

281420



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,

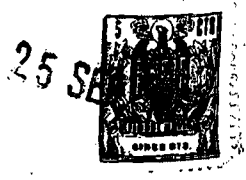
por:

" Procedimiento para obtener dibenzocompuestos "

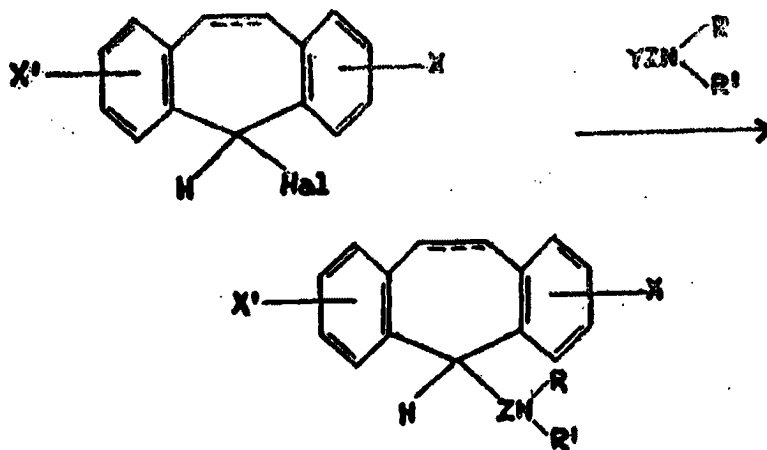
-----:oOo:-----

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

Este invento se refiere a un procedimiento para obtener 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos y 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-cicloheptenos substituídos en el átomo de



carbón 5 con un radical terciaminopropilo o terciamino-
propinilo, y a ciertos compuestos originales producidos
por este procedimiento. Este procedimiento se puede re-
presentar como sigue:



5 donde Y representa litio o halo-Mg (halo = halógeno, con
preferencia cloro o bromo); Z es un radical elegido del
grupo compuesto por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$; R y R' son
similares o no, y pueden ser un radical alquilo con no
más de seis carbonos y cadena recta o ramificada, o un
10 cicloalquilo con hasta ocho carbonos, o fenilo, incluso
fenilo substituído con halógenos; alquilo o grupos alco-
xilo, o aralquilo, como bencilo, siempre que cuando R y
R' no sean radicales alquilo, el número total de carbo-
nos en ellos no pase de nueve; cuando R y R' sean radica-
15 les levialquilos, pueden estar ligados por un átomo ele-
gido del grupo consistente en carbono, nitrógeno y oxígeno,
para formar un anillo heterocíclico de cinco a seis
átomos, como 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y
1-levialquil-4-piperacinilo; X y X' son similares o dis-

281420



5 tintos, y se eligen entre hidrógeno, un grupo alquilo de hasta seis átomos de carbono, un grupo alquenilo de hasta seis átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo con hasta cuatro átomos de carbono, un fenilo o un radical fe-
nilo substituído, un grupo acilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroacilo de hasta cuatro átomos de carbono, amino, un grupo alquilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo dialquilamino de hasta ocho átomos de carbono, un grupo acilamino de hasta cuatro
10 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un alquilsulfonilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalcoxilo de hasta
15 cuatro átomos de carbono, ciano, carboxi, carbamilo, un grupo alquilcarbamilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo dialquilcarbamilo de hasta nueve átomos de carbono, un grupo carboalcoxilo de hasta seis átomos de carbono, mercapto, un grupo alquilmercalto de hasta cuatro átomos de
20 carbono, un grupo perfluoroalquilmercapto de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilsulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, sulfamilo, un grupo alquilsulfamilo de hasta cuatro átomos de carbono, o un
25 grupo dialquilsulfamilo de hasta ocho átomos de carbono. En cada anillo bencenoide puede haber más de uno de estos substitutos. Los compuestos pueden tener en la cadena 2 substitutos tales como radicales levialquilo, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

30

La línea de trazos entre los átomos de carbono 10



34420

y 11 indica que los compuestos pueden estar saturados o no en esta posición, y el compuesto saturado se identifica por la designación 10,11-dihidro.

5 El compuesto inicial, o sea el 5-halo-5H-dibenzo-
[a,d]-ciclohepteno o su 10,11-dihidroderivado, cualquiera de los cuales puede estar substituído además con X y X', como queda dicho, se pueden obtener empleando el procedimiento descrito por G.Berti en Gazz.Chim.Ital., 1957, 87: 293-309.

