



259514

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA ISOMERIZACION DE COMPUESTOS TRI-
CICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &
CIE SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos procedimientos
químicos y especialmente a nuevos procedimientos para
isomerizar ciertos compuestos químicos geométricamente
asimétricos; dichos compuestos se someten a isomerización
ya sea en forma estereoisomérica simple o en forma de mez-
clas estereoisoméricas que contienen un exceso de uno de
los estereoisómeros.

Más particularmente, el invento se refiere a un
procedimiento para isomerizar compuestos tricíclicos que
comprende el tratar un isómero o una mezcla de isómeros

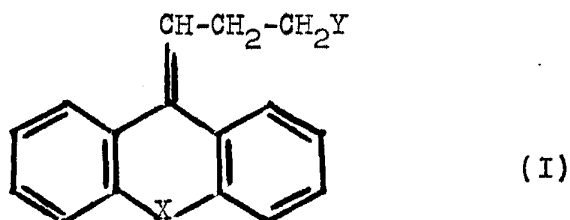
5.

10.



259514

correspondientes, que contienen uno de los isómeros en exceso sobre el otro, de un compuesto de la fórmula general



en la cual X representa oxígeno o azufre e Y representa un grupo amino terciario,

5. compuesto que está substituído asimétricamente por tener por lo menos un substituyente nuclear aromático escogido en el grupo constituído por alquilo, trifluorometilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alquiltio, aralquiltio, ariltio, halógeno, acilo, amino, hidroxilo y carbonilo, con un reactivo ácido y, si se desea, el convertir la sal obtenida en la base libre.
- 10.

El grupo amino terciario representado en la fórmula anterior I por el símbolo Y incluye, por ejemplo, radicales dialquilamino y radicales heterocíclicos amino terciarios, tales como 1-piperídilo, 4-morfolilo, 1-piperácilo y 4-hidroxietyl-1-piperácilo. De los radicales dialquilamino se prefieren el di(alquilo inferior)amino y, especialmente, el dimetilamino.

15.

20. Los compuestos geoméricamente asimétricos a que se ha hecho referencia antes pueden existir en dos formas estéreas, formas que se obtienen en proporciones aproximadamente iguales en las síntesis conocidas. Dado que los dos isómeros no tienen con frecuencia la misma importancia respecto a su actividad biológica, es deseable

259514



- de ordinario la separación de los isómeros. La posibilidad de convertir el isómero menos activo, obtenido después del proceso de separación, en la forma biológicamente más deseable es, por consiguiente, un asunto de gran importancia técnica. Una ilustración de lo dicho la proporciona el caso
5. del 2-cloro-9-(omega-dimetilamono-propiliden)-tioxanteno. En este caso, el isómero de mayor punto de fusión (punto de fusión de la base, 98-99°C; punto de fusión del clorhidrato, 225°C), isómero que aquí se designa como la
10. forma trans, es la forma de mayor interés biológico y puede emplearse como tranquilizador y como agente antiemético; mientras que el isómero de menor punto de fusión (cuyo clorhidrato funde a 209°C), isómero que aquí se designa como la forma cis, posee actividad biológica deseable
15. únicamente en grado moderado y además manifiesta efectos secundarios indeseables. Cuando se separa la forma trans, por ejemplo por cristalización fraccionada, los líquidos madre que quedan comprenden hasta el 80% del isómero cis.
20. Conforme al invento que aquí se presenta, la isomerización - y por tanto la conversión de la forma menos deseable biológicamente en la forma preferida biológicamente - puede efectuarse tratando un compuesto geométricamente asimétrico tal como el definido antes en relación con la fórmula I, que está presente exclusiva o
25. predominantemente en la forma cis (o, alternativamente, la trans), con reactivos ácidos.
30. El tratamiento ácido se efectúa ventajosamente por medio de ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o ácidos halogenhídricos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico; o bien con ácidos



250514

5. orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido ftálico o ácidos acéticos halogenados, tales como el ácido trifluoracético o el ácido tricloracético. También son útiles para el tratamiento ácido los llamados ácidos Lewis, especialmente los halogenuros de aluminio o zinc en presencia de disolventes orgánicos que contienen oxígeno, tales como los éteres o los alcoholes; y también las sales de reacción ácido y sustancias similares, tales como el bisulfato potásico y el ácido sulfámico.

