CH 631 164 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 211/70

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 631 164

(21) Gesuchsnummer: 3573/81

(62) Teilgesuch von: 15712/76

(22) Anmeldungsdatum: 14.12.1976

(30) Priorität(en): 22.12.1975 US 642863

(24) Patent erteilt: 30.07.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.07.1982

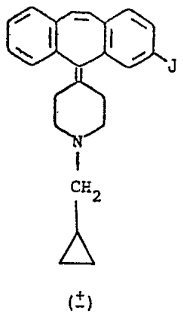
(73) Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

(72) Erfinder:
David Carroll Remy, North Wales/PA (US)
George Gal, Watchung/NJ (US)
Seemon Hayden Pines, Murray Hill/NJ (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von neuem 1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5-yliden)piperidin.

(57) Es wird das neue 1-Cyclopropyl-4-(3-jod-5H-dibenzo [a, d]cyclohepten-5-yliden)piperidin der Formel



(I),

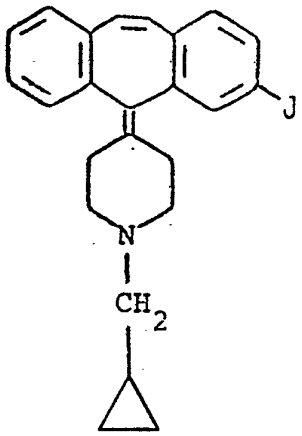
(±)

hergestellt. Die Verbindung wird erhalten, indem man aus 1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5-hydroxy-5H-dibenzo-[a, d]cyclohepten-5-yl/piperidin Wasser abspaltet. Ein weiteres Verfahren bezieht sich auf die Trennung der erhaltenen Enantiomerenmischung in das optisch aktive, linksdrehende Enantiomer.

Die erhaltene Verbindung kann als Ausgangsprodukt zur Herstellung neuer Cyproheptadinderivate verwendet werden oder auch als antipsychotisches Mittel.

PATENTANSPRÜCHE

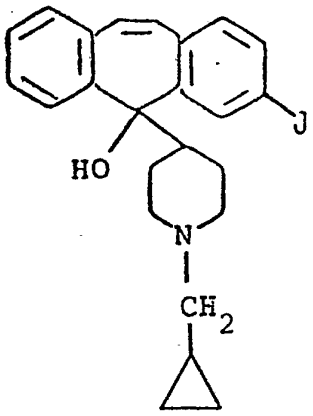
1. Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der Formel



(I),

(±)

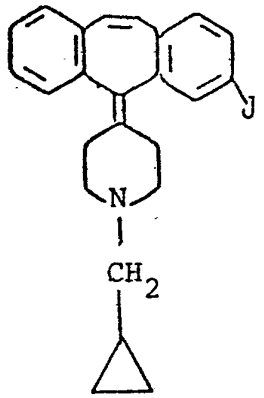
dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel



(II)

Wasser abspaltet.

2. Verfahren zur Herstellung des neuen, optisch linksdrehenden Enantiomeren einer Verbindung der Formel



(Ia),

dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und anschliessend die Mischung der optisch links- und rechtsdrehenden Enantiomeren dieser Verbindung auftrennt.

Trifluormethylthio- oder Trifluormethylsulfonyl-substituierte Cyproheptadinderivate, die diesen Substituenten in einem der Benzolringe tragen, und die eine Hydroxyalkyl- oder eine Cycloalkyl-alkylgruppe am Piperidinstickstoff tragen, sind wirksame antipsychotische Mittel mit einer geringen Neigung zur Bewirkung extrapyramidaler Nebeneffekte, wie sie im Zusammenhang mit den meisten bisher bekannten Tranquillizern beobachtet wurden. Die Tranquillizeraktivität ist hauptsächlich beim optisch lindsdrehenden Enantiomeren festzustellen, während die optisch rechtsdrehenden Enantiomeren anticholinergische Aktivität zeigen. Jedes der beiden Enantiomeren ist als Quelle für das andere nützlich, indem man eine Racemisierung ausführen kann.

