

289439



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 preparar dibenzocicloheptenos "

-----:OOO:-----

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la preparación de productos intermedios para la síntesis de 5H-dibenzo-[a,d]-cicloheptenos y 5H-dibenzo-[a,d]-10,11-dihidrocicloheptenos substituídos en el átomo de carbono 5 con un radical aminopropilo.

289439



Los aminopropilcompuestos que se forman de los nuevos productos intermedios del presente invento son útiles para el tratamiento de las afecciones mentales, por ser antidepresivos y servir como reanimadores o psicoenergéticos.

Los nuevos compuestos del presente invento se pueden representar por las Fórmulas 1 de las adjuntas hojas de fórmulas.

En todas estas fórmulas, la línea de trazos indica que el compuesto puede estar saturado o insaturado en la posición indicada: X y X', son hidrógeno, un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, un grupo alqueno de uno a seis átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta cuatro átomos de carbono, fenilo simple o sustituido, un grupo alquilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo acilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta cuatro átomos de carbono, 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, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo perfluoroalcoxilo de hasta cuatro átomos de carbono, ciano, carboxilo, 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

289439



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 grupo dialquilsulfamilo de hasta ocho átomos de carbono, y en cada anillo bencenoide puede haber más de uno de estos sustitutos; Z es alilo simple o alquilsustituído; y Z' es un radical trimetileno simple o alquilsustituído.

Las fases del método de preparación de los nuevos compuestos precitados pueden ilustrarse por el esquema de reacciones indicado por Fórmula 2 en las hojas de fórmulas.

Como se indica en este esquema de reacciones, el compuesto (III) se prepara condensando un 5-halo-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno (I) con un haluro de alilmagnesio simple o alquilsustituído. El compuesto (III) se prepara también condensando un 5-metalo-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno (II) con un haluro de alilo simple o alquilsustituído. En un proceso típico, se hace reaccionar 5-cloro-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno con bromuro de alilmagnesio en éter etílico seco, a reflujo, para formar 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno. En otro proceso típico, se hace reaccionar 5-litio-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno con bromuro de alilo en éter etílico seco, a reflujo, para formar 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno.

El compuesto (IV) se prepara a partir del compuesto (III), por hidroboração, que significa reacción con un borano, seguida de hidrólisis oxidativa. Por ejemplo, el tratamiento de 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno en so-

289439



lución etérea con un equivalente molar de un borano, seguida de hidrólisis oxidativa, produce el correspondiente 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno. Los boranos adecuados contienen con preferencia al menos un enlace B-H en la molécula, por ejemplo, aminoboranos, alquilboranos, óxidos de borano y aluminio, arilboranos o alquilarilboranos. El medio hidrolítico preferido es una solución básica de peróxido de hidrógeno.

El compuesto (IV) se prepara también, de conformidad con el presente invento, condensando un 5-metano-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno o 5-metalo-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno (II) con óxido de trimetileno simple o levialquilsustituido. En un proceso típico, se hace reaccionar 5-lítico-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno con óxido de trimetileno para producir 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno.

El compuesto (V) se prepara a partir del compuesto (III) mediante adición, catalizada con peróxido, de bromuro de hidrógeno. En un proceso típico, se hace borbotear bromuro de hidrógeno gaseoso en una solución del compuesto (III) y peróxido de benzoilo en benceno, se elimina el disolvente en vacío, y se cristaliza el residuo en éter y hexano.

Los compuestos (IV) y (V) son productos intermedios útiles para preparar 5-aminopropil-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno, 5-aminopropil-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno, y sus correspondientes 3- y 10-cloroderivados.

El invento se ilustra a continuación mediante los ejemplos que siguen:



289439

EJEMPLO 1º

5-Alil-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -ciclohepteno.

Una solución de amida potásica (0,1 mol.), preparada con 4,2 g. de potasio en 400 cc. de amoniaco líquido y catalizada con cloruro férrico, se trata con otra de 20 g. de 5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -ciclohepteno en 400 cc. de éter, gota a gota, en una hora. Se deja evaporar el amoniaco, y la solución etérea resultante se somete una a dos horas a reflujo, agitando. Al final de este lapso, se enfría la solución, se añade a gotas otra de 15 g. (0,2 mol.) de cloruro de alilo, y la mezcla reaccionante se calienta cuatro horas a reflujo; Se añade agua de hielo, y la capa orgánica se separa y se lava hasta neutralidad con agua. La evaporación del disolvente da 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -ciclohepteno;  $\lambda_{\text{máx.}}$  dioxano 296 m $\mu$ ,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  510.

