



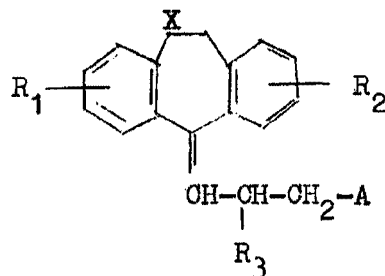
281347

281 347

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invencion a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na_
cionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PA-
RA LA FABRICACION DE DERIVADOS BASICOS DE
DIBENZO- $\overline{b}, \underline{e}$ -OXEPINA O DE DIBENZO- $\overline{b}, \underline{e}$ -
TIEPINA, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMO-
NICAS CUATERNARIAS".

~~*****~~

Los derivados básicos de dibenzo- $\overline{b}, \underline{e}$ -oxepina o
de dibenzo- $\overline{b}, \underline{e}$ -tiepina de la fórmula general I





en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre, R_1 y R_2 significan hidrógeno, halógeno, restos de trifluormetil, de alquilo, de alcoxi, de alquilmercapto o de acil, R_3 hidrógeno o un resto alquilo inferior y A un grupo básico, no han sido todavía descritos hasta ahora en la bibliografía .

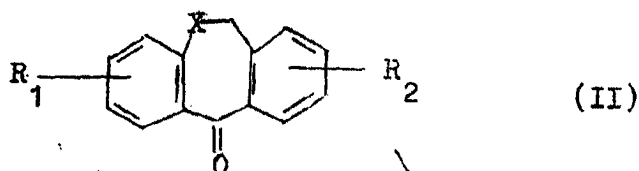
Se descubrió que estas combinaciones pueden fabricarse de modo sencillo y con muy buenos rendimientos haciendo reaccionar dibenzo- $\Delta_{b,e}$ -oxepin-ll-onas o bien dibenzo- $\Delta_{b,e}$ -tiepin-ll-onas de la fórmula II con compuestos Grignard de la fórmula Hal-Mg- $CH_2-CH(R_3)-CH_2-A$ y desdoblado agua del producto de la reacción.

El tratamiento Grignard de las dibenzo- $\Delta_{b,e}$ -oxepin ó tiepin-ll-onas (II) se lleva a cabo de modo en sí ya conocido: con magnesio y un aminoalquilhalogenuro en un disolvente apropiado (de preferencia tetrahidrofurano), se prepara la correspondiente combinación Grignard, a 20-30° se agrega entonces a gotas una solución de las dibenzo- $\Delta_{b,e}$ -oxepin- ó tiepin-ll-onas y seguidamente se calienta durante 3 horas hasta 40-50°. Por descomposición del producto de la reacción con solución de cloruro amónico y por extracción con éter se obtienen, después del tratamiento acostumbrado, combinaciones de la fórmula III. Los carbinoles (III) se traspasan ahora como de costumbre, por ejemplo por tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico, a las dibenzo- $\Delta_{b,e}$ -alquiliden-oxepinas ó tiepinas (I).

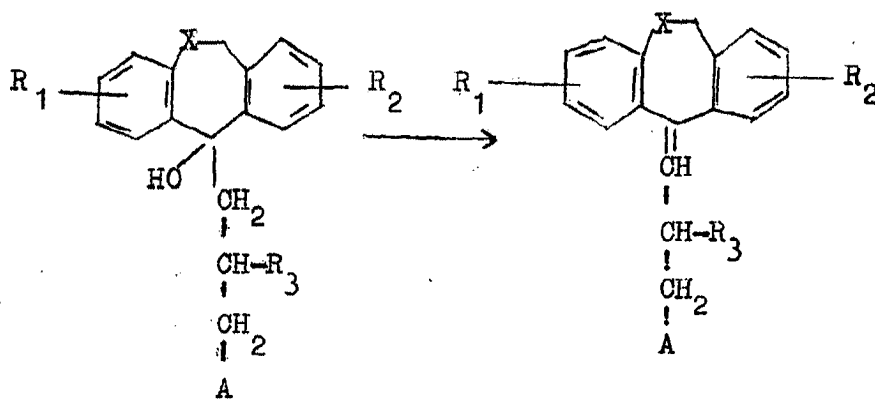
Pero para la fabricación de las nuevas combinaciones I no es forzosamente necesario el aislamiento de los productos intermedios III. El tratamiento Grignard y la disgregación de agua pueden hacerse más bien como "procedimiento en una marmita". Cuando se realiza la descomposición del aducto Grignard mediante ácido clorhídrico con ebullición subsiguiente, se obtienen enton



ces por vía directa las deseadas combinaciones de alquilideno I.



40



45

(III)

(I)

50

55

Como restos básicos A interesan principalmente amino grupos terciarios, por ejemplo grupos dialquilamino o restos heterocíclicos, tales como restos piperidino, pirrolidino, morfolino y piperacino, los cuales pueden eventualmente ser también sustituidos (por ejemplo los restos de N-alkil-piperacinas, N-Aril-piperacinas, N-Aralquil-piperacinas o N-oxialquil-piperacinas, los piperidones, los piperidoles, alcoxi-piperidinas, alquil-piperidinas o las piperidinas que en posición 2,6 llevan un puente Di- ó trimetileno, tales como N-nortropanos, N-Norgranatanos o N-nortropanonas, N-norgranatanonas ó N-nortropanoles, N-Norgranatanoles).



Los productos del procedimiento de la presente solicitud tienen interesantes propiedades farmacológicas y merced a sus efectos psicotrópicos (en particular efectos sedantes) han de tener aplicación a la farmacoterapia psiquiátrica.