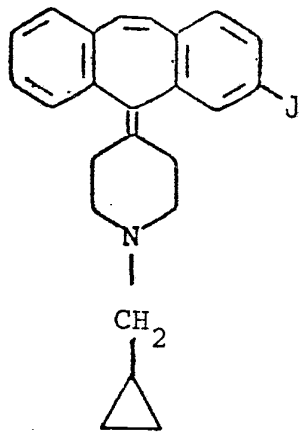
Nach dem Stand der Technik wurde angenommen, dass in der Reihe der Dibenzocycloheptenverbindungen diejenigen Substanzen, welche eine Piperidinylidengruppierung in der 5-Stellung aufweisen, keine nachweisbare antipsychotische Wirkung zeigen. In jüngster Zeit hat sich jedoch herausgestellt, dass das 3-Cyanocyproheptadin und insbesondere das optisch linksdrehende Enantiomer davon, eine antipsychotische Wirksamkeit aufweist.

Überraschenderweise hat es sich nun herausgestellt, dass das 3-Jodderivat von Cyproheptadin, welches eine Cyclopropyl-methyl-gruppe am Piperidinstickstoff trägt, ein ebenso wirksames antipsychotisches Mittel ist, welches eine geringe Neigung zur Bewirkung extrapyrimidaler Seiteneffekte zeigt. Dieses Jodderivat kann auch als Ausgangsverbindung zur Herstellung weiterer neuer Cyproheptachinderivate verwendet werden.

Die antipsychotische Aktivität wird vorzugsweise und vor allem beim optisch linksdrehenden Enantiomeren angetroffen, während die optisch rechtsdrehenden Enantiomeren zwar keine antipsychotische Aktivität zeigen, jedoch anticholinergisch wirksam sind. Jedes Enantiomer ist darüber hinaus als Quelle für das andere ausnutzbar, da ein Verfahren zur Racemisierung der einzelnen Isomeren besteht.

Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Herstellung der neuen 3-Jodverbindung zur Verfügung zu stellen. Diese Verbindung ist ein antipsychotisches Mittel, das eine geringe Neigung zur Bewirkung extrapyramidaler Seiteneffekte zeigt, welche nach dem Stand der Technik bei den meisten bisher bekannten Tranquillizern beobachtet werden. Die neue, erfindungsgemäss herstellbare Verbindung weist auch eine anti-cholinergische Aktivität auf.

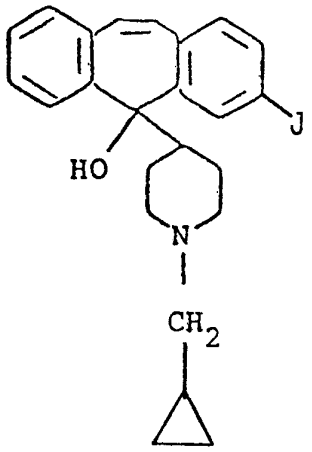
Die neue Verbindung weist die folgende Formel auf



(I),

(±)

Die neue Verbindung der Formel I wird erfindungsgemäss hergestellt, indem man aus einer Verbindung der Formel



(II)

Wasser abspaltet.

Die neue Verbindung der Formel I, die als Enantomerengemisch vorliegt, wird erfindungsgemäss in das optisch linksdrehende Enantiomer überführt, indem man das erhaltene Enantiomerengemisch auftrennt.

Die neue Verbindung, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wurde, liegt also als (–) oder optisch linksdrehendes Enantiomer und als (+) oder optisch rechtsdrehendes Enantiomer sowie als Mischungen der beiden Enantiomeren vor.

Das (–) oder optisch linksdrehende Enantiomer ist bevorzugt.

Die Einführung von Kernsubstituenten in die aromatischen Ringe der Cyprohepadinderivate und Analoga bewirkt nicht nur wesentliche Änderungen der biologischen Spektren dieser Verbindungen, sondern es wird auch optische Isomerie, bewirkt. Optische Isomerie die auf eingeschränkte intramolekulare Rotation zurückzuführen ist, ist als Atropisomerie bekannt. Die so erhaltenen Enantiomeren oder optischen Isomeren werden ebenso auch als Atropisomere bezeichnet. [s. auch Ebnother et al., Helv. Chim. Acta, 48 1237–1249 (1965)]. Im Falle der Cyproheptadinderivate und Analoga, die unsymmetrisch substituiert sind, wie zum Beispiel die 3-substituierten Analoga und Derivate, stammt die Atropisomerie von der nichtbindenden Wechselwirkung zwischen den aromatischen Protonen in der 4- und 6-Stellung und den allylischen Protonen des Piperidinringes her. Diese nichtbindenden Wechselwirkungen verhindern das Umklappen des 7gliedrigen Ringes in den Cyproheptadinderivaten und Analoga, wodurch Atropisomerie bewirkt wird. Im Falle dieser Cyproheptadin Analoga und Derivate ist die Aktivierungsenergie-Barriere gegenüber der Inversion (Umklappen) ausreichend hoch, so dass eine Isolation und Charakterisierung der Atropisomeren möglich ist.

