

C. 6661.

JE.



253436

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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126, East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptadieno".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a la obtención de derivados de dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno, y en particular a los de las estructuras representadas por las Fórmulas 1 y 2 de las hojas de fórmulas anexas a esta memoria en las cuales $N\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}$ es un grupo amino ter-



ciario, especialmente uno elegido de dilevialquilamina, en el que los radicales alquílicos tienen cada uno hasta cuatro átomos de carbono, 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacínilo, cuya fracción alquílica tiene hasta cuatro átomos de carbono,

Los radicales X y X' pueden ser hidrógeno o halógenos, en particular cloro, bromo o flúor, o bien grupos trifluorometilo, alquilo ligero de hasta cuatro átomos de carbono, o arilo mononuclear, como fenilo.

Los radicales X y X' pueden ser similares o no, y cada anillo bencénico puede llevar ligados uno o dos de los radicales precitados.

La cadena lateral propílica puede tener uno o más de sus hidrógenos substituídos por un grupo alquilo ligero (levialquilo), siempre que el número total de carbonos en todos los grupos alquilo substitutivos no exceda de cuatro. Cuando uno o más de los hidrógenos propílicos se substituye por un grupo alquilo, uno de los alquilos substitutivos puede enlazarse con R' para formar un anillo heterocíclico que comprende el átomo de nitrógeno.

Los compuestos I, representados por la Fórmula 1 son útiles como intermediarios, y pueden expendirse en el comercio para obtener el correspondiente compuesto II, representado por la Fórmula 2. Los compuestos de estructura II son de utilidad por sus efectos sobre la actividad psicomotora. El compuesto 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno ha resultado ser particularmente eficaz en este sentido. Estos compuestos se pueden administrar



cómodamente como sales, y cualquier ácido no tóxico apropiado sirve para tal fin; las sales se consideran equivalentes a las bases.

5 Para preparar los compuestos del invento, se emplea como materia prima el compuesto conocido dibenzo (a,d)(1,4)-ciclo-heptadien-5-ona, que puede obtenerse por el procedimiento descrito por A.C. Cope y otros en el artículo "Cyclic Polyolefins, XIV, 3,7-dibromo-1,2;5,6-dibenzociclooctadiene and 1,2;5,6-dibenzociclooctatetraene; publicado en J.A.C.S., 1951, 73:1668-1673.

10 La dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadien-5-ona elegida se trata con un reactivo de Grignard para producir el compuesto I. El reactivo de Grignard se prepara por procedimientos conocidos, pero se ha comprobado que es posible obtenerlo en abundancia por la reacción representada por la Fórmula 3 de las hojas de fórmulas.

15 Se ha visto que el empleo de tetrahidrofurano como disolvente en la reacción se traduce en una rápida producción de abundante reactivo de Grignard. El radical Y puede ser un halógeno, con preferencia cloro o bromo, y R, R' son lo mismo que en los anteriores casos.

20 El reactivo de Grignard y la dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadien-5-ona se combinan conforme a la ecuación representada por la Fórmula 4.

25 La reacción de la fase B se efectúa al principio mejor en frío, por ejemplo, empleando un baño de hielo, y luego puede continuar a temperatura ambiente. Se ha observado que el tetrahidrofurano es un disolvente muy bueno para efectuar la reacción de la fase B, y la materia prima puede ser el producto de la fase A. La

30

253436



dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadien-ona puede añadirse directamente a la mezcla de reacción en que se haya preparado el reactivo de Grignard; sin embargo, es posible utilizar un disolvente inerte para los cuerpos reaccionantes de la fase B. La hidrólisis para completar esta fase se practica evitando condiciones fuertemente ácidas, y puede bastar agua sola.

Después de terminada la reacción de la fase B, se retira la mayor parte del disolvente por destilación en vacío, y el reactivo de Grignard se disuelve en benceno y se hidroliza por adición de agua o de solución de cloruro amónico. El compuesto I se recupera mediante evaporación del benceno.

El compuesto I se deshidrata para producir el compuesto II, como se representa por la Fórmula 5.