10.

Aunque el invento no está limitado por ninguna teoría en cuanto a su mecanismo, resulta que el tratamiento ácido según este invento implica una reacción de equilibrio químico entre el compuesto de la fórmula I que se ha de isomerizar y los reactivos ácidos empleados para efectuar la isomerización. Por lo tanto, en principio la isomerización puede efectuarse a cualquier concentración de ácido que se desee.

15.

Sin embargo, para efectuar la isomerización de manera ventajosa, se ha comprobado que es deseable proceder según una de las modalidades de realización que se describen a continuación.

20.

Según una modalidad de realización de los procedimientos de este invento, el compuesto que se ha de isomerizar se trata con ácidos minerales acuosos o alcohólicos o con ácidos orgánicos fuertes. Cuando se emplean ácidos minerales acuosos o alcohólicos es importante que la concentración sea inferior a 8 normal. Se emplea ventajosamente ácido sulfúrico acuoso, por ejemplo ácido sulfúrico 5 n.

25.

La concentración de ácido puede, sin embargo, ser mucho menor

30.



259514

- si se desea. Así, por ejemplo, incluso el tratamiento con ácido clorhídrico 0,5 n causa isomerización a temperatura de ebullición. Cuando se efectúa la isomerización en medio alcohólico, se prefieren alcoholes inferiores, por ejemplo
5. metanol, etanol, n-propanol o isopropanol. El empleo de halogenhidratos alcohólicos, por ejemplo cloruro de hidrógeno etanólico, se prefiere especialmente en este caso. Es apropiado efectuar la isomerización a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta el punto de ebullición de
 10. la mezcla. Cuando la isomerización se efectúa a temperatura ambiente, está indicado dejar reposar la mezcla reaccional durante varias horas. Cuando la isomerización se efectúa a temperaturas elevadas, el proceso se completa naturalmente en un tiempo más breve. Así, la reordenación
 15. puede completarse en 60 a 90 minutos aproximadamente cuando se trabaja al punto de ebullición de la mezcla reaccional. Se obtienen condiciones semejantes cuando se efectúa la isomerización en presencia de ácidos orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico anhidro.
 20. Aún volviendo a insistir en que el invento no está limitado por ninguna explicación teórica del mismo, puede suponerse que en el curso de la reacción isomerizante se forma primeramente, al agregar una cantidad equimolar de ácido, la sal de adición de ácido de la base geométricamente asimétrica, sal que se isomeriza en presencia
 25. de exceso de ácido. Tal exceso no necesita ser grande; sin embargo, si solo existe una proporción equimolar de ácido, no se observa isomerización apreciable. La isomerización de la sal de adición de ácido con exceso de ácido puede,
 30. no obstante, efectuarse sometiendo dicha sal a fusión y



259514

manteniendo a temperatura un poco por encima del punto de fusión de la sal de adición de ácido. Para procesos de fusión de este carácter, se prefiere emplear el oxalato como sal específica de adición de ácido, y de preferencia se agrega a la fusión exceso de ácido oxálico.

5.

Los procesos de isomerización efectuados conforme a la modalidad de realización que acaba de describirse dan por resultado un producto que comprende proporciones aproximadamente iguales de los dos estereoisómeros, en forma de sales de adición de ácido. Si se desea, pueden liberarse las correspondientes bases libres, por ejemplo mediante

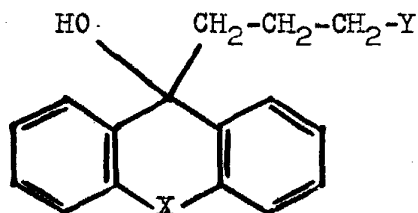
10.

tratamiento con álcalis acuosos tales como solución de hidróxido sódico diluída o amoníaco, y uno de los isómeros puede separarse de la mezcla, por ejemplo mediante cristalización fraccionada; el isómero restante puede someterse luego a isomerización repetida, efectuándose así la conversión prácticamente completa en el producto deseado.

