

no/

Caso: 8744

288 535

21 MAY



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 - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento de obtención de derivados de dibenzociclo-
heptenos "

-----:OO:-----

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

Este invento se refiere a un nuevo método de pro-
ducción de derivados de dibenzocicloheptenos.

288535



Los dibenzocicloheptenos aminopropiliden-substi-
 tuídos que se obtienen a partir de los compuestos del pre-
 sente invento son útiles para el tratamiento de afecciones
 mentales, pues tienen propiedades antidepresivas y actúan
 como reanimadores o psicoenergógenos. Estos compuestos se
 administran con preferencia en forma de sus sales ácidas,
 que también se incluyen en el campo de este invento.

El método del presente invento se ilustra esquemá-
 ticamente por el esquema de reacciones indicado por Fórmu-
 las 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, en el cual las lí-
 neas de trazos indican que el compuesto puede ser saturado
 (10,11-dihidro) o insaturado en las posiciones 10,11, y
 donde X y X' pueden ser similares o no, y se escogen del
 grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, le-
 vialquenilo, halelevialquilo, fenilo o fenilosustituído,
 un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, o haloacilo de
 hasta 4 átomos de carbono, amino, levialquilamino, dilevial-
 quilamino, acilamino de hasta 4 átomos de carbono, halo-
 acilamino de hasta 4 átomos de carbono; levialquilsulfoni-
 lamino, halógeno, hidroxilo, halelevialcoxilo, ciano, car-
 boxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, dilevialcoxilo, al-
 quilmercapto, halelevialquilmercapto, levialquilsulfonilo,
 halelevialquilsulfonilo, sulfamilo, dilevialquilsulfamilo;
 en cada anillo bencenoide puede haber más de uno de estos
 substitutos; e Y es un halógeno o hidrógeno.

En consecuencia, así se obtienen nuevos compuestos
 intermedios de fórmulas indicadas por Fórmulas 2 en las ho-
 jas de fórmulas.

Esta clase comprende compuestos tales como 5-hidro-
 xi-5-alil-5H-dibenzo[*a,h*]-10,11-dihidrociclohepteno, 5-hi-



droxi-5-alil-5H-dibenzo- α, α' -10,11-dihidrociclohepteno, 5-(2'-propeniliden)-5H-dibenzo- α, α' -ciclohepteno, 5-(2'-propeniliden)-5H-dibenzo- α, α' -10,11-dihidrociclohepteno, y sus 3- y 10-cloro-derivados.

5 Compuestos de la fórmula (I), insaturados en la posición 10,11, se preparan mejor a partir de los correspondientes 10,11-dihidro-compuestos, por el siguiente método original, que forma parte del presente invento. De acuerdo con este método, un compuesto de fórmula representada por

10 Fórmula 3 en las hojas de fórmulas, donde X y X' son como queda dicho, se hace reaccionar con pentacloruro o pentabromuro de fósforo, para producir un compuesto de la fórmula 4, donde X y X' son lo mismo que antes, y X'' es cloro o bromo, y que se hidroliza para obtener un compuesto de

15 la Fórmula 5, donde X y X' siguen siendo como antes, e Y es hidrógeno, o que alternativamente se hidroliza para obtener un compuesto de la Fórmula 6, donde X y X' son como antes, e Y es un halógeno.

20 La reacción que da un complejo de adición de pentahaluro de fósforo con la forma deshidrogenada de la cetona inicial, se efectúa del modo más conveniente agregando a la cetona una cantidad de pentacloruro o pentabromuro de fósforo en benceno seco, y agitando la mezcla a reflujo durante varias horas, y protegiendo la mezcla contra la humedad de la atmósfera. Con preferencia, en la mezcla de

25 reacción se incluye un poco de oxiclорuro de fósforo, a fin de aumentar el rendimiento del producto buscado. Al final del período de reflujo, se enfría la mezcla reaccionante a 10°C, y se aísla el complejo de adición filtrando.

30 La hidrólisis se realiza mejor en medio acuoso, para

288535



obtener un buen rendimiento en cetona insaturada. En un proceso típico, el complejo de adición se descompone añadiendo a gotas el complejo a una solución hidrometanólica vigorosamente agitada. Es preferible añadir el complejo a un ritmo que mantenga la solución en ebullición suave. Finalmente, el producto cristalino se aísla filtrando a unos 10°C.

