31; rmn, Fig. 32, identificada como la *trans*-3-cloro-4-acetoxy-N-benzoilpirrolidina (XII).

Las fracciones 24 a 35 se eluyeron con acetato de etilo y de las fracciones 31 a 34 se obtuvieron cristales blancos de *trans*-3-cloro-4-hidroxi-N-benzoilpirrolidina (XIII) que se cristalizaron de acetona-hexano. P. f. 142-145°, (0.35 g); IR, Fig. 33; rmn, Fig. 34.

Cuando la N-benzoil-3-pirrolina (X) se trata con $KClO_3$ y HCl en presencia de ácido fórmico al 98%, en iguales condiciones que las descritas anteriormente, se obtienen, en iguales rendimientos, los compuestos (XI) y (XIII) y además la *trans*-3-cloro-4-formoxi-N-benzoilpirrolidina, que destila a 120° y 0.25 mm. IR, Fig. 35; rmn, Fig. 36.

ABSTRACT

The products of halogenation of N-benzyl and N-benzoyl-3-pyrroline have been isolated, identified and characterized by IR, NMR and mass spectral data (which are presented in full detail). The reaction

of the halohydrin VI with sodium benzylate gives exclusively the *vic-trans* hydroxi-ether (VII). Mechanistic arguments are proposed to explain this stereospecific results and to account for the resistance of VII to a variety of conditions of chromic acid oxidation.

BIBLIOGRAFIA

1. R. Appel y O. Buechner, *Angew Chem.*, **74**, 430 (1962); V. Carelly y F. Morlachi, *C. A.* **62**, 11769h (1965); A. Treibs y D. Dinelli, *Ann.*, **517**, 172 (1935); L. Knorr y P. Rabe, *Ber.* **34**, 3491 (1902).
2. F. Anderlini, *Ber.*, **22**, 2512 (1889); G. L. Ciamician y M. Dennstedt, *ibid.*, **16**, 1536 (1883).
3. G. Wittig y B. Reichel, *ibid.*, **96**, 2851 (1963).
4. A. M. Duffield y C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4554 (1965).
5. H. Kwart y L. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4552 (1961).