

mc/

Caso 8148

287425



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos "

====;OOo:=====

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a un nuevo método de obten-
ción de derivados de dibenzocicloheptenos, y más concreta-



5 mente a un método de obtención de 5H-dibenzo- α, δ -cicloheptenos y 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrocicloheptenos substituídos con un radical aminopropilideno en el átomo de carbono 5. El invento comprende también la síntesis de

10 Los compuestos obtenidos según el método del invento son útiles para tratar afecciones mentales, por ser antidepresivos y servir como animadores o vigorizantes psíquicos. Para ello, la dosis diaria es del orden de 5 a 250 mg., con preferencia fraccionada en el transcurso del día. Los compuestos se administran con preferencia en forma de sus sales ácidas, que se incluyen en el marco de este invento.

15 Los compuestos obtenidos por el método del invento se pueden representar por la fórmula general indicada por Fórmulas 1 en la adjunta hoja de fórmulas, donde X y X' pueden ser similares o no, y se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilos, levialcoxilos, levialquenilos, halolevialquilos, fenilos o fenilos substituídos, un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono, haloacilo de hasta 4 átomos de carbono, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, acilamina de hasta 4 átomos de carbono, haloacilamino de hasta 4 átomos de carbono, levialquilsulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, ciano, 20 carboxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, alquilmercapto, halolevialquilmercapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo, dilevialquilsulfamilo; en cada anillo bencenoide puede haber más de uno de estos substitutos.

30 R y R' se eligen del grupo integrado por hidrógeno,



5 radicales levialquilo, levialquenilo, ciclolevialquilo, fenilo, bencilo y levialquilo, unidos entre sí por un átomo tomado del grupo formado por carbono, nitrógeno y oxígeno, para constituir un anillo heterocíclico elegido del grupo compuesto por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo.

10 El método del presente invento se puede ilustrar esquemáticamente por las reacciones indicadas por Fórmulas 2 en la hoja de fórmulas, en las que las líneas de trazos indican que el compuesto puede estar saturado (10, 11-dihidro) o no en las posiciones 10,11; y X,X', R y R' tienen los significados antedichos.

15 El método del presente invento comienza con la cetona conocida, que se puede preparar por procedimientos descritos en las publicaciones.

20 Según se expone en el esquema de reacciones indicado, la primera etapa del método del presente invento comprende la condensación de una 5H-dibenzo- α, δ -ciclohepten-5-ona con un reactivo de Grignard derivado de un haluro de ciclopropilo, para formar el correspondiente ciclopropilcarbinol, por ejemplo, 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno. En una tanda típica, se añade a gotas bromuro de ciclopropilo en tetrahidrofurano, agitando, a una cantidad de magnesio en tetrahidrofurano seco, para obtener bromuro de ciclopropil-25 magnesio. Luego se agrega a éste la cetona, y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante un lapso adecuado, para producir el ciclopropilcarbinol intermedio.

30 La siguiente etapa del método comprende el reajuste o transposición del ciclopropilcarbinol para producir el

- 4 - 287425



correspondiente γ -hidroxi-propenilciclohepteno, por ejemplo, 5-(γ -hidroxipropiliden-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno. El γ -hidroxi-propenilciclohepteno se trata luego con un halógeno, para obtener el derivado de γ -halopropenilciclohepteno correspondiente, por ejemplo, 5-(γ -bromopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno. El reajuste y la halogenación antes descritas pueden efectuarse simultánea o separadamente. Tratando el ciclopropilcarbinol con un haluro de hidrógeno en solución de ácido acético, puede formarse directamente en un solo tiempo el correspondiente γ -halopropenilciclohepteno. El yododerivado correspondiente, si interesa, se forma con preferencia a partir del derivado clorado o bromado, haciendo reaccionar éste con yoduro sódico en acetona, a reflujo.

Por otra parte, puede aislarse el propio derivado de γ -hidroxipropenilcicloheptano tratando el ciclopropilcarbinol con un ácido que no sea halógeno. Un reactivo adecuado es ácido perclórico diluido en dioxano, aunque pueden emplearse igualmente otros, como el sulfúrico, el fosfórico y el p-toluensulfónico. Luego, el γ -hidroxicompuesto se puede convertir en el correspondiente γ -halopropenilcicloheptano por reacción con un halogenante apropiado, como cloruro de tionilo o tricloruro de fósforo, aunque pueden utilizarse asimismo otros.