El compuesto I puede deshidratarse con ayuda de deshidratantes usuales, como cloruro de acetilo, anhídrido acético o cloruro de tionilo. El alcohol se deshidrata directamente, o se convierte primero en una sal, como clorhidrato, bromhidrato o sulfato. La conversión en sal antes de deshidratar es preferible en algunos casos. La reacción puede llevarse a cabo en un exceso de deshidratante como disolvente, o empleando en calidad de tal cloroformo o ácido acético glacial.

Si los dos anillos bencénicos del núcleo se substituyen asimétricamente, los compuestos del invento serán en general una mezcla de isómeros geométricos. Estos podrán separarse mediante cristalización fraccionada de sales apropiadas.

Los siguientes ejemplos servirán para escla-



253436

recer más el invento.

EJEMPLO 1º. Clorhidrato de 5-(3-dimetilaminopropiliden)
-dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno.

5 Fase A. Preparación de cloruro de 3-dimetilaminopropil-
magnesio.

En un matraz de tres bocas y 500 ml. de capaci-
dad, provisto de agitador, condensador de reflujo y em-
budo cuentagotas, se pusieron virutas de magnesio (3,64
g., 0,15 atomog.). El aparato se lavó con hidrógeno se-
co y se proveyó de tubos desecadores llenos de cal so-
dada. El magnesio se cubrió con 20 ml. de tetrahidro-
furano seco, y se añadió un cristal de yodo. La solu-
ción se calentó a reflujo, y se añadieron 5 ml. de una
solución 1,6m de cloruro de 3-dimetilaminopropilmagne-
sio en tetrahidrofurano. Se agregó a gotas una solución
de 18,22 g. (0,150 mol) de cloruro de 3-dimetilaminopro-
pilo en 80 ml. de tetrahidrofurano seco, agitando con
rapidez suficiente para mantener el reflujo. Terminada
la adición, se agitó la solución a reflujo por espacio
de una hora.

20 Puede emplearse bromuro de etilo para iniciar
la reacción, en vez de cloruro de 3-dimetilaminopropil-
magnesio; generalmente se toma 5 a 10% de un equivalen-
te molecular. El reactivo de Grignard se produce vigo-
rosamente a partir de magnesio y bromuro de etilo en te-
trahidrofurano, y basta calentar suavemente para iniciar
esta reacción.

25 Fase B. Preparación de 5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidro-
xidibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno.

30 La solución de cloruro de 3-dimetilaminopropil-
magnesio preparada en la fase A se enfrió en un baño de



hielo, y se agitó mientras se añadía durante quince minutos una solución de 15,6 g. (0,075 mol) de dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadien-5-ona en 25 ml. de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Luego se destiló la mayor parte del disolvente a 50°C y presión reducida, y al residuo se añadieron 150 ml. de benceno. Seguidamente se añadieron a gotas 50 ml. de agua, agitando y enfriando. Se separó la capa bencénica, y el residuo gelatinoso se extrajo tres veces con porciones de 50 ml. de benceno hirviendo. Se reunieron los extractos bencénicos, se lavaron con agua, y se evaporaron en baño de vapor a presión reducida. El residuo cristalino, p. fus. 114-118°C, pesaba 21,7 gramos. Después de dos recristalizaciones en mezclas hidroalcohólicas, el producto fundió a 117-118°C.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{25}NO$: C, 81,31; H, 8,53; N, 4,74.

Hallado: C, 81,11; H, 8,41; N, 4,73.

20 Fase C. Preparación de 5-(3-dimetilaminopropiliden)-dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno.

Se disolvieron en 40 ml. de cloroformo 7,39 g. (0,025 mol) de 5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxidibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno y 5,9 g. (0,075 mol) de cloruro de acetilo, y se separó un sólido que se disolvió en diez minutos a reflujo. Después de quince minutos de reflujo, comenzaron a separarse cristales, que se redisolvieron al añadir 10 ml. de cloroformo. Al cabo de 90 minutos de reflujo, se evaporó el disolvente en baño de vapor a presión reducida, y el residuo se cristalizó en una



mezcla de alcohol absoluto y agua. El producto, p.fus. 193-194°C, pesó 7,4 g. (95%). La recristalización, en una mezcla de alcohol isopropílico y éter, no alteró el punto de fusión.

5

Análisis

Calculado para C₂₀H₂₃N.HCl: C, 76,53; H, 7,71; N, 4,46.

