



1964

301480

301480

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BASES INSATURADAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

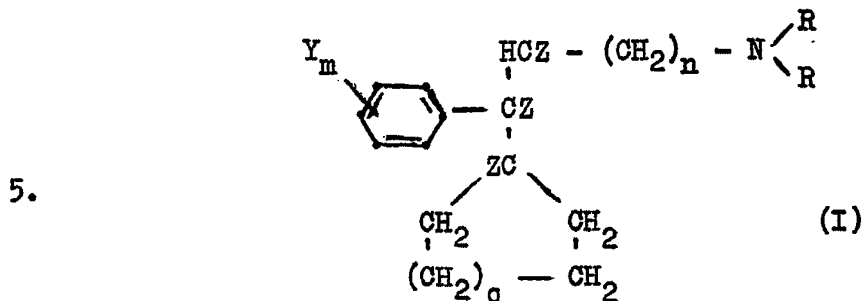
Este invento se refiere a nuevas bases insaturadas que poseen valiosas propiedades farmacológicas, así como al procedimiento para su preparación.

Inesperadamente se ha descubierto que las nuevas bases insaturadas de la fórmula general I

5.



301480



donde

10. R significa en cada caso un grupo alquílico inferior,  
 Y significa hidrógeno, cloro, bromo, el radical trifluoro metilo, un grupo alquílico inferior o un grupo alcoxi inferior,

dos Z vecinas constituyen una ligadura doble y la tercera Z es hidrógeno,

15. n representa un número entero por valor de 2 a 6,  
m significa el número 1, 2 o 3 y  
q representa el número 1, 2 o 3,

y sus sales, presentan valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo ejercen clara acción sobre el sistema nervioso central.

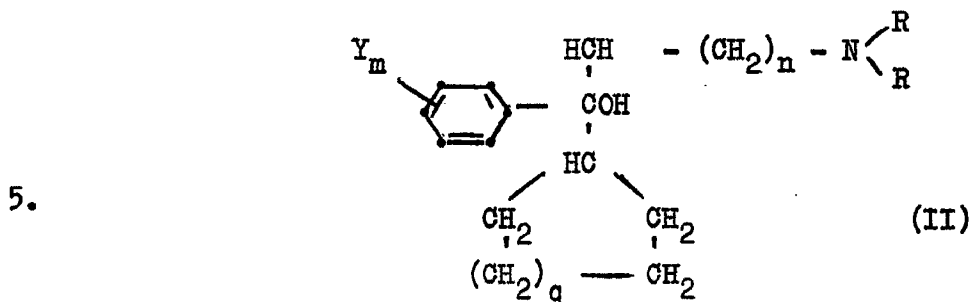
20. Los compuestos de este invento, y en particular el 1-(*m*-clorofenil)-1-ciclopentil-4-dimetilaminobuteno-1, pueden, posiblemente en combinación con una sustancia vehicular apropiada, emplearse como agentes espasmolíticos, refrenadores del apetito o estimulantes del sistema nervioso central.

25. Las nuevas bases insaturadas de este invento pueden prepararse calentando un compuesto de la fórmula general II



301480

20 JUN 1964

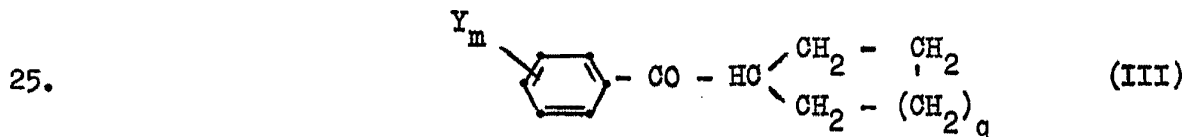


donde R, Y, m, n y q tienen el significado expuesto en la fórmula I,

10. en presencia de un agente deshidratante, hasta que se desdoble agua y, si han de obtenerse las sales correspondientes, haciendo reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico el producto obtenido. Para la deshidratación pueden servir, por ejemplo, el oxiclорuro fosfórico, el cloruro de tionilo, el cloruro de sulforilo o el bisulfato potásico.
- 15.

Pero los compuestos de la fórmula general II pueden deshidratarse también hirviéndolos con yodo en disolventes como el benceno, el tolueno o el xileno.

20. Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar una fenilcicloalquilcetona de la fórmula general

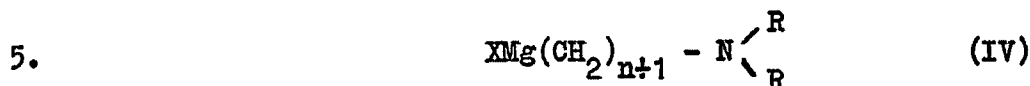


donde Y, m y q tienen el significado expuesto antes,

30148026 JUN. 1964



con un reactivo Grignard de un haluro de omega-aminoalquilo de la fórmula general



donde

X es un átomo de halógeno y

10. n y R tienen el significado definido anteriormente.