Das zweite erfindungsgemässe Verfahren beruht auf der Trennung der Enantiomeren der erhaltenen neuen 3-Jodverbindung in die optischen Antipoden. Dieses Verfahren wird bevorzugt ausgeführt, indem man diastereomere Salze einer Mischung der gewünschten Enantiomeren mit einem Enantiomeren einer optisch aktiven Säure, wie z. B. Di-(p-Toluyl)-weinsäure oder Maleinsäure oder ähnlichem, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. einem niederen Alkanol, wie z. B. Methanol, Äthanol, Propanol oder Benzol, Acetonitril, Nitromethan, Aceton oder ähnlichem, herstellt und durch Kristallisation das weniger lösliche diastereomere Salz isoliert. Das isolierte diastereomere Salz kann, wenn dies erwünscht ist, umkristallisiert werden, bis weiteres Umkristallisieren keine Veränderung der optischen Drehung mehr ergibt. Das erwünschte optisch aktive Produkt in Form der freien Base kann sodann erhalten werden, indem man das diastereomere Salz mit einer Base behandelt.

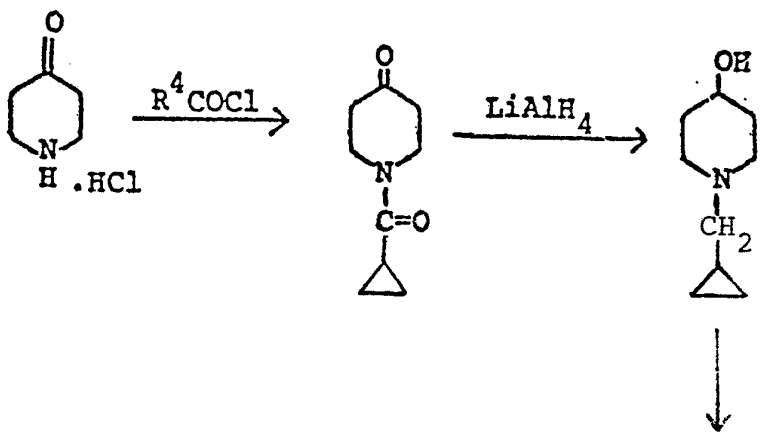
Das andere Enantiomere wird gewöhnlich aus den Mutterlaugen nach dem Auskristallisieren der diastereomeren Salze erhalten und, wenn dies erwünscht ist, wird wiederholtes Umkristallisieren bis zur konstanten optischen Drehung angewandt, und anschliessend setzt man die optisch aktive, freie Base frei.