Finalmente, el γ -halopropenilcicloheptano se convierte en el aminopropilidenderivado que interesa, por aminación. Ésta puede efectuarse por reacción directa del compuesto halógeno con una amina, y así se aísla después el compuesto de aminopropilideno deseado, en forma de clorhi-

287425



drato. También es posible preparar el aminoderivado buscado mediante una reacción de aminación, empleando ftalimida potásica, seguida de hidracinólisis.

Los ejemplos siguientes ilustrarán más concretamente el procedimiento del presente invento.

EJEMPLO 1º

5-Ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -10,11-dihidro-ciclohepteno.

En un matraz de tres bocas y 125 ml. de capacidad, flameado y enfriado bajo nitrógeno seco, y provisto de agitador, embudo de adición y condensador de tipo éter, se ponen 1,7 g. (0,070 mol.) de raspaduras limpias de magnesio y 15 ml. de tetrahidrofurano (THF). Se añaden 8,5 g. (0,0702 mol.) de bromuro de ciclopropilo en 15 ml. de THF seco a gotas, agitando, con rapidez suficiente para mantener un reflujo moderado. Se necesita calor suave y agitación durante unos treinta minutos para que se inicie la reacción, y después ya no hace falta calor externo. La agitación y el reflujo se continúan hasta eliminar todo el metal. Seguidamente se enfría la mezcla a temperatura inferior a la de reflujo, pero no tan baja que precipite el reactivo de Grignard, y se añaden en quince minutos 7,3 g. (0,0351 mol.) de 5H-dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -10,11-dihidrociclohepten-5-ona en 20 ml. de THF seco, agitando. La mezcla de reacción se agita y refluje durante seis horas, retirando porciones de 0,5 ml. cada hora y preparándolas para cromatografía en capa delgada, a fin de seguir la reacción. Este análisis indica que la reacción termina en una hora, pues todas las porciones cristalizan espontáneamente en reposo. La mezcla reac-

287425



cionante (seis horas) se enfría en un baño de hielo y se trata con 45 ml. de solución saturada de cloruro amónico. Se separan las capas, y se añade agua que baste justamente para disolver las sales sólidas de la capa acuosa. Esta última se extracta con 2 x 25 ml. de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 25 ml. de solución salina saturada, se desecan sobre sulfato magnésico, y se concentran hasta sequedad en vacío, para obtener 9,88 g. de un aceite anaranjado amarillento. Tratando este aceite con carbón vegetal en éter, y cristalizando en éter de petróleo, se obtienen 5,49 g. (62,5%) de ciclopropilcarbinol cristalino crudo, mancha única por cromatografía en capa delgada. La recristalización da un material que funde a 72,8-73,8°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ 2630, E 1% cm. 24.

15 **Análisis:**
 Calculado para $C_{18}H_{18}O$: C, 86,36; H, 7,24.
 Hallado: C, 86,43; H, 7,40.

EJEMPLO 2º

5-Ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

20 Siguiendo la técnica expuesta con detalle en el ejemplo 1º, y empleando cantidades equivalentes de 5H-dibenzo- α, δ -ciclohepten-5-ona, se produce el correspondiente 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

EJEMPLO 3º

5-(4-Bromopropiliden-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

25 Se disuelve 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidro-ciclohepteno (1,3 g., 5,19 mmoles) en

18 ABR



287425

20 ml. de ácido acético glacial, en un matraz de 100 ml., y se enfría la solución a 10°C. Se añade HBr/ácido acético (10 ml. de una solución al 15%), agitando, y se agita la mezcla media hora a 10-15°C. La mezcla reaccionante se filtra luego en frío, y el producto cristalino, secado al aire, da 730 ml. (45%) del bromuro, que funde a 71,0-71,8°C. Se enfría el filtrado, y se diluye con 40 ml. de agua, para obtener otros 880 mg. de producto crudo, que se recrystaliza en éter de petróleo con una pequeña cantidad de éter y da 780 mg. de material cristalino, con punto de fusión a 69,2-71,6°C. El producto cristalino total asciende a 1,51 g. (92,5%), con las siguientes propiedades: $\lambda_{\text{máx. MeOH}}$ 2400, E 1% cm. 565; $\lambda_{\text{máx. CHCl}_3}$ 3,27, 3,35, 3,43, 6,1, 6,21 y 6,34 μ .