E j e m p l o s

A) Prescripción general para la fabricación de las 11-hidroxi-11-(3'-aminopropil)-dibenzo- α , γ -oxepinas o tiepinas (III):

1,82 g (0,075 átomos-gramo) de virutas de magnesio en 10 ml de tetra-hidrofurano abs. y unos cuantos granitos de yodo se hacen reaccionar primero con 0,5 ml de yoduro metílico. Luego se va dejando gotear una solución de 0,075 moles de un aminoalquilhalo genuro en 10 ml de tetrahidrofurano de tal modo que el disolvente hierva débilmente y seguidamente se calienta hasta que todo el magnesio haya entrado en reacción, en caso dado agregando de nuevo aminoalquilhalogenuro (como un 10% en exceso). A 20-30° se añade a gotas una solución de 0,05 moles de una dibenzo- α , γ -oxepin- ó tiepin-11-ona (II) en 10 ml de tetrahidrofurano, y al contenido del matraz se le calienta durante 3 horas hasta 40-50° agitándolo al mismo tiempo. Una vez concluida la reacción se descompone con unos 30 ml de solución de cloruro amónico saturada aproximadamente a 15-20°, se agrega agua y éter y se separan las partes orgánicas. Después del secado de los extractos etéreos reunidos con sulfato sódico y de la separación del disolvente al vacío queda un resto, que después de frotar con ligroina o éter de ligroina suministra los carbinoles (III) en una forma pura suficiente para el tratamiento ulterior; en caso dado los carbinoles pueden ser disueltos y precipitados, por ejemplo a partir de isopropanol.

En la Tabla 1 figuran los carbinoles (III) obtenidos según este procedimiento:



T a b l a 1

	Carbinoles (III)	Rendimiento (% del teó- rico)	Punto de fusión (°C)
	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	86,5	118-119
90	11-hidroxi-11-(3'-piperidino-propil)- dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	56,5	140-143
	11-hidroxi-11- $\langle 3' \rangle$ -(N ¹ -metil-N-piperaci- nil)-propil $\langle b, e \rangle$ -dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	50,0	151-155
95	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- 2-metil-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	72,3	123-127
	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- 2-metoxi-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	73,5	107-111
	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- 2-cloro-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	82,7	140-144
100	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	86,3	130-132
	11-hidroxi-11-(3'-piperidino-propil)- dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	52,3	181-183
105	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- 2-metil-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	85,0	133-137
	11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino-propil)- 2-cloro-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	78,0	133-137
	11-hidroxi-11- $\langle 3' \rangle$ -(N-benzil-N-metil)- aminopropil $\langle b, e \rangle$ -dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	63,6	104-107
110	11-hidroxi-11- $\langle 3' \rangle$ -(N-bencil-N-metil)- aminopropil $\langle b, e \rangle$ -dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	60,2	108-109

B) Prescripción general para la fabricación de las 11-(3'-aminopropiliden)-
dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepinas ó tiepinas (I) a partir de los carbinoles (III):

115 1.) 0,02 moles de una 11-hidroxi-11-(3'-aminopropil)-dibenzo-
 $\langle b, e \rangle$ -oxepina o tiepina (III) se calientan a ebullición bajo refrigera-
ción de reflujo en 25 ml de ácido clorhídrico etanólico (aprox. 7-8 n)



durante 1 hora.

120 Despues de la evaporación de la cantidad principal de
etanol al vacío y de la adición de agua y éter, se separan las
partes acuoso-ácidas, se alcalinizan con lejía de sosa diluida y
se extraen con éter. Se separan del disolvente los extractos ete-
reos reunidos, lavados y secos y se destila al alto vacío el resi-
duo de la concentración por evaporación. Las bases (I) obtenidos
125 de esta manera se traspasan como de costumbre a sus sales cristali-
zables.

En la Tabla 2 se han recopilado las combinaciones de al-
quilideno I obtenidas según este procedimiento.

2.) Algunas veces pueden elaborarse las combinaciones de
130 aminopropilideno (I) según una variante simplificada de preparación:

6,26 g (0,02 moles) de 11-hidroxi-11-(3'-dimetilamino
propil)-dibenzo- \sphericalangle b,e \sphericalangle -tiepina se calientan a ebullición durante 1
hora en 25 ml de ácido clorhídrico etanólico. Se separa totalmente
el disolvente al vacío, se trata el residuo, primero, varias veces
135 con éter abs. y luego se le hace cristalizar con una mezcla de
éter-isopropanol. Rendimiento: 5,9 g de hidrocioruro de 11-(3'-dime-
tilamino-propiliden)-dibenzo- \sphericalangle b,e \sphericalangle -tiepina del punto de fusión
215-218°, es decir, 89,5% del teórico.

En forma análoga se obtiene el hidrocioruro de 11-(3'-
140 dimetilamino-propiliden)-dibenzo- \sphericalangle b,e \sphericalangle -oxepina con rendimiento del
91%, punto de fusión 184-186° (a partir de metiletilcetona).



T a b l a 2

Combinaciones de alquilideno (I)	Rendimien to (% del teórico)	Punto de ebullicion (mm/°C)	Salas P.fus.(°C)
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	73,0	0,03/154-157	Maleinato 161-164
11-(3'-piperidino-propiliden)-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	85,0	0,2 /190-195	Succinato 136-138
11- $\langle 3' \rangle$ -(N'-metil-N-piperacil)-propiliden- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	55,0	0,1 /200-205	Sal HCl ¹ /2H ₂ O 256-258 (descomposición)
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-metil-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	65,0	0,3 /164-167	Sal HCl 176-178
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-metoxi-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	68,0	0,3 /183-185	Sal HCl ¹ /4H ₂ O 183-185
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-cloro-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	79,7	0,3 /176-181	Sal HCl 216-218
11-(3'-piperidino-propiliden)-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	71,7	0,1 /196-198	Sal HCl ¹ /2H ₂ O 250-251
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-metil-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	82,2	0,15/176-180	Sal HCl 206-208
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-cloro-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	73,7	0,1 /178-185	Sal HCl ¹ /4H ₂ O 234-236
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	92,0	0,05/171-172	Sal HCl 216-218
11- $\langle 3' \rangle$ -(N-bencil-N-metil)-aminopropiliden- $\langle b, e \rangle$ -oxepina	92,6	0,1 /220-230	-
11- $\langle 3' \rangle$ -(N-bencil-N-metil)-aminopropiliden- $\langle b, e \rangle$ -tiepina	87,6	0,15/210-225	-