Hallado: C, 76,48; H, 7,75; N, 4,47.

EJEMPLO 2º.

10

Fase A. Preparación de cloruro de 3-dimetilaminopropil-magnesio.

Se preparó el reactivo de Grignard con 6,64 g. (0,27 atomog.) de magnesio y 33,2 g. (0,27 mol) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 175 ml. de tetrahidrofurano, siguiendo la técnica del ejemplo 1º, fase A.

15

Fase B. Preparación de 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno.

20

A la solución de Grignard preparada en la fase A se añadieron 27,0 g. (0,11 mol) de 3-clorodibenzo-(a,d)(1,4)-ciclo-heptadien-5-ona disueltos en 45 ml. de tetrahidrofurano. El producto se aisló esencialmente como se describe en el ejemplo 1º, fase A. El producto fundió a 126,5-127°C, previa recristalización en alcohol de 95%.

Análisis:

Calculado para C₂₀H₂₄ClNO: C, 72,82; H, 7,33; N, 4,25.

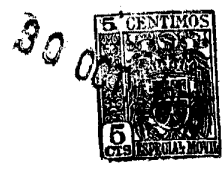
25

Hallado: C, 72,64; H, 7,55; N, 4,25.

Fase C. Preparación de 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-dibenzo-(a,d)(1,4)-cicloheptadieno.

30

El producto de la fase B (13,77 g., 0,0417 mol) se disolvió calentando en 65 ml. de ácido acético glacial; la solución se enfrió y se saturó con cloruro de hidrógeno seco. Se añadió anhídrido acético (12,8 g., 0,125 mol).



y la solución se calentó en baño de vapor durante treinta minutos. Seguidamente, la solución se enfrió, se diluyó con agua, se cubrió con 100 ml. de benceno, y se alcalinizó con hidróxido sódico. Se separó la capa benéfica, y la capa acuosa volvió a extractarse con dos porciones de 50 ml. de hexano. Después de lavar con agua, se evaporó el disolvente de las capas orgánicas reunidas en baño de vapor, a presión reducida. La base pesó 12,25 g.; se disolvió en 50 ml. de alcohol isopropílico, y la solución se trató con 4,5 ml. de otra de 9,56 n de cloruro de hidrógeno seco en alcohol absoluto. Esta solución se diluyó después hasta cristalización incipiente con éter absoluto, del que se requirieron 300 ml. El clorhidrato del producto, p.fus. 199-205°C, se obtuvo en cantidad de 12,54 g. (91,5%), y consistía en una mezcla de isómeros geométricos.

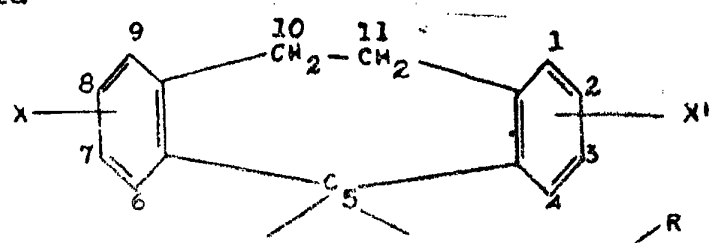
Análisis:

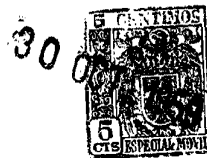
Calculado para $C_{20}H_{22}ClN.HCl$: C, 68,96; H, 6,65; N, 4,02.
 Hallado: C, 69.01; H, 6,84; N, 3,96.

N O T A

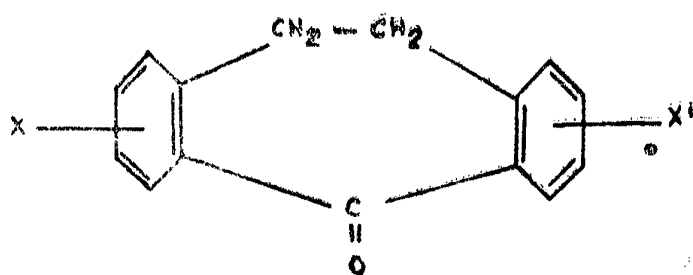
Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptadieno, especialmente de la estructura representada por la fórmula siguiente, designada como Fórmula 1 en las hojas de fórmulas anexas a esta memoria