15 **Análisis:**
 Calculado para C₁₈H₁₇Br: C, 69,01; H, 5,47; Br, 25,51.
 Hallado: C, 68,95; H, 5,15; Br, 25,57.

EJEMPLO 4º

5-(1-Bromopropiliden-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepteno.

20 Siguiendo el método descrito con detalle en el ejemplo 3º, con cantidades equivalentes de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(1-bromopropiliden-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepteno).

25 EJEMPLO 5º

5-(1-Cloropropiliden)-5H-dibenzo- α , δ -10,11-dihidrociclohepteno.

Se disuelve 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo-



5 α, δ -10,11-dihidro-ciclohepteno (100 ml. 0,4 mmol. en 5 ml. de ácido acético glacial, en un matraz de 25 ml. con agitador magnético, y se enfría la solución a 10°C. Se añade HCl/ácido acético (1 ml. de solución al 15%),
10 agitando, y se agita durante tres horas a 10-15°C. la mezcla reaccionante. Se retiran a intervalos porciones para examen sobre placas de cromatografía en capa delgada, y se ve que la reacción termina en quince minutos. Se concentra a sequedad la mezcla de reacción en vacío, a temperatura ambiente, y se lava tres veces con benceno. El residuo cristalino se trata con carbón vegetal y se
15 recristaliza en éter/éter de petróleo, para obtener un producto cristalino de las propiedades siguientes: punto de fusión, 83-84°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 2400, E 1% cm. 516.

15 Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{17}Cl$: C, 80,43; H, 6,37; Cl, 13,19.

Hallado: C, 79,98; H, 6,50; Cl, 13,10.

EJEMPLO 6º

5-(γ -Cloropropiliden-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

20

Siguiendo la técnica expuesta con detalle en el ejemplo 5º, con cantidades equivalentes de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(γ -cloropropiliden-5-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

25

EJEMPLO 7º

5-(γ -Yodopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

Se somete a reflujo durante 18 horas una solución de 200 mg. (0,636 mmol.) de 5-(γ -bromopropiliden)-5H-di-

287425



benzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 360 ml. (2,4 mmoles) de yoduro sódico en 10 mg. de acetona. La mezcla reaccionante se enfría luego a temperatura ambiente, y se filtra para retirar el NaBr precipitado, que pesa 60 mg. (91,5% del calculado). El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo, triturado con agua, da una mezcla oleosa. Esta se extracta con éter; se lava la solución etérea con solución salina saturada, se deseca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón vegetal, se filtra a través de celita, y se intenta cristalizar en éter/éter de petróleo. El aceite cristaliza tras reposar por la noche, y da 210 mg. (93%) de material que funde a 54-60°C. Este producto se recristaliza en éter de petróleo, para obtener 170 mg. de material con p.fus. a 56,2-59°C; $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{máx.}}$ 2425, E 1%, cm. 410.

Análisis:
 Calculado para $C_{18}H_{17}I$: C, 60,01; H, 4,75; I, 35,23.
 Hallado: C, 59,87; H, 4,70; I, 35,55.

EJEMPLO 8^a

20 5-(γ -Yodopropiliden-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en el ejemplo 7^a, y empleando cantidades equivalentes de 5-(γ -bromopropiliden-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(γ -yodopropiliden-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno

EJEMPLO 9^a

25 5-(γ -Hidroxipropiliden-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

Se tratan 500 mg. de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-

287425



5 dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno en 15 ml. de dioxano con 9 ml. de ácido perclórico 2m, a temperatura ambiente, durante seis horas en total. Se retiran muestras para cromatografía en capa delgada al cabo de una, tres y seis horas, y se ve que la reacción es completa y limpia a la hora, sin cambio alguno después de seis horas. El tratamiento de la mezcla reaccionante da un sólido crudo que por recristalización deja 320 mg.