15.

Los xantenos y tioxantenos geoméricamente asimétricos, conforme a lo definido antes en relación con la fórmula I, se preparan convencionalmente deshidratando los correspondientes compuestos 9-hidroxi de la fórmula

20.



(II)

en la cual los símbolos X e Y tienen los mismos significados, respectivamente, que se han definido antes al tratar de la fórmula I, y que están ulteriormente substituídos en un núcleo aromático,

25.



259514

según se ha dicho antes al tratar de la fórmula I, por tratamiento con halogenuros de hidrógeno alcohólicos. El producto del proceso de deshidratación es una mezcla que comprende proporciones aproximadamente iguales de los dos estereoisómeros.

5.

Se ha descubierto también ahora que esta deshidratación puede efectuarse asimismo calentando un compuesto 9-hidroxi, como el referido antes al tratar de la fórmula II, en ácido sulfúrico acuoso, por ejemplo en ácido sulfúrico 5 n; o bien fundiendo un oxalato de dicho compuesto

10.

9-hidroxi. Dado que las condiciones para la deshidratación son las mismas que para la isomerización, es así posible combinar las etapas de a) isomerización de una mezcla isomérica enriquecida en uno de los isómeros, y b) deshidratación del compuesto 9-hidroxi correspondiente. Esta

15.

posibilidad es de considerable importancia para la fabricación industrial de los xantenos y tioxantenos antes mencionados; pues la combinación de las dos etapas de isomerización y deshidratación, en la cual el material de partida

20.

es una mezcla de a) un líquido madre obtenido separando uno de los isómeros en la mayor extensión posible, y b) una cantidad adicional del compuesto 9-hidroxi correspondiente, proporciona un proceso continuo para componer el isómero deseado. Esta modalidad de los procedimientos del

25.

invento puede efectuarse, por ejemplo, sometiendo una mezcla de proporciones aproximadamente iguales de a) una mezcla isomérica, enriquecida en uno de los estereoisómeros, y b) un compuesto 9-hidroxi, a tratamiento ácido y aislando

30.

luego uno de los isómeros, por ejemplo por cristalización fraccionada; si se desea, después de alcalinizar la

255514



- mezcla reaccional, por ejemplo mediante hidróxido sódico acuoso o amoníaco. El líquido madre, que se enriquece así en el otro isómero, puede agregarse luego una cantidad del compuesto 9-hidroxi correspondiente que sea equivalente al isómero que se ha separado; y la mezcla resultante puede someterse después a tratamiento ácido renovado y aislamiento del isómero deseado. En el caso en que se emplee ácido oxálico como reactivo ácido, una ventaja adicional del procedimiento consiste en el hecho de que los oxalatos están caracterizados por su facilidad de cristalización y por su pureza: una circunstancia que proporciona purificación continua de los líquidos madre. Esto es importante por el hecho de que la separación de los isómeros puede efectuarse mucho más fácilmente cuando se emplea como material de partida para el ciclo siguiente de proceso una mezcla base cis/trans de gran pureza, resultante de la etapa de liberar las bases.
- 5.
- 10.
- 15.

- Según otra modalidad de realización, en tratamiento ácido se lleva a cabo ventajosamente por medio de ácidos minerales anhidros, tales como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, o por medio de ácidos minerales acuosos o alcohólicos concentrados, tales como el bromuro de hidrógeno y el cloruro de hidrógeno. Se da preferencia al ácido sulfúrico. La concentración de los ácidos acuosos y alcohólicos empleados en esta modalidad de realización se caracteriza por un límite más bajo. Aunque la isomerización puede efectuarse incluso con una normalidad de 8, se prefiere, no obstante, no operar a normalidad inferior a 9. El tratamiento ácido, que se lleva a cabo de la mejor manera a temperatura ambiente, da por resultado en este
- 20.
- 25.
- 30.



