



288611

PATENTE DE INVENCION

Br. 251.

Memoria Descriptiva

sobre:

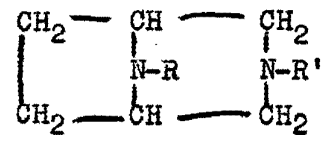
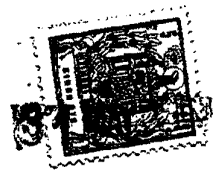
"Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos"

Solicitante:

LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente
en Via Roberto Lepetit, 8, MILAN, Italia

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos de la fórmula general

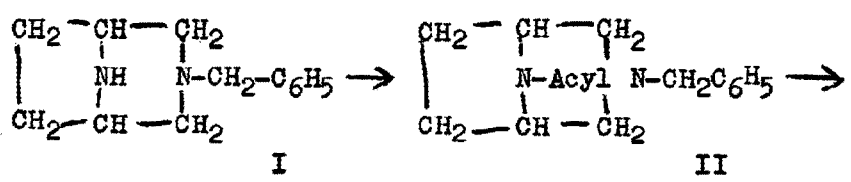
208611



5. en la que uno de los símbolos R y R' representa un radical acilo y el otro representa hidrógeno o un radical alkilo, arilo, aralkilo, un aralke nilo de anillo opcionalmente sustituido, o ci cloalkilo-inferior-alkilo.

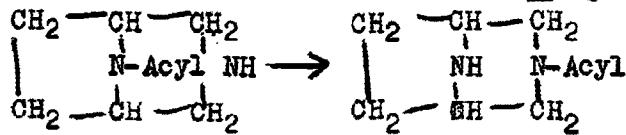
10. Esta clase de compuestos se describe y reivindica en la patente nº 278.656 del mismo solicitante, en la que los compuestos se prepara ran por reducción de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)- octano-2,4-diona o sus derivados, en los que el nitrógeno en la posición 3 u 8 está sustituido
 15. con un radical alkilo, arilo, aralkilo, opcio nalmente arankenilo de anillo sustituido, o ci cloalkilo-inferior-alkilo. El 3,8-diazabicyclo -(3,2,1)-octano intermedio obtenido o su deriva do N₃- o N₈-sustituido se acila a continuación
 20. de acuerdo con procedimientos corrientes.

25. Se ha descubierto que un material de partida conveniente para la preparación de las substancias de la clase anterior, es el 3-ben cil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano. El nuevo método se desarrolla a través de las etapas si guientes.



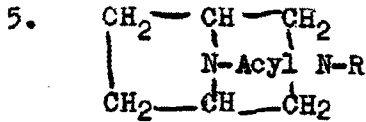
30.

218861

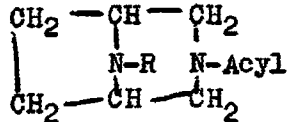


III

IV



V



VI

De acuerdo con el esquema anterior,

10. en el que R representa un radical alkilo, arilo, aralkilo, aralkenilo de anillo opcionalmente sustituido, o un cicloalkilo-inferior-alkilo el 3-bencil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano se convierte en el derivado N₈-acílico, por acilación
15. por métodos convencionales que proporcionan el compuesto 2, que a su vez, por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón vegetal, suministra el derivado N₈-acílico III. El 8-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano obtenido, se somete
20. luego opcionalmente a uno de los tratamientos siguientes: (a) reacción con un compuesto de la fórmula XR, en la que X representa un átomo halógeno y R tiene el significado antes indicado, para dar los derivados N₈-acílicos, N₃-sustituidos;
25. (b) reagrupación del grupo acilo que pasa a N₃ - bajo la acción del calor o por tratamiento a la temperatura ambiente con una solución de un hidróxido alcalino en agua-alcanol inferior, o por reflujo con una solución de cloruro de hidrógeno,
30. en un alkanol inferior. El N₃-acil-3,8-diazabicy



88611

clo-(3,2,1)-octano obtenido, se hace reaccionar a continuación con un compuesto de la fórmula X_3 de la significación indicada en (a), proporcionando los derivados N_3 -acilicos N_8 -sustituídos.

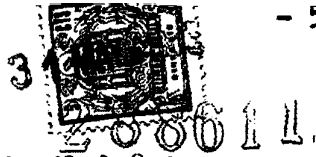
5. Los ejemplos siguientes, no limitativos aclaran este invento.

EJEMPLO 1 - 8 - propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1) octano.