C) Prescripción general para la fabricación de 11-(3'aminopropiliden)-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepinas o tiepinas según el "procedimiento de una marmita"

Se hace reaccionar primero - como se describe al principio - 1,82 g de magnesio, 0,075 moles de aminoalquilhalogenuro, 0,05 moles de dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepin- o tiepin-11-ona (II) en un total de 30 ml de tetrahidrofurano



se agregan 40-50 ml de ácido clorhídrico diluido y se calienta a ebullición durante 2 horas el contenido del matraz agitandolo al mismo tiempo. Después de la adición de éter y agua se separan las partes acuoso-ácidas, se alcalinizan con amoniaco y las partes básicas que se separan se recogen en éter. Se separan del disolvente los extractos etéreos reunidos, lavados y secos y se destila al alto vacío el residuo de la concentración por evaporación después de lo cual, si se desea, se traspasan como de costumbre las bases de propiliden (I) obtenidas de esta manera a sus sales cristalizantes.

En la Tabla 3 siguiente figuran las combinaciones de alquilideno (I) obtenidas según este procedimiento.

T a b l a 3

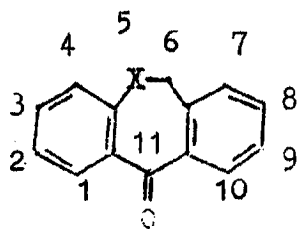
Combinaciones de alquilideno (I)	Rendimiento (% del teórico.)	Punto de ebullición (mm/°C)	Sales Punto fusión (°C)
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-dibenzo- α , β , γ -oxepina	86,8	0,08/164-170	Maleinato 161-164
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-dibenzo- α , β , γ -tiepina	87	0,15/190-192	Sal HCl 216-218
11-(3'-dimetilamino-propiliden)-2-cloro-dibenzo- α , β , γ -tiepina	70	0,1 /178-185	Sal HCl $\frac{1}{4}H_2O$ 234-236
11- α -(N'-metil-N-piperacilil)-propiliden- α , β , γ -tiepina	38,5	0,07/210-215	Sal HCl 255-257

Fabricación de los productos de partida

Se trata aquí de la fabricación de un nuevo sistema cíclico de la fórmula general



205



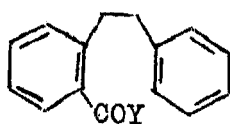
(I)

en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre.

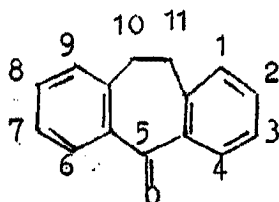
En la bibliografía se ha descrito hasta ahora unicamente la 10,11-dihidro-dibenzo [a,d]-ciclohepten-5-ona de la fórmula III (en la que, por lo tanto, la X de la fórmula I anterior = CH₂).

210 Este compuesto puede ser obtenido por condensación de ácido dibencil-o-carboxílico con ácido polifosfórico (Protiva et al., Coll. Czech.chem. Comm. 24, 3955/1959, o bien, Campbell et al. Helv. 36 1489/1953) o a partir de cloruro de ácido dibencil-o-carboxílico con cloruro de aluminio en sulfuro de carbono (Treibs. et al. Ber. 83, 367 /1950, Ber. 84, 671 / 1951, Cope et al., Am.Soc. 73, 1673 / 1951, Bergmann et al., Bull. 1951, 684).

215

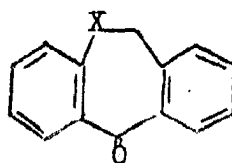
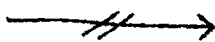
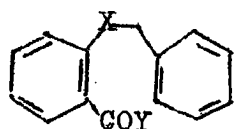


Y = OH, Cl



(III)

220 Si se intenta ahora preparar las combinaciones de la fórmula I, o sea la dibenzo [b,e]-oxepin- ó tiepin-11-ona, de forma análoga por condensación de ácido bencilsalicílico o benciltiosalicílico, o sus halogenuros de ácido, entonces o bien no se consigue ninguna reacción, o bien se forman productos de descomposición.



(I)

225

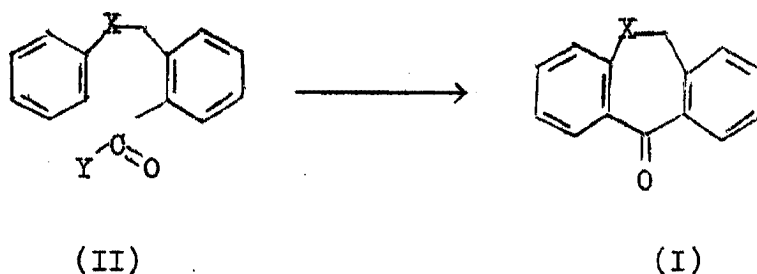
X = O, S

Y = OH, Hal



Se descubrió al fin que sorprendentemente es factible obtener estas combinaciones de forma sencilla y con excelentes rendimientos si, en lugar del ácido bencilsalicílico o benciltiosalicílico o sus halogenuros de ácido, se hacen condensar las correspondientes combinaciones isómeras, o sea el ácido o-(fenoximetil)- o bien o-(fenilmercaptometil)-benzoico, o sus halogenuros de ácido.

230



X = O, S
Y = OH, Hal

235

Después del resultado negativo señalado más arriba en la condensación de los ácidos isómeros o halogenuros de ácido, fué totalmente inesperado el que fuese verdaderamente realizable el procedimiento sugerido por el invento.

240

La reacción de cierre de anillo de, combinaciones de la fórmula II (Y=OH) puede llevarse a cabo con diversos medios deshidratantes. Un proceso preferente es el desdoblamiento de agua mediante ésteres fosfóricos o ácido polifosfórico.