257514

- caso un producto intermedio de adición de ácido, cuya solución es muy coloreada, de ordinario de un color rojo de sangre. Esta solución coloreada puede someterse a ulterior proceso inmediato. Así, por hidrólisis ácida del producto coloreado de adición de ácido se obtiene una mezcla cis/trans,
5. que comprende proporciones aproximadamente iguales de los dos estereoisómeros. La hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando la solución coloreada, fuertemente ácida, después de agregarle una pequeña cantidad de agua;
10. se produce entonces decoloración de la solución y, alcalinizando la solución decolorada, se obtiene una mezcla isomérica de bases cis/trans. Esta puede separarse en las dos formas estereoisoméricas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.
15. Sin embargo, si el producto intermedio de adición de ácido se trata vertiendo lentamente su solución altamente coloreada en una gran cantidad de agua, mientras se enfría y se agita vigorosamente y mientras se mantienen condiciones de neutralidad en cuanto es posible, de preferencia por el
20. uso de tampones tales como el acetato sódico o álcalis como la solución diluída de hidróxido sódico o solución diluída de sosa o bases piridínicas, se forma por hidratación el correspondiente compuesto 9-hidroxi tal como se ha definido al tratar de la fórmula II, compuesto hidroxil que puede
25. luego deshidratarse según procedimientos conocidos. Por ejemplo, pueden emplearse para la deshidratación ácidos minerales diluídos. No obstante, pueden emplearse también otros reactivos, por ejemplo yodo en benceno, bisulfato potásico, cloruro de zinc y similares.
30. No es necesario aislar el compuesto 9-hidroxi



259514

5. antes de la etapa de deshidratación. Sin embargo, tal aislamiento de la mezcla de reacción es de ordinario deseable porque proporciona la posibilidad de eliminar impurezas, por recristalización del compuesto hidroxilado en acetato de etilo, éter de petróleo o metanol. Las impurezas no básicas pueden eliminarse, antes de la deshidratación, extrayendo la solución obtenida en la etapa de hidratación con un disolvente, por ejemplo éter.

10. Después de deshidratar el compuesto 9-hidroxi se obtiene un producto que comprende proporciones aproximadamente iguales de los dos estereoisómeros. Una vez separado de la mezcla uno de los isómeros, el isómero restante puede someterse de nuevo a tratamiento ácido, hidratación y deshidratación, efectuándose así la conversión prácticamente completa a la forma estérea deseada.

15. Este invento se elucida ulteriormente en los ejemplos que siguen, los cuales son ilustrativos pero no implican limitación del invento. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.

20. EJEMPLO 1.

Se tratan al reflujo durante 3 horas, con 200 cc de ácido clorhídrico 0,5n, 5 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propilideno)-tioxanteno (cuyo clorhidrato funde a 209°). Luego se alcaliniza la mezcla reaccional a fenolftaleína por adición de solución de hidróxido sódico. El aceite que se separa es recogido en éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se expulsa el disolvente. Se obtienen así 5 g de una mezcla de partes iguales de los isómeros cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propilideno)-tioxan-

25.

30.

25514



teno en forma de aceite incoloro. Para aislar los isómeros trans, fácilmente cristalizables, se diluye la mezcla con 20 cc de éter de petróleo (gama de ebullición, 80-100°) y se deja cristalizar poniéndola en el refrigerador durante 3 días. El precipitado cristalino crudo se recrystaliza en 3 a 4 cc de metanol, con lo que se obtienen 1,4 g de trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno de punto de fusión 98°.

5.

EJEMPLO 2.

10.