Al calentar, el complejo de adición se mantiene largo rato, mejor una hora por lo menos, a temperatura elevada, con preferencia a 100°C. en vacío. El producto de reacción enfriado se tritura luego con ácido acético, y entonces se deposita la 10-cloro-5H-dibenzo- α,δ -ciclohepten-5-ona buscada. A continuación se recristaliza, para aumentar la pureza. Cuando los substitutos X y X' no son hidrógeno, se obtiene una mezcla de los 10- y 11-haloderivados, que pueden separarse y aislarse, si se quiere, por cromatografía.

El procedimiento del presente invento proporciona asimismo la conversión de una 5H-dibenzo- α,δ -ciclohepten-5-ona o 5H-dibenzo- α,δ -10,11-dihidrociclohepten-5-ona en el correspondiente 5-(γ -hidroxipropiliden)-derivado del compuesto inicial. La cetona se convierte en el correspondiente 5-hidroxi-5-alil-5H-dibenzo- α,δ -ciclohepteno o en su 10,11-dihidroderivado. Al deshidratar, retirando una molécula de agua, se obtiene el dieno, o sea 5-(2'-propeniliden)-5H-dibenzo- α,δ -ciclohepteno, o su dihidroderivado. Finalmente, el dieno se convierte en el correspondiente 5- γ -hidropropilideno por hidroboreación, que agrega una molécula de agua a través del doble enlace terminal. Una vez obtenidos los hidroxicompuestos, se convierten en los aminopro-

288535



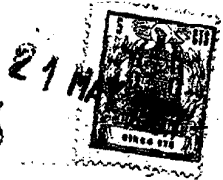
pilidenos útiles, por halogenación y aminación.

Por consiguiente, la conversión comprende una condensación original de la 5-cetona con un reactivo de Grignard derivado de un alilo o de un haluro de alilo substituído, por ejemplo, bromuro de alilo, para formar el correspondiente 5-hidroxi-5-alilo intermedio. En un proceso típico, se hace reaccionar 5H-dibenzo- α, β -10,11-dihidrociclohepteno con el reactivo de Grignard preparado a partir de bromuro de alilmagnesio en éter etílico seco, a temperatura ambiente. Después de un lapso adecuado, se hidroliza la mezcla de reacción, y el hidroxicompuesto se aísla mediante extracción.

En la fase siguiente, se deshidrata el 5-hidroxi-5-alil-compuesto, para formar el correspondiente 5-(2'-propeniliden)-intermedio, por ejemplo, 5-(2'-propeniliden)-5H-dibenzo- α, β -10,11-dihidrociclohepteno. La eliminación de agua puede lograrse destilando simplemente el hidroxilo intermedio en vacío, aunque pueden seguirse de igual modo otras técnicas, como la deshidratación con catalizador ácido, empleando yodo o ácido p-toluensulfónico en un disolvente inerte, como benceno.

El propenilideno intermedio se convierte luego en el correspondiente 5-(γ -hidroxipropiliden)-ciclohepteno por hidroboración del propenilideno intermedio. Por ejemplo, mediante el tratamiento de 5-(2'-propeniliden)-5H-dibenzo- α, β -10,11-dihidrociclohepteno en solución de tetrahidrofurano con un equivalente molar de un borano, seguido de hidrólisis oxidativa, se produce el correspondiente 5-(γ -hidroxipropiliden)-5H-dibenzo- α, β -10,11-dihidrociclohepteno. Son boranos adecuados los que contienen por lo me-

288535



nos un enlace B-H en la molécula; por ejemplo diborano, aminoboranos, alquilboranos, arilboranos, alquilarilboranos, y alcóxidos de borano y aluminio.

Los ejemplos que siguen ilustrarán más concretamente el método del presente invento.

5

EJEMPLO 1º.

5H-Dibenzo- α, β -ciclohepten-5-ona.

A una solución de 25,0 g. de 5H-dibenzo- α, β -10,11-dihidrociclohepten-5-ona en 2,5 ml. de oxicloloruro de fósforo y 50 ml. de benceno seco, se añaden 75 g. de pentacloruro de fósforo (3 eq.), y se agita la mezcla a reflujo dos horas y media, protegiéndola de la humedad. Después de unos 15 minutos, se obtiene una solución roja transparente, y se separa poco a poco un complejo cristalino, a la vez que se desprende cloruro de hidrógeno. Al final del período de reflujo se enfría la mezcla a 10º, y el complejo rojo oscuro se aísla por filtración y se lava dos veces con 25 ml. de benceno seco.