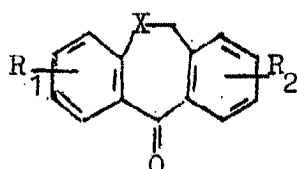
245

El desdoblamiento de hidrácidos halogenados a partir de combinaciones de la fórmula II (Y = Hal) puede realizarse con diferentes medios disociadores de los hidrácidos halogenados, por ejemplo cloruro de aluminio. Pero también puede hacerse con excelentes rendimientos mediante un sencillito calentamiento de los halogenuros



250 de ácido II con o sin disolvente. Por último la fabricación de halogenuros de ácido por halogenación de los correspondientes ácidos II se puede combinar con el desdoblamiento de hidrácidos halogenados, con lo que se llega a un ventajoso "procedimiento de una marmita".

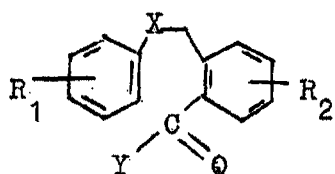
255 Se halló después que según este procedimiento se pueden fabricar también dibenzo-oxepinonas o dibenzo-tiepinonas sustituidas, de la fórmula general



(I)

260 en la que significan, X un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ halogenuro, restos de trifluormetil, de alquil, alcoxi, alquilmercapto o de acil, en donde uno de ambos sustituyentes R₁ y R₂ puede ser también hidrógeno.

265 El procedimiento está caracterizado porque se hacen condensar ácidos o-(fenoximetil)-benzoicos o bien ácidos o-(fenilmercaptometil)-benzoicos correspondientemente sustituidos, o sus halogenuros de la fórmula



(II)

en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado señalado más arriba e Y significa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.



Ejemplo para la fabricacion de los productos de partida

1. Dibenzo α, β -oxepin-11-ona

a) Deshidratación de ácido o-(fenoximetil)-benzoico

A 85 ml de etanol abs. se incorporan por porciones 129 g de anhídrido fosfórico removiendo al mismo tiempo, empezando a temperatura ambiente y, a continuación, con refrigeración simultánea, a unos 50-80°. Una vez terminada la adición se calienta el contenido del matraz durante 1 hora aproximadamente hasta 95 - 100°, hasta haberse disuelto todo el anhídrido fosfórico. A 90° se incorporan ahora, en dos porciones, 68,4 g de ácido o-(fenoximetil)-benzoico agitando al mismo tiempo. Después de agregar la primera mitad se calienta durante 15 minutos hasta 100° y, después de añadir el resto, 30 minutos hasta 100°. El producto de la reacción se vierte, todavía caliente, sobre hielo y se le extrae con éter. Las partes etéreas se lavan primero con solución diluida de bicarbonato sódico (al 2%), luego con lejía de sosa diluida (al 5%) y, por último, con agua hasta la reacción neutral. Después de secar con sulfato sódico se trata el extracto etéreo con carbón animal a temperatura ambiente, se le filtra y se evapora el disolvente. En la destilación al alto vacío, el residuo etéreo arroja 53,8 g de dibenzo- α, β -oxepin-11-ona del punto de ebullición_{0,2} 142-145°, es decir, 85,5% del teórico. El destilado solidifica en el recipiente y presenta un punto de fusión de 67-70°; por disolución y precipitación a partir de ligroina, el punto de fusión aumenta hasta 71-72°. Una nueva recristalización a partir de etanol no suministra ningún aumento del punto de fusión.



295 El ácido o-(fenoximetil)-benzoico necesario como mate-
rial de partida está descrito en la bibliografía (Solicitud alema-
na de patente H 15 701 IVb/12 o, o bien, Patente británica
773.594; F.G. Mann y H.C. Stewart, Soc. 1954, 2819; A. Oppé, Ber.
46, 1096/1913). Sin embargo, para la fabricación se elige conve-
nientemente un camino más sencillo y prácticamente más productivo:
300 367,5 g de w-brom-o-tolil-bromuro (preparado según
W.Davies y W.H. Perkin jr., J.chem. Soc. 121, 2203/1922) se disuel-
ven, con refrigeración simultánea, a 102 en 660 ml de etanol abs.
A temperaturas ambiente y agitando al mismo tiempo, se incorpora
305 a gotas una solución alcohólica de fenolato sódico (preparada
con 62 g de sodio, 1320 ml de alcohol y 250 g de fenol) y seguida-
mente, agitando al mismo tiempo, se calienta a ebullición el conte-
nido del matraz durante 2 horas. Después del enfriamiento se aspira
del precipitado, se evapora al vacío en el baño maría la mayor
310 parte del etanol y se deslie el residuo con agua y éter. Las par-
tes etéreas se lavan con lejía diluida y después, con agua a neutra-
lidad, y se las seca. El residuo etéreo que queda después de la
separación del disolvente se calienta a ebullición durante 2 horas
en una solución de 130 g de hidróxido, potásico en 1200 ml de meta-
315 mol. Se evapora el disolvente al vacío y se recoge el residuo en
agua y éter. Las partes acuosas separadas y filtradas se van mezclan-
do, bajo refrigeración simultánea, con ácido clorhídrico diluido,
hasta la reacción intensamente ácida. Se recoge el precipitado en
una nucha, se le lava bien con agua y se le seca al vacío a unos
320 502. Rendimiento: 208 g de ácido o-(fenoximetil)-benzoico del pun-
tot de fusión 125-1262, es decir 69% del teórico, referido al
w-brom-o-tolil-bromuro.



b) Desdoblamiento de hidrácido halogenado a partir de o-(fenoxime-
til)-benzoilcloruro

325 I) 5 g de o-(fenoximetil)-benzoilcloruro se calien-
tan en corriente de nitrógeno durante $2 \frac{1}{2}$ horas en el baño
de aceite hasta 100-110° y luego $\frac{1}{2}$ horas hasta 150-160°.
La siguiente destilación al alto vacío da por resultado 2,6 g
(61% del teórico) de dibenzo $\Delta_{b,e}$ -oxepin-11-ona. (punto de
330 ebullición $0,3$ 150-160°, punto de fusión 60-64°). Por recris-
talización a partir de ligroina aumenta el punto de fusión
hasta 67-70°.