10 (64%) de alcohol de las siguientes características; punto de fusión, 89-90,2°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ 2375, E 1% cm. 5548; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ 2,73, 2,9, 3,25, 3,21, 6,2, 6,34 y 9,6 μ

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 86,36; H, 7,24.

Hallado: C, 86,44; H, 7,16.

15

EJEMPLO 10

5-(γ -Hidroxi-propiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

20

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en el ejemplo 9^o, y con cantidades equivalentes de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(γ -hidroxi-propiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

EJEMPLO 11

5-(γ -Cloropropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

25

Tratando una solución de 50 mg. de 5-(γ -hidroxi-propiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno en 3 ml. de benceno seco que contiene una gota de piridina, con 65 mg. de cloruro de tionilo en 2 ml. de benceno seco,

287425

18



5 y refluendo durante tres horas en un baño de vapor, se obtiene un producto cristalino con p.fus. 78-79°C, que por cromatografía en capa delgada y p.fus. mixto (78-81°C.) demostró ser idéntico al obtenido tratando 5-hidroxi-5-ciclopropil-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno con HCl/ácido acético.

EJEMPLO 12.

5-(γ -Cloropropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -diclohepteno.

10 Siguiendo el método descrito con detalle en el ejemplo 11, y empleando cantidades equivalentes de 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(γ -cloropropiliden-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

EJEMPLO 13.

15 Clorhidrato de 5-(γ -dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

20 En un tubo de Pyrex de paredes gruesas, se satura con dimetilamina, a 10°C., una solución de 100 mg. (0,372 mmol.) de 5-(γ -cloropropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno en 1 ml. de benceno. Se cierra el tubo, se deja reposar 18 horas a 95°C., y luego se enfría y se abre. La solución en benceno se lava sucesivamente con bicarbonato potásico al 5%, agua y solución salina saturada, se deseca sobre sulfato magnésico, y se concentra hasta sequedad en vacío. El aceite remanente se disuelve en éter y se trata con éter saturado de HCl. La mezcla obtenida de aceite y éter se seca soplando para eliminar el exceso de HCl, y el residuo, triturado con éter, da 25 5-(γ -dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno cristalino, p.fus. 190-192°C; λ MeOH máx. 30

287425



2400, E 1% cm. 437.

Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{24}NCl$: C, 76,53; H, 7,71; N, 4,46.

Hallado: C, 76,24; H, 7,63; N, 4,58.

5

EJEMPLO 14.

Clorhidrato de 5-(γ -dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

10

Siguiendo la técnica descrita con detalle en el ejemplo 13, y empleando cantidades equivalentes de 5-(γ -cloropropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente 5-(γ -dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

15

EJEMPLO 15.

Clorhidrato de 5-(γ -metilaminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

20

En un tubo Pyrex de paredes gruesas se satura a 10°C con monometilamina una solución de 100mg. (0,372 mmol.) de 5-(γ -cloropropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno en 1,5 ml. de benceno. Se cierra el tubo, se deja 18 horas en reposo a 95°C, se enfría y se abre. La solución bencénica se lava sucesivamente con bicarbonato potásico al 5%, agua y solución salina saturada; se seca sobre sulfato magnésico, y se concentra hasta sequedad en vacío. El aceite remanente se disuelve en 3 ml. de éter, y se trata con 3 ml. de éter saturado de HCl. La mezcla resultante de aceite y éter se seca soplando, para eliminar el exceso de HCl. La trituration del residuo en éter da un material crudo cristalino, con p.fus. 200-210°C., el cual, recristalizado en éter-etanol, produce cristales que funden a 213-215°C.

30



287425

Análisis:

Calculado para C₁₉H₂₂NCl: C, 76,10; H, 7,39; N, 4,67.

Hallado: C, 75,61; H, 7,05; N, 4,38.

EJEMPLO 16.

5 Clorhidrato de 5-(N-metilaminopropiliden)-5H-dibenzo-
[a,d]-ciclohepteno.

Siguiendo el proceeimiento descrito con detalle en el ejemplo 15, y empleando cantidades equivalentes de 5-(N-cloropropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, se produce el correspondiente clohidrato de 5-(N-metilamino-
10 propiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

EJEMPLO 17.