Algunos de los compuestos de la fórmula general III son conocidos y otros son preparables de manera análoga. Los compuestos preferidos de la fórmula general III son:

15. - la fenilciclopentilcetona,  
- la m- o p-metoxifenilciclopentilcetona,  
- la m- o p-clorofenilciclopentilcetona,  
- la m- o p-bromofenilciclopentilcetona,  
- la m- o p-tolilciclopentilcetona,  
- la m- o p-trifluorometilfenilciclopentilcetona,

20. y asimismo las correspondientes cicloheptilcetonas y los derivados fenílicos bisustituídos de la ciclopentil-, ciclohexil- y cicloheptil-cetona.

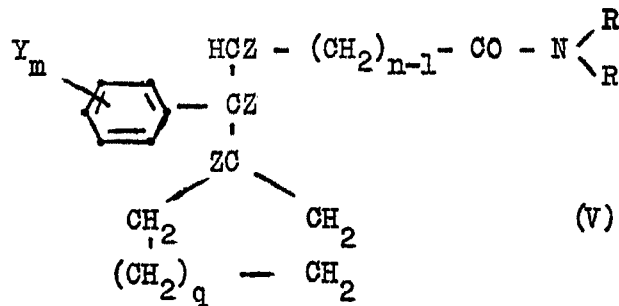
El reactivo Grignard de la fórmula general IV es fácilmente asequible.

25. En otro procedimiento para la preparación de las nuevas bases insaturadas de acuerdo con el invento, se reduce con un hidruro complejo un compuesto de la fórmula general



301480 26

5.



donde

10. R, Y, Z, m, n, y q tienen el significado indicado antes.

Los compuestos de partida de la fórmula general V pueden obtenerse, por ejemplo, tratando una cetona de la fórmula general III con éster etílico de ácido succínico según Stobbe y a continuación hidrolizando y descarboxilando. El derivado de ácido carboxílico que se origina puede entonces hacerse reaccionar para formar el correspondiente cloruro de acilo, que por reacción con una amina secundaria da un compuesto de la fórmula general V.

15. Las nuevas bases insaturadas de la fórmula general I forman con los ácidos inorgánicos u orgánicos sales utilizables en farmacia. Los ácidos utilizables para este fin son, por ejemplo, los ácidos halohídricos, en particular el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, así como el ácido sulfúrico el ácido etansulfónico, el ácido fosfórico, el ácido acético, la glicocola, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido aconítico, el ácido ftálico y el ácido tartárico.

20. Los compuestos de eficacia farmacológica a que se refiera este invento pueden administrarse, por ejemplo, por



301430

23

vía oral: con tal fin se los puede combinar con sustancias vehiculares usuales, sólidas y finamente pulverizadas.

Los ejemplos que siguen sirven para la explicación más detallada de los compuestos del invento, pero no limitan

5. éste. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

1-(m-clorofenil)-1-ciclopentil-4-dimetilaminobuteno-1.

10. a) m-clorofenil-1-ciclopentilcetona.

Mediante reacción de 38 g de bromuro de ciclopentilo con 6 g de magnesio en 150 cc de éter seco se preparó bromuro de ciclopentilmagnesio, que se añadió a una solución de 18 g de m-clorobenzonitrilo en 100 cc de éter seco, a gotas. Luego se agregó benceno y se eliminó el éter mediante destilación. Se calentó en reflujo la solución bencénica durante 2 horas y se le añadieron unos 100 g de hielo desmenuzado y a continuación 200 cc de ácido clorhídrico 6-n. Se calentó la mezcla reaccional en reflujo durante 2 horas más, para hidrolizar el clorhidrato de cetimida. Después del enfriamiento, se separó la capa bencénica y se extrajo una vez con éter la capa acuosa. Se combinaron ambos extractos y, después de secarlos, se les liberó en vacío de los disolventes. Se obtuvieron 23,5 de un aceite, que se hizo reaccionar, en una solución etanólica, con 18,9 g de reactivo Girard-T. Después del procedimiento usual se aislaron 8,774 g de m-clorofenilciclopentilcetona, que fué destilada: punto de ebullición, 90-92°/0,3 mm;  $n_D^{25}$  -1,5541.

301400 26



b) 1-(m-clorofenil)-1-ciclopentil-1-hidroxi-4-dimetilaminobutano.