335 II) 5 g de o-(fenoximetil)-benzoilcloruro y 5 ml de
xilol se calientan durante 5 horas a ebullición. Después de
la separación del disolvente al vacío se destila el residuo
de la concentración por evaporación, al alto vacío. Rendi-
miento: 3,4 g (81% del teórico) dibenzo $\Delta_{b,e}$ -oxepin-11-ona.
(Punto de ebullición $0,3$ 144-150°, punto de fusión 68-71°).

340 III) 11,4 g de ácido o-(fenoximetil)-benzoico y 4,5 ml
de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante 8
horas en 12 ml de xilol. El residuo que queda después de la
evaporación del disolvente arroja 7,7 g (73% del teórico)
de dibenzo $\Delta_{b,e}$ -oxepin-11-ona. (Punto de ebullición $0,3$
142-152°, punto de fusión 64-68°).

345 Mejores rendimientos y un producto más puro se
consiguen si se trabaja sin disolvente:

350 5,7 g (0,025 moles) de ácido o-(fenoximetil)-ben-
zoico y 6 ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición
durante 2 horas. Se separa el exceso de cloruro de tionilo
y se calienta el residuo en el baño de aceite hasta 150-160°
haciendo pasar una corriente de nitrógeno seco hasta que ter-



23107

mina el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (unas 2 horas). La siguiente destilación al alto vacío arroja 4,2 g (80% del teórico) de dibenzo- $\left[5,6\right]$ -oxepin-11-ona del punto de ebullición $0,2$ 142-145 $^{\circ}$ (punto de fusión 63-66 $^{\circ}$). Después de la re-
355 cristalización a partir de isopropanol se obtienen 3,7 g (71% del teórico) de producto puro del punto de fusión 71 - 72 $^{\circ}$.

IV) A 12,3 g de o-(fenoximetil)-benzoilcloruro en 45 ml
360 de sulfuro de carbono y 10 ml de nitrobenzol se agregan a porciones, a 20-30 $^{\circ}$, 6,7 g de cloruro de aluminio, se deja reposar el contenido del matraz 5 horas a temperatura ambien-
te y, a continuación se le calienta 1 hora a ebullición. Des-
365 pués de haber vertido el producto de la reacción sobre hielo se separan las partes orgánicas bajo adición de éter, se lava con solución de bicarbonato sódico al 2%, luego con lejía de sosa al 5% y con agua y se separa el disolvente al vacío. En la destilación al alto vacío, el residuo de la concentra-
ción por evaporación arroja 7,1 g (68% del teórico) de diben-
370 zo $\left[5,6\right]$ -oxepin-11-ona. (Punto de ebullición $0,2$ 143-147 $^{\circ}$, punto de fusión 68-70 $^{\circ}$).

El o-(fenoximetil)-benzoilcloruro empleado como ma-
terial de partida y no descrito hasta ahora puede obtenerse
por cloración de los correspondientes ácidos con cloruro de
375 tionilo, con y sin disolvente.

A) 45,6 g de ácido o-(fenoximetil)-benzoico y 73
ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante
3 horas. Después de evaporar el exceso de cloruro de tio-
nilo al vacío se recristaliza el residuo a partir de
380 ligroina. Rendimiento: 93, g de o-(fenoximetil)-benzoil-
cloruro del punto de fusión de 48-51 $^{\circ}$, es decir 93% del
teórico.



B) A 10,6 g de ácido o-(fenoximetil)-benzoico en 25 ml
de cloroformo se agregan a gotas, a 20-25°, 7 ml de cloruro
de tionilo en 10 ml de cloroformo y se calienta a ebullición
385 el contenido del matraz durante 8 horas. La solución filtra-
da es concentrada al vacío por evaporación, y se disuelve y
precipita el residuo a partir de ligroina. Rendimiento: 9,6 g
de o-(fenoximetil)-benzoilcloruro del punto de fusión 55-57°
390 es decir 84 del teórico.

2. Dibenzo- β , ϵ -tiepin-11-ona

a) A 22 ml de ácido fosfórico al 85% se introducen a por-
ciones, agitando al mismo tiempo, 32 g de anhídrido fosfórico,
empezando a temperatura ambiente y luego, con refrigeración
395 periódica, a unos 60-80°. Se calienta el contenido del matraz
durante aproximadamente 1 hora hasta 95-100°, hasta la completa
solución del anhídrido. A 80-90°, y agitando intensivamente,
se agregan de una vez 12,2 g de ácido o-(fenilmercapto-metil)-
benzoico y se calienta la mezcla reaccionante durante 30 minutos
400 hasta 100-110°. El contenido del matraz se vierte, todavía en
caliente, (unos 80°) sobre hielo y se le extrae con éter. Las
partes etéreas reunidas se lavan varias veces con lejía de sosa
al 5%, luego con agua hasta la reacción neutral, se las seca
con sulfato sódico, y se separa el disolvente (10,4 g). Después
405 de frotar con ligroina/éter, el residuo etéreo arroja 8,2 g
(es decir, 73% del teórico) de dibenzo- β , ϵ -tiepin-11-ona
del punto de fusión 82 - 86°. Después de disolver y precipitar
a partir de isopropanol y metanol agregando de paso carbón ani-
mal, se obtienen 7,2 g (64% del teórico) de dibenzo- β , ϵ -tiepin-
410 11-ona del punto de fusión de 86 - 88°.



b) En 70 g de ácido polifosfórico (calidad comercial) se incorporan de una vez, con intensa remoción simultánea, a unos 80° de temperatura interior 12,2 g de ácido o-(fenilmercapto-metil)-benzoico y a continuación se calientan durante 30 minutos hasta 100-110°. El contenido del matraz se echa todavía caliente (unos 80°), agitando al mismo tiempo, en agua helada y se extrae varias veces con éter. A los extractos etéreos reunidos, lavados con lejía al 5% y con agua, y ya secos, se les libera del disolvente y se destila al alto vacío el residuo de la concentración. Rendimiento: 9,2 g dibenzo $\angle b, e \angle$ -tiepin-ll-ona del punto de ebullición $0,03$ 162-165° y punto de fusión 85-87° o sea, 82% del teórico. Por disolución y precipitación a partir de isopropanol, aumenta el punto de fusión hasta 88-89°.