5-Ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidro-
cicloheptenos substituidos.

15 Siguiendo el procedimiento expuesto con detalle en los anteriores ejemplos 1^a a 16, y empleando cantida-
des equivalentes de los respectivos 5H-dibenzo-[a,d]-10,
11-dihidrociclohepten-5-onas y 5H-dibenzo-ciclohepten-5-
onas con los precitados substitutos X y X' en el núcleo, se
20 producen los correspondientes 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrocicloheptenos y 5-ciclopropil-
5-hidroxi-5H-dibenzo-[a,d]-cicloheptenos substituidos.

EJEMPLO 18.

25 5-Ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo-[a,d]-cicloheptenos
substituidos.

Por el procedimiento descrito con detalle en los anteriores ejemplos 1^a a 17, y empleando cantidades equi-
valentes de las respectivas 5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-

287425



5-onas y 5H-dibenzo- α, δ -ciclohepten-5-onas con los precitados substitutos X y X' en el núcleo (v. fórmula general), se producen compuestos que concuerdan con los de aminopropilideno obtenidos en los precedentes ejemplos.

EJEMPLO 19.

5 Clorhidrato de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

10 En un tubo de Carius, se satura a 0°C. con amoníaco anhidro una solución de 1,0 g. (3,19 mmoles) de 5-(γ -bromopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno en 25 ml. de etanol absoluto. Se cierra el tubo, se deja reposar a 100°C. durante 18 horas, y luego se enfría y se abre. La solución acanelada clara en etanol se concentra hasta sequedad en vacío; se trata el residuo con carbón vegetal en etanol, se filtra, y se vuelve a concentrar hasta sequedad en vacío. Triturando el residuo con benceno, se obtienen 900 mg. de material cristalino; de este material se disuelven 500 mg. en 50 ml. de agua caliente; se filtra la solución turbia resultante, y el filtrado se enfría y se trata con solución de bicarbonato potásico al 5% (neutralización observada con un evaluador de pH, completa a un pH 9). Se extracta la mezcla acuosa con 3 x 20 ml. de acetato de etilo, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato magnésico y se concentran hasta sequedad en vacío. El aceite remanente se disuelve en 18 ml. de éter, y se trata con 8 ml. de éter saturado de HCl. Así se obtiene un precipitado blanco, y la mezcla se deseca soplando con nitrógeno, para eliminar el exceso de HCl. El residuo, triturado con éter y enfriado, da 230 mg. de un sólido crudo, que, recristalizado en etanol, deja 120 mg.

15

20

25

30

287425



de un producto cristalino, con p.fus. 258-263°C; $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{máx.}}$ 2390, E 1% cm. 480.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{20}NCl$: C, 75,65; H, 7,05; Cl, 12,40.

5 Hallado: C, 75,35; H, 7,33; Cl, 12,19.

EJEMPLO 20.

Clorhidrato de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

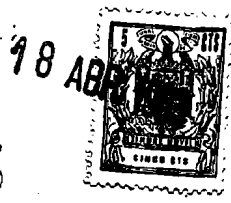
10 Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en el ejemplo 19, y empleando cantidades equivalentes de 5-(γ -bromopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, se produce el correspondiente clorhidrato de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

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

15 Se reivindica como objeto de esta patente:

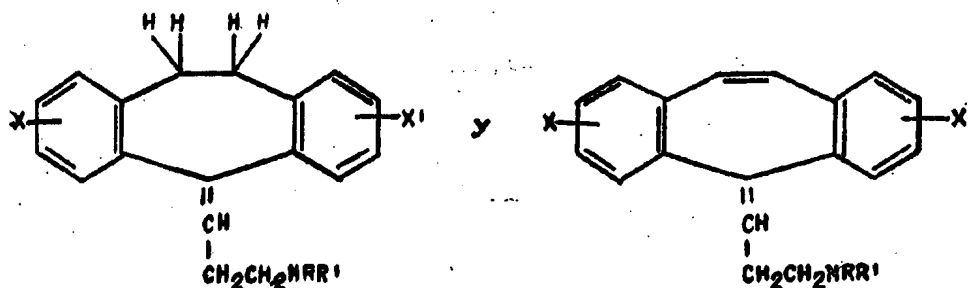
1.- Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos y especialmente de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno, el cual comprende la reacción de un compuesto elegido del grupo formado por 5-H-dibenzo- α, δ -ciclohepten-5-ona y 20 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepten-5-ona, con un reactivo de Grignard derivado de un haluro de ciclopropilo, para producir el producto intermedio correspondiente, escogido del grupo compuesto por 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno; la transposición de tal producto para formar los correspondientes 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -hi-

