

JE.

29 01 84



29 01 84

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 de obtención de dibenzocicloheptenos".

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

Este invento se refiere a un procedimiento para la producción de 5H-dibenzo/a,d/cicloheptenos. En particular, el invento concierne a la preparación de 5-(3-hidroxipropil)5Hdibenzo/a,d/ciclohepteno, el cual es útil como producto intermedio en la preparación de 5-(3-meti-

13 JUN 1953



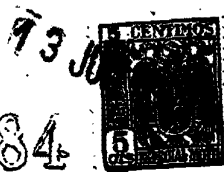
laminopropil)-5H-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]-ciclohepteno, de eficacia en el tratamiento de las afecciones mentales, como antidepresivo y provechoso como animador o psicoenergógeno. El invento se refiere asimismo a nuevos compuestos útiles en la elaboración y preparación de los mencionados compuestos.

De conformidad con un aspecto del presente invento, se hace reaccionar 5H-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]-ciclohepteno con acrilonitrilo, para formar el 3-(5-5H-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]-cicloheptil)-propionitrilo; éste se hidroliza al correspondiente ácido propiónico, y el ácido, por reducción, da el 5-(3-hidroxipropil)-5H-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]-ciclohepteno buscado. Sin embargo, si se quiere el ácido propiónico puede esterificarse primero por reacción con un alcohol, y reduciendo el éster se obtiene el carbinol que interesa. También se puede convertir el propionitrilo en el iminoéter, que se hidroliza luego y forma el éster respectivo. Este se reduce, y da el carbinol. El proceso puede ilustrarse como se indica en la adjunta hoja de fórmulas.

En la práctica del procedimiento descrito, los compuestos pueden llevar substitutos en uno de los anillos bencenoides, o en ambos.

La primera etapa del procedimiento comprende la reacción de 5H-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]-ciclohepteno con acrilonitrilo en presencia de una base fuerte, con preferencia un hidróxido de amonio cuaternario, como los de tetraetilamonio y benciltrimetilamonio. La reacción se desarrolla bien en presencia de un disolvente orgánico casi anhidro, aunque puede efectuarse sin disolvente, pues el acrilonitrilo sirve de tal. La elección de disolvente, cuando se emplee, no es esencial; pueden utilizarse muchos y diversos, entre ellos dioxano, tetrahidrofurano y éter eti-

200184



lenglicoldimetílico.

La temperatura de la reacción no es rigurosa; puede ser la ordinaria o más alta, hasta la de reflujo del sistema. Del mismo modo, la relación entre los cuerpos reaccionantes no es imperativa; pueden emplearse cantidades equimoleculares, aunque se prefiere un exceso de nitrilo. Terminada la reacción, añadiendo agua precipita el producto, que se recupera entonces por filtración. Es posible purificar más mediante destilación fraccionada en vacío.

La hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico puede hacerse del modo usual, en medio ácido o básico, empleando soluciones acuosas o alcohólicas de hidróxido potásico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido acético o similares como hidrolizante; pero es preferible hidrolizar en medio básico. El producto se recupera por las técnicas usuales.

El ácido carboxílico se reduce al carbinol buscado utilizando reductores corrientes capaces de provocar la reducción parcial del ácido carboxílico. Son apropiados como reductores, entre otros, los hidruros de litio y aluminio o de litio y boro, y similares. La reducción se efectúa de manera conocida empleando un disolvente orgánico inerte adecuado, como tetrahidrofurano, y a temperatura ambiente o más alta, hasta la de reflujo del sistema. El carbinol se recupera del modo corriente.

Como ya se ha indicado, el ácido carboxílico se puede convertir en éster antes de reducirlo. Esto se hace con facilidad del modo habitual por reacción del ácido con un alcohol en condiciones anhidras y en medio ácido.



Terminada la reacción, se añade agua y se recupera el éster en la forma usual. El éster puede reducirse al carbinoi buscado del modo antes descrito para la reducción del ácido.

5 La preparación del éster pasando por el imino-éter es fácil por reacción del propionitrilo con un alcohol, en condiciones casi anhidras y en medio ácido. Después de formado el iminoéter, éste se hidroliza al éter correspondiente añadiendo agua. El éter se recupera como
10 de ordinario.

Los siguientes ejemplos se proponen ilustrar el presente invento, sin idea alguna de limitar su alcance.

