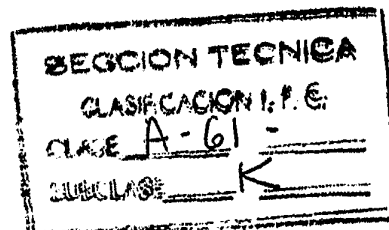


362638

17



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

por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ALCOHOLES TERCIARIOS", a favor de los Sres. GINO CARRARA y PIERO M. CARRARA, ambos de nacionalidad italiana, domiciliados en Corso Monforte 36-(MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se sabe que haciendo reaccionar ésteres del tipo $R.COO.Alk$ con dos moles de reactivo de Grignard R_1MgAlg se pueden obtener alcoholes terciarios RR_1R_1C-OH .

5. Por ejemplo (Whibaut y col., Rec. Trav. Chem. 58, 329, 1939), de isobutirato de etilo y dos moles de yoduro de metilmagnesio se obtiene el 2,3-dimetil-2-butan-ol.

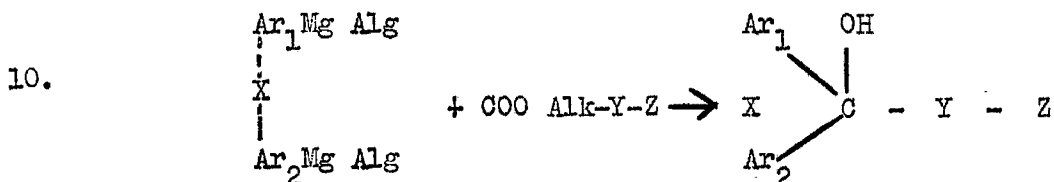
10. Se sabe también que tales alcoholes terciarios pueden perder con facilidad una molécula de agua entre el hidroxilo y el hidrógeno de un carbono vecino, dando lugar a un derivado -ilidénico (derivado anhidro), por reducción



del cual se puede obtener el derivado desoxi correspondiente al alcohol terciario.

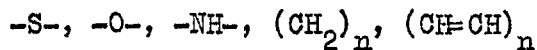
Hemos hallado que esta reacción es de carácter bastante general y se la efectúa en condiciones determina-

5. das y que se presta a obtener directamente el alcohol terciario, su derivado anhídrido o su derivado desoxi según el esquema general siguiente:



donde Ar_1 y Ar_2 son anillos aromáticos, eventualmente substituidos, iguales o diferentes,

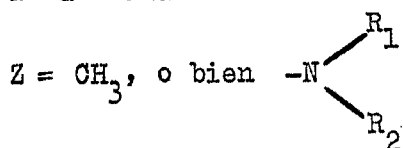
15. X = ningún enlace o valencia simple, o bien



donde $n = 1$ a 4 ;

Y = cadena alifática lineal o ramificada, saturada o insaturada

- 20.



donde $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, o bien $\text{R}_1 = \text{H}$ y $\text{R}_2 = \text{Alk}$; o bien

- 25.

R_1R_2 es una cadena alifática, saturada o insaturada, cerrada sobre N (pirrol, hidropiridina); o bien R_1 es una cadena alifática, saturada o insaturada, cerrada sobre



Y, y R₂ es igual a H o alquilo;

Alg = halógeno

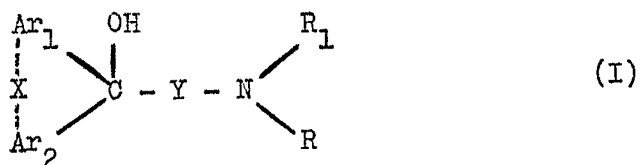
Alk = CH₃, -C₂H₅, -CH₂C₆H₅.

5.

Para Z = $\begin{matrix} & R_1 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_2 \end{matrix}$ los productos de la fórmula

general I

10.

