

201707 - 1 FER.



201707

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
PATENTE DE INVENCION

que por 20 años para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la firma KNOLL, A.-G. CHEMISCHE FABRIKEN, de nacionalidad alemana, domiciliada en LUDWIGSHAFEN AM RHEIN-ALEMANIA-, por: PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE LA BIS-TETRAHIDROISOQUINOLINA Y DE SUS SALES DE AMONIO CUARTARIAS.-

)Memoria descriptiva(

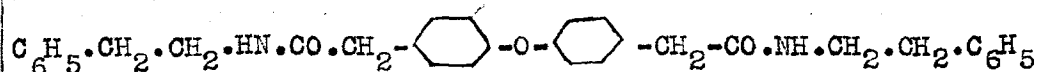
Hallóse que las sales de amonio cuartarias, que se obtienen mediante alquilación completa de 4,4' - eter ditolílico - 1,1' - bis-tetrahidroisoquinolina y de los derivados sustituidos en los núcleos de fenil por metoxi-respectivamente por dioxi de metileno, poseen fuerte efecto de curaro.

Estas 4,4' - eter ditolílico - 1,1' - bis-tetrahidroisoquinolinas se obtienen de tal manera que se condensa eter difenílico - 4,4' - ácido discético o los haloge-

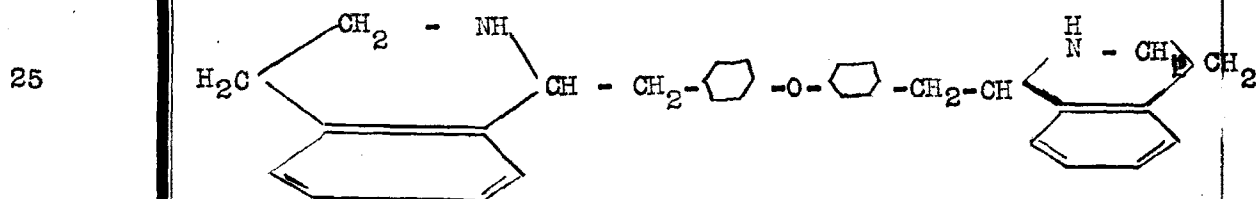


10 nidos ácidos o ésteres de los mismos con β -feniletilamina respectivamente con sus derivados sustituidos por metoxi respectivamente por dioxi de metileno a amido ácido, cerrando el último con medios de condensación ácidos, de los
 15 dos lados en un anillo, hidratando finalmente las bis-dihidroisoquinolinas a las tetrahydroisoquinolinas.

Así se obtiene p.ej. de eter difenilico - 4,4' - diáctonitril, muy accesible mediante saponificación al eter difenilico - 4,4' - diácido acético, por la condensación con β -feniletilamina el amido acético sustituido por
 20 fenil-etilo del eter difenilico - 4,4'-ácido diacético de la fórmula



y del último cerrándose el anillo y hidratando, 4,4' - eter difenilico - 1,1'-bis-tetrahydroisoquinolina de la fórmula

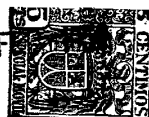


La condensación para obtener el amido ácido y el cierre de ciclo se puede efectuar en el mismo proceso.

Se pueden emplear al lugar de β -feniletilamina sus derivados sustituidos en su núcleo por metoxi-respectivamente dioxi de metileno, como homoveratrilamina mezc
 30 calina o amina de homopiperonil.

La hidratación de las bases puede efectuarse por el camino catalítico con catalizadores de metales perfectos en solución de cloridrato o con níquel Raney en el
 35 medio neutro o alcalino más también se la puede realizar con hidrógeno nascente, p.ej. con estaño y ácido clorídrico.

Por alquilación completa con medios alquiladores como sulfato de dimetila, iodide de metila, iodide etilico se obtienen de las tetrahydroisoquinolinas las sales



40

correspondientes de N-dialquilatetrahidroisoquinolineo.

-E j e m p l o s -

1)4,4'-eter ditolilico- 1,1'-bis- (3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-
isoquinolina).

45

72 g de eter difenilico-4,4'- ácido diacético, obtenidos por la saponificación de eter difenilico - 4,4' - nitril diacético con lejía de potasa alcoholica, se calientan juntos con 90g de homoveratrilamina en 600 cm³ de tetralina

50

en el refrigerador descendente tanto tiempo que el agua, que se forma por la condensación, pasó completamente al otro lado. El resto es refrigerado, mezclado con 500 cm³ de cloroformo, y esta solución es sacudida con ácido aclarado y con solución de sosa carbonatada, para remover material

55

inicial aún existente. Finalmente se seca la solución encima de clorato de calcio. Después se añade sacudiéndose en eso, 105 g de fosfato de pentacloreto, con que el precipitado que primero se forma, se diluye de nuevo después de calentar bastante tiempo. 2 Horas después la reacción acabó; se tacha la mezcla sobre hielo y retira, juntando agua caliente, de la solución de cloroformo-tetralina todas las

60

partes básicas como hidrocloreto. Las partes acuosas-ácidas son clarificadas mediante carbón, la base es precipitada con amoniaco, el producto pringoso es lavado con agua, diluido en alcohol y tratado con carbón. Introduciéndose cloridrato se precipita el hidrocloreto, que cristaliza poco después

65

y que, recristalizado de alcohol, se funde en una temperatura de 135° (descomponiéndose).