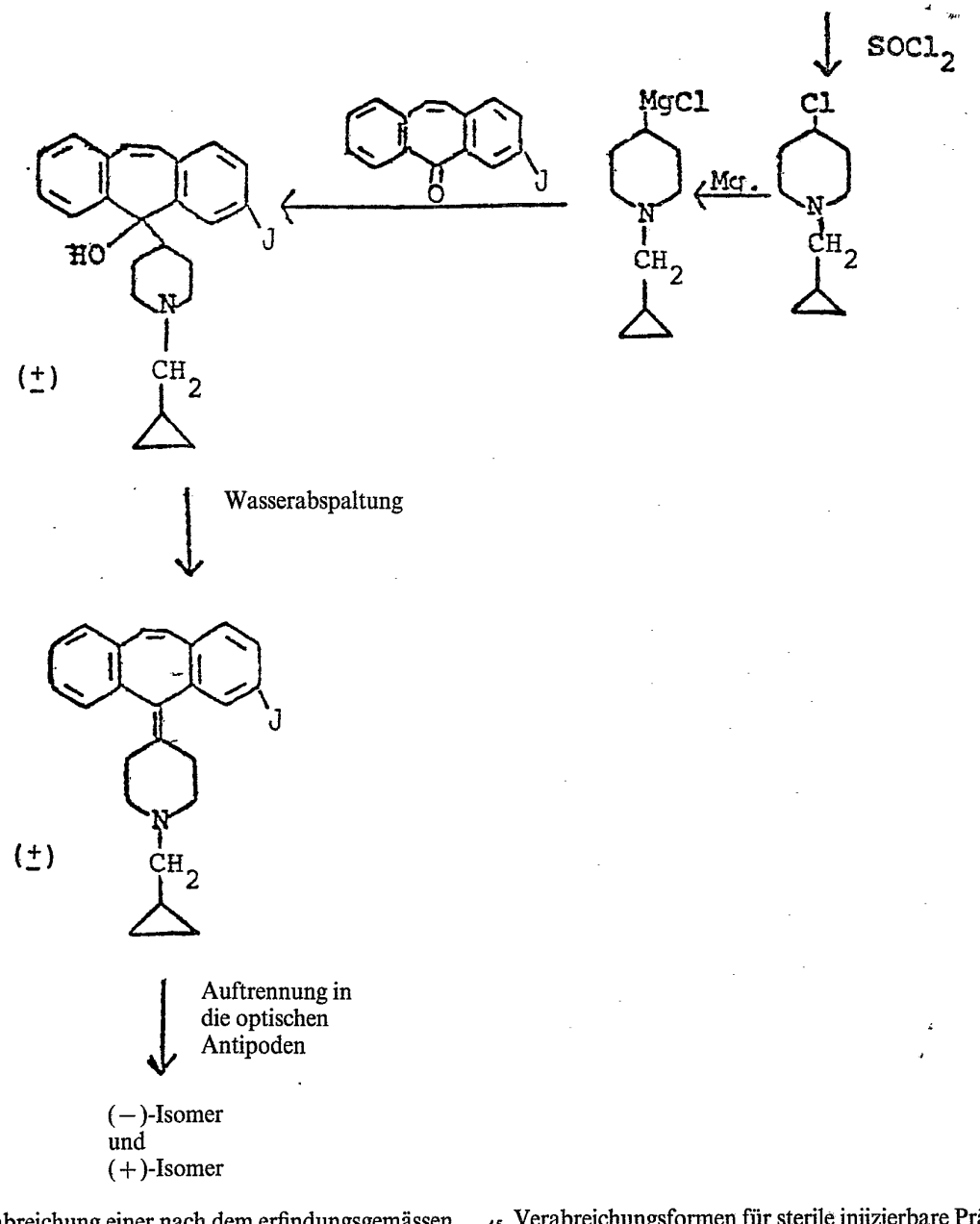
Anderseits ist es auch möglich, die Inhaltsstoffe der oben beschriebenen Mutterlaugen zur Trockenen einzuengen und den Rückstand mit einer Base zu behandeln, wodurch man die optisch ungereinigten, freien Basen freisetzt. Diese können dann mit dem optischen Antipoden der vorher angewandten optisch aktiven Säure umgesetzt werden, wodurch man das diastereomere Salz erhält. Wenn dies erwünscht ist, kann dieses Salz durch wiederholtes Umkristallisieren bis zur konstanten optischen Drehung gereinigt werden. Die freie Base der erwünschten Verbindung wird dann in der Regel aus dem diastereomeren Salze freigesetzt, indem man mit einer Base behandelt.

Jedes der beiden optisch angereicherten Produkte in Form der freien Base, die wie oben beschrieben erhalten werden können, können durch Erhitzen einer Lösung des Produktes in einem inerten Lösungsmittel racemisiert werden, bis die Probe keine optische Drehung mehr zeigt. Dazu ist es günstig, eine Toluollösung während etwa 10 bis 30 Stunden lang unter Rückfluss zu erhitzen. Auf diese Weise können weitere Mengen Racemat erhalten werden.

Die Ausgangsmaterialien, die zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens notwendig sind, sind entweder nach dem Stand der Technik gut bekannt, oder sie können leicht nach einem oder mehreren der in der Folge aufgeführten Verfahren erhalten werden.

In dem nachfolgenden Schema sind die erfindungsgemässen Verfahren sowie auch die Herstellung der Ausgangsprodukte, die im ersten erfindungsgemässen Verfahren eingesetzt werden, beschrieben.