10 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno se disuelven en 200 cc de ácido sulfúrico 6n y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución incolora se alcaliniza a fenolftaleina con hidróxido sódico, con lo que se separa una mezcla

15.

isomérica de partes iguales de los isómeros cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. El aislamiento del isómero trans puede efectuarse conforme a las indicaciones del ejemplo 1.

EJEMPLO 3.

20.

5 g de una mezcla isomérica de las formas cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno, con un contenido de 75% de isómero cis, y 5 g de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioxanten-9-ol se tratan al reflujo con 200 cc de ácido sulfúrico 5n

25.

durante 1 hora. Se enfría la solución de ácido sulfúrico y se alcaliniza a fenolftaleina por adición de amoníaco.

Elaborando la mezcla conforme a las indicaciones del ejemplo 1, se obtienen 2,2 g de trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno, de punto de fusión 98-99°. El líquido madre, enriquecido en isómero cis, puede someterse a

30.

259514



nueva isomerización por tratamiento con ácido.

EJEMPLO 4.

5. Se tratan al reflujo durante 60 minutos en una mezcla compuesta de 20 cc de etanol y 4 cc de cloruro de hidrógeno etanólico al 36%, 2 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. Se vierte luego la mezcla en 200 cc de agua y se alcaliniza a fenolftaleina con amoníaco, con lo cual se separan 2 g de una mezcla isomérica cis/trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno que tiene un contenido de 1 g de isómero trans. El aislamiento del trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno puede llevarse a cabo conforme a las indicaciones del ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

15. Se trata al reflujo durante 90 minutos, con 20 cc de ácido fórmico, 1 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. Luego se separa por destilación el ácido fórmico en el punto en que el residuo se vuelve siruposo. Seguidamente se recoge el residuo en 30 cc de agua y se alcaliniza a fenolftaleina agregando solución 3n de hidróxido sódico. Para aislar el isómero trans, se elabora la mezcla reaccional conforme a las indicaciones del ejemplo 1, con lo que se obtienen 0,25 g de trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno de punto de fusión 98-99°.

EJEMPLO 6.

30. Se funde 1 g de clorhidrato de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno de 209° de punto de fusión. Se recoge en agua la fusión y se la alcaliniza a fenolftaleina con amoníaco. Se separa una mezcla en partes



259514

iguales de los isómeros cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tiooxanteno. El aislamiento del trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tiooxanteno puede efectuarse conforme a las indicaciones del ejemplo 1.

5. EJEMPLO 7.

- 315 g de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tiooxanteno, de un contenido de 79% del isómero cis, y 252 g de ácido oxálico se calientan a 110° en un baño de aceite mientras se agita, y se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se evácu el recipiente de reacción durante 5 minutos empleando una bomba de agua y a la fusión flúida, todavía caliente, se agregan 600 cc de acetona mientras se agita. La fusión viscosa se disuelve en la acetona y simultáneamente cristaliza del producto de reacción el oxalato. Se agita la mezcla durante un período adicional de 30 minutos, mientras se enfría con agua helada, y luego se filtra la lechada cristalina y se la lava con 300 cc de acetona. La mezcla de oxalato obtenida se suspende en 3 litros de agua, se cubre con una capa de benceno y se alcaliniza débilmente a fenolftaleína por adición de amoníaco concentrado mientras se agita. Se separa luego la capa bencénica, se lava con 500 cc de agua y se evapora a 50° bajo vacío de bomba de agua, Se disuelve el residuo en 490 cc de éter isopropílico y se agita la solución durante 2 horas a 0°. El precipitado cristalino es separado por filtración y lavado con 245 cc de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. Después de recristalizar en 280 cc de éter isopropílico y secar a 50° bajo vacío de bomba de agua, se obtienen 90 g de trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tiooxanteno de punto de
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



259514

fusión 98-99°. De los filtrados combinados se expulsa el disolvente y se vuelve a tratar el residuo con ácido oxálico en la forma ya descrita.

EJEMPLO 8.