10 El reactivo de Grignard o de litio puede prepararse por procedimientos corrientes. Es posible preparar el primero en un disolvente ordinario, como éter, tetrahidropirano, 2-metil-tetrahidrofurano y tetrahidrofurano, y similares, pero se prefiere el tetrahidrofurano. También se
15 puede preparar el reactivo de litio en un disolvente usual; se prefiere el éter, pero sirven otros, como éter dibutílico, benceno y análogos. Estos disolventes pueden mantenerse presentes en el curso de la reacción.

20 Como la reacción es exotérmica, los reactivos deben agregarse juntos muy despacio, o pueden combinarse con mayor rapidez si se aplica calor externo al recipiente de reacción, a fin de mantener la temperatura próxima a la temperatura ambiente. Terminada la adición, se aplica calor para mantener la temperatura hasta la de reflujo durante
25 15 a 60 minutos y obtener así el rendimiento máximo. El disolvente se puede retirar por destilación a presión reducida. Se diluye la mezcla con benceno, y se hidroliza el exceso de reactivo de Grignard. Como el producto final buscado es soluble en benceno, se separa esta capa, y de
30 ella se aísla el producto.

420

25



Es posible purificar más extractando con ácido diluído, que luego se neutraliza con álcali. El producto se recupera de éste con un disolvente como benceno o hexano, el cual se evapora luego. La base del producto se puede convertir en sal por adición de ácidos de uso tan corriente como el clorhídrico, el fosfórico, el acético, el maleico y similares. Para obtener el clorhidrato, es preferible añadir cloruro de hidrógeno gaseoso a una solución del producto final en una mezcla de alcohol anhidro y éter.

Los compuestos obtenidos según este procedimiento son útiles como antihistaminas, en el tratamiento de enfermedades mentales, como antidepresivos, vigorizantes psíquicos e intermediarios para la preparación de aminas secundarias, algunas de las cuales pertenecen a una clase dotada de actividad farmacológica. Con fines terapéuticos, se pueden administrar en cualquiera de las formas farmacéuticas usuales, como polvos, cápsulas, tabletas, elixires, soluciones y suspensiones acuosas. Las dosis diarias están comprendidas entre unos 5 y 250 mg., y se toman con preferencia en fracciones durante la jornada. Los compuestos se dan mejor en forma de sus sales de adición, que se incluyen dentro de la finalidad del invento.

Este se explicará mejor con ayuda de los siguientes ejemplos representativos:

EJEMPLO 1º

Clorhidrato de 5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/ā,d7-ciclohepteno.

Fase A. Preparación de cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio.



25
420

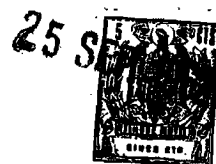
Se ponen limaduras de magnesio (1,08 g., 0,0442 atomogramos) en un frasco de tres bocas y de 200 ml. de capacidad, provisto de agitador, embudo separador y condensador de reflujo con tubo de desecación. Se mantiene en el aparato una atmósfera de nitrógeno seco durante toda la reacción. Se añade un cristal de yodo, seguido de 10 ml. de tetrahidrofurano seco. Se agrega una porción de 3 ml. de solución de cloruro de 3-dimetilamino-propilmagnesio procedente de un experimento anterior, y la mezcla se calienta a reflujo en un baño de vapor. Se añade a gotas una solución de cloruro de 3-dimetilaminopropilo (5,37 g., 0,0442 mol.) en 35 ml. de tetrahidrofurano seco, manteniendo el reflujo mediante aplicación oportuna de calor. Terminada la adición, se somete la mezcla dos horas a reflujo, y así se disuelve casi todo el magnesio.

En vez de emplear cloruro de 3-dimetilamino-propilmagnesio para iniciar la reacción, puede utilizarse bromuro de etilo en cantidad de 0,05 mol. por mol. de magnesio.

Por este procedimiento, y empleando cloruro de 3-dietilaminopropilo, cloruro de 3-di-n-propilaminopropilo y cloruro de 3-di-n-butilaminopropilo en lugar de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se obtiene el correspondiente cloruro de 3-dilevilalquil-aminopropilmagnesio.