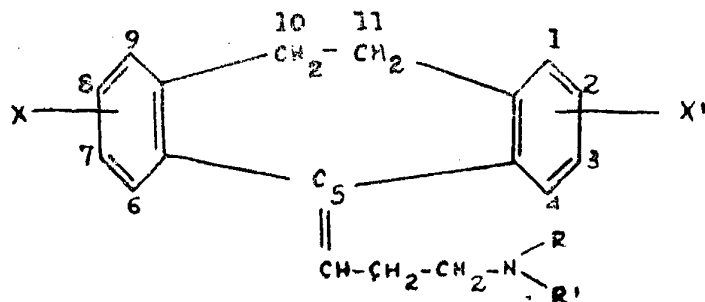


donde X y X' se eligen del grupo consistente en hidrógeno, cloro bromo y flúor, y $-N\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ es un grupo amino terciario; cuyo procedimiento comprende la combinación de un reactivo de Grignard de fórmula $Mg-Y-CH_2-CH_2-CH_2$
 5 $N\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$, donde Y se elige del grupo que componen yodo, bromo y cloro, con un compuesto de fórmula siguiente designada como Fórmula 6



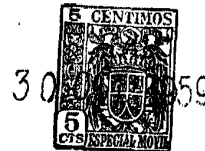
10 donde los radicales X, X', R y R' son los antes definidos.

2) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptadieno, especialmente de la estructura representada por la fórmula siguiente, designada como Fórmula 2,



15 donde X y X' se eligen del grupo que forman hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y $-N\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ es un grupo amino terciario; el cual comprende deshidratar un compuesto de la estructura representada por la Fórmula 1, de la reivindicación 1.

20 3) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptadieno, especialmente de la es-



estructura representada por la Fórmula 2, de la reivin-
dicación 2, donde X y X' se eligen del grupo formado
por hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y $-N\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ es un gru-
po amino terciario; el cual comprende combinar un reac-
5 tivo de Grignard de fórmula $Mg-Y-CH_2-CH_2-CH_2-N\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ donde
Y se elige del grupo integrado por yodo, bromo y cloro,
con un compuesto de la estructura representada por la
Fórmula 6, de la reivindicación 1, donde los radicales
X, X', R y R' son como antes se ha definido, y deshidra-
10 tar el producto resultante.

4) Procedimiento para la obtención de deri-
vados de dibenzocicloheptadieno.

Este memoria consta de diez páginas escritas
por una sola cara.

BARCELONA, 30 OCT. 1959

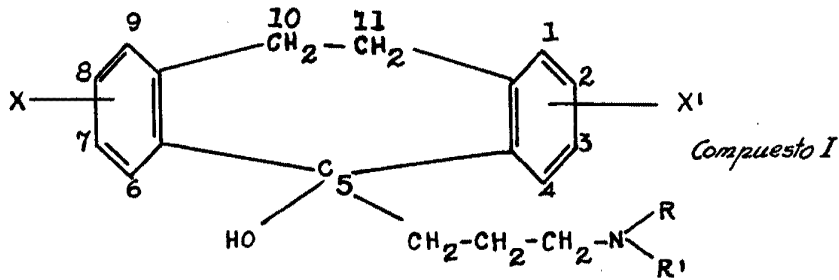
P. A.
JOSÉ M. ROJAS

30 OCT

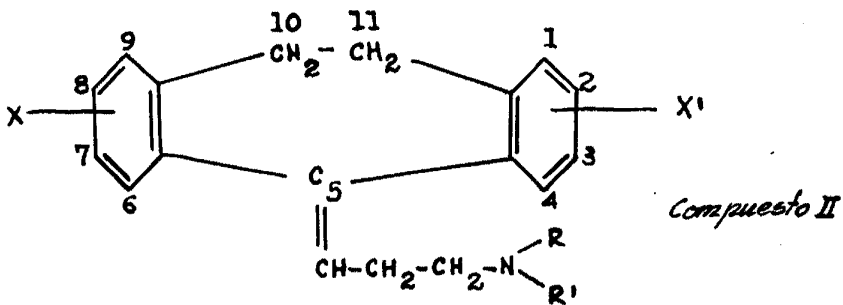


6667

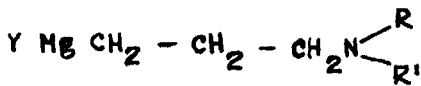
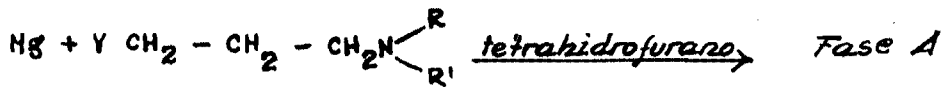
FORMULA 1