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle, y empleando compuestos de partida con substitutos X, X' e Y según quedan definidos, se obtienen los correspondientes 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -cicloheptenos X-, X' e Y-substituidos.

EJEMPLO 2º

Por el procedimiento descrito con detalle en el ejemplo anterior, empleando cantidades equivalentes de cloruros de alilo 1'-, 2'- y 3'-metil- y etilsubstituidos en lugar de cloruro de alilo, se producen los correspondientes alilcompuestos substituidos con grupos  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -metilo y etilo.



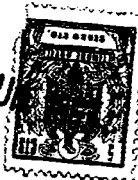
EJEMPLO 3<sup>a</sup> 28943

5-Alil-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -ciclohepteno.

5 En un matraz de tres bocas (flameado y enfriado bajo nitrógeno seco), de 125 ml. provisto de agitador, embudo de carga y condensador de éter, se ponen 4,8 g. de torneaduras 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 etílico seco, agitando, a ritmo suficiente para mantener un reflujo moderado. La agitación y el reflujo se mantienen hasta eliminar todo el metal. La mezcla reaccionante se enfría luego por debajo del punto de reflujo, pero no tanto que precipite el reactivo de Grignard, y se añaden en diez minutos, agitando, 10 g. de 5-cloro-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -ciclohepteno en 20 ml. de éter seco. La mezcla de reacción se agita y se deja reaccionar media hora 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 agua suficiente para disolver las sales sólidas en la capa acuosa. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 25 ml. de solución salina saturada, se desecan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina en vacío, para obtener el producto buscado en forma de aceite. Éste se purifica además por cromatografía sobre alúmina.

25 Siguiendo el procedimiento aquí descrito con detalle, y empleando compuestos de partida que tengan sustitutos X, X' e Y según quedan definidos antes, se obtienen los correspondientes 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ -cicloheptenos X-, X'- e Y sustituidos.

19 JU



20139

EJEMPLO 4º

5-(γ-Hidroxiopropil)-5H-dibenzo- $\sqrt{a,d}$ -ciclohepteno.

Una solución de 0,5 g. del 5-alilintermedio re-  
sultante del ejemplo 3º se trata con un equivalente molar  
de bis-3-metil-2-butilborano a 0-5ºC. durante tres horas.  
5 Al término de este lapso, se agregan 3 cc. de agua, 8 cc.  
de hidróxido sódico 2,5n, y a gotas, 6-7 cc. de peróxido  
de hidrógeno al 30%. Se trata luego la fase acuosa con  
carbonato potásico; la capa etérea se separa, se deseca  
10 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.

Siguiendo el procedimiento aquí descrito con de-  
talle, con compuestos de partida que contengan substitutos  
15 X, X' e Y según se han definido antes, se obtienen los co-  
rrespondientes 5-(γ-hidroxiopropil)-5H-dibenzo- $\sqrt{a,d}$ -ci-  
cloheptenos X-, X' e Y-substituídos.

EJEMPLO 5º

5-(γ-Hidroxiopropil)-5H-dibenzo- $\sqrt{a,d}$ -ciclohepteno.

20 Una solución de 0,01 mol. (1,8 g.) de la sal 5-  
lítica de 5H-dibenzo- $\sqrt{a,d}$ -ciclohepteno en 50 cc. de éter  
se trata con 1,5 equivalentes (1,0 g.) de óxido de trime-  
tileno. La mezcla se somete cinco horas a reflujo. Al  
término de este lapso, la mezcla reaccionante se trata  
25 con agua, y la capa etérea se lava con ácido clorhídrico  
diluído, se deseca, y se concentra, para obtener 5-(γ-  
hidroxiopropil)-5H-dibenzo- $\sqrt{a,d}$ -ciclohepteno.

EJEMPLO 6º

Por el procedimiento descrito con detalle en el



ejemplo 52, y empleando la sal de litio de 5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno, la reacción con óxido de trimetileno da el correspondiente 10,11-dihidroderivado de 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno.

5

EJEMPLO 72

Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en los ejemplos 52 y 62, y empleando por turno cantidades equivalentes de las 5-metalosales sódica, potásica y cloromagnésica de 5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno en vez de la sal 5-lítica de 5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno, se producen de manera análoga 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno y 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepteno.