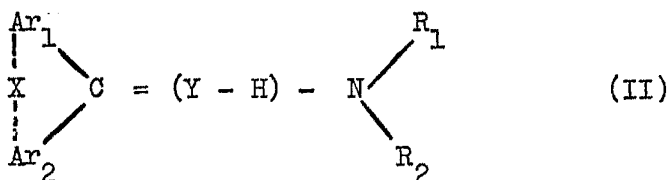


pueden, de acuerdo con este invento, convertirse en los respectivos derivados anhídros (II) o derivados desoxi

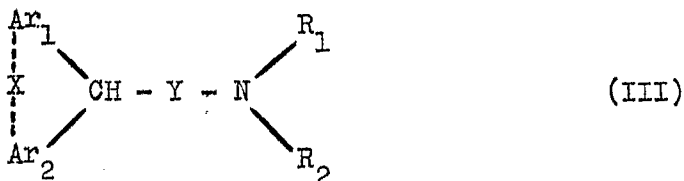
15.

(III), sin que se los aisle previamente;

20.



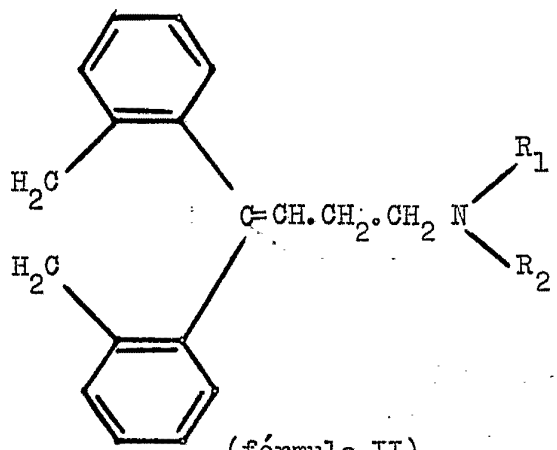
25.





En las fórmulas I, II y III se comprenden algunos medicamentos ya conocidos, de gran importancia farmacológica, por ejemplo:

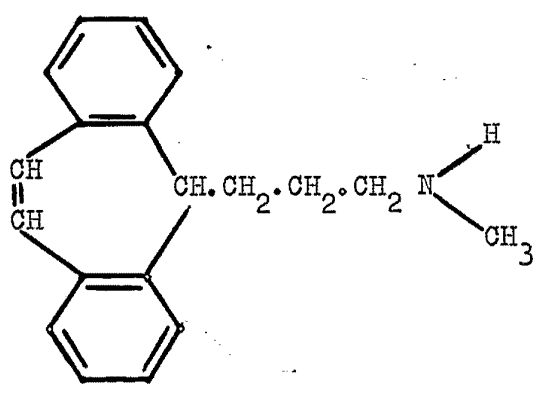
5.



amitriptilina para
 $R_1 = R_2 = CH_3$
nortriptilina para
 $R_1 = H$
 $R_2 = CH_3$

10.

15.



protriptilina

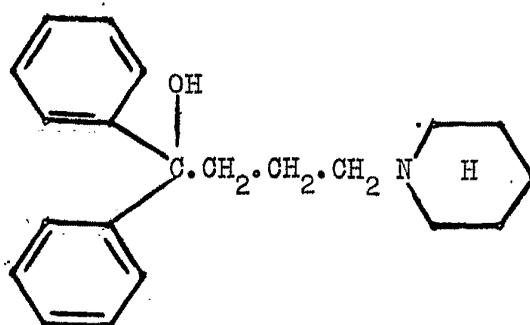
20.

25.



o bien

5.



difenidol

10.

(fórmula I)

que hasta hoy día se han preparado siguiendo métodos diferentes al que aquí se describe.

15.

Como es natural, de acuerdo con el invento pueden prepararse otros productos desconocidos hasta ahora, correspondientes a las fórmulas I, II, III.

Los ejemplos que a continuación se exponen deben entenderse sin carácter limitativo.

20.

EJEMPLO I

405 g de 2,2'-dibromodibencilo (1,25 moles) en 4 litros de tetrahidrofurano (THF) anhidro se transforman, de la manera ordinaria, en 1,25 moles del respectivo compuesto de Grignard con 55,2 g de Mg (2,3 gramos-átomo).

25.

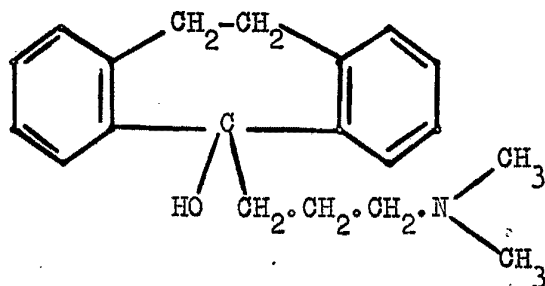
A la solución obtenida se añaden rápidamente 145 g (1 mol) de gamma-dimetilaminobutirato de metilo (C.A. 55, 11296, 1961).