70

Para aislar la base pura, se diluye el hidrocloreto en agua, transforma con amoniaco el mismo a la base, diluye la base, de nuevo precipitado en estado pringoso, en tetrahidrofurano y seca encima de sosa cáustica. Juntándose



la cantidad más o menos misma de eter a la solución de tetrahidrofurano, se obtiene la base en cristales muy finas y se produce de la lejía madre, juntando eter de Petróleo otras más cantidades de base cristalizada de F. 130#

75

2) 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis- (3,4-dihidro-5,6,7- trimetoxiisoquinolina).

135 g de eter difenilico-ácido-diacético se calientan juntos con 106 g de mezcalina en 1200 cm³ de tetralina en el refrigerador descendente tanto tiempo y que lleguen al punto de ebullición, que el agua producida se destila completamente, con que más o menos la mitad del disolvente pasa también al otro lado. Para la ciclización se mezcla después de la refrigeración con 1000 cm³ de cloroformo y, para remover material inicial aún existente, con ácido acido, sacudiendo entonces con solución de sosa carbonatada y secando la solución encima de cloruro de calcio. Después la solución es mezclada con 180 g de oxicluro de fósforo calentándose durante más o menos 2 horas, enseguida refrigerada y echada sobre hielo. La preparación ulterior se efectúa según ejemplo 1. Se obtiene la 4,4'-eter ditolilico - 1,1'- bis- 3,4 - dihidro- 5,6,7, -trimetoxi-isoquinolina de F. 176# (de alcohol) con un rendimiento de 80%.

80

85

90

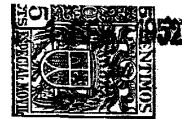
Empleándose para la formación de amido acético, al lugar de mezcalina, homopiperonilamina, se obtiene la 4,4'-eter ditolilico-1,1'- bis- (3,4-dihidro-6,7 dioximetileno-isoquinolina de F.83-85#.

95

2) 4,4'-eter ditolilico- 1,1'-bis-(Tetrahidro-6,7-dimetoxi-N-dimetilo-isoquinolineo-diodide).

100

5,76 g de 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis-(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina) son neutralizados en agua con ácido



- clorídrico, mezclados con 0,5 g del catalisator de platina de Adam y hidratados, con que son absorbidos todos juntos 500 cm⁵ de hidrógeno. Añadiéndose lejía de sosa aclarada
- 105 a la solución filtrada, se precipita la base y se metila en solución alcalina en su estado crudo con 10 cm³ de sulfato de dimetilo. Sacudiéndose la solución clara obtenida con eter se retiran las impurezas. Después se mezcla la solución con 8 g de iodide de potasio, con que el iodide cuartario se
- 110 precipita como óleo, que cristaliza después de su solución en alcohol caliente y se funde, después de la recristalización, de metanol en una temperatura de 239-243°.
- 4) 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis-(tetrahidro-5,6,7-trimetoxi-isoquinolineo-iodide).
- 115 6,4 g de 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis-(3,4-dihidro-5,6,7-trimetoxi-isoquinolina-hidrocloreto) son diluidos en 50 cm³ de metanol, mezclados con 4 g de acetato de sodio y hidratados en presencia de 5 g de níquel Raney en la temperatura de 105° y bajo una sobrepresión de 50 atmósferas. 2 horas después la hidratación acaba y el catalisator es separado, el
- 120 disolvente es evaporado, el residuo es absorbido en un poco de agua, y la base se precipita mediante lejía de sosa aclarada. A seguir se mezcla con 20 cm³ de tetrahidrofurano (exento de peróxido) y se metila en una temperatura de 20-25° con
- 125 50 g de sulfato de dimetilo, removiendo violentamente, siendo necesario observar la reacción alcalina. Una hora después se neutraliza con ácido acético, se evapora el tetrahidrofurano en el vacuo y, juntando 6 g de iodide de sodio, la sal cuartaria se separa como óleo.
- 130 Mediante hidratación cuaternación análogas de 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis-(3,4-dihidro-6,7-dioximetileno-isoquinolina) se obtiene el 4,4'-eter ditolilico-1,1'-bis-(tetrahidro-6,7-dioxi-metileno-isoquinolineo-iodide) de



F. 2262 (de alcohol).

201707

-REIVINDICACIONES-

135

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

140

1) Procedimiento para producir derivados de la bis-tetrahydroisoquinolina y de sus sales de amonio cuartarias, caracterizado por el hecho de que se condensa eter difenilico-4,4'-ácido diacético o los halogenidos ácidos ó ésteres de los mismos con feniletilamina respectivamente sus derivados sustituidos en los núcleos de fenil por metoxi respectivamente por dioxo de metileno al amido acético, lleva el último mediante medios de condensación a las 4,4'-eter ditolilico- 1,1'-bis- 3,4-dihydroisoquinolinas, casualmente sustituidas en los núcleos de fenil por metoxi-respectivamente dioxo de metileno, hidrata esta a las tetrahydroisoquinolinas y transforma las mismas mediante medios alquilantes a las sales de amonio dicuartarias.

145

150

155

2) Procedimiento para producir derivados de la bis-tetrahydroisoquinolina y de sus sales de amonio cuartarias, según reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar la condensación del ácido difenil eter-4,4'-acético con la feniletilamina para obtener el amido ácido y el cierre de ciclo en un solo proceso.

160

3) Procedimiento, según reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de consistir esencialmente en: PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE LA BIS-TETRAHIDROISOQUINOLINA Y DE SUS SALES DE AMONIO CUARTARIAS.-

Consta la presente memoria de seis hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

MADRID, febrero de 1952.-
 Rodolfo de la Torre
 P. P. *[Signature]*