Fase B. Preparación de clorhidrato de 5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/-ciclohepteno.

La solución de Grignard preparada en la fase A se enfría a temperatura ambiente y se agita, mientras se añade a gotas una solución de 5,05 g. (0,0221 mol.) de



281420

5-cloro-5H-dibenzo[*a,d*]-ciclohepteno en 25 ml. de tetrahidrofurano seco, aplicando frío externo para mantener la temperatura próxima a la ordinaria. Terminada la adición, se calienta la mezcla 15 minutos a reflujo. Se destila la mayor parte del tetrahidrofurano a presión reducida, manteniendo la temperatura del baño de María a 50-60°C. El residuo siruposo se disuelve en 75 ml. de benceno y agua, y se añaden 15 ml. a gotas, agitando. Se decanta la capa bencénica del precipitado gelatinoso, que luego se reextracta con tres porciones de 20 ml. de benceno hirviendo. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua y se extractan con tres porciones de 15 ml. de ácido clorhídrico 3n. El extracto ácido se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa amarilla separada se extracta en hexano. Después de lavar con agua los extractos reunidos, se destila el hexano, y así se obtiene un aceite amarillo en cantidad de 4,61 gramos. La base se convierte en clorhidrato disolviéndola en una mezcla de 15 ml. de alcohol absoluto y 15 ml. de éter absoluto y añadiendo 1,8 ml. de una solución 10,28n de cloruro de hidrógeno seco en alcohol absoluto. Seguidamente se disuelve la solución hasta cristalización incipiente por adición de 25 ml. de éter absoluto. El rendimiento en clorhidrato de 5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]-ciclohepteno, con p.fus. a 186-190°C es de 4,17 gramos.

La recristalización en mezclas de alcohol y éter absolutos da un producto que funde a 191-193°C.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{23}N.HCl$: C, 76,53; H, 7,71; N, 4,46.

Hallado: C, 76,23; H, 7,83; N, 4,45.

281420



Utilizando el procedimiento anterior y empleando los reactivos indicados, se obtienen los siguientes productos:

	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
5	Cloruro de 3-dietilamino-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-dietilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
10	Cloruro de 3-di-n-propilamino-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-di-n-propilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	Cloruro de 3-di-n-butilamino-propilmagnesio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-di-n-butilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
20	Cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 2º

Maleatoácido de 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

25 Fase A. Preparación de cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio.

Se preparó cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio con 1,21 g. (0,05 atomogramos) de magnesio y 6,1 g. (0,05 mol.) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 60 ml. de tetra
30 hidrofurano, según la técnica del ejemplo 1º, fase A.

Fase B. Preparación de maleato ácido de 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

35 La solución del reactivo de Grignard obtenida en la fase A se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó

281420



mientras se añadía a gotas durante 25 minutos una solución de 6,53 g. (0,025 mol.) de 3,5-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 35 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó hasta unos 50°C. durante la adición.

5 Esta reacción se agitó por espacio de dos horas a temperatura ambiente, y luego a reflujo 30 minutos. Seguidamente se aisló el producto siguiendo en substancia el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, fase B. La base oleosa amarilla oscura se obtuvo en cantidad de 6,43 g., y se convirtió en bromhidrato tratando una solución etérea con bromuro de hidrógeno anhidro. El bromhidrato crudo se convirtió de nuevo en la base, que se extrajo en benceno, rechazando un poco de material insoluble en benceno. La base recuperada pesaba 4,47 gramos. Una porción de 4,25 g. de la base se disolvió en 50 ml. de alcohol isopropílico; se agregó una solución de 1,65 g. de ácido maleico en alcohol isopropílico, y se dejó cristalizar el producto. El maleato ácido de éste se obtuvo en cantidad de 4,95 g. con p. fus. a 150-153°C. Tres recrystalizaciones en alcohol isopropílico dieron material analíticamente puro, con p.fus. a 153-155°C.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{22}ClN \cdot C_4H_4O_4$: C, 67,37; H, 6,13; N, 3,27.

Hallado: C, 67,54; H, 6,22; N, 3,20.