10

15

EJEMPLO 2º.

El complejo rojo preparado en el ejemplo 1º se descompone añadiéndole en porciones (reacción muy exotérmica) a una solución vigorosamente agitada de 300 ml. de metanol-agua al 5:1. La adición se hace a ritmo adecuado para mantener una ebullición suave. La solución hidroalcohólica del producto se deja refrescar, agitando, y finalmente se enfría a 10ºC. El producto cristalino se aísla por filtración, se seca por aspiración en el filtro, se lava con 50 ml. de agua, y se seca al aire. Así se obtie-

20

25



nen 20,2 g. de 5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-ona, en aguas incoloras que funden a 84-86°C. (microfase caliente). De las aguas madres se obtiene, tras cristalización en metanol, 1,0 g. más del producto, en agujas casi incoloras, p.fus. 82-85°C. (microfase caliente). Rendimiento total, 21,2 g. (85%).

EJEMPLO 3º.

Se calienta una hora a 100°C., en vacío, 0,5 g. del complejo de adición de fósforo preparado en el ejemplo 1º. El producto reaccionante refrescado se tritura luego con ácido acético, y deposita 10-cloro-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, p.fus. 118-121°C.; recristalizando en metanol, el p.fus. se eleva a 125-126°C.

EJEMPLO 4º.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, pero con pentabromuro de fósforo en vez de pentacloruro, se obtienen los correspondientes bromoderivados.

EJEMPLO 5º.

5-Hidroxí-5-alil-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrociclohepteno.

En un matraz de tres bocas (flameado y refrescado en atmósfera de nitrógeno seco) y 125 ml. de capacidad, provisto de agitador, embudo de adición y condensador de éter, se ponen 4,8 g. de virutas limpias de magnesio y 15 ml. de éter etílico seco. Se añaden a gotas 17 g. de bromuro de alilo en 10 ml. de éter seco, agitando, a ritmo suficiente para mantener un reflujo suave. La agitación y el reflujo prosiguen hasta eliminar todo el metal. La mezcla de reac-

238535



ción se refresca luego a menos del punto de reflujo, pero
 no tanto que precipite el reactivo de Grignard, y se añaden
 en quince minutos, agitando, 10 g. de 5H-dibenzo- α, δ -
 10,11-dihidrociclohepten-5-ona en 20 ml. de éter seco. Se
 5 agita la mezcla reaccionante, y se mantiene media hora en
 reacción a temperatura ambiente. Después 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 el
 agua justamente necesaria para disolver las sales sólidas
 10 en la capa acuosa. Esta última se extrae con 2 x 25 ml.
 de éter. Se lavan las capas orgánicas reunidas con 25 ml.
 de solución salina saturada, se seca sobre sulfato de mag-
 nesio, y se elimina el disolvente en vacío, para obtener el
 hidroxilo intermedio: $\lambda \begin{matrix} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{MAG} \end{matrix}$ 240 p B% 495.


15

EJEMPLO 6º.5-Hidroxi-5-alil-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

Siguiendo el procedimiento detallado en el ejemplo
 5º, y empleando cantidades equivalentes de 5H-dibenzo- α, δ -
 ciclohepten-5-ona, se produce el correspondiente 5-hidroxi-
 20 5-alil-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno.

EJEMPLO 7º.

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en
 el ejemplo 5º, con cantidades equivalentes de 5H-dibenzo-
 α, δ -ciclohepten-5-onas y 5H-dibenzo- α, δ -10,11-dihidro-
 25 ciclohepten-5-onas substituídas con X, X' e Y, según queda
 indicado, se producen los correspondientes 5-hidroxi-5-alil-
 cicloheptenos.

35 21 

EJEMPLO 8º.

5-(2'-Propeniliden)-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrociclohepteno.

5 Se destila en vacío intenso (1 mm.) 5-hidroxil-5-
alil-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrociclohepteno, para ob-
tener el dieno, en forma de líquido viscoso: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$ 240 μ
Bp 495.

EJEMPLO 9º.