Die Verabreichung einer nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindung an einen psychotischen Patienten kann oral, rektal, intravenös, intramuskulär oder subkutan erfolgen. Dosierungen von etwa 0,1 bis etwa 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, und vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, bezogen auf die aktive Komponente, sind im allgemeinen geeignet, und wenn dies bevorzugt ist, kann die Verbindung in Teildosen, 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Es sei festgehalten, dass die genaue Einheitsdosierungsform und die Dosierungshöhe von den Erfordernissen des behandelten Individuums abhängt und dementsprechend der Entscheidung des Therapeuten überlassen bleibt.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindung als aktiven Wirkstoff enthalten, können im Falle der oralen Verabreichung irgendwelche üblichen Verabreichungsformen sein, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Plätzchen, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln, Sirupe oder Elixiere. Für die intravenöse und intramuskuläre sowie subkutane Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen nach dem Stand der Technik bekannte Verabreichungsformen für sterile injizierbare Präparationen sein, wie z.B. sterile wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen. Die Menge des aktiven Wirkstoffes, der in der Einheitsdosierung der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung bevorzugt anwesend ist, kann im Bereich von etwa 1 bis etwa 400 mg, und vorzugsweise im Bereich von etwa 5 bis etwa 250 mg liegen.

Für anticholinergische Anwendungszwecke kann die Verbindung, und vorzugsweise eine optisch rechtsdrehende Form, in Kapseln, Tabletten, flüssigen Suspensionen oder Lösungen in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 1000 mg pro Dosierung 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Beispiel

Herstellung des Ausgangsstoffes

Schritt A: Herstellung von 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidylmagnesiumchlorid:

Zu einer eisgekühlten Lösung von 21,97 g (0,143 Mol) 4-Piperidonhydrochlorid-hydrat in 80 ml Wasser wird tropfenweise 15,0 g (0,143 Mol) Cyclopropancarbonsäurechlorid zugegeben. Gleichzeitig mit der Zugabe des oben erwähnten Säurechlorides werden 37,53 g (0,286 Mol) festes Kaliumcarbonat in kleinen Mengen zugefügt, und zwar mit einer derartigen Geschwindigkeit, dass die Mischung basisch reagiert.

Nach beendigter Zugabe wird die Lösung während einer weiteren Stunde gerührt, während welcher man mit Kaliumcarbonat sättigt. Die Mischung wird dann mit 5 Portionen zu je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Benzol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt kristallisiert, wodurch man 20,78 g (87%) 1-(Cyclopropancarbonyl)-4-piperidon, das einen Schmelzpunkt von 69–72 °C zeigt, erhält.

Eine Lösung aus 20,10 g (0,120 Mol) 1-(Cyclopropancarbonyl)-4-piperidon in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise während einer Stunde zu einer Aufschlämmung von 9,12 g (0,240 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran zugefügt. Die Reaktionsmischung wird spontan erwärmengelassen und sodann rührt man über Nacht bei Zimmertemperatur weiter. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung in einem Eisbad wird eine 40prozentige wässrige Natriumhydroxidlösung tropfenweise zugefügt, bis man eine klare farblose organische Phase oberhalb einer halbgranulierten festen wässrigen Phase erhält. Die organische Phase wird abdekantiert und der Rückstand wird mit warmem Tetrahydrofuran gewaschen. Abdampfen der vereinigten Tetrahydrofuranfraktionen ergibt 17,81 g 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidinol.

Eine Lösung von 16,78 g (0,141 Mol) Thionylchlorid in 160 ml Benzol wird in einem Eisbad gekühlt, und unter Rühren wird eine Lösung von 17,55 g 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidinol in100 ml Benzol tropfenweise während einer Zeitspanne von 30 Minuten zugefügt. Die Mischung wird während einer Stunde im Eisbad gerührt und dann während 3 Stunden bei Zimmertemperatur, und schliesslich 2,5 Stunden bei Rückflusstemperatur und schliesslich über Nacht bei Zimmertemperatur. Der kristalline Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und gründlich mit Äther gewaschen. Nach Trocknen bei 65 °C werden 19,61 g (83%) 1-Cyclopropylmethyl-4-chlor-piperidinhydrochlorid erhalten.

Eine Lösung aus 39,71 g 1-Cyclopropylmethyl-4-chlorpiperidinhydrochlorid in 100 ml Wasser wird im Eisbad gekühlt und mit festem Kaliumcarbonat behandelt, bis die Lösung gesättigt ist. Diese Mischung wird mit 3 Portionen zu je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum der fraktionierten Destillation unterworfen, wodurch man 28,64 g 1-Cyclopropylmethyl-4-chlorpiperidin mit einem Siedepunkt von 93–109 °C bei einem Druck von 17 bis 18 torr. erhält.