El ácido o-(fenilmercapto-metil)-benzoico que se necesita como material de partida se obtuvo, análogamente al ácido o-(fenoxi-metil)-benzoico, a partir de W-brom-otolil-bromuro y tiofenolato sódico, en un rendimiento del 80-85%; punto de fusión 106-109°. (Cfr. también solicitud de patente alemana H 15 701 IVb/12 o, o bien patente británica 773.594).

3. 2-clor-dibenzo- $\angle b, e \angle$ -tiepin-ll-ona

En 70 g de ácido polifosfórico (calidad comercial) se introducen a unos 80° (temperatura interior), agitando al mismo tiempo 13,90 g (0,05 moles) de ácido o-(p-clor-fenilmercaptometil)-benzoico de una sola vez, y se calienta durante 30 minutos hasta 130-140° (temperatura interior). El contenido del matraz, todavía caliente (unos 80°) se introduce agitando en



440 agua helada y se le extrae con éter. A los extractos etéreos reunidos, lavados con lejía de sosa al 5% y agua, y ya secos, se les libera del disolvente y se destila el residuo de la concentración (11,3 g = 87% del teórico, punto de fusión 127-130°) al alto vacío. Rendimiento: 10,5 g de 2-clor-dibenzo-[5,e]-tiopin-11-ona del punto
445 de ebullición 0,2 175-181° y punto de fusión 130-132°, o sea 81% del teórico. Después de disolver y precipitar a partir de isopropanol, el cristalizado muestra un punto de fusión de 133-134°.

El ácido o-(p-clor-fenilmercaptometil)-benzoico necesario como material de partida fué preparado de la siguiente manera:

450 27,8 g (0,1 mol) de W-brom-o-tolil-bromuro (preparado según Davies y Perkin jr., J. Chem. Soc. 121, 2203/1922) se disuelve bajo refrigeración simultánea, a unos 10° en 50 ml de etanol absoluto. A temperatura ambiente y agitando al mismo tiempo, se agrega a gotas una solución alcohólica de p-clortiofenol-sodio (preparada con 29 g = 0,2 moles de p-clortiofenol, 4,6 g de sodio y 100 ml
455 de etanol absoluto) y, acto seguido, se calienta el contenido del matraz durante 2 horas a ebullición. Después del enfriamiento se le filtra para separarlo del precipitado y la mayor parte de etanol se evapora al vacío. El residuo se deslíe con agua y éter, se lavan las
460 partes etéreas con lejía al 5%, luego con agua y se secan con sulfato sódico. El residuo etéreo (33,2 g) que queda después de la separación del disolvente se calienta a ebullición en una solución de 16,5 g hidróxido potásico en 165 ml de metanol durante 2 horas. Se evapora el disolvente al vacío y se recoge el residuo en agua y éter.
465 Las partes acuosas separadas y filtradas se deslíen, bajo agitación simultánea, con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se recoge en una nucha, se le lava bien con agua y se le seca al vacío a unos 50°. En caso dado se tritura la masa cristalina para separar las



470 impurezas coloreadas con ligroina. Rendimiento: 22,8 g de ácido
o-(p-clor-fenilmercaptometil)-benzoico del punto de fusión de 125-128º
o sea 82% del teórico.

4. 2-metil-dibenzo- β,ϵ -tiepin-11-ona

475 25,8 g (0,1 moles) de ácido o-(p-metil-fenilmercaptometil)-
benzoico se introducen, agitando al mismo tiempo, a 80º en 140 g de
ácido polifosfórico y se calientan durante 30 minutos hasta 100-110º.
El tratamiento posterior se realiza tal como se describe en el ejemplo
1. Rendimiento 17,3 g de 2-metil-dibenzo- β,ϵ -tiepin-11-ona del pun-
to de ebullición $0,2$ 167-175º y punto de fusión 114-118º, o sea 72%
del teórico. Después de disolver y precipitar a partir de isopropanol,
480 la combinación funde a 119-120º.

El ácido o-(p-metil-fenilmercaptometil)-benzoico empleado
como producto de partida fué obtenido análogamente al ácido
o-(p-clor-fenilmercaptometil)-benzoico, a partir de ω -brom-o-tolil-
bromuro y p-tiocresol en un rendimiento del 85% del teórico; punto
485 de fusión 128-131º.

5. 2-metil-dibenzo- β,ϵ -oxepin-11-ona

a) Deshidratación de ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico

490 En 14 ml de etanol absoluto se introducen 21,0 g de
anhídrido fosfórico agitando al mismo tiempo, partiendo de tempe-
ratura ambiente y, a continuación con remoción simultanea a
50-80º (temperatura interior). Una vez terminada la adición se
calienta el contenido del matraz aproximadamente durante 1 hora has-
ta 95-100º (temperatura interior), hasta haber reaccionado todo
el anhídrido fosfórico. A 80-90º se agregan de una vez 12,1 g
495 (0,05 moles) de ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico y se ca-
lientan durante 30 minutos hasta 100-110º. El contenido del matraz
se vierte agitando, todavía caliente (unos 80º) en agua helada



500 y se le extrae con éter. Los extractos etéreos reunidos, lavados con lejía de sosa al 5% y con agua, y ya secos, se les libera del disolvente y con ligroina se tritura el residuo de la concentración (10,3 g, punto de fusión 101-105º). Rendimiento: 8,8 g de 2-metil-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona del punto de fusión 106-108º es decir 78,5% del teórico. Por recristalización a partir de isopropanol aumenta el punto de fusión hasta 108-109º.

505 El ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico empleado como producto de partida fué obtenido, análogamente al ácido o-(p-metil-fenilmercaptometil)-benzoico, de ω -brom-o-tolilbromuro y p-cresol en un rendimiento del 70-75%; punto de fusión 118-120º.