Se produce una reacción violenta, con ascenso de la temperatura:

A continuación se calienta por 4 horas en baño de maria a temperatura de reflujo y luego se descompone el producto de la reacción vertiendo la mezcla en un exceso de solución al 5% de NH_4Cl , con lo que se separan 205 a 210 g (69 a 71% de la teoría) de N,N-dimetilo de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-10,11-dihidro-5-hidroxi-5-gamma-propilamina:

10.



peso molecular 295
punto de fusión 116/118°C.

15.

EJEMPLO 2

Se realiza la reacción de Grignard indicada antes pero empleando 4 litros de éter anhidro en lugar de los 4 litros de tetrahidrofurano. La solución etérea que se obtiene después de descomponer con solución de NH_4Cl y que contiene el alcohol terciario indicado antes se recoge en varias fracciones con 3 litros de H_2SO_4 al 15% en agua. Se lleva a ebullición la solución sulfúrica reunida y se la hace hervir en reflujo por 20 minutos. A continuación se la enfría, se la alcaliniza y se la extrae con benceno. El extracto bencénico, secado y exento del benceno, se rectifica en vacío; punto de ebullición, 198-202°C/5.

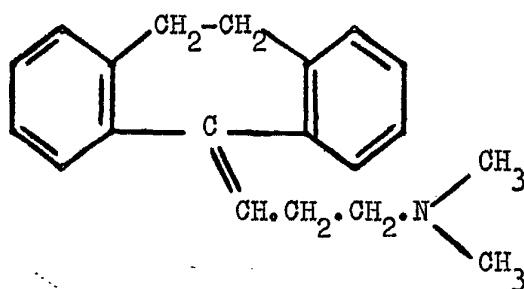
20.

25.



Se obtienen 190 a 200 g (68 a 70% de la teoría) de N,N-dimetilo de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-10,11-dihidro-⁵-delta-gamma-propilamina:

5.



10.

(Amitriptilina base)

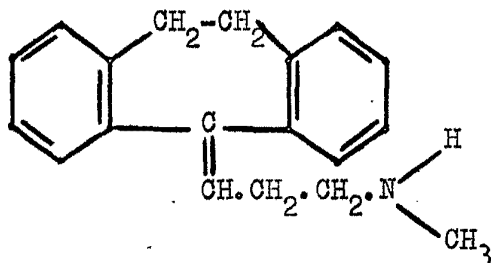
Se transforma la base en clorhidrato (punto de fusión, 189-190°C) disolviéndola en acetona y añadiendo ácido clorhídrico gaseoso hasta pH 5-5,5.

15.

EJEMPLO 3

Realizando con gamma-metilaminobutirato de alquilo (C.A. 57, 3891, 1962) en cantidad equivalente la reacción indicada en el Ejemplo 2, se obtiene al final:

20.



25.

punto de ebullición
195-200°C/3

N-metilo de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-
-10,11-dihidro-5-propilamina

y su clorhidrato, de punto de fusión 212-214°C (clorhidrato de nortriptilina).



EJEMPLO 4

- Se efectuan las reacciones indicadas en el Ejemplo 3 hasta obtener la solución etérea del alcohol terciario, pero usando, en lugar del 2-2'-dibromodibencilo la cantidad equivalente de 2-2'-dibromoestilbeno (J.A.C.S. 74, 2878, 1952).

Se extrae dicha solución en fracciones repetidas, con un total de 1 litro de HJ n-1.

10. Se seca en vacio la solución yodhídrica del alcohol terciario, se recoge con una solución de ácido yodhídrico preparada previamente (haciendo reaccionar a temperatura ordinaria 830 g de yodo en 840 cc de agua, por adición de 40 g de fósforo rojo en polvo) y se agregan al final 1,600 litros de ácido acético.