Durante 1,5 horas se calienta a 100°C

10. una mezcla de 12,8 g de anhídrido propiónico y - 6,7 g de 3-bencil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano. Después de enfriar, se añade ácido clorhídrico para la reacción acídica, y el anhídrido propiónico sin reaccionar se extrae con éter etílico. La capa acuosa se enfría a -5°C y se hace alcalina por adición de solución de hidróxido sódico. El aceite separado se extrae con éter etílico y el disolvente se evapora a sequedad. El aceite residual se destila, recogién dose 7,4 g (86,5%) de 3-bencil-8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, que destila a 170-174°C/1 mm de mercurio.

- Una solución del compuesto anterior en 60 ml de etanol absoluto, se hidrogena en presencia de 3 g de 10 % de paladio sobre carbón vegetal, a 60°C y a 50 atmósferas de presión inicial de hidrógeno. Después de separación del catalizador por filtración, se retira el disolvente en vacío y se destila el residuo para dar 4,3 g (89%) de 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, -
30. punto de ebullición 120-121°C/0.1.



EJEMPLO 2 - 3-cinamil-8-propionil-3,8-diazabicciclo-(3,2,1)-octano.

- A una mezcla agitada de 0,05 ml de 8-propionil-3,8-diazabicciclo-(3,2,1)-octano, 0,06 mol de K_2CO_3 y 100 ml de acetona, se añade 0,06 mol de cloruro de cinamilo en 40 ml de acetona, y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 7 horas. Las sales inorgánicas se separan por filtración, el disolvente se evapora y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico al 10%; la solución se extrae con éter, la capa acuosa se basifica con hidróxido sódico al 50 %, se extrae con éter y el disolvente se evapora para obtener el 3-cinamil-8-propionil-3,8-diazabicciclo-(3,2,1)-octano deseado, que se purifica por destilación o por cristalización; punto de ebullición 170°C/0,2 mm de mercurio.

EJEMPLO 3 a 19 - Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el método descrito en los ejemplos 1 y 2.

	<u>Substituyente 3</u>	<u>Substituyente 8</u>	punto de fusión	punto de ebullición
	bencilo	propionyl	-	133-37°C/0.4 mm
25.	isopropilo	"	-	100°C/0.2 mm
	etilo	"	-	85-90°C/0.4 mm
	butilo	"	-	105°C/0.2 mm
	fenilo	"	86-88°C	-
	p-nitrocinaamilo	"	220°C	-
30.	p-clorocinaamilo	"	220-23°C	-



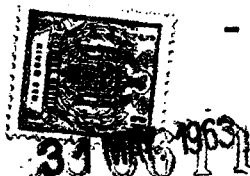
31 208611

	o-clorocinamilo	"	201-42C	-
	alililo	"	-	95-982C/0.2 mm
	fenetilo	"	-	1502C/0.3 mm
	ciclopentilmetilo	"	-	133-382C/0.3 mm
5.	ciclopentiletilo	"	-	1452C/0.4 mm
	p-metilcinamilo	"	66-682C	185-902C/0.3 mm
	fenilpropilo	"	-	1752C/0.47 mm
	p-metoxicinamilo	"	-	1502C/0.1 mm
	naftilalililo	"	160-652C	-
10.	m-clorocinamilo	"	203-2052C	-

EJEMPLO 20 - 8-bencil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

A una solución de 2,3 g de 3-bencil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano en 10 ml de hidróxido sódico 2N, enfriada a -52C, se añaden gota a gota 1,92 g de cloruro de benzoilo y luego la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter etílico. El disolvente, por evaporación, proporciona 2,9 g de un aceite viscoso no destilable que se transforma en cloruro por solución con ácido clorhídrico etanólico rendimiento 3 g; punto de fusión, 219-2212C (etanol).

La base bruta anterior libre, se disuelve en 50 ml de etanol absoluto y se hidrogena durante 6 horas en presencia de 0,8 g de paladio en carbón vegetal, al 10 %, a una presión inicial de hidrógeno de 602 atmosferas a 602. El catalizador se separa por filtración, el disolvente se evapora y el residuo se destila para dar 1,5 g (80%)



de 8-benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano; punto de ebullición 140-142°C a 0,5 mm. Por reposo, - el producto se solidifica y cristaliza en éter etílico, punto de fusión 82-83°C.

5. EJEMPLOS 21 - 22 - Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores.

	<u>Substituyente 3</u>	<u>Substituyente 8</u>	Punto de fusión	Punto de ebullición.
10.	bencilo	fenacilo	78-81°C	-
	bencilo	butirilo	65-66°C	-

EJEMPLO 23 - 3-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano

15. a) Reagrupación térmica del 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

Se calienta a 120°C durante 5 horas, 1 g de 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano. El compuesto oleaginoso (0,9 g) se destila para propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano puro; punto de ebullición 128-130°C (0,2 mm); punto de fusión 38-40°C (sublimado). Este compuesto se descubre que es idéntico, por comparación infrarroja y por punto de fusión mezclado, a una muestra auténtica de

25. 3-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

b) Reagrupación base-catalizada de 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

Se suspende en 5 ml de hidróxido sódico 2N, un gramo de 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano y luego se añade una pequeña cantidad de

30.