5. Se mezclaron 10 g de magnesio con 1 g de yodo y se hizo girar el matraz en vacío y bajo calentamiento hasta que se hubo sublimado la mayor parte del yodo. El magnesio activado de este modo fué enfriado en vacío. Se pesaron 3,4 g, que se depositaron en un matraz de 3 cuellos y fondo redondo, de 500 cc de capacidad, y se recubrieron con 15 cc de éter seco. Como agente fomentador de la reacción se añadieron 40 a 60 gotas de bromuro de etilo, y la reacción se inició. Luego se instiló despacio una solución de 16,65 g de cloruro de 3-dimetilamino-propilo en 30 cc de éter seco. Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Terminada la adición, se hirvió en reflujo la mezcla reaccional durante 3 horas y a continuación se introdujo una solución de 10 g de m-clorofenilciclopentilcetona en 50 cc de éter seco. Se dejó que la reacción prosiguiera a 40° durante una noche y luego se vertió el material en cantidades respetables de agua helada que contenía cloruro amónico, se sacudió con éter y se extrajo con soluciones ácidas y básicas la solución etérea obtenida, lo que proporcionó las fracciones neutras y básicas.

La elaboración final dió:

- A) 5,0 g de substancia neutra
- B) 7,2 g de substancia básica.

25. c) 1-(m-clorofenil)-1-ciclopentil-4-dimetilaminobuteno-1

El material básico B) fué mezclado con 20 cc de oxiclорuro fosfórico y se calentó la mezcla en reflujo durante 1 hora. Luego se la enfrió, la vertió sobre hielo y se la agitó



301480

- hasta que se hubo descompuesto todo el oxiclорuro fosfórico. Se alcalinizó intensamente la solución con hidróxido sódico concentrado y se la extrajo con éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se liberaron del disolvente. El residuo pesó 5,4 g y dió, después de destilación en alto vacío 5,2 g de un aceite incoloro; punto de ebullición, 124-126°/0,5 mm;  $n_D^{24} - 1,5352$ . Este compuesto se hizo reaccionar convirtiéndolo en clorhidrato (ningún corrimiento en el espectro ultravioleta), que se recristalizó a partir de metiletilcetona y por último a partir de etanol/éter; punto de fusión, 190-191°.
- 5.
- 10.

Análisis para  $C_{17}H_{24}ClN.HCl-$

Calculado: C 64,9, H 8,02, N 4,46, Cl 22,55

15. Hallado : C 64,8, H 7,98, N 4,21, Cl 22,72.

- Por el procedimiento antes descrito se obtiene, a partir de cloruro de 5-dietilaminopentilo y m-trifluorometilfenilciclopentilcetona o respectivamente p-clorofenilciclohexilcetona, el 1-(m-trifluorometilfenil)-1-ciclopentil-5-dietilaminohexeno o respectivamente el 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexil-6-dietilaminohexeno-1.
- 20.

De manera análoga pueden prepararse también:

- el 1-(o-bromofenil)-1-ciclopentil-4-di-n-propilaminobuteno-1,
25. - el 1-(m-metoxifenil)-1-ciclopentil-4-dimetilaminobuteno-1, y
- el 1-fenil-1-ciclohexil-4-dimetilaminobuteno-1.



30148026  
JUN 1964

1-fenil-1-ciclopentil-omega-dimetilaminobuteno

a) Fenilciclopentilcetona.

5. Esta cetona se preparó según el procedimiento de Curtin y Schmukler (J.A.C.S. 77, 1105 (1955)). Punto de ebullición allí indicado: 93-96°/1,5 mm., de Hg;  $n_D^{25} = 1,5425$ . La cetona preparada por nosotros tenía un punto de ebullición de 74°/0,09 mm., de Hg y  $n_D^{25} = 1,5430$ .

b) 1-fenil-1-ciclopentil-1-hidroxi-omega-dimetilaminobutano.

10.

A una solución de cloruro de omega-dimetilaminopropilmagnesio preparada a base de 50 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo en 90 cc de éter y 13,2 g de magnesio, se añadió a gotas una solución de 30,0 g de fenilciclopentilcetona (punto de ebullición, 74°/0,09 mm de Hg) en 100 cc de benceno anhidro. Luego se agregaron otros 100 cc de benceno y se destiló el éter. La mezcla obtenida fué calentada en reflujo durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se descompuso el complejo Grignard mediante la adición cuidadosa de solución de cloruro amónico, se separaron de la solución orgánica, por decantación, las sales precipitadas y se lavaron éstas con éter dos veces. Los extractos orgánicos combinados se elaboraron extrayendo con álcali la fase orgánica, lavándola con éter, volviendo a acidificar la solución básica acuosa con ácidos minerales y lavando la fase ácida acuosa con disolventes orgánicos, no miscibles con el agua. Luego, refrigerando, se alcalinizó la fase ácida acuosa con hidróxido sodico 6-n o 10-n y se extrajo con éter el producto de la reacción.