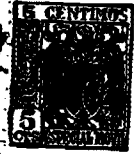
15 EJEMPLO 1º. Preparación de 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptilpropionitrilo.

Una solución de 60 g de acrilonitrilo en 50 ml de dioxano se añade a gotas a 85 g. de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 450 ml de dioxano que contienen 3 g de hidróxido de tetraetilamonio. La temperatura se mantiene
20 entre 30 y 40°C, y se continúa agitando durante toda la adición. Después de seis horas de reposo a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico, y se añade agua para precipitar el producto, que se recupera por filtración.

25 EJEMPLO 2º. Preparación del ácido 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propiónico.

El producto del ejemplo 1º se disuelve en 300 ml de metanol y se trata con 75 g de hidróxido potásico en 75 ml de agua. La solución resultante se calienta seis

73 JUL 1954
230184



horas a reflujo; luego se evapora el metanol en vacío, y el residuo acuoso se diluye con 100 ml de agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica, y así precipita el compuesto de ácido propiónico, que se recupera por filtración.

EJEMPLO 3º. Preparación del éster etílico del ácido 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propiónico del correspondiente ácido.

A 1 mol de ácido 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)propiónico en 400 ml de etanol absoluto se añaden 10 g de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla se somete dos horas a reflujo. Se añade luego agua, y, después de separar las capas, se recupera la capa de éster; se le añade éter, y la mezcla se lava con agua hasta dejarla sin ácido sulfúrico, y se deseca con sulfato magnésico anhidro. La evaporación del disolvente en vacío da el producto buscado, que se puede purificar por destilación en vacío a 1 mm de presión.

EJEMPLO 4º. Preparación del éster etílico del ácido 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propiónico pasando por el iminoéter.

A 1 mol de 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propionitrilo en 400 ml de etanol absoluto se añade 1 mol de ácido sulfúrico concentrado, y se tiene la mezcla dos horas a reflujo. Se añade luego agua, se separan las capas, y se recupera la capa de éster; se le añade éter, y se lava la mezcla con agua hasta quitarle todo el ácido sulfúrico. Se deseca con sulfato magnésico anhidro, y la evaporación del disolvente en vacío deja el producto buscado, que puede purificarse por destilación en vacío a 1 mm de presión.



290184

EJEMPLO 52. Preparación de 5-(3-hidroxiopropil)-5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno.

Una solución de 10 g de ácido 3-(5-5H-dibenzo(a,d)cicloheptil)-propiónico en 50 ml de tetrahidrofurano se añade a gotas a una solución de 5 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano, y se calienta la mezcla tres horas a reflujo. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone con 25 ml de acetato de etilo. Se añade una solución acuosa saturada de sulfato sódico, agitando, hasta que se formen dos fases distintas; entonces se agrega sulfato sódico anhidro, y se filtra la mezcla. Concentrando el disolvente, se obtiene el carbinol buscado.

Por el procedimiento del ejemplo 52, y con una cantidad equivalente de éter etílico del ácido 3-(5-dibenzo(a,d)cicloheptil)propiónico en lugar del ácido libre, se obtiene similarmente el carbinol que interesa.

EJEMPLO 62. Preparación de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno.

Una solución de 5 g de 5-(3-hidroxiopropil)-5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno en 25 ml de piridina a 5°C se trata con 3 ml de cloruro de metansulfonilo, y la mezcla reaccionante se deja reposar 18 horas a 0-5°C. Al término de este lapso, se añade agua de hielo, y se extrae el producto con cloroformo. El extracto cloroformico se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y solución acuosa de bicarbonato potásico al 5%. La concentración de la solución etérea desecada da el 5-(3-metansulfoniloxipropil)-5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno. Este se disuelve en 50 ml de benceno, y la solución bencénica, sa-



5 turada con metilamina a 0-5°C, se calienta 18 horas a 80°C en autoclave. Al término de este lapso, la solución bencénica enfriada del producto de reacción se lava con solución acuosa de bicarbonato potásico al 5%, y una vez desecada y concentrada hasta sequedad en vacío, da el com-
 puesto deseado.