31



288611

- etanol, para obtener una solución clara. Después de 4 horas a la temperatura ambiente, la solución se concentra a la mitad de su volumen a 25°C, a presión reducida, y se extrae con éter etílico. El disolvente se evapora y el residuo se destila para dar 0,75 g de un aceite, punto de ebullición 126-128°C/0,2 mm que solidifica por reposo (punto de fusión 38-40°C después de sublimación) y cuyo espectro infrarrojo en CCl₄ es idéntico al del 3-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

Reagrupación ácido-térmica del 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

- En 10 ml. de etanol absoluto, se disolvió 1 g. de 8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1) octano; la solución se satura con HCl seco y se somete a reflujo durante 2 horas en una corriente de HCl. Durante la reacción, se separan 360 mg. de un producto cristalino blanco que se identifica por el punto de fusión mezclado y por espectro infra-rojo, como dicloruro de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano. La solución alcohólica se evapora en vacío y el residuo viscoso se trata sometido a enriamiento, con un exceso de solución amoniacal etanólica al 20%. Añadiendo éter etílico se precipita la sal inorgánica que se separa por filtración; el disolvente se evapora a 25°C en vacío. El residuo oleaginoso (0,65 g) se destila (punto de ebullición 125-126°C a 0,2 mm) para dar 0,58 g. de 3-propionil-3,8-diazabicyclo

(3,2,1)-octano, puro.



EJEMPLO 24 - 3-Propionil-8-metil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

A 0,7 g de ácido fórmico y 0,84 g. de
5. 3-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, se
añade, con enfriamiento, 0,79 g. de formaldehído
al 38 %. La mezcla se somete a reflujo suave du-
rante 15 horas, se enfría, se trata con 1 ml. de
ácido clorhídrico y se concentra en vacío a 30-40
10. °C. El residuo se hace alcalino por adición de so-
lución de hidróxido sódico al 30%, y se extrae -
con eter etílico. La solución orgánica se evapora,
y el residuo se destila en vacío para dar 0,54 g
de 3-propionil-8-metil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-
15. octano que hierve a 110-112°C, a una presión de
1 mm.

EJEMPLO 25 - 3-Propionil-8-benzil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

El compuesto se prepara partiendo de 3-
20. propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano con clo-
ruro de benzilo, por un procedimiento muy semejan-
te al descrito en el Ejemplo 2, para el 3-cina -
mil-8-propionil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano;
punto de ebullición. 155°C /0,2 mm.

25. EJEMPLO 26. 3-Benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-
octano.

a) Reagrupación térmica del 8-benzoil-3,8-diazabi-
ciclo-(3,2,1)-octano.

30. Se calienta durante 5 horas a 120°C, un
gramo de 8-benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octa-



288611

no, (punto de fusión 82-83°C). Al enfriarse, el pro-
ducto se solidifica y puede cristalizarse en eter
para dar 0,85 g. de 3-bencil-3,8-diazabicyclo-(3,2
1)-octano, punto de fusión 122-123°C.

5. b) Reagrupación base-catalizada del 8-
benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

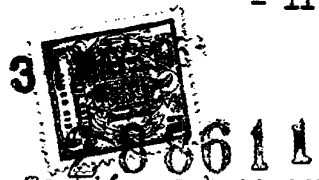
Se disuelve en 2 ml. de etanol, 1 g. de
8-benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, se agre-
gan 5 ml. de hidroxido sódico 2N y la solución cla-
ra se deja reposar durante 4 horas a la temperatu-
ra ambiente. La mezcla de reacción se concentra y
se extrae con benceno. El disolvente se evapora pa-
ra dar 0,72 g. de un compuesto sólido que, después
de cristalización en eter etílico, proporciona -
15. 0,62 g. de 3-benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octa-
no; punto de fusión 122-123°C.

- c) Reagrupación ácido-térmica de 8-ben-
zoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano.

Se disuelven en etanol, absoluto 1 g. de
20. 8-benzoil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, se satu-
ra con ácido clorhídrico seco, se hierve en una co-
rriente de HCl, y se trata exactamente igual a lo
descrito en el Ejemplo 23, para dar 3-benzoil-3,8-
diazabicyclo-(3,2,1)-octano; punto de fusión 122-
25. 123°C.