287425



droxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno; la hidrogenación de dicho derivado a los correspondientes 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno; y la aminación de este haloderivado para obtener el aminocompuesto que interesa.

2.- Método de obtención de compuestos de dibenzocicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, elegidos del grupo compuesto por

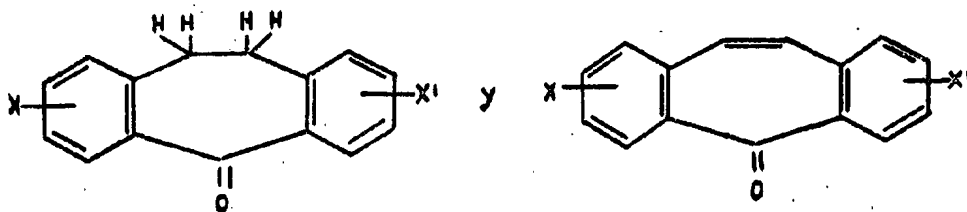


donde X y X' pueden ser similares o no, y se escogen del grupo formado por hidrógeno, levialquilos, levialcoxilos, levialquenilos, halolevialquilos, fenilo o fenilosustituido; un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, haloacilo de hasta 4 átomos de carbono; levialquilamino, dilevialquilamino, acilamina de hasta 4 átomos de carbono; levialquilsulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, ciano, carboxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, dilevialquilcarbamilo, levialcoxicarbonilo, mercapto, levialquil-

287425



mercapto, halolevialquilmercapto, levialquilsulfonilo,
 halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo,
 dilevialquilsulfamilo, más de uno de los cuales pueden
 estar en cada anillo bencenoide; y R, R' se eligen del
 grupo integrado por hidrógeno, radicales levialquilo, le-
 vialquenilo, ciclolevialquilo, fenilo, bencilo y radica-
 les levialquilo enlazados por un átomo elegido del grupo
 compuesto por carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un
 anillo heterocíclico escogido del grupo formado por 1-piperi-
 dilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-pipe-
 racinilo; el cual comprende la reacción de un compuesto
 elegido del grupo de los que presentan las siguientes fór-
 mulas:



donde X, X' tienen los significados antedichos, con un reaco-
 tivo de Grignard derivado de un haluro de ciclopropilo, pa-
 ra producir los correspondientes 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
 dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-di-
 benzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno intermedios; la trans-
 posición de estos últimos para formar los correspondientes
 derivados 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclo-
 hepteno y 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-

287425

8 ABR

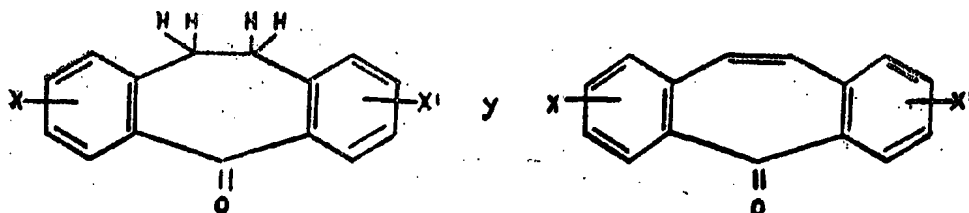


5 dihidrociclohepteno; la halogenación de tales derivados a los correspondientes compuestos 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno; y la aminación de éstos a los compuestos 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno que interesan.

