

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

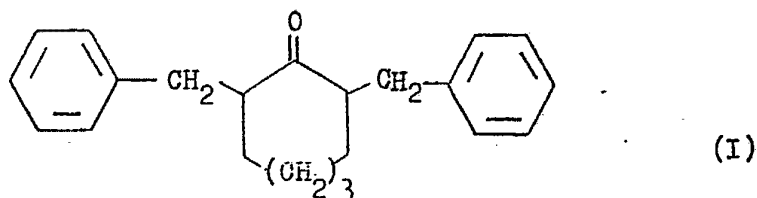
ES	478504	A1
FECHA DE PRESENTACION		
9-3-1.979		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
21134 A/78	13-3-1.978	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C49/34 A61K 31/12	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRANS-2,8-DIBENCIL-CI-CLOOCTANONA.		
71 SOLICITANTE (S)		
MEDEA RESEARCHES S.R.L.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Cappuccini, 20 - MILAN, ITALIA		
72 INVENTOR (ES)		
Giuseppe Quadro, de nacionalidad italiana, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2,8-dibencil-ciclooctanona de fórmula (I)



10 El compuesto (I) es muy interesante desde el punto de vista farmacológico, debido a sus propiedades de agente hipocolesterolemizante. De acuerdo con las reivindicaciones de la patente alemana publicada 2.200.272, se obtiene por hidrogenación del correspondiente derivado dibencilidénico que a su vez se prepara por condensación de ciclooctanona con benzaldehído en un medio básico. De acuerdo con la patente alemana publicada 2.200.272 antes mencionada, la 2,8-dibencilidén-ciclooctanona puede ser aislada o no. Cuando no se aísla el producto intermedio, se obtiene el compuesto (I) - de acuerdo con las reivindicaciones del citado documento - con un rendimiento total del 8 %. El rendimiento de preparación en el caso de aislar el derivado dibencilidénico no es mencionado. En cualquier caso, se obtiene una mezcla de cis- y trans-2,8-dibencil-ciclooctanona y esto representa un gran inconveniente desde dos puntos de vista diferentes. En primer lugar, se sabe que el isómero trans es definitivamente más eficaz que el isómero cis (véase a este respecto el artículo de C. Piantadosi y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry, 1973, vol. 16, págs. 770-775). En segundo lugar, como ambos isómeros funden a una temperatura de fusión relativamente baja y, al final de la reacción total, se obtienen como una mezcla impura de compuestos secundarios, ocurre en

15

20

25

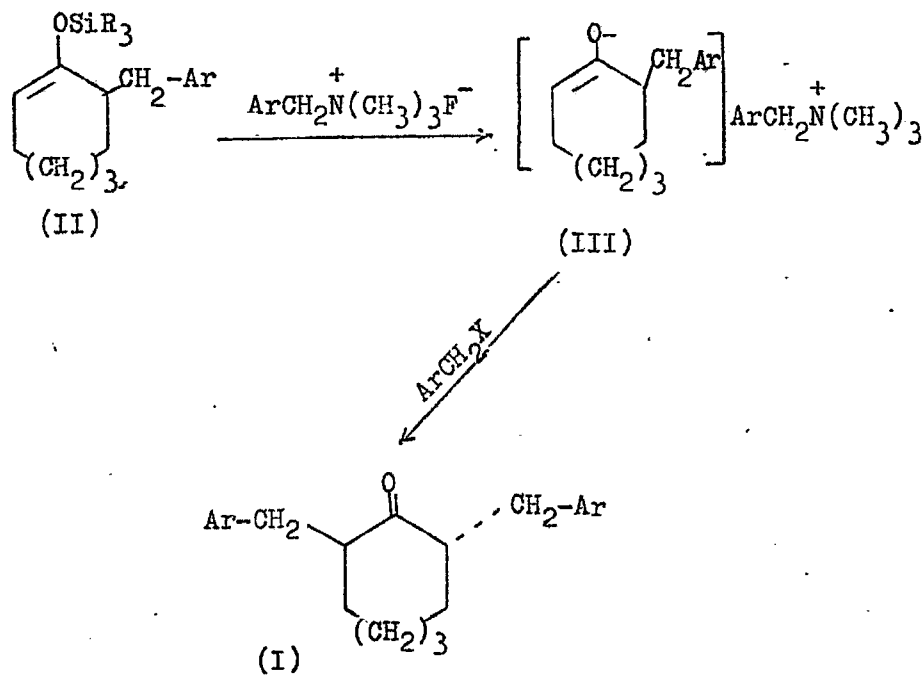
30

1 la práctica que el producto de reacción está constituido por
una mezcla oleosa sin ninguna tendencia a solidificar. Como
es sabido, la purificación de una mezcla oleosa (y además
5 con un elevado punto de ebullición) siempre presenta consi-
derables inconvenientes, especialmente a nivel industrial.
De hecho, la preparación de 2,8-dibencil-ciclooctanona de
acuerdo con el método descrito en la patente alemana publi-
cada 2.200.272 presenta problemas considerables precisamente
desde el punto de vista de su introducción a nivel técnico.

10 Por otra parte, la dificultad de purificación del pro-
ducto obtenible de acuerdo con el procedimiento descrito en
la patente alemana publicada 2.200.272 se pone de manifiesto
mediante las siguientes consideraciones. De acuerdo con lo
que dice el Ejemplo 4 de la citada patente, los dos isómeros
15 de 2,8-dibencil-ciclooctanona tendrían unos puntos de fusión
de 75-77°C y 66-68°C respectivamente. No está claro a cual
de los dos isómeros se refiere cada punto de fusión pero,
en cualquier caso, estos puntos de fusión son claramente
inferiores a los valores reales. De hecho, J.L. Irvine y
20 colaboradores (J.Org.Chem., vol. 37, págs. 2033-2034 (1972))
han identificado los dos isómeros bajo estudio y han deter-
minado que el isómero trans funde a 82-83°C y el isómero cis
a 84-85°C. Por lo tanto, es evidente, que en la patente ale-
mana publicada 2.200.272 se han obtenido realmente unos pro-
25 ductos considerablemente impuros, es decir, es evidente que
los rendimientos de preparación del isómero trans son inclu-
so inferiores a los establecidos en dicho documento.