10

EJEMPLO 82

Empleando 5-litio-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno substituido con X, X' e Y según se han definido, en lugar de 5-litio-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno, se obtienen los correspondientes 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno y 5-( $\gamma$ -hidroxipropil)-5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -ciclohepteno X-, X'- e Y-substituidos, al condensar con óxido de trimetileno según se describe en el ejemplo 52.

15

20

EJEMPLO 92

Empleando óxidos de trimetileno metil-, etil- y propilsubstituidos en vez de óxido de trimetileno en los anteriores ejemplos, se obtienen los correspondientes  $\gamma$ -hidroxipropilcompuestos 2'-3'- metil, etil y propilsubstituidos.

25



289439

EJEMPLO 10.

5-( $\gamma$ -bromopropil)-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ 7-ciclohepteno.

5 Se burbujea bromuro de hidrógeno gaseoso en una  
 solución de 1,0 g. de 5-alil-5H-dibenzo- $\alpha$ , $\delta$ 7-ciclohepte-  
 no y 50 mg. de peróxido de benzilo en 50 cc. de benceno,  
 durante dos horas, a 25°C. El disolvente se evapora en  
 vacío, y el residuo se cristaliza en éter y hexano, para  
 obtener el  $\gamma$ -bromopropilcompuesto buscado.

EJEMPLO 11.

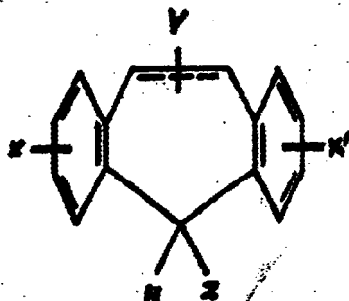
10 Siguiendo el procedimiento descrito con detalle en  
 los ejemplos anteriores, y empleando cantidades equivalen-  
 tes de bromuros de alilo 1'-, 2'- y 3'-metil y etilsubs-  
 tituidos en vez de bromuro en el procedimiento precedente,  
 se obtienen los correspondientes propilcompuestos con gru-  
 15 pos  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -metilo y etilo.

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

1. Procedimiento para preparar dibenzociclohepte-  
 nos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

20



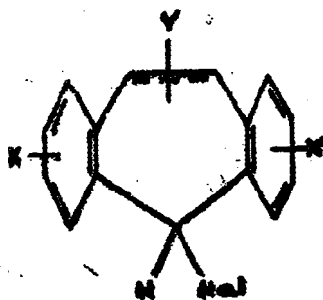
donde la línea de trazos denota que el compuesto puede es-  
 tar saturado o insaturado en la posición indicada; X y X'

289439

#9 JUN



son hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta 4 átomos de carbono, fenil simple o sustituido, un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de hasta 8 átomos de carbono, un grupo acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino de hasta 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono, ciano, carboxilo, carbamilo, un grupo alquilcarbamilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo dialquilcarbamilo de hasta 9 átomos de carbono, un grupo carboalcoxilo de hasta 6 átomos de carbono, mercapto, un grupo alquilmercapto de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilmercapto de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilsulfonilo de hasta 4 átomos de carbono, sulfamilo, un grupo alquilsulfamilo de hasta 4 átomos de carbono, o un grupo dialquilsulfamilo de hasta 8 átomos de carbono, pudiendo haber en cada anillo bencenoide más de uno de estos substitutos; Y es hidrógeno o un halógeno; y Z es alilo simple o alquil-sustituido; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

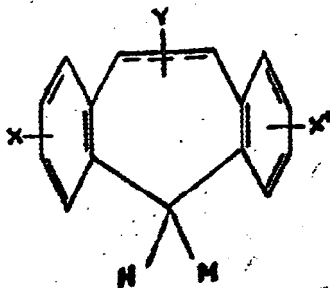


19 JU



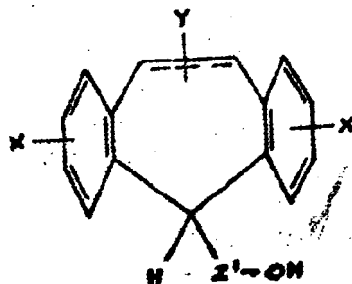
289439

donde X, X' e Y son como quedan definidos, y Hal es un halógeno, con un compuesto de fórmula  $ZMgHal$ , donde Hal y Z son como se ha indicado; o bien la reacción de un compuesto de fórmula



5 donde X, X' e Y son como quedan definidos, y M es litio, sodio o potasio, con un compuesto de fórmula  $ZHal$ , donde Hal y Z son como se ha indicado.