15.

20.

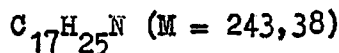
25.



301480

Se extrajo el éter con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó el disolvente en vacío. El residuo pardo cristalizó de manera espontánea y fue deshidratado inmediatamente. Rendimiento, 10,9 g.

5. c) 1-fenil-1-ciclopentil-omega-dimetilamina-1-buteno
- 10,9 g de carbinol terciario se disolvieron en 100 cc de oxiclورو fosfórico y se calentaron en reflujo durante 63 horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional y, agitando energicamente, se la vertió sobre hielo. La solución que se originó fué alcalinizada intensamente con sosa cáustica 10-n, refrigerando. Se extrajo el compuesto con éter, se lavó con agua el extracto etéreo, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en vacío. El residuo (7,6 g) fué destilado en alto vacío y presentó un punto de ebullición de 89-91<sup>o</sup>/0,08 mm de Hg;  $n_D^{25} = 1,5256$ . Rendimiento, 3,8 g.



Calculado: C 83,89; H 10,35; N 5,76 %

Hallado : C 82,72; H 10,29; N 5,51 %

20. U.V.  $\lambda_{max}$  207 milimicras;  $\lambda_{max}$  243 milimicras ( $\epsilon = 3920$ ); en MeOH.

EJEMPLO 3.

25. 1-(p-metoxifenil)-1-ciclopentil-omega-dimetilamino-1-buteno

a) p-metoxifenilciclopentilcetona.

Esta cetona se preparó por el procedimiento de Curtin y Schmukler (J.A.C.S. 77, 1105 -1955-). Los autores mencio-



301480

naban un punto de ebullición de 139,5-141,5<sup>2</sup>/1,4 mm., de Hg y  $n_D^{25} = 1,5562$ . Las constantes halladas por nosotros son:

Punto de ebullición: 108<sup>2</sup>/0,08 mm de Hg y  $n_D^{25} = 1,5570$

5.  $C_{13}H_{16}O_2$  (M= 204,26) Calculado: C 76,44; H 7,90 %  
Hallado : C 76,74; H 7,74 %

b) 1-(p-metoxifenil)-1-ciclopentil-1-hidroxi-omega-dimetil-aminobutano.

10. A una solución de cloruro de omega-dimetilaminopropil-magnesio, preparada a base de 10,4 g de doladuras de magnesio y 51,0 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo en un total de 110 cc de éter anhidro, se añadió a gotas una solución de 30,0 g de p-metoxifenilciclopentilcetona en 230 cc de benceno.
15. Se destiló el éter y la solución bencénica que quedó fué calentada en reflujo durante 2 horas y luego agitada a temperatura ambiente durante una noche. Se elaboraron los extractos orgánicos combinados extrayendo con álcali la fase orgánica, lavando luego con éter el material alcalino, volviendo a acidificar la solución básica acuosa con ácidos minerales y lavando la fase ácida acuosa con disolventes orgánicos, no miscibles con el agua. Luego se alcalinizó la fase ácidoacuosa con hidróxido sódico 6-n o 10-n y refrigerando y se sacudió el producto de la reacción con éter. Se extrajo éste con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó en vacío el disolvente. El residuo consistió en 35,8 g de una masa siruposa amarilla. Esta cristalizó a partir de éter de petróleo y fué recristalizada dos veces del mismo disolvente. Punto de fusión, 61-63<sup>2</sup>.
- 20.
- 25.



301480

$C_{18}H_{29}NO_2$  (M = 291,42) Calculado: C 74,18; H 10,03; N 4,81 %  
Hallado : C 74,36; H 9,97; N 4,80 %

I.R. ( $CHCl_3$ ):  $\nu_{OH}$ : 3550  $cm^{-1}$ ;

U.V. (MeOH) : Inflexión a 295 milimicras;  $\lambda_{max}$ : 225 milimicras

5. ( $\xi = 10'600$ )

c) 1-(p-metoxifenil)-1-ciclopentil-omega-dimetilamino-1-buteno.

10. Se calentó en reflujo durante 64 horas una solución de 20,1 g de carbinol terciario en 130 cc de oxiclورو fosfórico. Se enfrió la mezcla y, agitando enérgicamente se la virtió sobre hielo. Luego, refrigerando, se la alcalinizó intensamente con sosa cáustica 10-n y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se liberaron del disolvente en vacío. El residuo (18,6 g) 15. fué destilada en alto vacío y dió 12,2 g de un líquido límpido, de punto de ebullición 126°/0,1 mm,  $n_D^{25} = 1,5310$ .

U.V. (MeOH) : Inflexión en 208 milimicras ( $\xi = 15300$ )  $\lambda_{max}$  228 milimicras ( $\xi = 9950$ ); Inflexión en 245 milimicras ( $\xi = 6830$ ).