5. 165 g de una mezcla de los isómeros cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno con un contenido de 79% del isómero cis (que es el licor madre que queda después de la separación de isómeros),
10. 158,4 g de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioxanten-9-ol y 252 g de ácido oxálico se calientan a 110° en un baño de aceite, mientras se agita, y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se evácu el recipiente de la reacción durante 5 minutos
15. empleando vacío de bomba de agua y se agregan 600 cc de acetona a la fusión flúida todavía caliente, mientras se agita. Esta fusión viscosa se disuelve en la acetona y al mismo tiempo cristaliza del producto de la reacción el oxalato. Se agita la mezcla durante un período adicional
20. de 30 minutos, mientras se enfría con hielo, se filtra la lechada cristalina y se lava con 300 cc de acetona. Se suspende el material sólido en 3 litros de agua, se cubre con una capa de 1 litro de benceno y se alcaliniza débilmente a fenolftaleina por adición de amoníaco concentrado mientras se agita. Se separa la capa bencénica, se lava con
25. 500 cc de agua y se evapora a 50° bajo vacío de bomba de agua. Se disuelve el residuo en 520 cc de éter isopropílico, se agita la solución durante 2 horas a 0° y se separa por filtración el precipitado cristalino, que se lava con
30. 260 cc de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. Después de recrystalizar en 300 cc de éter isopropílico y

259514



5. secar a 50° bajo vacío de bomba de agua, se obtienen 96,3 g de trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno de 98-99° de punto de fusión. A los 165,7 g del líquido madre que se obtienen simultáneamente, enriquecidos por el isómero cis, puede agregarse otra vez la misma cantidad del compuesto 9-hidroxi correspondiente y la mezcla puede someterse de nuevo al proceso combinado de isomerización y deshidratación que se ha descrito antes. Los líquidos madre de oxalato obtenidos dan, después de ulterior purificación a través del oxalato (liberación de la base y formación repetida de oxalato), una mezcla cis/trans (1:1) del producto final, del cual puede obtenerse pura la base trans por cristalización fraccionada.

E J E M P L O 9.

15. Se disuelven en una mezcla de 20 cc de agua y 20 cc de ácido sulfúrico (d=1,84) 10 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. La solución de color rojo sangre se diluye con 250 cc de agua y se calienta durante 10 minutos al reflujo, con lo cual desaparece el color rojo. Después se enfría la solución y se la alcaliniza con amoníaco concentrado; el aceite que se separa es recogido en éter. Se lava con agua la solución etérea hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El residuo, 10 g, es una mezcla de los isómeros cis y trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno con un contenido de 50% de isómero trans. La forma trans, fácilmente cristalizabile, puede aislarse procediendo de la manera indicada en el Ejemplo 1.

20. En lugar de emplear material de partida que consista exclusivamente en isómero cis, puede someterse
- 25.
- 30.



25 35 14

también a la secuencia de reacciones descrita en este ejemplo una mezcla isomérica que comprenda los isómeros cis y trans.

E J E M P L O 10.

5. Se disuelven en 60 cc de ácido bromhídrico acuoso que contiene 63% en peso de HBr 10g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. La solución de color rojo sangre se vierte en 500 cc de agua mientras se agita bien y se agrega solución acuosa de hidróxido sódico a un
10. punto final de fenolftaleína. El precipitado resultante se recoge en éter y la solución etérea se lava con agua hasta neutralidad. Después de secar la solución sobre sulfato sódico y separar por destilación el disolvente, se obtiene D,L-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioxanten-9-ol
15. en rendimiento cuantitativo, como cristales incoloros que tienen un punto de fusión de 153°.