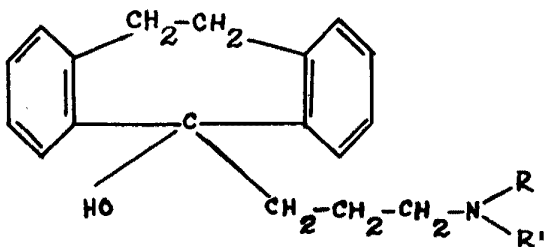
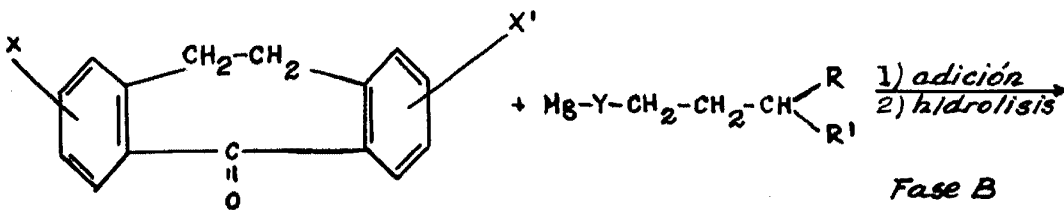
FORMULA 2



FORMULA 3



FORMULA 4

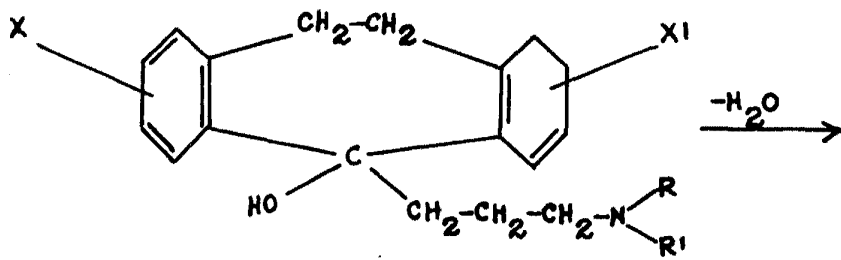


P.A.
 JOSÉ M. BOLIVAR
 P.P.

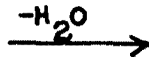


6661

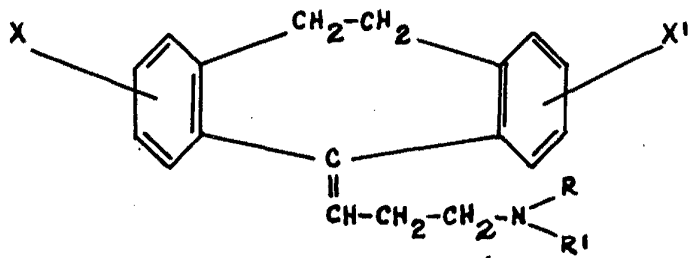
FORMULA 5



Compuesto I

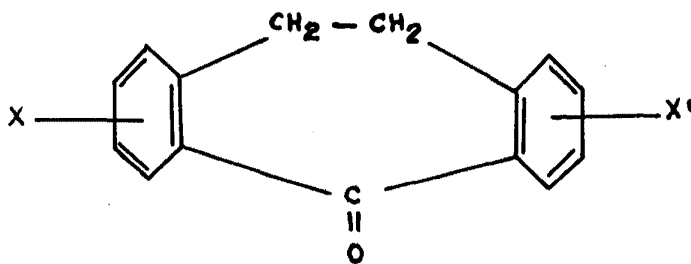


Fase C



Compuesto II

FORMULA 6



P.A.
JOSE M. ...
...