20.  $C_{18}H_{27}NO$  (M = 273,41) Calculado: C 79,07; H 9,96; N 5,12 %  
Hallado : C 78,62; H 9,96; N 5,17 %

E J E M P L O 4.

25. 1-(m-trifluorometilfenil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-bu-  
teno.

a) m-trifluorometilfenilciclohexilcetona.

Se preparó bromuro de ciclohexilmagnesio a base de 57,5 g de bromuro de ciclohexilo en 90 cc de éter y 8,55 g de



26

301480

- doladuras de magnesio, recubriendo con 60 cc de éter seco. A esta solución se añadieron después 250 cc de una solución de 50,0 g de m-trifluorometilbenzonitrilo en 200 cc de benceno seco. Terminada la adición, se añadieron otros 100 cc de benceno, se destiló el éter y se calentó en reflujo la mezcla obtenida durante 2 horas. Se agregaron con precaución 300 cc de ácido clorhídrico acuoso 6-n, se agitó la mezcla durante 3 horas y luego se la pasó a un embudo separador. Se lavó la fase orgánica con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, y después de secar sobre sulfato sódico y eliminar el disolvente, se obtuvieron 65,0 g de un residuo líquido, que fué destilado en alto vacío y dió 20 g de nitrilo no reaccionado (punto de ebullición, 35<sup>o</sup>/0,05 mm., de Hg) y 23,2 g de la cetona deseada. de punto de ebullición 76-85<sup>o</sup>/0,05 mm de Hg. Se volvió a destilar esta última fracción y se obtuvieron finalmente 13,3 g de cetona pura, de punto de ebullición 74-75<sup>o</sup>/0,04 mm de Hg,  $n_D^{25} = 1,4864$ .

I.R. (película) :  $\nu_C = O: 1680 \text{ cm}^{-1}$ ;

U.V. (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  208 milimicras;  $\lambda_{\text{max}}$  235 milimicras ( $\epsilon = 9850$ );

20.  $C_{14}H_{15}F_3O$  (M = 256,26) Calculado: C 65,71; H 5,90; F 22,24 %  
Hallado : C 66,03; H 5,85; F 22,48 %

b) 1-(m-trifluorometilfenil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetil-aminobutano.

25. A una solución de cloruro de omega-dimetilaminopropil-magnesio, preparada a base de 17,9 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo y 4,0 g de magnesio activado en 150 cc de éter seco, se añadió a gotas una solución de 13,3 g de m-trifluorometilfenilciclohexilcetona en 40 cc de benceno seco. Después de la adición de la cetona se añadieron otros 40 cc de benceno se-



301480

5. co y se destiló el éter. La mezcla obtenida fué calentada en reflujo durante la noche y luego se enfrió y se sometió a elaboración final del modo que se ha expuesto en el ejemplo 2. El aceite (11,2 g) obtenido como residuo fué deshidratado inmediatamente. El espectro infrarrojo no mostró ninguna absorción de carbonilo.

c) 1-(m-trifluorometilfenil)-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.

10. 11,2 g de carbinol terciario bruto se disolvieron en 65 cc de oxocloruro fosfórico y se calentaron en reflujo durante 48 horas. Luego se virtió la solución sobre hielo y, mientras se la mantenía por debajo de 20° mediante refrigeración, se la alcalinizó intensamente con un exceso de sosa cáustica 10-n. Se sacudió con éter la solución alcalina y los extractos étereos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se liberaron del disolvente en vacío. El residuo líquido (9,9 g) fué destilado en alto vacío y dió 6,9 g, de punto de ebullición 109°/0,09 mm, de Hg,  $n_D^{25} = 1,4484$ . El espectro infrarrojo no mostró ninguna absorción de OH, pero sí un pico en 1590  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

15. U.V. (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  210 milimicras ( $\xi = 11450$ ), inflexión  $\lambda$  234 milimicras ( $\xi = 4520$ ).

20.

25. E J E M P L O 5.

1-(m-tolil-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.

a) m-tolilciclohexilcetona.