20. Para deshidratar el compuesto últimamente mencionado, se calientan 10 g de él al reflujo con 80 cc de ácido sulfúrico 3n. Aparece primeramente una coloración roja, pero esta desaparece al calentar. La reacción se completa en 10 minutos. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se alcaliniza a fenolftaleína con amoníaco concentrado. El aceite que se separa es recogido en éter, se lava con agua la solución éterea hasta neutralidad, se seca
25. sobre sulfato sódico y se expulsa el disolvente. Se obtienen de 9,1 a 9,3 g de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno en forma de aceite incoloro. El aceite consta de partes aproximadamente iguales de los dos estereoisómeros, cis y trans. La forma trans, fácilmente cristalizabile y de
30. punto de fusión 98°, puede separarse por cristalización



250514

fraccionada, con mayor ventaja empleando un disolvente, por ejemplo éter de petróleo de alto punto de ebullición en cantidad equivalente a cuatro veces el peso del material que ha de fraccionarse.

5. E J E M P L O 11.

- Se disuelve en 5 cc de éter de petróleo de alto punto de ebullición 1 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno. A esta solución se agregan 4 cc de ácido sulfúrico concentrado ($d=1,84$) mientras se agita, con lo cual la fase de ácido sulfúrico adquiere color rojo sangre. Se separa del éter de petróleo la fase de ácido sulfúrico y se gotea en 80 cc de agua mientras se agita bien. La solución acuosa incolora que resulta se alcaliniza a fenolftaleina por adición de amoníaco concentrado. El precipitado resultante de D,L-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioxanten-9-ol se elabora conforme a las indicaciones del ejemplo 10, para obtener trans-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno.

E J E M P L O 12.

- 6 g de una mezcla isomérica cis/trans de los clorhidratos de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno, con un contenido de un 25% de isómero trans, se disuelven a 20° , con refrigeración, en una mezcla de 10 cc de agua y 20 cc de ácido sulfúrico ($d=1,84$). La solución roja se instila luego en 500 cc de agua helada mientras se agita, y la solución resultante se alcaliniza a fenolftaleina con amoníaco. El precipitado que se separa es recogido en éter, se lava el extracto etéreo hasta eximirlo de álcali, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se obtienen 6,5 g de D,L-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-



259514

tioxanten-9-ol de punto de fusión 153° . La conversión de este compuesto a 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno se efectúa conforme a las indicaciones del ejemplo 10.

5. EJEMPLO 13.

Se disuelve en 20 cc de solución acuosa al 36,5% de ácido clorhídrico 1 g de cis-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno y la solución, de color rojo, se vierte en 500 cc de agua helada mientras se agita bien.

10. Procediendo de la manera descrita en el ejemplo 10, se obtiene D,L-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioxanten-9-ol de punto de fusión 153° , el cual se deshidrata conforme a las indicaciones del ejemplo 10.

EJEMPLO 14.

15. 50 g de una mezcla isomérica cis/trans de 2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno (que tiene un contenido de un 20% de isómero trans) se introduce, mientras se agita, en una mezcla enfriada de 100 g de hielo y 184 g de ácido sulfúrico ($d=1,84$). La solución resultante, de color rojo sangre, se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en chorro delgado en 2 litros de agua helada mientras se agita continuamente. Resulta una solución incolora. (En algunos casos, cuando se trabaja con mezclas isoméricas de color amarillo opalescente procedentes de licores madres, es ventajoso en este punto extraer la solución acuosa con 25. 0,5 litros de éter; de esta manera pueden extraerse de la solución de ácido sulfúrico impurezas que comprenden sustancias no básicas). La solución de ácido sulfúrico se alcaliniza luego exactamente a fenolftaleína por adición de amoníaco 30. concentrado o solución acuosa al 30% de hidróxido sódico,



259514

5. mientras se agita y se enfría. Se separa un precipitado cristalino casi incoloro y, después de dejar reposar, este precipitado se vuelve groseramente cristalino. Después de extraer con éter el precipitado, lavar el extracto con agua, secar y evaporar el disolvente, se obtienen 54 g de D,L-2-cloro-9-(omega-dimetilamino-propil)-tioaxanten-9-ol bruto, de punto de fusión 148-149°. El material bruto puede recristalizarse en acetato de etilo, con lo que se eleva a 153-154° el punto de fusión . La deshidratación puede llevarse a cabo de manera análoga a como se describe en el ejemplo 10.
- 10.