2.- Procedimiento para preparar dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula



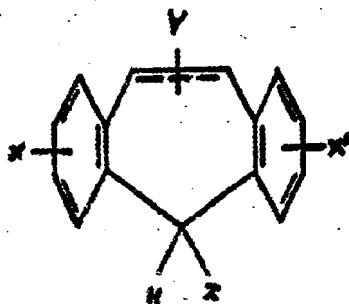
10 donde la línea de trazos denota que el compuesto puede estar saturado o insaturado en la posición indicada; X y X' son hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta 4 átomos de carbono, fenil simple o sustituido, un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de hasta 8 átomos de carbono, un gru-



5 po acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino de hasta 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalcoxilo de hasta 4 átomos de carbono, ciano, carboxilo, carbamilo, un grupo alquilcarbamilo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo dialquilcarbamilo de hasta 9 átomos de carbono, un grupo carboalcoxilo de hasta 6 átomos de carbono, mercapto, un

10 grupo alquilmercapto de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilmercapto de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilsulfonilo de hasta 4 átomos de carbono, sulfamilo, un grupo alquilsulfamilo de hasta 4 átomos de

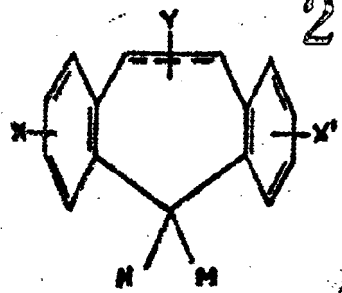
15 carbono, o un grupo dialquilsulfamilo de hasta 8 átomos de carbono, pudiendo haber en cada anillo bencenoide más de uno de estos substitutos; Y es hidrógeno o un halógeno, y Z' es un radical trimetileno simple o alquilsustituído; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



20 donde X, X' e Y son como se ha definido, y Z es alilo simple o alquilsustituído con un borano, y la hidrólisis oxidativa del producto; o bien la reacción de un compuesto de fórmula

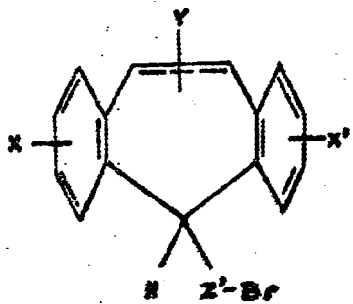


289439



donde X, X' e Y son como se ha definido, y M es litio, sodio o potasio, con un compuesto de fórmula Z'-O, donde Z' tiene el significado antes expuesto.

5 3.- Procedimiento para preparar dibenzocicloheptenos y especialmente para preparar un compuesto de fórmula



10 donde la línea de trazos denota que el compuesto puede estar saturado o insaturado en la posición indicada; X y X' son hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de hasta 4 átomos de carbono, fenilo simple o sustituido, un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilo de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de hasta 8 átomos de carbono, un grupo acilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroacilamino de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino de hasta 4 átomos de carbono, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, un grupo alcoxilo de hasta 4 átomos de car-

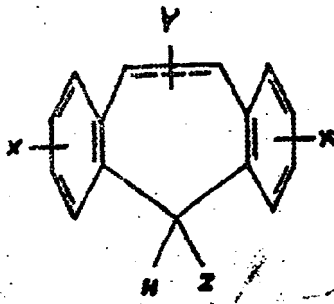
15

289439

19 JUN



5 bono, un grupo perfluoroalcoxilo de hasta 4 átomos de carbono, ciano, carboxilo, carbamilo, un grupo alquilcarbami-  
 lo de hasta 5 átomos de carbono, un grupo dialquilcarbami-  
 lo de hasta 9 átomos de carbono, un grupo carboalcoxilo de  
 hasta 6 átomos de carbono, mercapto, un grupo alquilmercap-  
 to de hasta 4 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquil-  
 mercapto de hasta 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfo-  
 nilo de hasta 4 átomos de carbono, sulfamilo, un grupo al-  
 quilsulfamilo de hasta 4 átomos de carbono, o un grupo dial-  
 quilsulfamilo de hasta 8 átomos de carbono, pudiendo haber  
 10 en cada anillo bencenoide más de uno de estos substitutos;  
 Y es hidrógeno o un halógeno, y Z' es un radical trimeti-  
 leno simple o alquilsustituido; el cual comprende la adic-  
 ción de HBr, catalizada con peróxido, a un compuesto de  
 15 fórmula



donde X, X' e Y son como se ha definido, y Z es alilo simple o alquilsustituido.