25 De manera análoga, por este procedimiento, se obtienen los productos siguientes, empleando los reactivos indicados:

281420



	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
5	Cloruro de 3-dietilaminopropilmagnesio	3,5-dicloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-cloro-5-(3-dietilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
10	Cloruro de 3-di-n-propilaminopropilmagnesio	3,5-dicloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-cloro-5-(3-di-n-propilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	Cloruro de 3-di-n-butylaminopropilmagnesio	3,5-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-cloro-5-(3-di-n-butylaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
20	Cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio	3-bromo-5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-bromo-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
25	Cloruro de 3-dietilaminopropilmagnesio	5-cloro-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-dietilaminopropil)-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
30	Cloruro de 3-di-n-propilaminopropilmagnesio	5-cloro-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-di-n-propilaminopropil)-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
35	Cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio	5-cloro-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-(3-dimetilaminopropil)-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 3º

40 3-Cloro-5-(3-1-metil-4-piperacínil-propil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Fase A. Preparación de 1-metil-4-piperacínilpropilmagnesio.

Se pusieron limaduras de magnesio (1,21 g. 0,05

420



5 atomogramos) en un frasco de tres bocas y 200 ml. de capacidad, provisto de agitador, embudo separador y condensador de reflujo con tubo de desecación, y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno durante todo el experimento. Se cubrió el magnesio con 5 ml. de tetrahidrofurano seco, y se añadió 0,4 ml. de bromuro de etilo. Al remitir la reacción entre el magnesio y el bromuro de etilo, se calentó la mezcla a reflujo en un baño de vapor, y se agitó mientras se añadía a gotas una solución de 9,7 g. (0,0548 mol.) de cloruro de 3-(1-metil-4-piperacínil)-propilo en tetrahidrofurano (volumen de la solución, 40 ml.), aplicando el calor necesario para mantener el reflujo. La adición requirió 15 minutos. Luego se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante una hora en el baño de vapor, y se disolvió todo el magnesio, menos algún indicio.

15 Por el procedimiento anterior, y empleando cloruro de 3-(1-piperidil)-propilo, cloruro de 3-(4-morfolinil)-propilo, cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilo, cloruro de 3-(N-bencil-N-metilamino)-propilo, cloruro de 3-(N-etil-N-fenilamino)-propilo y cloruro de 3-(N-ciclopentil-N-metilamino)-propilo en vez de cloruro de 3-(1-metil-4-piperacínil)-propilo, se obtiene el correspondiente cloruro de 3-substituto-propilmagnesio.

25 Fase B. Preparación de 3-cloro-5- β -(1-metil-4-piperacínil)-propil-5H-dibenzo α , δ -ciclohepteno.

30 La solución del reactivo de Grignard obtenida en la fase A se enfrió a temperatura ambiente y se agitó mientras se añadía a gotas durante 15 minutos una solución de 6,53 g. (0,025 mol.) de 3,5-dicloro-5H-dibenzo α , δ -ciclohepteno en



35 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó y se vol-
vió amarilla; se agitó durante una hora a temperatura am-
biente, y luego 30 minutos a reflujo. A continuación se
eliminó la mayor parte del disolvente a presión reducida,
5 manteniendo la temperatura del baño por debajo de 50°C., y
el residuo se recogió en 50 ml. de benceno. Se enfrió la
solución en un baño de hielo, y se hidrolizó el reactivo
de Grignard en exceso añadiendo a gotas 20 ml. de agua.
Después de extractar con benceno hirviendo, los extractos
10 bencénicos reunidos se lavaron con agua, y el material bá-
sico se extrajo en ácido clorhídrico diluido (2n). El ex-
tracto ácido se alcalinizó con hidróxido sódico, y la base
liberada se extrajo en hexano. Después de lavar con agua
y desecar sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente,
15 que dejó 6,68 g. de la base oleosa. Esta se disolvió en
20 ml. de alcohol absoluto, y se convirtió en diclorhidra-
to añadiendo 3,8 ml. de una solución 10,28n de cloruro de
hidrógeno seco en alcohol absoluto. El producto crudo,
con p.fus. a 231-235°C., pesó 6,44 gramos. El diclorhidra-
20 to se recristalizó sucesivamente en alcohol absoluto, al-
cohol isopropílico, acetonitrilo seco y alcohol isopropíli-
co. El material puro fundía a 239-240°C.

Análisis:

25 Calculado para C H ClN: C, 62,79; H, 6,64; N, 6,37;
Cl, 24,18.

Hallado: C, 63,06; H, 6,57; N, 6,33;
Cl, 23,97.