10 Como ya se ha indicado, el 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno es útil en el tratamiento de las afecciones mentales, por ser antidepresivo y servir de animador y psicoenergógeno. Para ello, la dosis diaria oscila entre 5 y 250 mg. con preferencia repartida en fracciones durante el día.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

15 1) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, que comprende la reacción de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con acrilonitrilo, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propionitrilo; la hidrólisis de este compuesto
 20 para formar el correspondiente ácido propiónico, y la reducción de éste para obtener el compuesto 5-(3-hidroxi-propil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

25 2) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, que comprende la reacción de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con acrilonitrilo, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propionitrilo; la hidrólisis de este compuesto en medio básico para formar el correspondiente ácido propiónico, y la reducción del ácido para obtener el com -

73 JUL 1963

29 01 84

puesto 5-(3-hidroxipropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

3) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, que comprende la reacción de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con acrilonitrilo, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propionitrilo; la hidrólisis de este compuesto en medio básico para formar el correspondiente ácido propiónico; la esterificación del ácido para obtener el éster levialquílico correspondiente, y la reducción del éster para formar el compuesto 5-(3-hidroxipropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

4) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, y especialmente 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)propionitrilo, el cual comprende la reacción de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con acrilonitrilo en presencia de una base fuerte.

5) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, que comprende la reacción de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con acrilonitrilo, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto 3-(5-5H-dibenzo[a,d]cicloheptil)-propionitrilo; poner este compuesto en contacto con un levialcanol para formar el correspondiente iminoéter; hidrolizar este último para obtener el éster respectivo, y reducir el éster para obtener 5-(3-hidroxipropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

6) Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos.

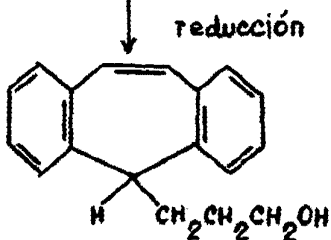
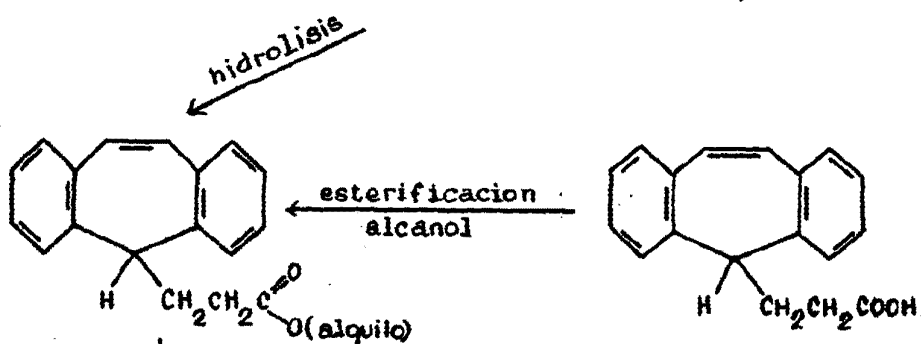
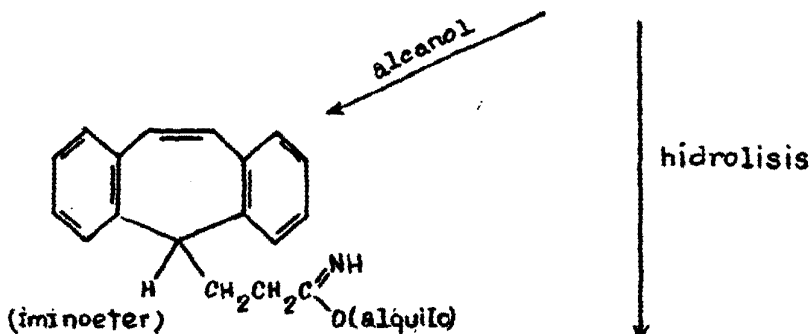
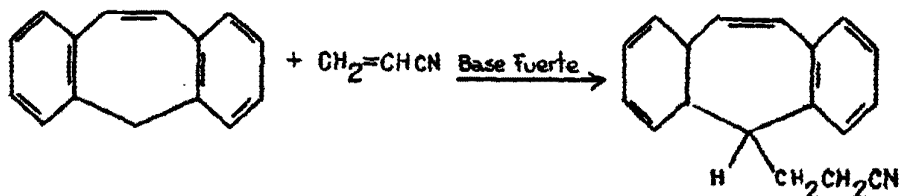
Esta memoria consta de ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 13 JUL 1963

[Handwritten signature]



29 01 84



D.A.