



220397

220397

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE LA DIBENZAZEPINA Y DE SALES DE ESTE DERIVADO", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, residente en BASILEA, Suiza, Grenzacherstrasse 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento perfeccionado para la preparación de 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina y de sales de ésta.

- Para la preparación de la 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina según el procedimiento conocido, se utiliza
5. o,o'-bis(bromometil)-bifenilo como producto intermedio. La preparación de este compuesto dibromometilado según los métodos conocidos, por bromuraci n con bromo elemental no es nada económico desde el punto de vista de la producción en escala
10. industrial. Desde el punto de vista económico sería preferi-



220307 8 FEB

ble utilizar los compuestos clorados que son menos caros que los compuestos bromados análogos. Sin embargo, la preparación de o,o'-bis(clorometil)-bifenilo por acción directa del cloro elemental sobre el o,o'-bitolilo tampoco constituye un método que se preste a la explotación industrial.

5.

Se ha descubierto que haciendo reaccionar el o,o'-bitolilo con el cloruro de sulfurilo en las condiciones del procedimiento según la presente invención, se obtiene un producto de cloruración que contiene o,o'-bis(clorometil)-bifenilo a un grado de pureza elevado y que no necesita ninguna purificación por métodos de purificación relativamente laboriosos, tales como la destilación fraccionada, antes de la siguiente reacción del procedimiento.

10.

El procedimiento perfeccionado para la preparación de 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina y de sus sales, de acuerdo con la presente invención, consiste en hacer reaccionar o,o'-bitolilo con cloruro de sulfurilo y en hacer reaccionar el producto de cloruración con alilamina, transformando en seguida, en caso deseado, el compuesto de dibenzazepina obtenido, en una sal.

15.

20.

Un modo preferido para la puesta en práctica de este procedimiento consiste en calentar o,o'-bitolilo en el seno de un hidrocarburo alifático clorado, tal como, por ejemplo, el tetracloruro de carbono, el cloroformo, el dicloruro de etileno, etc, con cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzóilo, y en hacer reaccionar el producto de cloruración orgánico total con alilamina. La 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina puede ser transformado en seguida en una sal, por ejemplo en su fosfato, por reacción con ácido fosfórico acuoso, o en cualquier otra sal útil.

25.

30.



22-39728

No es necesario purificar el producto de cloruración. Es suficiente simplemente, lavar y secar el producto de cloruración orgánico total. El producto seco puede ser puesto en reacción directamente con la alilamina.

5. La presente invención tiene igualmente por objeto el nuevo producto intermedio utilizado en la síntesis de la 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina, es decir el o,o'-bis(clorometil)-bifenilo, y un procedimiento de preparación de este producto intermedio. Este procedimiento consiste en
10. calentar el o,o'-bitolilo en el seno de un hidrocarburo alifático clorado, tal como los que se ha mencionado anteriormente, con cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzoílo. Un modo de puesta en práctica preferido de este procedimiento consiste en calentar bajo reflujo el o,o'-bitolilo en el seno de una solución en tetracloruro de carbono,
15. con una cantidad aproximadamente equimolecular de cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzoílo.

- El siguiente ejemplo de puesta en práctica es dado a título puramente ilustrativo, sin intención de limitar la amplitud del invento.
- 20.

E J E M P L O

- Se disuelve 36.5 g de o,o'-bitolilo y 33 cc (54 g) de cloruro de sulfurilo en 150 cc de tetracloruro de carbono, a la temperatura ambiente. Después de la adición de 1 g de peróxido de benzoílo, se calienta la solución bajo reflujo en un
25. baño de agua. Se añade 1 g de peróxido de benzoílo cada 3 horas. De esta manera se añade en total 5 g de peróxido de benzoílo en el espacio de 15 horas. Mientras que la primera porción de peróxido de benzoílo añadido, provoca un aumento del
30. desprendimiento de ácido clorhídrico y de anhídrido sulfuroso,

220397

28



- la última porción ya no tiene ningún efecto sobre el desprendimiento de gas. Al cabo de 15 horas se evapora el disolvente a presión reducida, manteniendo la temperatura del baño a 45-50° C. Se disuelve el residuo que contiene el o,o'-bis-
5. (clorometil)-bifenilo en benceno, y se lava la solución sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico y con agua. En seguida se seca la capa bencénica sobre sulfato sódico anhidro, durante la noche. Se mezcla la solución filtrada, con 42 g de alilamina y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante un día. Entonces la mezcla es calentada bajo reflujo durante algunas horas. Se forma un precipitado cristalino de clorhidrato de alilamina, el cual es eliminado. Se lava varias veces la solución bencénica con agua y luego se agota varias veces con ácido clorhídrico acuoso diluido.
10. Se alcaliniza los extractos ácidos reunidos, añadiendo un exceso de amoníaco acuoso y se recupera la base liberada, por extracción con éter. Se seca la solución etérea sobre carbonato potásico y se evapora el éter. El residuo líquido es fraccionado a presión reducida. Se recoge la fracción que
15. hierve a 185-195°C/9-10 mm, la cual está compuesta principalmente de 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,s]azepina.
- 20.

- Se puede transformar este compuesto en una sal, por ejemplo en su fosfato, disolviendo la citada fracción en 100 cc de alcohol anhidro y neutralizando la solución con 11 g
25. de ácido fosfórico acuoso al 85%. Se provoca la formación de cristales enfriando la solución y rascando la pared del recipiente. Los cristales son recogidos por filtración y lavados después con alcohol frío. El producto, o sea el fosfato de 6-
30. -alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,s]azepina, se presenta bajo la forma de cristales incoloros que funden a 206-209°C y que,



420397 28 FEB.

mezclados con una mezcla identificada de fosfato de 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,s]azepina, no provocan depresión del punto de fusión de la mezcla.

5. Como ya se ha indicado no es necesario purificar por fraccionamiento el o,o'-bis(clorometil)-bifenilo preparado según la presente invención, antes de hacerlo reaccionar con la alilamina. Sin embargo, es fácil obtener, en caso deseado, un producto puro por destilación fraccionada bajo presión reducida. Una muestra de o,o'-bis(clorometil)-bifenilo así purificado, presenta un punto de ebullición de 164-165°C/5 mm.

10. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

20. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Ser. N° 413 462 del 1 de Marzo de 1954.

25. 1. Procedimiento para la preparación de un derivado de la dibenzazepina y de sales de este derivado, en particular de 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,s]azepina y de sales de ésta, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar o,o'-bitolilo con cloruro de sulfurilo y se hace reaccionar

220307 28



el producto de cloruración con alilamina, siendo transformado después, el compuesto dibenzazepínico obtenido, en caso deseado, en una sal.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta el o,o'-bitolilo, en solución en un hidrocarburo alifático clorado, con el cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzoílo, y se hace reaccionar el producto de cloruración orgánico total con alilamina, siendo transformado después el compuesto dibenzazepínico obtenido, en caso deseado, en una sal.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma la 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz[c,e]azepina en su fosfato por reacción con ácido fosfórico acuoso.

15. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de o,o'-bis(clorometil)-bifenilo, caracterizado porque se calienta o,o'-bitolilo, en solución en un hidrocarburo alifático clorado, con cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzoílo.

20. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se calienta bajo reflujo el o,o'-bitolilo, en solución en tetracloruro de carbono, con una cantidad aproximadamente equimolecular de cloruro de sulfurilo, en presencia de peróxido de benzoílo.

25. 6. Procedimiento para la preparación de un derivado de la dibenzazepina y de sales de este derivado.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Febrero de 1955.
p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P.

tr: mor
mp.