30 Siguiendo el anterior procedimiento, y con los
reactivos indicados, se obtienen los productos siguien-
tes:

281420



	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
5	Cloruro de 3-(1-n-propil-4-piperacínil)-propilmagnesio	3,5-dicloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-cloro-5-3-(1-n-propil-4-piperacínil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
10	Cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilmagnesio	3,5-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-cloro-5-3-(1-pirrolidil)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	Cloruro de 3-(1-piperidil)-propilmagnesio	3-bromo-5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-bromo-5-3-(1-piperidil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
20	Cloruro de 3-(1-etil-4-piperacínil)-propilmagnesio	5-cloro-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-etil-4-piperacínil)-propil-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
25	Cloruro de 3-(N-etil-N-metilamino)-propilmagnesio	5-cloro-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-etil-N-metilamino)-propil-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
30	Cloruro de 3-(4-morfolinil)-propilmagnesio	5-cloro-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-metilsulfonil-5-3-(4-morfolinil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
35	Cloruro de 3-(1-metil-4-piperacínil)-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-metil-4-piperacínil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
40	Cloruro de 3-(1-metil-4-piperacínil)-propilmagnesio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-metil-4-piperacínil)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
45	Cloruro de 3-(1-metil-4-piperacínil)-propilmagnesio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-metil-4-piperacínil)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno

281420



	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
5	Cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-pirrolidil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
10	Cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilmagnesio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-pirrolidil)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	Cloruro de 3-(N-etil-N-metilamino)-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-etil-N-metilamino)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
20	Cloruro de 3-(N-bencil-N-metilamino)-propilmagnesio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-bencil-N-metilamino)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
25	Cloruro de 3-(N-ciclopentil-N-metilamino)-propilmagnesio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-ciclopentil-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno

EJEMPLO 4º

30 Para obtener el producto final en que R y R', según quedan definidos, son distintos de los que figuran en los anteriores ejemplos, el reactivo de Grignard se prepara empleando el respectivo haluro de terciaminopropilo. Debe seguirse la técnica de las fases A en los ejemplos que preceden.

35

EJEMPLO 5º

Comenzando con un dibenzo/a,d/ciclohepteno que contenga X y X' como uno o varios de los substitutos ya enumerados, en vez del 3-cloroderivado en el ejemplo 2º, y si-

281420



guiendo la técnica del mismo, se obtiene el producto final substituído correspondiente.

EJEMPLO 6º

5 5-(3-Dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/-
ciclohepteno.

Este compuesto se obtiene siguiendo la técnica del ejemplo 1º, pero con 5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/-ciclohepteno como substancia inicial.

EJEMPLO 7º

10 Comenzando con el compuesto apropiado, en el que X y X' son como se han definido, y también R y R', y ajustándose a las fases de los ejemplos 2º y 5º en los que proceda, se obtiene el producto final 10,11-dihidro substituído que interese.

EJEMPLO 8º

15 3-Cloro-5-(3-dietilamino-1-propinil)-5H-dibenzo/a,d/-
ciclohepteno.

Fase A. Preparación de 3-dietilamino-1-propinil-litio.

20 Se preparó una solución de fenil-litio en éter absoluto, 40 ml., partiendo de 0,73 g. (0,105 atomo-gramos) de litio y 7,85 g. (0,05 mol.) de bromobenceno, por el método que describe H.Gilman en "Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. (1954), vol. VIII, página 286. Se
25 mantuvo continuamente en el frasco de reacción una atmósfera de nitrógeno. Se agregó a gotas, durante 15 minutos

281420



una solución de 3,1 g. (0,0279 mol.) de 3-dietilamino-propina-1 en 10 ml. de éter absoluto. La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo por espacio de una hora, y luego se enfrió a temperatura ambiente.

5 Por este procedimiento, y empleando las diversas otras 3-substituto-aminopropinas, con R y R' según se han definido, en lugar de la 3-dietilaminopropina-1, se obtienen los correspondientes compuestos 3-substituto-amino-1-propinil-litio.