510 b) Desdoblamiento de hidrácido halogenado a partir de o-(p-metil-fenoxi-metil)-benzoilcloruro

I) 12,1 g (0,05 moles) de ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico y 20 ml de cloruro de tionilo se calientan durante 1 hora bajo refrigeración por reflujo. El exceso del cloruro de tionilo se separa al vacío, se recoge el residuo (12,8 g) en 20 ml de xilol y se deja hervir durante 8 horas el contenido del matraz. Se aspira la papilla cristalina precipitada en frío y se lava con un poco de ligroina (4,3 g K_1 del punto de fusión 106-108º) Al filtrado de xilol y al agua madre de ligroina se les libera del disolvente al vacío y se destila el residuo de la concentración al alto vacío. Se obtienen así 5,1 g de un destilado del punto de ebullición 0,05 140-142º, que solidifica en el recipiente y presenta un punto de fusión de 91-105º. Después de la recristalización a partir de isopropanol, el punto de fusión es de 108-109º (4,1 g); el punto de fusión mixto con K_1 no produce ninguna depresión. Rendimiento total de 2-metil-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona: 8,4 g es decir 75% del teórico

520

525

1317



530 II) 6,0 g (0,025 moles) de ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico y 6 ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante 1 hora, y se separa el exceso de cloruro de tionilo al vacío en el baño maría. El resto se calienta en el baño de aceite hasta 130-140º, expuesto a una corriente de nitrógeno, hasta que termina el desprendimiento de HCl (aproximadamente 1 hora), y a continuación se le somete a una destilación al alto vacío. Rendimiento: 5,3 g de 2-metil-dibenzo-[b,e]-oxepin-ll-ona del punto de ebullición 0,1 147-150º, es decir 95% del teórico, punto de fusión 103-106º.

540 III) 12.1 g (0,05 moles) de ácido o-(p-metil-fenoximetil)-benzoico, 4 ml de cloruro de tionilo y 25 ml de xilol se calientan durante 8 horas a ebullición. Se deslién con éter, se lavan con lejía de sosa diluida, luego con agua, y se seca con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente se destila el residuo de la concentración al alto vacío. Rendimiento: 9,7 g de 2-metil-dibenzo-[b,e]-oxepin-ll-ona del punto de ebullición 0,1 147-150º y punto de fusión 96-106º. Después de triturar 545 con ligroina se obtienen 8,3 g de sustancia pura del punto de fusión 108-109.

6. 2-metoxi-dibenzo-[b,e]-oxepin-ll-ona

a) Deshidratación de ácido o-(p-metoxi-fenoximetil)-benzoico

550 La reacción de 42 g de anhídrido fosfórico con 28 ml de etanol absoluto se realiza conforme al ejemplo 5 a. A 80-90º se incorporan 25,8 g (0,1 moles) de ácido o-(p-metoxi-fenoximetil)-benzoico y, bajo remoción simultánea, se calientan durante 30 minutos hasta 130-140º. El tratamiento posterior se lleva a cabo tal como se describe en detalle en el ejemplo 5 a. En 555 la destilación al alto vacío el residuo etéreo (23,6 g) arroja 19,5 g de 2-metoxi-dibenzo-[b,e]-oxepin-ll-ona del punto de



ebullición $0,05$ $158-162^{\circ}$ y punto de fusión $91-93^{\circ}$, es decir 81% del teórico. Por recristalización a partir de isopropanol aumenta el punto de fusión hasta $93-94^{\circ}$.

560

El ácido *o*-(*p*-metoxi-fenoximetil)-benzoico empleado como sustancia de partida, fué obtenido como de costumbre por reacción de *o*-brom-*o*-toluilibromuro con *p*-metoxi-fenol (rendimiento 78% del teórico, punto de fusión $176-178^{\circ}$).

b) Desdoblamiento de hidrácido halogenado a partir de *o*-(*p*-metoxi-fenoximetil)-benzoilcloruro

565

$6,5$ g ($0,025$ moles) de ácido *o*-(*p*-metoxi-fenoximetil)-benzoico y 6 ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante 2 horas. Se separa al vacío el exceso de cloruro de tionilo y, haciendo pasar nitrógeno, se calienta el residuo en el baño de aceite hasta $200-220^{\circ}$ hasta la terminación del desprendimiento del cloruro de hidrógeno (unas 2 horas). La destilación al alto vacío da por resultado $4,2$ g (70% del teórico) de 2-metoxi-dibenzo- $[\beta, \epsilon]$ -oxepin-11-ona del punto de ebullición $0,2$ $172-175^{\circ}$ (punto de fusión $73-83^{\circ}$). Después de disolver y precipitar a partir de isopropanol se obtienen $2,55$ g ($42,5\%$ del teórico) de producto puro del punto de fusión $93-94^{\circ}$.

570

575

7. 2-clor-dibenzo- $[\beta, \epsilon]$ -oxepin-11-ona

a) Deshidratación de ácido *o*-(*p*-clor-fenoximetil)-benzoico

La preparación se hace tal como se describe más detalladamente en el ejemplo 5: $13,1$ g ($0,05$ moles) de ácido *o*-(*p*-clor-fenoximetil)-benzoico se condensan a $130-140^{\circ}$ de temperatura interior con éster polifosfórico (preparado con $21,0$ g de anhídrido fosfórico y 14 ml de etanol absoluto) (tiempo de reacción 30 minutos). Se obtienen de esta manera $11,8$ g de producto en bruto ($96,8\%$ del teórico, punto de fusión $65-112^{\circ}$), o bien, después de la desti-

580

585

281347.



1962

lación 8,7 g de 2-clor-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona del punto de ebullición 0,5 162-166° y del punto de fusión 119-125°, es decir 71,5% del teórico. Después de disolver y precipitar a partir de isopropanol, la combinación tiene un punto de fusión de 126-127°.

590

El ácido o-(p-clor-fenoximetil)-benzoico empleado como producto de partida fué preparado como de costumbre a base de ω -brom-o-toluilbromuro y p-clor-fenol, con un rendimiento del 77% del teórico; punto de fusión 162-164°.