5-(2'-Propeniliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo
8º, y empleando el producto intermedio obtenido en el ejem-
plo 6º, resultan los correspondientes dienos insaturados
en las posiciones 10,11.

EJEMPLO 10º.

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo
8º, y empleando los productos intermedios obtenidos en el
ejemplo 7º, se forman los correspondientes dienos con subs-
titutos X, X' e Y, según se han definido.

EJEMPLO 11º.

20 5-(γ -Hidroxipropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrociclo-
hepteno.

25 Una solución de 0,5 g. del dieno obtenido en el
ejemplo 8º en 15 cc. de tetrahidrofurano, se trata con 1
equivalente molar de bis-3-metil-2-butanol a 0-5º, du-
rante tres horas. Al final de este lapso, se añaden 3 cc.
de agua; luego, 8 cc. de hidróxido sódico 2,5n, y finalmen-
te, a gotas, 6-7 cc. de peróxido de hidrógeno al 30%. Se

288535



agrega a la fase acuosa carbonato potásico; la capa de tetrahidrofurano se separa, y se deseca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina en vacío. El residuo, cristalizado en éter de petróleo y éter, da el γ -hidroxicompuesto buscado, que funde a 88-89°C.

5

EJEMPLO 12.

5-(γ -Hidroxiopropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en el ejemplo 11, y empleando cantidades equivalentes del dieno producido en el ejemplo 9^a, se obtiene el correspondiente 5-(γ -hidroxiopropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

10

EJEMPLO 13.

Siguiendo el procedimiento detallado en el ejemplo 11, con cantidades equivalentes del dieno producido en el ejemplo 10, se obtienen los correspondientes 5-(γ -hidroxiopropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno y 5-(γ -hidroxiopropiliden)-5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrociclohepteno, sustituido con X, X' e Y.

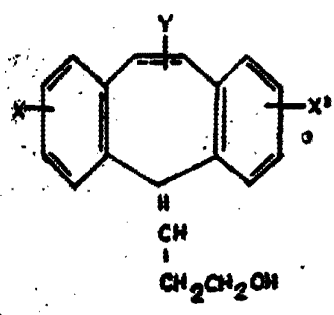
15

NOTA

Se reivindica como objeto de esta patente:

20

1.- Procedimiento de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para la preparación de un compuesto de fórmula

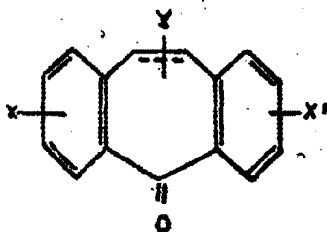


288535

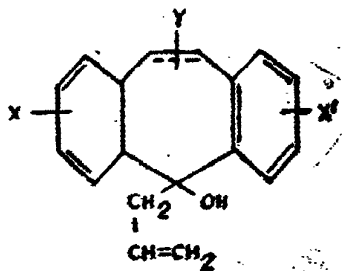
21



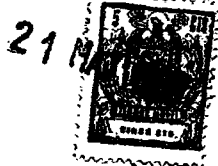
5 donde la línea de trazos indica que el compuesto puede estar saturado o insaturado en la posición señalada; X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquenilo, halolevialquenilo, fenilo, fenilo substituído, un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilo de hasta 4 átomos de carbono, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, un grupo acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilamino de hasta 4 átomos de carbono; levialquilsulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, 10 ciano, carboxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, dilevialcoxilo, alquilmecapto, halolevialquilmecapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo o dilevialquilsulfamilo; cada anillo bencenoide puede contener más de uno de estos substitutos; e Y es hidrógeno o un halógeno; el cual comprende la reacción de un 15 compuesto de fórmula



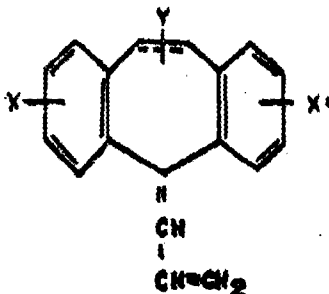
donde X y X' son como antes, e Y es hidrógeno o un halógeno, con un haluro de alilmagnesio, para obtener un compuesto de fórmula



2 535



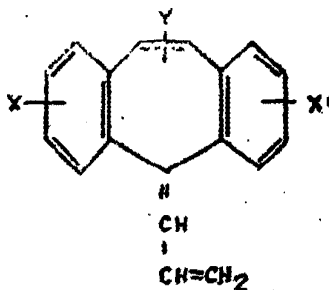
donde X, X' e Y son como antes; la deshidratación de éste para formar el correspondiente dieno de fórmula



donde X, X' e Y son como antes; y la hidroboración del último para formar el correspondiente 5-Y-hidropropilideno-derivado.