30. A una solución de bromuro de ciclohexilmagnesio, preparada a base de 12,2 g de magnesio y 81,5 g de bromuro de

26



1480

- ciclohexilo en un total de 240 cc de éter seco, se añadió una solución de 50,0 g de m-tolunitrilo en 250 cc de benceno anhidro. Se destiló el éter y se calentó en reflujo durante 4 horas la solución bencénica restante, que luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se agregaron a gotas a la mezcla enfriada 350 cc de ácido clorhídrico 6-n se agitó enérgicamente la mezcla durante 5 y 1/2 horas y luego se la pasó a un embudo separador junto con 500 cc de éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua, solución de carbonato sódico y agua, y se secaron sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo la mezcla cetónica bruta, que fué depurada mediante destilación repetida en alto vacío y dió 43,9 g de m-tolilciclohexilcetona, de punto de ebullición 100<sup>o</sup>/0,15 mm,  $n_D^{25} = 1,5353$ .
5. I.R. (película) :  $\nu$  C=O: 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  
U.V. (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  216 milimicras ( $\epsilon = 6350$ );  $\lambda_{\text{max}}$  247 milimicras ( $\epsilon = 9610$ )  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$  (M = 202,28) Calculado: C 83,12; H 8,97 %  
Hallado : C 82,84; H 8,67 %
10. b) 1-(m-tolil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetilamino-butano.
15. A una solución de omega-dimetilaminopropilmagnesio, preparada a base de 50,1 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo y 13,2 g de magnesio en 120 cc de éter seco, se añadió una solución de 30,0 g de m-tolilciclohexilcetona en 120 cc de benceno anhidro. Se destiló el éter y la mezcla obtenida se calentó en reflujo durante la noche. Luego se sometió la mezcla reaccional a elaboración final extrayendo la fase orgánica con una
- 20.
- 25.



1480

- base, lavando ésta con éter, volviendo a acidificar la solución básica acuosa con ácidos minerales y lavando la fase ácida acuosa con disolventes orgánicos no miscibles con el agua. Luego se alcalinizó la fase/ácida acuosa con hidróxido sódico 6-n o 10-n y refrigerando y se sacudió el producto de la reacción con éter.
5. Se extrajo éste con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se eliminó en vacío el disolvente. El residuo líquido (10,7 g) fué deshidratado.
- c) 1-(m-tolil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.
10. Se calentaron en reflujo durante 48 horas 10,7 g de carbinol terciario bruto en 65 cc de oxiclorigo fosfórico y luego se sometieron a elaboración final tal como se ha descrito en los ejemplos precedentes. El aceite obtenido (6,9 g) fué fraccionado por 3 veces en alto vacío y dió 4,0 g de un líquido incoloro, de punto de ebullición 98-98,5<sup>o</sup>/0,01 mm de Hg;  $n_D^{25} = 1,5243$ .
15. U.V. (MeOH) :  $\lambda_{\max}$  209 milimicras ( $\xi = 16.500$ ); inflexión en 233 milimicras ( $\xi = 5200$ ).
20.  $C_{19}H_{29}N$  (M = 271,43) Calculado: C 84,07; H 10,77; N 5,16 %  
Hallado : C 84,28; H 10,89; N 5,37 %

E J E M P L O 6.

25. 1-(p-bromofenil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.

a) p-bromofenilciclohexilcetona.

A base de 7,9 g de doladuras de magnesio y 49,0 g de bromuro de ciclohexilo en un total de 140 cc de éter seco.



301480

- se preparó bromuro de ciclohexilmagnesio. Se añadieron a la solución 50,0 g de p-bromobenzonitrilo en 300 cc de benceno seco, se destiló el éter y se calentó en reflujo, durante 4 horas, la solución bencénica obtenida. Después del enfriamiento, se hidrolizó la mezcla con 200 cc de ácido clorhídrico 6-n y se la agitó a temperatura ambiente durante 3 y 1/2 horas. A continuación se la extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, con solución de bicarbonato sódico y con agua y consecutivamente se secaron sobre sulfato sódico. Después de filtrar y de eliminar el disolvente, el residuo cristalizó de manera espontánea. La destilación en alto vacío dió 50,0 g de p-bromofenilciclohexilcetona, de punto de ebullición 120-125°/0,2 mm de Hg; punto de fusión 77-79°. La cetona puede recristalizarse también a partir de metanol (punto de fusión, 78-79°).
5. I.R. (CHCl<sub>3</sub>) C = O: 1670 cm<sup>-1</sup>;  
U.V. (EtOH) : λ<sub>max</sub> 209 milimicras (ε = 4040); λ<sub>max</sub> 254 milimicras (ε = 5820)
10. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO (M = 267,17) Calculado: C 58,42; H 5,66; Br 29,90 %  
Hallado : C 58,65; H 5,64; Br 29,83 %
15. b) 1-(p-bromofenil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetil-amino-butano.
20. A base de 6,6 g de magnesio y 32,0 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo en 80 cc de éter seco se preparó un reactivo Grignard. A esta solución se añadieron 25 g de bromofenilciclohexilcetona en 100 cc de benceno. Se calentó la mezcla en reflujo durante la noche y se la sometió a elaboración final tal como se ha descrito en el ejemplo 2. El residuo consistió en un líquido que se solidificó espontáneamente (24,5 g);
25. 30.