4.- Procedimiento para preparar dibenzocicloheptenos.

20 Esta memoria consta de catorce páginas escritas por una sola cara.

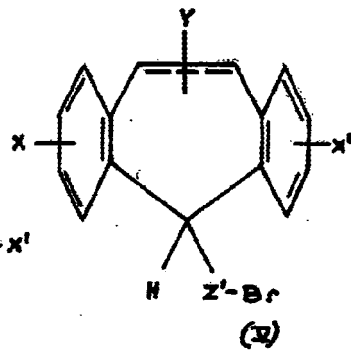
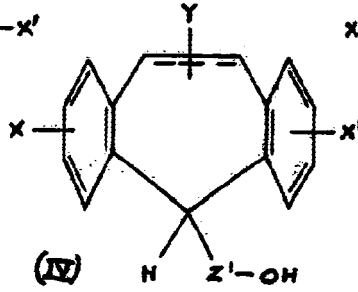
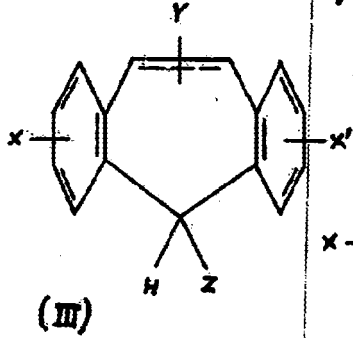
BARCELONA, 19 JUN 1969

19 JUN



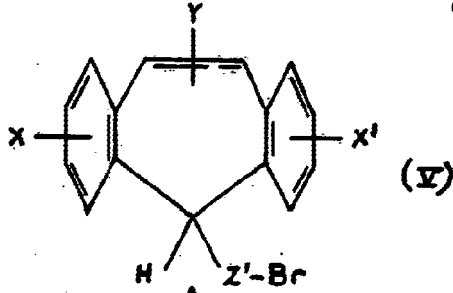
CASO 8774

FORMULAS - 1 -

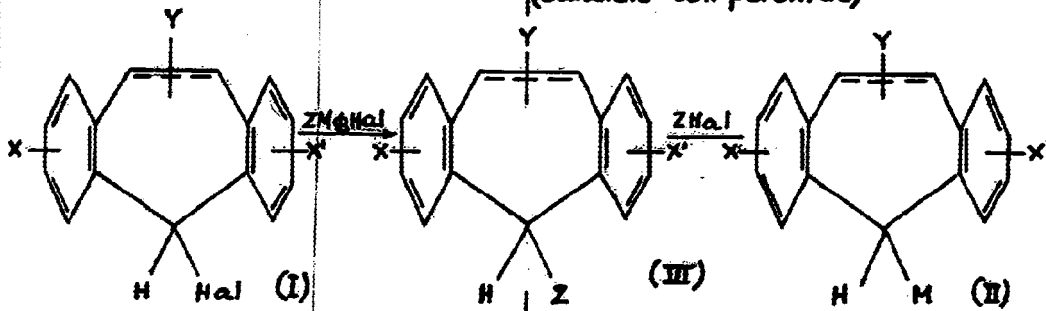


FORMULAS - 2 -

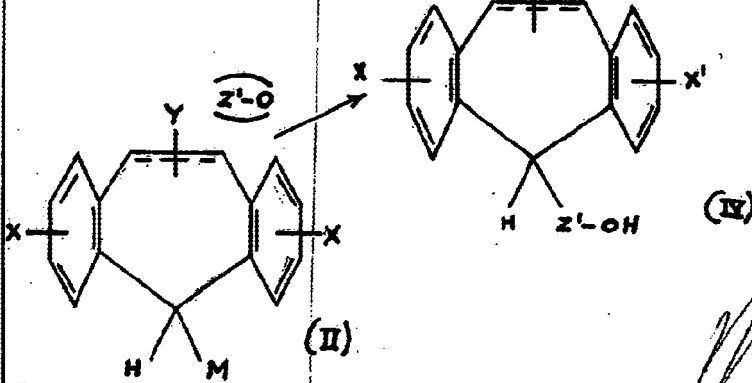
289439



HBr  
(Catalisis con peroxido)



hidroboraçión



Handwritten scribbles and initials "P.A."