5

2.- Procedimiento de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para la preparación de un compuesto de fórmula



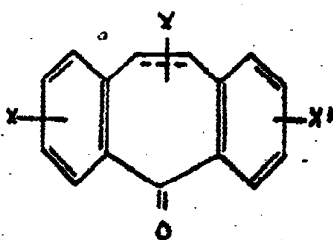
donde la línea de trazos indica que el compuesto puede estar saturado o insaturado en la posición señalada; X y X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquenilo, halolevialquilo, fenilo, fenilo substituído; un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilo de hasta 4 átomos de carbono; amino, levialquilamino, dilevialquilamino, un grupo acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilamino de hasta 4 átomos de

10

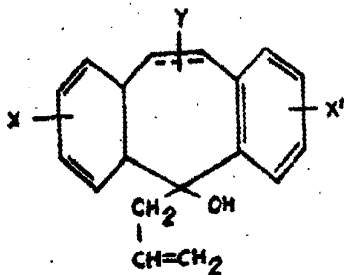
15



5 carbono; levialquilsulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, ciano, carboxilo, carbamilo, levialquilarbamilo, dilevialcoxilo, alquilmercapto, halolevialquimercapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo o dilevialquilsulfamilo; cada anillo bencenoide puede contener más de uno de estos substitutos; e Y es hidrógeno o un halógeno; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



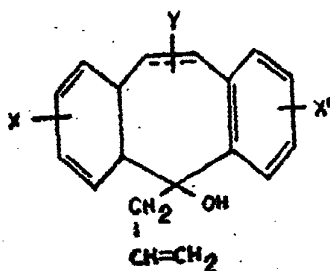
10 donde X, X' e Y son como queda definido, con un haluro de alilmagnesio, para formar un compuesto de fórmula



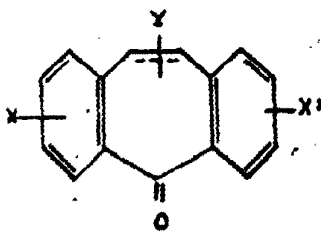
donde X, X' e Y son como antes; y la deshidratación del último.

3.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

147 3535



5 donde la línea de trazos indica que el compuesto puede estar saturado o insaturado en esta posición; X y X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, levialquenilo, halolevialquilo, fenilo, fenilo sustituido; un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilo de hasta 4 átomos de carbono; amino, levialquilamino, dilevialquilamino; un grupo acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo haloacilamino de hasta 4 átomos de carbono; levialquil sulfonilamino, halógeno, hidroxilo, halolevialcoxilo, ciano, 10 carboxilo, carbamilo, levialquilcarbamilo, dilevialcoxilo, alquilmecapto, halolevialquilmecapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo o dilevialquilsulfamilo; cada anillo bencenoide puede contener más de uno de estos substitutos; e Y es hidrógeno o un 15 halógeno; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



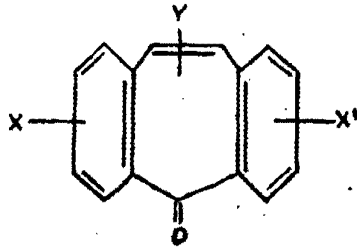
con un haluro de alil-magnesio.