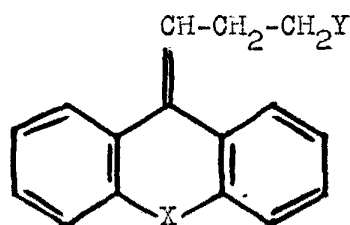
15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo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



NOTA

Descrito el objeto de la invención se declaren nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 75 091 del 30 de junio de 1959, 75 580 del 10 de julio de 1959 y 79 730 del 22 de octubre de 1959, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la isomerización de compuestos tricíclicos, el cual comprende el tratar un isómero, o una mezcla de isómeros correspondientes que contengan uno de los isómeros en exceso sobre el otro, de un compuesto de la fórmula general



en la cual X representa oxígeno o azufre e Y representa un grupo amino terciario, compuesto que está substituído asimétricamente por tener por lo menos un substituyente nuclear aromático escogido en el grupo compuesto por alquilo, trifluorometilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alquiltio, aralquiltio, ariltio, halógeno, acilo, amino, hidroxilo y carbonilo, con un reactivo ácido y, si se desea, el convertir en la base libre la sal obtenida.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación



ción 1, en el cual se emplea como material de partida 2-clo-ro-9-(omega-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno.

5. 3. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual el reactivo ácido es un ácido mineral.
10. 4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el reactivo ácido es un ácido mineral acuoso.
10. 5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual se emplea ácido sulfúrico acuoso.
15. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 4 y 5, el cual comprende el tratar una mezcla constituida por un compuesto substituído asimétricamente y su correspondiente compuesto 9-hidroxi con ácido sulfúrico acuoso.
15. 7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el reactivo ácido es un ácido mineral en presencia de un alcohol inferior.
20. 8. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual el reactivo ácido es un ácido orgánico fuerte.
20. 9. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende el fundir una sal de adición de ácido de un compuesto substituído asimétricamente.
25. 10. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 9, en el cual la sal de adición de ácido es un oxalato.
25. 11. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 9 y 10, el cual comprende el fundir el oxalato en presencia de exceso de ácido oxélico.
30. 12. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 9 a 11, el cual comprende el fundir una mezcla consti-



259514

tuída por un compuesto substituído asimétricamente y su correspondiente compuesto 9-hidroxi en presencia de exceso de ácido oxálico.

5. 13. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 9 a 12, el cual comprende el fundir una mezcla constituida por porciones aproximadamente iguales de a) una mezcla isomérica, enriquecido en uno de los estereoisómeros, y b) su correspondiente compuesto 9-hidroxi, en presencia de exceso de ácido oxálico, el aislar uno de los isómeros, si se desea después de alcalinización de la mezcla reaccional, el agregar al líquido madre, que está así enriquecido con el otro isómero, una cantidad de compuesto correspondiente 9-hidroxi que sea equivalente al isómero que se ha separado, y el someter la mezcla resultante a nuevo tratamiento ácido y aislamiento del isómero deseado.
10. 14. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el reactivo ácido es un ácido mineral concentrado y el producto intermedio de adición de que resulta se somete a hidrólisis ácida.
15. 15. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, el cual comprende el emplear como reactivo ácido un ácido mineral concentrado y el someter el producto intermedio de adición de ácido que resulta a hidratación en presencia de agua, mientras se mantienen condiciones de neutralidad y se deshidrata el compuesto 9-hidroxi correspondiente así formado.
20. 16. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 15, en el cual se purifica el compuesto 9-hidroxi antes de la reacción de deshidratación por medio de recristalización o extracción.
25. 30.

259514



17. Procedimiento para la isomerización de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona para Madrid, a 28 de Junio de 1960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

JAMES BERK...
P. R.

tr:sb

R:rm.