15. A la solución obtenida se añaden todavía 50 g de fósforo rojo en polvo y se calienta por 4 horas en reflujo. Luego se separa por filtración el fósforo no disuelto, se le lava con un poco de ácido acético y se seca en baño de maria hirviente y en vacio la solución filtrada.

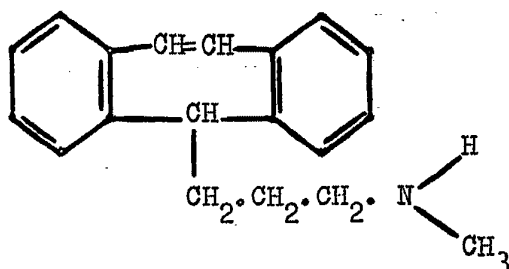
20. Se añaden al residuo 3 litros de agua y se lleva a disolución por calentamiento en baño de maria hirviente; luego se alcaliniza fuertemente con NaOH acuoso al 30% y se extrae fraccionadamente con 3 litros de benceno. Del benceno secado y destilado en baño de maria y al final en vacio, se obtienen 210-220 g de residuo denso.

25. Se disuelve el destilado en acetona y se le añade hasta pH 4-5 ácido clorhídrico gaseoso.



Se obtienen 200-210 g de clorhidrato de N-metilo de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-propilamina, de punto de fusión 166,5-167,5°.

5.



HCl Clorhidrato de pro-
triptilina

10.

EJEMPLO 5

Con las modalidades que se han indicado en el Ejemplo 1, se prepara el reactivo de Grignard haciendo reaccionar 392,5 g (2,5 g-mol) de bromobenceno con 55,2 g (2,3 g-átomo) de Mg.

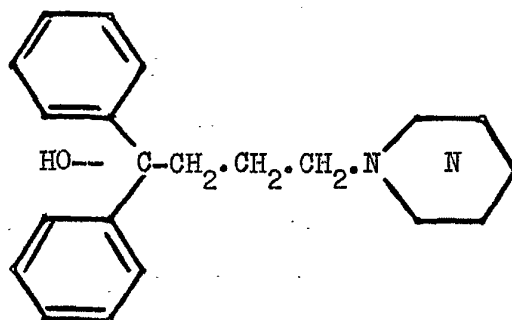
15.

A la solución obtenida se añaden rápidamente 185 g (1 mol) de gamma-piperidinobutirato de metilo (J. Med. Pharm. Chem. 4, 31/40, 1961).

20.

Procediendo como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen alrededor de 250 g de:

25.



C₂₁ H₂₇ NO
peso molecular, 309

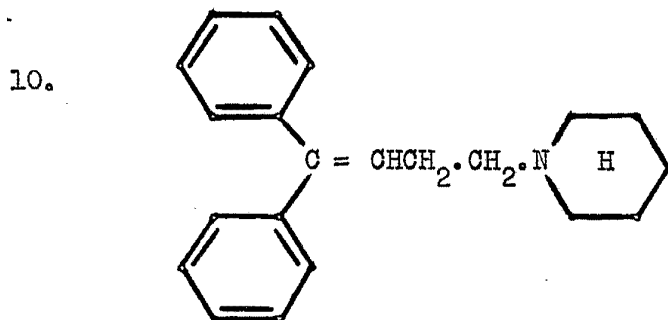
1,1-difenilpiperidinobu-
tanol (difenidol base)



de punto de fusión 103-104°C, del cual se puede obtener el clorhidrato (de punto de fusión 212-214°C) por saturación en acetona con ácido clorhídrico gaseoso.

EJEMPLO 6

5. Procedimiento con los reactivos que se han expuesto en el Ejemplo 5 y con las modalidades del Ejemplo 3, se obtiene en cambio el derivado anhidro correspondiente:



1,1-difenilpiperidino-2-butano

(no descrito en la literatura), cuyo clorhidrato tiene punto de fusión de 168-171°C.

EJEMPLO 7

20. En 2 litros de éter, se transforman en compuesto de Grignard 214 g (1,25 moles) de p-bromotolueno con 27,6 g (1,15 g-átomo) de Mg.