288535

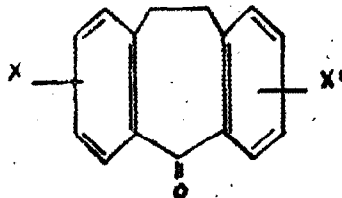
21 MAY 1950



4.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



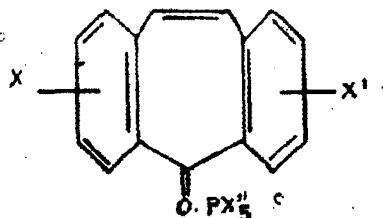
5 donde X y X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialco-
 xilo, levialquenilo, halolevialquilo, fenilo, fenilo substi-
 tuído; un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un gru-
 po haloacilo de hasta 4 átomos de carbono; amino, levialqui-
 lamino, dilevialquilamino, un grupo acilamino de hasta 4
 átomos de carbono, un grupo haloacilamino de hasta 4 átomos
 de carbono; levialquilsulfonilamino, halógeno, hidroxilo,
 10 halolevialquilo, ciano, carboxilo, carbamilo, levialquili-
 carbamilo, dilevialcoxilo, alquilmercapto, halolevialquili-
 mercapto, levialquilsulfonilo, halolevialquilsulfonilo, sul-
 familo, levialquilsulfamilo o dilevialquilsulfamilo; cada
 anillo bencenoide puede contener más de uno de estos subs-
 titutos; e Y es hidrógeno, cloro o bromo; el cual comprende
 15 la reacción de un compuesto de fórmula



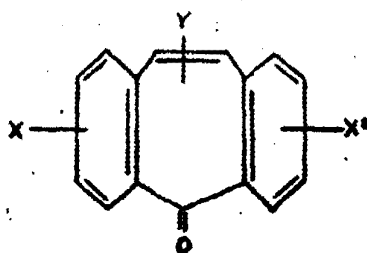


288535

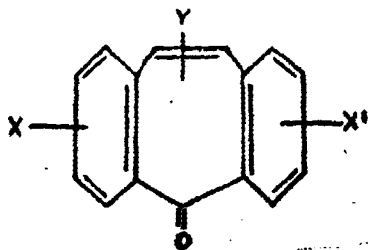
donde X y X' son como se ha definido, con pentacloruro o pentabromuro de fósforo, para obtener un compuesto de fórmula



donde X y X' son como antes, y X'' es cloro o bromo; y la hidrólisis del último, para formar un compuesto de fórmula



donde X y X' son como queda definido, e Y es hidrógeno, o, alternativamente, el calentamiento del último para producir un compuesto de fórmula



donde X y X' son como queda definido, e Y es un halógeno.