10 3.- Método de obtención de compuestos de dibenzocicloheptenos, y especialmente de productos intermedios en la síntesis de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, el cual comprende la reacción de un compuesto del grupo formado por una 5H-dibenzo- α, δ -ciclohepten-5-ona y una 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepten-5-ona con un reactivo de 15 Grignard derivado de un haluro de ciclopropilo, para obtener los productos intermedios correspondientes, elegidos del grupo constituido por los de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno. 20

25 4.- Método de obtención de compuestos de dibenzocicloheptenos, y especialmente de productos intermedios en la síntesis de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, el cual comprende la reacción de un compuesto elegido del grupo de los que tienen las fórmulas.

287425



5 donde X, X' pueden ser similares o no, y se escogen del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquenilo, halolevialquilo, fenilo o fenilo substituído; un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, haloacilo de hasta 4 átomos de carbono, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, aciloamino de hasta 4 átomos de carbono, haloacilamino de hasta 4 átomos de carbono; un levialquil-sulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, ciano, carboxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, dilevial-
10 quilo, carbonilo, levialcoxicarbonilo, mercapto, levialquil-mercapto, halolevialquiltercapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo y dilevialquilsulfamilo, y en el que más de uno de estos substitu-
15 tivos pueden estar en cada anillo bencenoide, con un reactivo de Grignard derivado de un haluro de ciclopropilo, para producir los correspondientes intermedios elegidos del grupo integrado por los de 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-dibenzo- α, δ -10,11, dihidrociclohepteno.

20 5.- Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -ami-

287425



nopropiliden-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno
y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno,
caracterizado por efectuar la reacción de un compuesto
escogido del grupo constituido por un 5-ciclopropil-5-hidro-
5 xi-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y un 5-ciclopropil-5-hi-
droxi-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno, con un ha-
luro de hidrógeno, para formar los correspondientes 5-(γ -
halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -ha-
lopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

10 6.- Método de obtención de derivados de dibenzo-
cicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -ami-
nopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno
y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, ca-
racterizado por efectuar la transposición de un compuesto
15 elegido del grupo formado por 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno, para formar los
correspondientes intermedios de 5-(γ -hidroxipropiliden)-
5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -hidroxipropiliden)-
20 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno.

7.- Método de obtención de derivados de dibenzo-
cicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -ami-
nopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y
5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, ca-
racterizado por efectuar la transposición de un compuesto
25 elegido del grupo formado por 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-ciclopropil-5-hidroxi-5H-
dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno, para obtener los
correspondientes 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -
30 ciclohepteno y 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -
10,11-dihidrociclohepteno intermedios, con un ácido elegido

287425



del grupo constituido por el perclórico, el sulfúrico y el p-toluensulfónico.

5 8.- Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, caracterizado por efectuar la halogenación de un compuesto del grupo formado por un 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y un 5-(γ -hidroxipropiliden)-10 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno, para producir los correspondientes 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno y 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno intermedios.

15 9.- Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente de compuestos de 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -aminopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, caracterizado por efectuar la aminación de un compuesto elegido del grupo formado por 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo-20 α, δ -10,11-dihidrociclohepteno y 5-(γ -halopropiliden)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno, para producir los correspondientes compuestos 5-(γ -aminopropilideno).

10.- Método de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos.

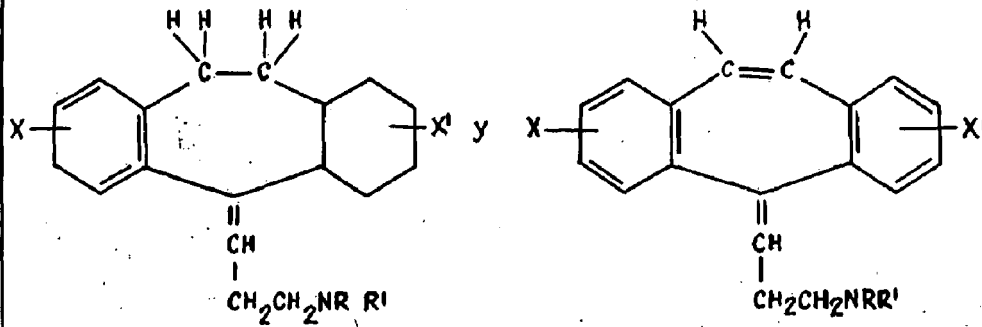
25 Esta memoria consta de veintiuna páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 18 ABR. 1963



3148

FORMULAS 1



FORMULAS 2 287425