In einen ausgeflammten, mit Stickstoffgas gefüllten Reaktionskolben, welcher mit Rührwerk, Kühler und Tropftrichter ausgerüstet ist, werden 4,01 g (0,165 Mol) Magnesiumdrehspäne und 20 ml Tetrahydrofuran eingebracht. Der Reaktionskolben wird auf 50–60 °C erwärmt und während man rührt, wird eine Lösung von 28,64 g (0,165 Mol) 1-Cyclopropylmethyl-4-chlorpiperidin in 60 ml Tetrahydrofuran tropfenweise mit einer derartigen Geschwindigkeit zugesetzt, dass beim Entfernen der externen Beheizung ein leichtes Sieden unter Rückfluss auftritt. Nachdem das Grinard-Reagens sich gebildet hat, wird die Mischung während einer weiteren Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Titration der so erhaltenen Lösung zeigt, dass 1,20 Mol 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuranlösung vorliegen.

Schritt B: Herstellung von 3-Amino-5H-dibenzo[a,d]-cyclohepten-5-on:

25 g (0,088 Mol) 3-Brom-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on, 1,14 g (0,018 Mol) Kupferdrehspäne, 0,94 g (0,009 Mol) Kupfer-(I)-chlorid und konzentrierte wässrige Ammoniaklösung (20 ml) werden zusammen bei einer Temperatur von etwa 195 °C in einer Stahlbombe während 24 Stunden geschüttelt.

Die gekühlte Mischung wird aus dem Reaktionsbehälter entnommen und der grosse Festkörper wird mechanisch aufgebrochen und in warmem Chloroform (etwa 150 ml) gelöst. Der wässrige Rückstand aus der Reaktion wird einmal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformreaktionen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt, wodurch man 18,9 g gelbes Rohprodukt in Form eines Feststoffes erhält.

Das Rohprodukt wird in einem Mörser vermahlen und aus Äthanol (etwa 200 ml) umkristallisiert. Der so erhaltene Feststoff wird in warmem Chloroform gelöst, mit etwa 8 g Silicagel behandelt, filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch man 16 g 3-Amino-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on erhält.

Schritt C: Herstellung von 3-Jod-5H-dibenzo[a,d]-cyclohepten-5-on:

50 g (0,226 Mol) 3-Amino-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on werden in 150 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgeschlämmt. Es werden 150 ml Eis zugefügt und die Mischung wird unter Rühren in einem Eisbad gekühlt und durch tropfenweise Zugabe von Natriumnitritlösung (17 g, 0,248 Mol in 80 ml Wasser) während 45 Minuten diazotiert. Die Temperatur wird unterhalb 5 °C während der gesamten Zugabe gehalten. Die Mischung wird während weiteren 15 Minuten gerührt und sodann langsam in eine gerührte Lösung von 160 g (1 Mol) Kaliumjodid in 100 ml Wasser eingegossen. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur während einer Stunde weiter gerührt und sodann über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt.

Die so erhaltene Aufschlämmung wird filtriert und das Filtrat wird einmal mit Chloroform extrahiert. Die Feststoffe werden mehrere Male mit heissem Chloroform extrahiert, und die vereinigten Chloroformfraktionen werden mit verdünnter Natriumbisulfitlösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der zurückbleibende Feststoff nach der Chloroformextraktion wird verworfen.

Die Chloroformlösung wird mit 100 g Silicagel versetzt, im Vakuum eingedampft, und sodann rührt man mit einem Gemisch von Chloroform und Hexan im Verhältnis 1 : 1 und bringt auf eine Säule, die mit 1 kg Silicagel beschickt ist, auf. Die Kolonne wurde unter Verwendung von Chloroform/Hexan im Verhältnis 1 : 1 gefüllt und auch mit diesem Lösungsmittel eluiert. Die Produktfraktion, welche nach etwa 3,5 l Vorlauf eluiert wird, wird im Vakuum eingedampft, wodurch man 3-Jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on in einer Menge von 39,7 g (53%) in Form eines weissen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 97,5–99 °C erhält.