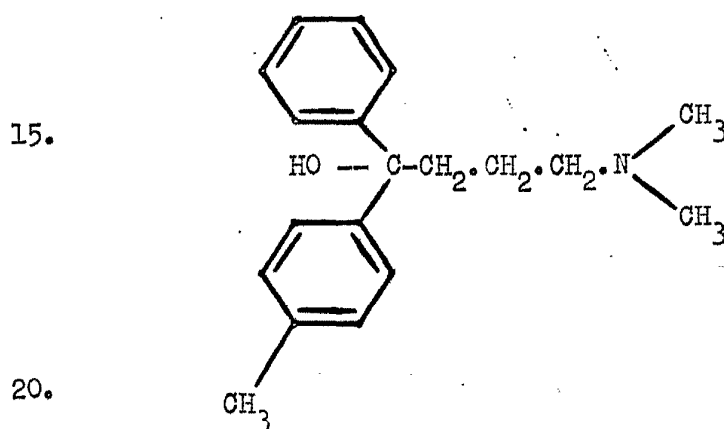
25. A la solución resultante se añaden rápidamente 145 g (1 g-mol) de gamma-dimetilaminobutirato de metilo.



5. Se produce una reacción viva, con ascenso de la temperatura. Se calienta durante 2 horas, en baño de maria a temperatura de reflujo y luego se añade directamente una solución en 2 litros de éter a base de 196 g (1,25 g-mol) de bromobenceno y 27,6 g (1,15 g-átomo) de Mg.

Se calienta todavía en reflujo por 4 horas y luego se descompone con un exceso de solución de NH_4Cl al 5%.

10. Por evaporación de la solución etérea, que previamente se ha lavado con agua y secado sobre Na_2SO_4 , se obtienen 213 a 215 g de:



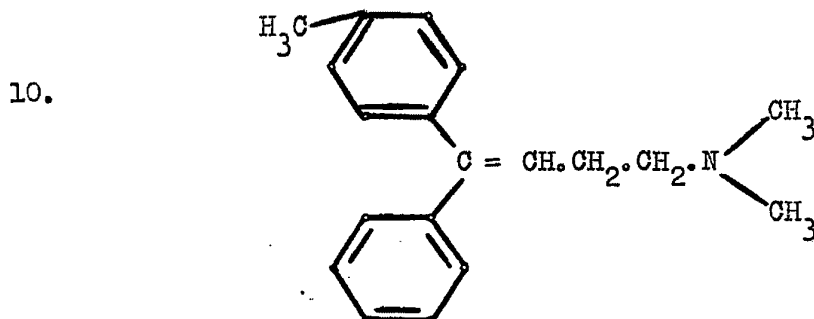
1-fenil-1-p-tolil-4-dimetilamino-
butanol

25. y de éste el clorhidrato (de punto de fusión, 163-164°C), no descrito hasta ahora en la literatura.



EJEMPLO 8

5. Procediendo como en el Ejemplo 7 y con las modalidades que se han expuesto en el Ejemplo 3, se obtiene el derivado anhídrido correspondiente al alcohol terciario tratado en el Ejemplo 3, y más precisamente el 1-fenil-1-p-tolil-4-dimetilamino-2-butenol:

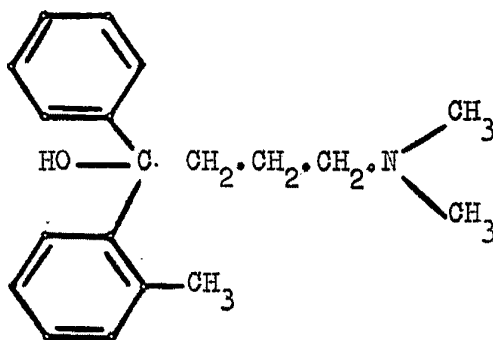


15. aceite denso amarillento, de punto de ebullición 158°C/0,8, del que se obtienen el clorhidrato (de punto de fusión, 182-184°C) y el bromometilato (de punto de fusión 192-196°C), no descritos hasta ahora en la literatura:

20. EJEMPLO 9

Procediendo como en el Ejemplo 7, pero reemplazando el p-bromotolueno con la misma cantidad de o-bromotolueno, se obtiene, con el mismo rendimiento, 1-fenil-1-o-tolil-4-dimetilaminobutanol:

25.