301480

se le recrystalizó a partir de acetona/hexano y presentó un punto de fusión de 93-97°. Este material fué deshidratado inmediatamente.

5. c) 1-(p-bromofenil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.

10. 18,5 g de 1-(p-bromofenil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetil-aminobutano se disolvieron en 120 cc de oxí-cloruro fosfórico y se calentaron en reflujo durante 63 horas. Se enfrió la mezcla obtenida, se la virtió sobre hielo y se la sometió a elaboración final de la manera que se ha descrito en los otros ejemplos. Se obtuvieron 16,4 g de un aceite amarillo pálido, que fué fraccionado 2 veces en alto vacío y que proporcionó 4,98 g de substancia pura, de punto de ebullición 112-118°/0,15 mm de Hg,  $n_D^{25} = 1,5470$ .

15. El espectro infrarrojo (película no mostró ninguna absorción de OH:  $\nu C = C: 1650 \text{ cm}^{-1}$ .

E J E M P L O 7.

20. 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-buteno.

a) 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexilcetona

25. A una solución de bromuro de ciclohexilmagnesio, preparada a base de 66,6 g de bromuro de ciclohexilo y 9,95 g de magnesio en 100 cc de éter seco, se añadieron, agitando, una solución de 37,5 g de p-clorobenzonitrilo en 150 cc de éter seco y a continuación 400 cc de benceno anhidro. Se destiló el éter, se calentó en reflujo durante 2 horas la solución obtenida,



301480

se la enfrió y se la hidrolizó con 300 cc de ácido clorhídrico 6-n. Se separó la mezcla reaccional en la fase orgánica y la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con solución saturada de carbonato sódico, se la secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en vacío. El aceite obtenido como residuo cristalizó espontáneamente y fué destilado dos veces en alto vacío. Se obtuvieron 37,1 g de cetona, de punto de ebullición 106-108°/0,15 mm de Hg (punto de fusión, 59-61°), que se recrystalizó a partir de metanol para obtener cetona pura, de punto de fusión 61,5-62,5°.

$C_{13}H_{15}Cl$  (M = 222,71) Calculado: C 70,10; H 6,79; Cl 15,92 %  
Hallado : C 70,37; H 6,75; Cl 15,90 %

b) 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetil-amino-butano.

A una solución de cloruro de omega-dimetilaminopropilmagnesio, preparada a base de 50,0 g de cloruro de omega-dimetilaminopropilo y 7,2 g de magnesio en 90 cc de éter seco, se añadieron 210 cc de una solución de 30,0 g de p-clorofenilciclohexilcetona en benceno seco. Se destiló el éter y se calentó en reflujo la mezcla obtenida, durante 12 horas. Se enfrió la mezcla y luego se la sometió a elaboración final de la manera descrita en el ejemplo 2. El aceite obtenido como residuo (39,4 g) cristalizó espontáneamente y fué recrystalizado a partir de éter de petróleo para obtener carhinol puro, de punto de fusión 87-88°.



301480

I.R. (CHCL<sub>3</sub>) :  $\nu$  OH: 3520 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>ClNO (M = 309,87)

Calculado: C 69,77; H 9,11; Cl 11,44; N 4,52 %

Hallado : C 69,59; H 9,10; Cl 11,42; N 4,53 %

c) 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexil-omega-dimetilamino-1-buteno.

Se disolvieron en 125 cc de oxiclórico fosfórico 20,0 g de 1-(p-clorofenil)-1-ciclohexil-1-hidroxi-omega-dimetilaminobuteno. Luego se añadieron dos gotas de agua (la adición de agua fué esencial en este ejemplo para la deshidratación eficaz) y se calentó la mezcla en reflujo durante 64 horas. Después del enfriamiento, se vertió la mezcla sobre hielo, se la alcalinizó intensamente y se la sometió a elaboración final como se ha descrito en los ejemplos anteriores. Se obtuvieron 16,1 g de un aceite pardo, que fué purificado mediante fraccionamiento repetido en alto vacío y proporcionó 12,2 g de olefina pura en forma de un aceite incoloro, de punto de ebullición 124<sup>o</sup>/0,1 mm de Hg,  $n_D^{25} = 1,5346$ .

I.R. (película): ninguna absorción de OH;  $\nu$ C=C: 1640 cm<sup>-1</sup>.

U.V. (MeOH) :  $\lambda_{max}$  209 milimicras ( $\epsilon = 10700$ );  $\lambda_{max}$  220 milimicras ( $\epsilon = 9550$ ); inflexión en 237 milimicras ( $\epsilon = 6200$ )

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN (M = 291,86)

Calculado: C 74,07; H 8,98; Cl 12,15 ; N 4,80;%

Hallado : C 74,18; H 8,80; Cl 12,18; N 5,00 %.