Schritt D: Herstellung von (±)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-piperidin:

Zu einer eisgekühlten Lösung von 10,00 g (0,030 Mol) 3-Jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran werden tropfenweise 30 ml einer 1,20molaren 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidylmagnesiumchlorid-lösung in Tetrahydrofuran zugefügt. Die Lösung wird während 2 Stunden gerührt und sodann wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer entfernt. Der rote ölige Rückstand, der zurückbleibt, wird in Benzol gelöst und es wird Wasser tropfenweise zugefügt, bis man eine klare benzolische überstehende Schicht und eine gelatinöse wässrige Phase erhält. Die Benzolphase wird abdekantiert und die gelatinöse wässrige Phase wird mit 2 Portionen zu je 100 ml heissem Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden 5mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Benzol wird

schliesslich am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird auf eine Silicagel-Kolonne aufgetragen, welche unter Anwendung von Chloroform gepackt wurde. Die Kolonne wird mit Chloroform eluiert, wodurch ein Nebenprodukt der Reaktion, nämlich 3-Jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ol, eluiert wird. (Dieses Nebenprodukt kann oxydiert werden, wodurch man das Ausgangsmaterial 3-Jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on erhält). Nachdem das gesamte Nebenprodukt eluiert worden ist, wird die Kolonne mit einer Mischung von 1% Methanol in Chloroform eluiert. Das Eluat wird eingeengt, wodurch man 6,03 g eines Öles erhält, welches hauptsächlich aus 1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5-hydroxy-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)piperidin besteht.

Beispiel 1

Herstellung von (±)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin

Eine Lösung von 4,67 g des obigen Öles in 45 ml Trifluoressigsäure und 35 ml Trifluoressigsäureanhydrid wird während 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird sodann am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand wird mit 20prozentiger Natriumhydroxidlösung basisch gestellt. Das Öl, das sich abscheidet, wird in Benzol extrahiert und diese Benzolphase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Benzol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, welcher schnell kristallisiert, wird mit Acetonitril behandelt und durch Filtration gesammelt. Es werden 2,58 g des Produktes erhalten, welches beim Umkristallisieren aus Acetonitril 2,54 g (±)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-piperidin mit einem Schmelzpunkt von 139–141 °C ergibt.

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

für $C_{24}H_{24}JN$:

Berechnet:	C 63,58	H 5,34	N 3,09	J 27,99
Gefunden:	C 63,78	H 5,57	N 3,02	J 28,08.

Beispiel 2

Auftrennung von (±)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-piperidin in seine optischen Antipoden:

Optisch linksdrehendes Isomer:

Zu einer Lösung von 11,57 g (0,0255 Mol) von (±)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin in 245 ml heissem absolutem Äthanol werden 9,86 g (0,0255 Mol) von Di-p-toluoyl-d-weinsäure, die in 60 ml heissem absolutem Äthanol gelöst sind, zugegeben. Die Lösung wird gerührt und man engt durch Kochen auf 150 ml ein. Der kristalline Niederschlag, der sich beim Abkühlen bildet, wird durch Filtration entfernt, mit kaltem absolutem Äthanol gewaschen und bei 100 °C im Vakuum getrocknet, wodurch man 8,41 g eines Materials erhält, das in der Folge als Material A bezeichnet wird. Das klare Äthanolfiltrat und die Waschlösungen werden in der Folge als Material B bezeichnet.

Die 8,41 g des Materials A werden aus absolutem Äthanol 4mal umkristallisiert, wodurch man ein Produkt erhält, das konstante optische Drehung zeigt und einen Schmelzpunkt von 147–149 °C aufweist. Die optischen Daten waren die folgenden: $[\alpha]^{25}_{589} = -128°$; $[\alpha]^{25}_{578} = 136°$, $[\alpha]^{25}_{546} = 161°$, $[\alpha]^{25}_{436} = 369°$, (C = 0,00314 g/ml Pyridin). Dieses Material, nämlich 3,70 g, wird in einer kleinen Menge Wasser aufgeschlämmt und mit einer 5prozentigen Natriumhydroxidlösung behandelt. Die freie Base die sich abscheidet, wird mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren wird der Äther am Rotationsverdampfer entfernt. Der weisse Feststoff, der zurückbleibt, wird bei 100 °C getrocknet und man erhält 1,89 g (−)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin mit einem Schmelzpunkt von 135–136,5 °C und den folgenden optischen Daten: $[\alpha]^{25}_{589} = 141°$, $[\alpha]^{25}_{578} = -150°$, $[\alpha]^{25}_{546} = -180°$, $[\alpha]^{25}_{436} = -431°$ (C = 0,0041 g/10 ml. $CHCl_3$).