10 Fase B. Preparación de 3-cloro-5-(3-dietilamino-1-propinil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

A la solución obtenida en la fase A se añadió a gotas una solución de 5,2 g. (0,02 mol.) de 3,5-dicloro-15 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en una mezcla de 40 ml. de benceno seco y 25 ml. de éter absoluto, en un tiempo de 15 minutos. La mezcla se agitó a reflujo durante hora y media, y se dejó reposar por la noche. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo, y el exceso de reactivo organolitio se hidrolizó añadiendo agua. Se separó 20 la capa etérea, y se extractó con ácido clorhídrico diluído hasta obtener un líquido incoloro. Los extractos ácidos reunidos se alcalinizaron, y el aceite amarillo rojizo separado se extrajo en éter. Después de lavar con 25 agua, se desecó el extracto sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el éter, que dejó 4,61 g. de la base oleosa, 3-cloro-5-(3-dietilamino-1-propinil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. La base, 4,05 g., se disolvió en 20 ml. de alcohol isopropílico, y la solución se trató con 1,15 g. de 30 ácido oxálico. El rendimiento en oxalato ácido de 3-cloro-

25 cc



281420

5-(3-dietilamino-1-propinil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, con p.fus. a 156-158°C., fué de 4,31 gramos, que fundieron tras cristalizaciones repetidas en alcohol isopropílico y mezclas de etanol y éter absolutos.

5 Análisis:

Calculado para C₂₂H₂₂NCl.C₂H₂O₄: C, 67,69; H, 5,68; N, 3,29

Hallado: C, 67,38; H, 5,94; N, 3,31.

Utilizando la técnica precedente, con los reactivos que se indican, se obtienen los productos enumerados a continuación:

10

	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
15	3-dietilamino-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	5-(3-dietilamino-1-propinil)-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno
	3-di-n-propilamino-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	5-(3-di-n-propilamino-1-propinil)-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno
20	3-di-n-butilamino-1-propinil-litio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	5-(3-di-n-butilamino-1-propinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno
25	3-dimetilamino-3-metil-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	5-(3-dimetilamino-3-metil-1-propinil)-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno
30	3-(1-n-propil-4-piperacínil)-1-propinil-litio	3,5-dicloro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	3-cloro-5-(3-(1-n-propil-4-piperacínil)-1-propinil)-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno
35	3-(1-pirrolidil)-1-propinil-litio	3,5-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno	3-cloro-5-(3-(1-pirrolidil)-1-propinil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno

25 cc.



<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Ciclohepteno</u>	<u>Producto</u>
3-(1-piperidil)-1-propinil-litio	3-bromo-5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-bromo-5-3-(1-piperidil)-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(1-etil-4-piperacinil)-1-propinil-litio	5-cloro-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-etil-4-piperacinil)-1-propinil-3-metoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-N-etil-N-metilamino-1-propinil-litio	5-cloro-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-etil-N-metilamino)-1-propinil-3-metilmercapto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(4-morfolinil)-1-propinil-litio	5-cloro-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	3-metilsulfonil-5-3-(4-morfolinil)-1-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(1-metil-4-piperacinil)-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-metil-4-piperacinil)-1-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(1-metil-4-piperacinil)-1-propinil-litio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-metil-4-piperacinil)-1-propinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(1-pirrolidil)-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-pirrolidil)-1-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(1-pirrolidil)-1-propinil-litio	5-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(1-pirrolidil)-1-propinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(N-etil-N-metilamino)-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-etil-N-metilamino)-1-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
3-(N-bencil-N-metilamino)-1-propinil-litio	5-cloro-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	5-3-(N-bencil-N-metilamino)-1-propinil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno



<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Cicloheptano</u>	<u>Producto</u>
3-(N-etil-N-fenilamino) 1-propinil-litio	5-cloro-5H-diben- zo/a,d/ciclohepte- no	5-3-(N-etil-N- fenilamino)-1-pro- pinil-5H-diben- zo/a,d/ciclohep- teno
3-(N-ciclopentil-N-me- tilamino)-1-propinil- litio	5-cloro-10,11-di- hidro-5H-dibenzo- /a,d/ciclohepteno	5-3-(N-ciclopen- til-N-metilamino)- 1-propinil-10,11- dihidro-5H-diben- zo/a,d/ciclohep- teno