5. Procedimiento de obtención de derivados de dibenzocicloheptenos.

= 17 =

288535

21 MAY

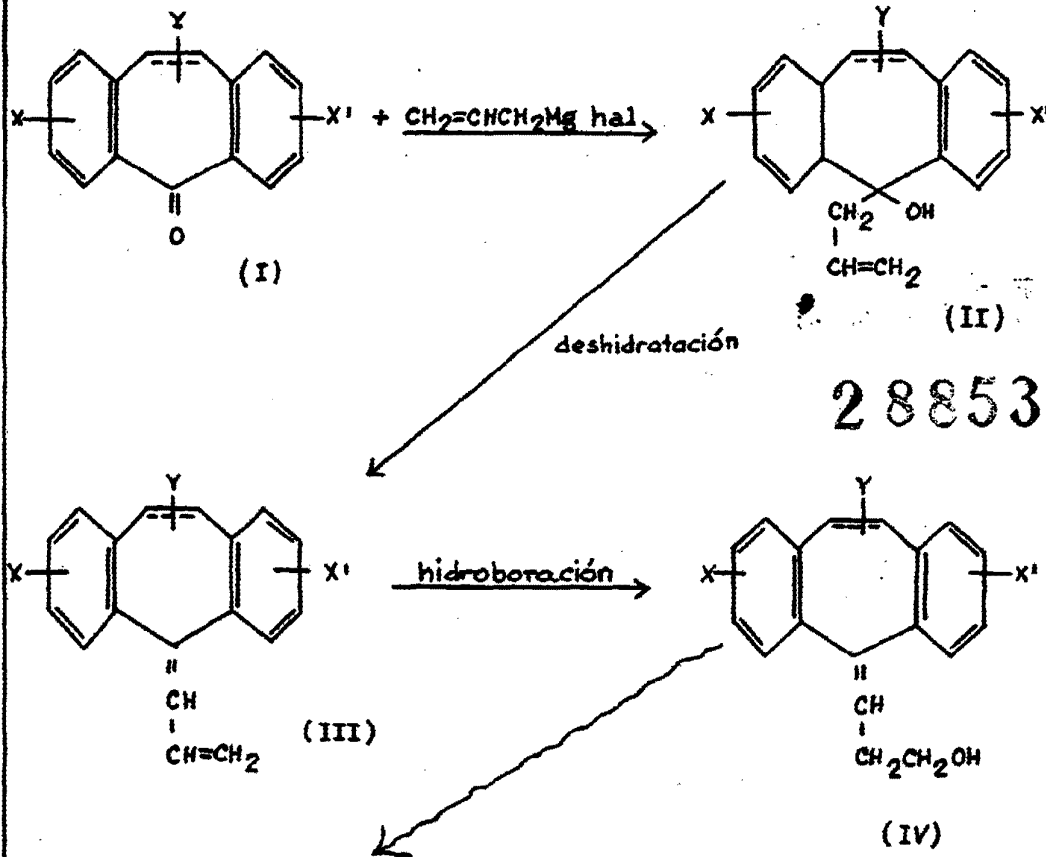


Esta memoria consta de diez y sieta páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 21 MAY. 1963

P. A.

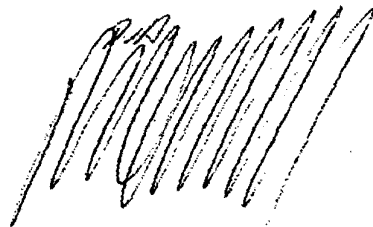
8744



288535

dibenzocicloheptenos sustituidos en el átomo de carbono 5 con un radical aminopropilideno

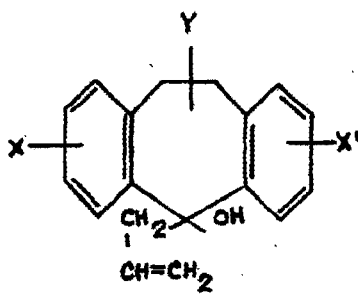
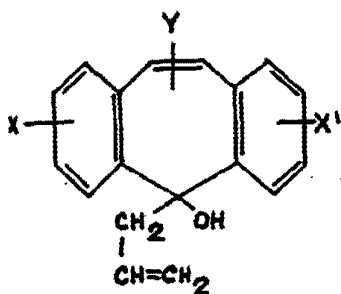
FORMULAS 1



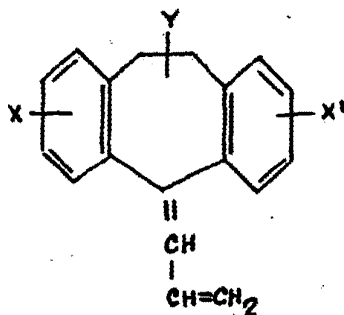
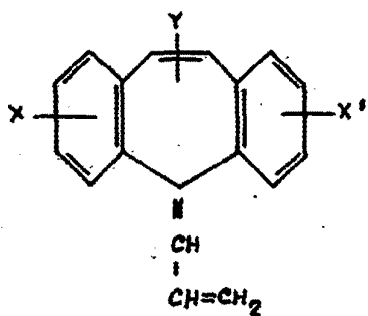


FORMULAS 2

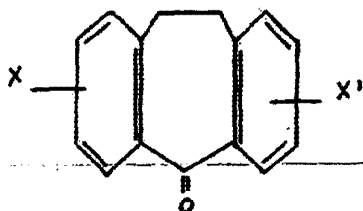
8744



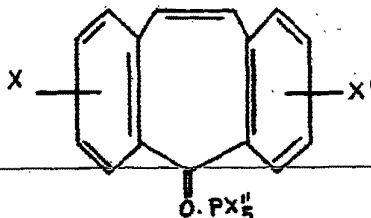
288535



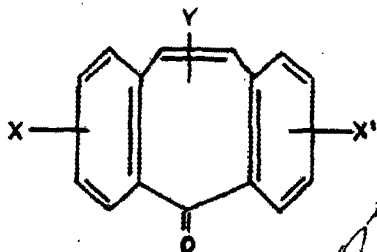
FORMULAS 3



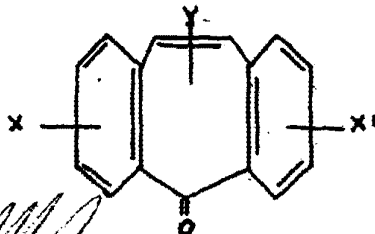
FORMULAS 4



FORMULAS 5



FORMULAS 6



[Handwritten scribbles]