N O T A

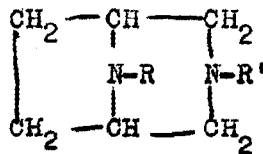
Descrita suficientemente la naturaleza -
del invento, así como la manera de realizarlo en -
la práctica, debe hacerse constar que las disposi-
30. ciones anteriormente indicadas, son susceptibles -



de modificaciones de detalle. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia con fecha 15 de junio de 1.962 bajo el nº 23157/62 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos"; caracterizándose por lo siguiente:

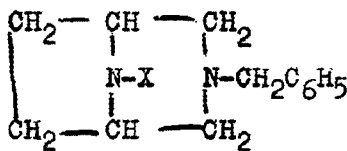
18.- "Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos" de fórmula general

15.



en la que uno de los símbolos R y R' representa un radical acilo y el otro representa hidrógeno o un radical, alkilo, arilo, aralkilo, aralkenilo opcionalmente de anillo substituído, o cicloalkilo-inferior-alkilo, caracterizado por comprender el someter un compuesto de la fórmula

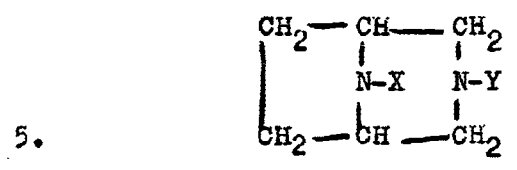
25.



en la que X es un radical acilo, a la desbenzila - ción por hidrogenación a presión, en presencia de un catalizador, sometiendo opcionalmente el 8-acilo -3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano obtenido a la rea

30.

grupación del grupo acilo, y tratando el compuesto obtenido de la fórmula



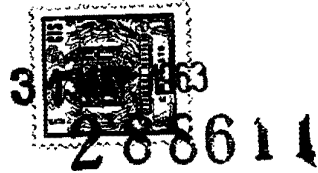
en la que uno de los símbolos X e Y es hidrógeno y el otro es un grupo acilo, con un agente de alquilación.

2º.- Procedimiento según reivindicación 10. 1ª, caracterizado porque el catalizador usado en la etapa de desbencilación, es paladio sobre carbon vegetal.

3ª.- Procedimiento, según reivindica -
ción 1ª, caracterizado porque la reagrupación de 15. N₈-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano en N₃-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano se realiza a una temperatura comprendida entre 80 y 140°C, durante 5 a 8 horas.

4ª.- Procedimiento, según reivindica -
ción 1ª, caracterizado porque la reagrupación -
de N₈-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano en N₃-
acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano, se realiza
sometiéndolo a reflujo en una solución alkanol in
ferior-agua, con ácido clorhídrico.

5ª.- Procedimiento, según reivindica -
ción 1ª, caracterizado porque la reagrupación de
N₈-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano en N₃-acil
-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano se realiza en -
una solución alkanol inferior-agua, en presencia
30. de un hidróxido de metal alcalino, a temperatura



ambiente.

6ª.- "Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente -

5. Memoria.

Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

31 MAY. 1963

LEPETIT S.p.A.

J. GONZALEZ AGUIRRE Y CAÑA

288611

PATENTE DE INVENCION

Br. 251.

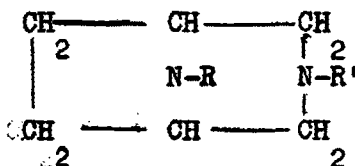


"Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos".

Solicitantes: LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Roberto Lepetit 8, Milán, Italia.

REIVINDICACIONES

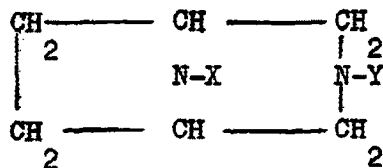
1ª.- Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos, de la fórmula general



en la que uno de los símbolos R y R' representa un radical acilo y el otro representa hidrógeno o un radical alkilo, arilo, aralkilo, aralkenilo opcionalmente de anillo sustituido, o cicloalkilo-inferior-alkilo, caracterizado por comprender el someter un compuesto de la fórmula



en la que X es un radical acilo, a la desbenzilación por hidrogenación a presión, en presencia de un catalizador, sometiendo opcionalmente el 8-acilo-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano obtenido a la reagrupación del grupo acilo, y tratando el compuesto obtenido de la fórmula general



en la que uno de los símbolos X e Y es hidrógeno y el otro es un grupo acilo, con un agente de alquilación.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el catalizador usado en la etapa de debencilación, es paladio sobre carbón vegetal.

3º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reagrupación de N₈-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano en N₃-acil-3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octano se realiza a una temperatura comprendida entre 80 y 140°C, durante 5 a 8 horas.

4º.- Procedimiento de preparación de 3,8-diazabicyclo-(3,2,1)-octanos.

Madrid 31 de mayo de 1963.

LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEDO Y MOSES