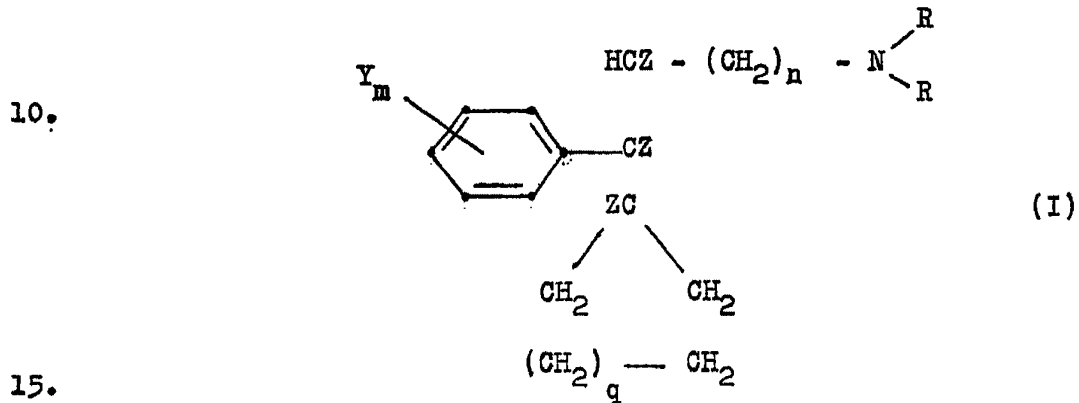


30480

N O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 290.928 (US) del 27 Junio de 1.963.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas bases insaturadas, de la fórmula general I,



donde

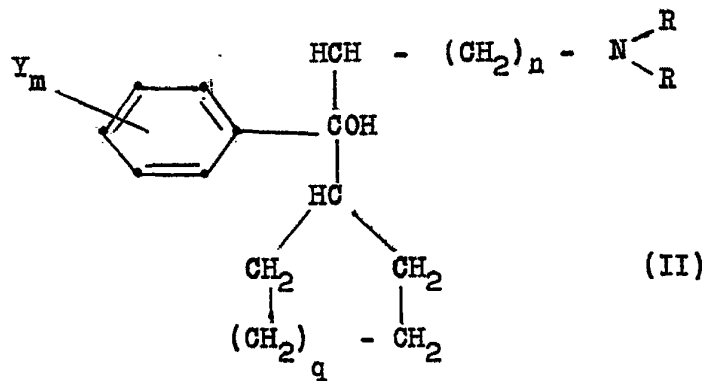
- R significa en cada caso un grupo alquílico inferior,
- 20. Y significa hidrógeno, cloro, bromo, el radical trifluorometilo, un grupo alquílico inferior o un grupo alcoxi inferior,
- dos Z vecinas constituyen una ligadura doble y la tercera Z es hidrógeno,
- n representa un número entero por valor de 2 a 6,
- 25. m representa el número 1, 2 ó 3 y



301480

$q$  representa el número 1, 2 ó 3,

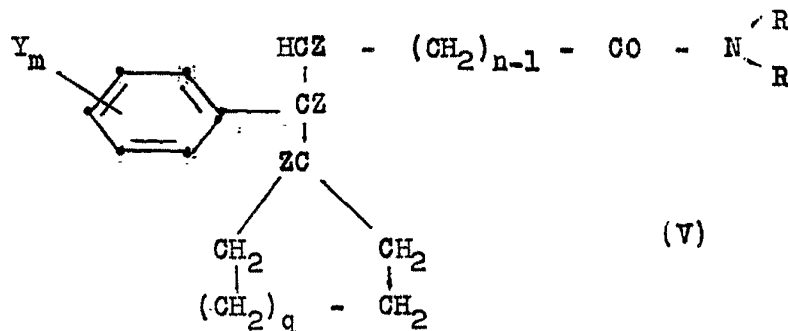
y de sus sales, caracterizado por calentarse hasta desdoblamiento de agua un compuesto de la fórmula general II,



donde R, Y,  $n$ ,  $m$  y  $q$  tienen el significado expuesto antes,

5. en presencia de un agente deshidratante, y por transformarse el producto, si se quiere, en una sal.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, caracterizado por reducirse mediante un hidruro complejo un compuesto de la fórmula general V





30480

donde R, Y, Z, m, n y g tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

5. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1-hidroxi-1-(m-clorofenil)-1-ciclopentil-4-dimetilamino-butano mediante calentamiento en presencia de oxiclорuro fosfórico.

4. Procedimiento para la preparación de nuevas bases insaturadas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 JUN 1980

J.R. GEIGY, A.G.

p.p.

JAIME ISERN

p.p.