5

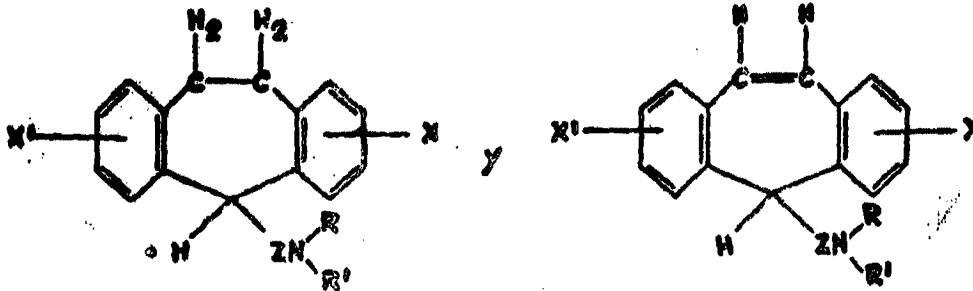
10

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

15

1.- Procedimiento para obtener dibenzocompuestos y especialmente un compuesto elegido del grupo consistente en



20

y sus sales ácidas de adición; donde Z es un radical tomado del grupo consistente en -CH₂CH₂CH₂- y -C≡CCH₂-, radicales que pueden substituirse a su vez por un radical alquilo con uno a cuatro átomos de carbono; R y R' se eligen del grupo integrado por un radical alquilo de hasta seis átomos de carbono, cicloalquilo, fenilo y bencilo, de manera que, cuan-

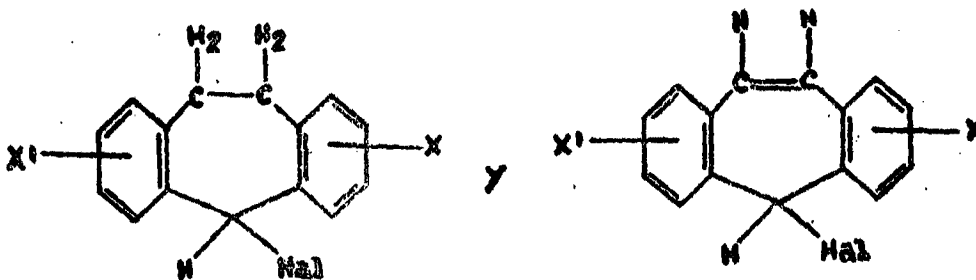


do R y R' sean radicales no alquiles, el número total de átomos de carbono en ellos no exceda de nueve, y que, cuando sean ambos radicales alquiles, pueden unirse entre sí por medio de un átomo elegido del grupo compuesto por carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo que forman 1-piperidilo, 4-morfolinilo, 1-pirrolidilo y 1-levialquil-4-piperacienilo; y X, X' se eligen del grupo integrado por hidrógeno, un grupo alquilo de hasta seis átomos de carbono, un grupo alquenoilo de hasta seis átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta cuatro átomos de carbono, un fenilo o un radical fenilo substituído, un grupo acilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroacilo de hasta cuatro átomos de carbono, amino, un grupo alquilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo dialquilamino de hasta ocho átomos de carbono, un grupo acilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroacilamino de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino de hasta cuatro átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalcoxilo de hasta cuatro átomos de carbono, ciano carboxi, carbamilo, un grupo alquilcarbamilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo dialquilcarbamilo de hasta nueve átomos de carbono, un grupo carboalcoxilo de hasta seis átomos de carbono, mercapto, un grupo alquilmercapto de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilmercapto de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilsulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, sulfamilo, un grupo alquilsulfamilo de hasta cuatro átomos de carbono, y un grupo dialquil-

281420



5 sulfamilo de hasta ocho átomos de carbono; el cual consiste en combinar el grupo $YZN \begin{matrix} R \\ \leftarrow \\ R' \end{matrix}$, donde Y se elige del grupo formado por litio y halo-Mg (halo = un halógeno), Z es un radical elegido del grupo que componen $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-C\equiv CCH_2-$, sustituíbles a su vez por un radical alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, y R, R' son como queda definido, con un compuesto elegido del grupo constituido por



donde halo, X, X' son como queda expuesto antes.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se aplica calor después de haber combinado dichos compuestos durante no más de una hora a temperatura no mayor de la temperatura de reflujo del disolvente.

4.- Procedimiento para obtener dibenzocompuestos.

281420

25 SEP



Esta memoria consta de veintidos páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 25 SEP. 1962

P. A.