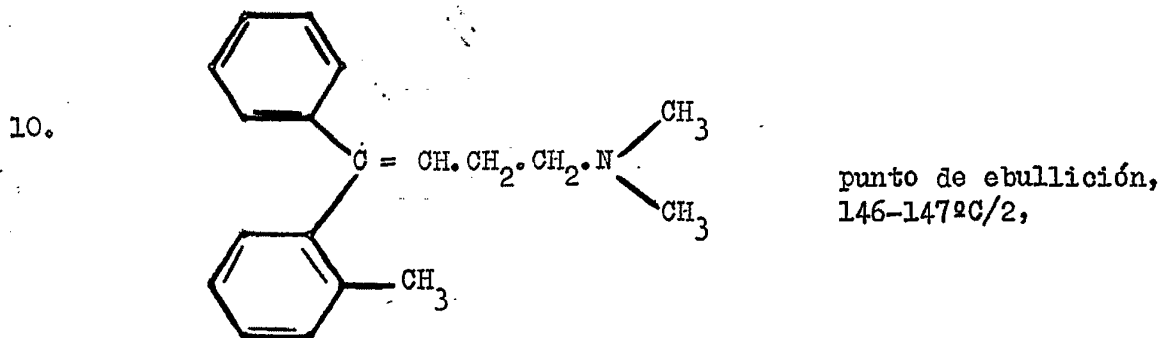




y de éste el clorhidrato (de punto de fusión 161-164°C).
Ninguno de los dos está descrito en la literatura.

EJEMPLO 10

5. Procediendo como en el Ejemplo 8, pero reemplazando el p-bromobenceno por el o-bromobenceno, se obtiene 1-fenil-1-o-tolil-4-dimetilamino-2-butenó:



15. y de éste el clorhidrato, de punto de fusión 182-185°C.
Ninguno de los dos está descrito en la literatura.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente italiana nº 50.375-A/68 del 2-2-68.

5. 1.- Procedimiento para obtener alcoholes terciarios, caracterizado por hacerse reaccionar un éster con dos moles de compuesto de Grignard obtenido a partir de dos moles de derivado monohalogenado que contiene dos radicales aromáticos iguales o diferentes, o bien con un mol de compuestos de Grignard obtenido a partir de un derivado dihalogenado que contiene dos radicales aromáticos monohalogenados en posición orto-orto respecto al enlace situado entre ellos.
- 10.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que los ésteres son ésteres de aminoácidos alifáticos en los que los hidrógenos del grupo amínico pueden estar substituidos o no por radicales alifáticos aislados o que forman parte de anillos heterocíclicos que están total o parcialmente hidrogenados o substituidos.
- 15.



5. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que el enlace entre los dos radicales aromáticos monohalogenados del derivado dihalogenado es una valencia simple o bien -S-, o bien -O-, o bien -NH-, o bien $-(CH_2)_n-$ (donde $n = 1$ a 4), o bien $-(CH=CH)_n-$ (donde $n = 1$ a 4).
10. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes para obtener derivados anhidros de los alcoholes terciarios, caracterizado por no aislarse los alcoholes terciarios, sino anhidrificarse directamente después de extracción en solución sulfúrica acuosa.
15. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 para obtener derivados desoxi de los alcoholes terciarios, caracterizado por no aislarse los alcoholes terciarios, sino anhidrificarse y al mismo tiempo reducirse, por ejemplo en solución hidroacética de ácido yodhídrico en presencia de fósforo rojo.
20. 6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que los ésteres de aminoácido son ésteres del ácido gamma-aminobutírico, con la precisión sobre las substituciones en el grupo amínico que se indica en la reivindicación 2.
- 7.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que los derivados dihalogenados son derivados 2,2'-halogenados del dibencilo.



8.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que los derivados dihalogenados son derivados 2,2'-halogenados del estilbeno.

5. 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado en que los productos obtenidos son derivados del 5H-dibenzo[a,d]-10,11-dihidro-ciclohepteno o del 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, substituidos en 5 por hidroxilo y N-metilo o N,N-dimetilo de gamma-propilamina, o por N-metilo o N,N-dimetilo de delta⁵-gamma-propilamina, o por N-metilo o N,N-dimetilo de gamma-propilamina, y sus sales.
- 10.

10.- Procedimiento para obtener alcoholes terciarios.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

17 ENE 1969

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: LUIS REY PADILLA