30 Ahora se ha encontrado que puede obtenerse 2,8-diben-
cil-ciclooctanona exclusivamente en forma trans, con altos
rendimientos y prácticamente pura, por reacción de un silil-

1 enol-éter de 2-bencil-ciclooctanona con un haluro de bencilo,
5 en presencia de fluoruro de trimetilbencilamonio y tamices
moleculares. La reacción puede ser representada esquemática-
mente como sigue:



15

20

25

30

donde Ar representa un anillo fenílico mientras que R es
cualquier resto alquilo, preferiblemente metilo y X repre-
senta cloro o bromo. La reacción citada se lleva a cabo
adecuadamente en disolventes apróticos (por ejemplo tetra-
hidrofurano), donde el anión F^- , muy reactivo, es capaz de
romper el enlace oxígeno-silicio y formar así el enolato
de amonio cuaternario (III); véase a este respecto I. Ku-
wajima y E. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 97, 3527 (1975).

El trimetilsilil-enol-éter (II), donde $R = CH_3$ y
Ar = fenilo) es fácilmente asequible de acuerdo con el mé-
todo de H.O. House y colaboradores (J. Org. Chem. 34, 2324
(1969)) a partir de cloruro de trimetilsililo y 2-bencil-
ciclooctanona; esta última a su vez puede prepararse por

1 el método descrito por R.P. Houghton y colaboradores (J.Chem.
Soc. C, 978 (1969)).

5 La presencia de tamices moleculares es simplemente de-
bida a la higroscopicidad del cloruro de benciltrimetilamo-
nio; se utilizan ventajosamente tamices de la serie 4A y
son fácilmente regenerados después de la reacción.

10 El procedimiento de esta invención, que por las razones
antes mencionadas constituye una innovación considerable en
relación con la técnica conocida, es ilustrado mediante el
siguiente ejemplo.

EJEMPLO

15 Se suspenden 219 g de fluoruro de benciltrimetilamonio
y 100 g de tamices moleculares (4A) en 550 ml de tetrahidro-
furano y se agita durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno.

20 Después se añaden a la suspensión 300 g de trimetilsil-
lil-enol-éter (II) (preparado por los procedimientos habi-
tuales a partir de 2-bencil-ciclooctanona) y 125 g de clo-
ruro de bencilo en 250 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de
reacción se agita durante una hora a la temperatura ambiente
y durante 30 minutos a 50°C.

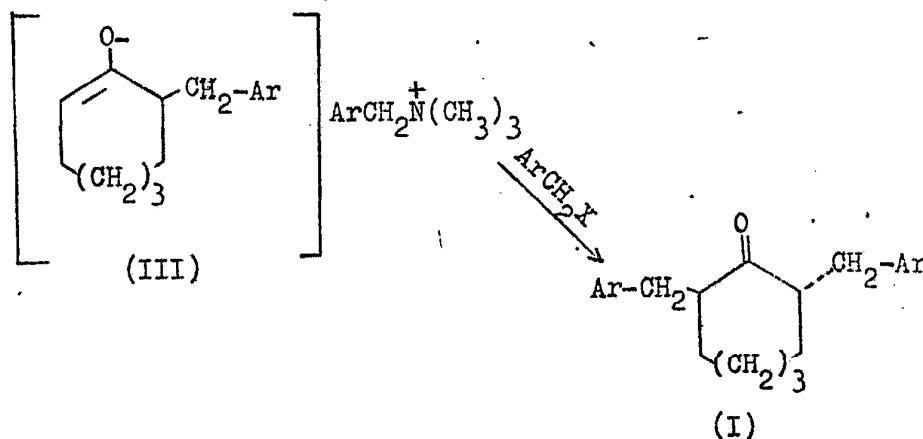
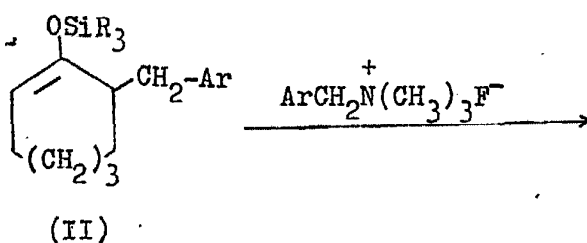
Se filtra el sólido y se evapora el disolvente. Que-
da como residuo un aceite amarillo pálido que solidifica
después de un corto tiempo.

25 Se lava con metanol y se filtra, obteniéndose así
320 g de un producto cristalino blanco que funde a 84°C.
El análisis elemental y el espectro de RMN ponen de manifies-
to su estructura de trans-dibencil-ciclooctanona.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de trans-2,8-dibencil-ciclooctanona (I), caracterizado por hacer reaccionar un silil-enol-éter de 2-bencilciclooctanona (II) con un haluro de bencilo, en presencia de fluoruro de trimetilbencilamonio, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



donde Ar representa un anillo fenílico, R representa un resto alquilo y X representa cloro o bromo.

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R representa metilo.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por haber presentes tamices moleculares.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

30 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRANS-2,8-DIBEN-

1 CIL-CICLOOCTANONA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 9 de Marzo de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30