595

b) Desdoblamiento de hidrácido halogenado a partir de o-(p-clor-fenoximetil)-benzoilcloruro

13,1 g (0,05 moles) de ácido o-(p-clor-fenoximetil)-benzoico en 20 ml de cloruro de tionilo se calientan durante 1 hora bajo refrigeración por reflujo, se separa al vacío el exceso de cloruro de tionilo, se le recoge en 20 ml de xilol y durante 8 horas se hace hervir el contenido del matraz. Después de la adición de éter se lavan las partes orgánicas con lejía al 5% luego con agua, se las seca y libera del disolvente. En la destilación al alto vacío, el residuo de la concentración (12,8.g) arroja 9,5 g de 2-clor-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona del punto de ebullición 0,2 174-176° y punto de fusión 117-123°, es decir 78% del teórico. Después de la recristalización a partir de isopropanol se obtienen 8,4 g, es decir, 69% del teórico, del punto de fusión 126-127°.

600

605

610

Se obtienen mejores rendimientos y un producto más puro si se trabaja sin disolvente,

6,6 g (0,025 moles) de ácido o-(p-clor-fenoximetil)-benzoico y 6 ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante 2 horas. Después de eliminar el cloruro de tionilo al vacío se calienta el residuo, por suministro de nitrógeno, en el baño de aceite hasta 130-140°, hasta que concluya el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (unas 2 horas) y se destila al

615



281347

alto vacío. Se obtienen así 5,3 g (87% del teórico) de 2-clor-
dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona del punto de ebullición ^{0,5} 162-166°
(punto de fusión 120-127°). Después de triturar con ligroina, la
combinación funde a 126-127°, rendimiento: 4,2 g (78% del teóri-
co).

620

8. 2-brom-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona

7,7 g (0,025 moles) de ácido o-(p-brom-fenoximetil)-benzoico
y 6 ml de cloruro de tionilo se calientan a ebullición durante 2 horas.
Se separa al vacío el exceso de cloruro de tionilo y se calienta el re-
siduo en el baño de aceite, con aportación simultánea de nitrógeno, a
150-160° hasta que termina el desprendimiento de cloruro de hidrógeno
(unas 2 horas). El contenido del matraz es destilado al alto vacío y da
por resultado 5,8 g (81% del teórico) de 2-brom-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-
11-ona del punto de ebullición ^{0,05} 165-168° (punto de fusión 126-132°).
Después de la recristalización a partir de isopropanol se obtienen
5,2 g (72,5% del teórico) de producto puro del punto de fusión 135-137°.

625

630

9. 3-metil-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona

Según se describe con más detalle en el ejemplo 5 a), se
hacen reaccionar 14 ml de alcohol absoluto con 21 g de anhídrido fos-
fórico, se introducen aproximadamente a 80° 12,1 g (0,05 moles) de
ácido o-(m-metil-fenoximetil)-benzoico y, con intensa agitación simul-
tánea, se calienta el contenido del matraz hasta 100-110° durante 30
minutos. Después del tratamiento posterior análogo se obtienen 6,0 g
(54,0% del teórico) de 3-metil-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ -oxepin-11-ona del punto de
ebullición ^{0,1} 139-147°; punto de fusión 71-72° (a partir de ligroina/
éter).

635

640

El ácido o-(m-metil-fenoximetil)-benzoico necesario como
producto de partida se obtuvo como de costumbre a partir de ω -brom-o-
tolilbromuro y de m-cresol en un rendimiento del 77% del teórico, punto

645



de fusión 145-148°.

10. 2-metoxi-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-ll-ona

650

13,7 g (0,05 moles) de ácido o-(p-metoxi-fenilmercapto metil)-benzoico se introducen a 100°, bajo agitación simultánea en 100 g de ácido polifosfórico y se calientan durante 30 minutos hasta 100-140°. Después del tratamiento ulterior corriente se obtienen 1,5 g (12% del teórico) de 2-metoxi-dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-ll-ona del punto de ebullición 175-187°, punto de fusión 89-90° (a partir de isopropanol^{0,05}).

655

El ácido o-(p-metoxi-fenilmercaptometil)-benzoico necesario como material de partida fué obtenido como de costumbre a partir de *o*-brom-toluilbromuro y p-metoxi-tiofenal en un rendimiento del 88% del teórico; punto de fusión 116-119°.

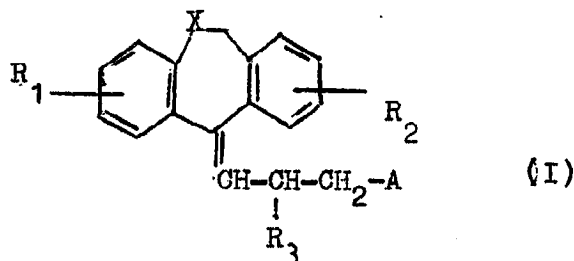
660

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la fabricación de derivados básicos de dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -oxepina o de dibenzo- $\langle b, e \rangle$ -tiepina de sus sales y combinaciones amónicas cuaternarias, caracterizado porque a partir de la fórmula general I

665

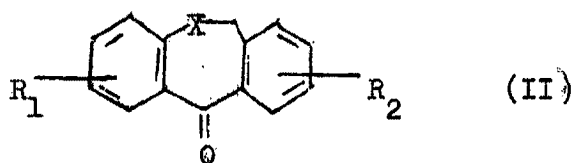


670



en la que significan X un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno, restos de trifluormetil, alquil, alooxi, alquiltercepto o de acil, R₃ hidrógeno o un resto alquilo inferior y A un grupo básico,

675 y de sus sales y combinaciones amónicas cuaternarias, a las dibenzo- α , γ -oxepin o tiepin-11-onas, de la fórmula II



en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado anterior,

680 se les hace reaccionar con combinaciones Grignard de la fórmula Hal-Mg-CH₂-CH (R₃)-CH₂-A, en la que R₃ y A tienen el significado apuntado al principio, y al producto de la reacción se le trata con medios disociadores de agua, después de lo cual a las combinaciones de alquilideno (I) obtenidas se las traspasa si interesa a sus sa-
685 les o combinaciones amónicas cuaternarias.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BASICOS DE DIBENZO- α , γ -OXEPINA O DE DIBENZO- α , γ -TIEPINA, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMONICAS CUATERNARIAS"

690 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 OCT. 1962
CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.