



30 4745

E7 CT. 1934

PATENTE DE INVENCION

Case SU 389/1-3.

Memoria Descriptiva
sobre

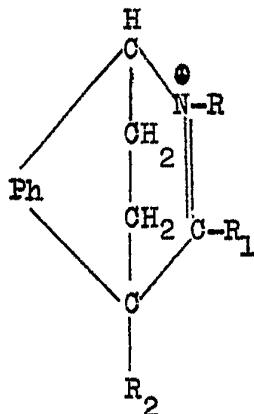
"Procedimiento para la preparación de
derivados isoquinoleínicos".

=.=.=.=.=.=.=.=

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

=.=.=.=.=.=.=.=

El objeto del presente invento es la prepara-
ción de sales 2-R-3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-
isoquinolinio de fórmula general



E70

An[⊖]

I,

en la que cada uno de los grupos R y R₁ significa un radical orgánico de carácter alifático, R₂ representa hidrógeno o un radical orgánico, Ph un radical fenileno-1,2 y An[⊖] significa el anión de un ácido.

5. Un radical orgánico de carácter alifático R y/o R₁, es, por ejemplo, un radical alifático, como alquilo, especialmente inferior alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentil-, n-hexil o n-heptil, pero también un alquilo superior, por ejemplo n-octil, n-nonil, n-decil, n-undecil o n-dodecil. Puede significar, sin embargo, también alquenilo, como alquenil inferior, por ejemplo, alil o metalil, pero también un grupo cicloalifático, como cicloalquil con 3-8, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo, ciclopentil o ciclohexil, pero también ciclopropil o cicloheptil, o cicloalquenil con 5-8, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo 2-ciclopentenil, 1-ciclohexenil o 3-ciclohexenil, pero también 1-cicloheptenil, 3-cicloheptenil o 1-ciclooctenil, un grupo cicloalifático alifático, como cicloalquil-inferioralquil, en el que cicloalquil muestra 3-8, preferentemente 5 o 6 átomos de
- 10.
- 15.
- 20.



- carbono cíclico, por ejemplo ciclopentilmetil, 3-ciclopentil-propil, ciclohexilmetil o 2-ciclohexil-etil, pero también ciclopropilmetil, 1-ciclopropil-etil o cicloheptilmetil, o cicloalquenil-inferioralquil, en el que
5. cicloalquenil muestra 5-8, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono cíclico, por ejemplo 1-ciclopentenil-metil, 2-ciclohexenil-metil o 2-(3-ciclohexenil)-etil, o un grupo aralifático, como los grupos aril-inferior alifáticos, especialmente los grupos alquilinferior sustituidos
10. por radicales aril-monocíclicos, por ejemplo, fenilalquilinferior, como bencilo, 1-fenil-etil o 2-fenil-etil, o fenil-alquil, inferior sustituido, pero también los grupos alquilinferior sustituidos por radicales aril bicíclicos, por ejemplo, naftil-alquilinferior,
15. como 1-naftil-metil o 2-naftil-metil o alquilinferior-naftil sustituido, o un grupo heterocíclico-inferior alifático, especialmente un grupo alquilinferior sustituido por un radical azacíclico, por ejemplo piridilalquilinferior, como 2-piridil-metil o 4-piridil-metil-
20. o un alquilinferior-piridil sustituido.

- Los radicales orgánicos R y/o R₁ enumerados anteriormente, especialmente los grupos alquilinferior, pueden también mostrar uno o varios, iguales o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes son por ejemplo
25. alcoxiinferior, como metoxi, etoxi, n-propiloxi o butiloxi, halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, amino, como amino disustituido-n,n, por ejemplo, n,n-di-inferioralquilemino, como dimetilamino o dietilamino, n,n-alquilencimino, en los cuales muestra alquilenos 4-7
30. átomos de carbono, por ejemplo, 1-pirrolidino, 1-piperi-



dino o 1-n,n-(1,6-hexileno)-imino, trifluormetil, carboxi, carbo-inferioralcoxi, por ejemplo carbometoxi o carboetoxi, pero también inferioralquilo, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo.

5. La posición-4 de la combinación 1,4-dihidro-1,4-etano, isoquilolinio puede no sustituirse o sustituirse preferentemente por un radical orgánico, R_2 significa por lo tanto hidrógeno o uno de los radicales orgánicos mencionados anteriormente de carácter alifático
10. R y R_1 , como inferioralquilo, pero también radicales orgánicos sustituidos de carácter alifático, por ejemplo hidroxiiinferioralquilo u otro radical de carácter alifático mencionado anteriormente. R_2 representa también un radical orgánico de carácter aromático,
15. es decir, representa un grupo arilo, especialmente fenilo o fenilo sustituido, pero también representa radicales aril bicíclicas, como naftil o naftil sustituido, o representa un radical heterocíclico, especialmente un radical monocíclico-heterocíclico, como un
20. radical azacíclico-monocíclico, por ejemplo, piridilo, como 2-piridil, 3-piridil o 4-piridil, o piridil sustituido, radical tiacíclico-monocíclico, por ejemplo, tionilo, como 2-tionilo o tionilo sustituido, o radical monocíclica-oxacíclica, por ejemplo, furilo, como 2-
25. furilo o furilo sustituido, o por otros grupos arilos, especialmente los que muestran uno o varios sustituyentes de los mencionados anteriormente. Un radical orgánico de carácter aromático R_2 es en primer lugar fenilo o fenilo sustituido, como (alquilinferior)-
30. fenil, (alcoxiinferior)-fenil, (halógeno)-fenil, (n,n-di-



-inferioralquilemino)-fenil o fenil-(trifluormetil).

5. El Ph radical fenileno-1,2 del sistema cíclico 1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio no se sustituye o puede mostrar uno o varios, iguales o diferentes sustituyentes. Como sustituyentes vienen al caso los mencionados anteriormente. Los radicales fenileno-1,2 sustituidos son en primer lugar (alquilinferior)-1,2-fenileno, (alcoxiinferior)-1,2-fenileno, (halógeno)-1,2-fenileno, (N,N-di-inferioralquilemino)-1,2-fenileno o (trifluormetil)-1,2-fenileno.
10. An[⊖] significa un anión de un ácido, especialmente de un ácido aplicable farmacéuticamente, por ejemplo, el anión de un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, pero también de un ácido orgánico, como de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, hidroximaleico, fumarico, tartárico, cítrico, benzoico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-actiloxi-benzoico, málico, nicotínico o isonicotínico, o de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo ácido metanosulfónico, etanosulfónico, etano-1,2-di-sulfónico, 2-hidroxietano-sulfónico, benzol-sulfónico, toluensulfónico o naftaleno-2-sulfónico. Otros
15. aniones An[⊖] son por ejemplo los de las citadas combinaciones nitradas orgánicas de carácter ácido, por ejemplo ácido pícrico, picrolónico o flaviánico o de los ácidos complejos de metales pesados, por ejemplo el ácido fosfotungstíco, fosfomolibdáico, cloroplatínico o ácido de
20. Reinecke o de otros ácidos, por ejemplo ácido perclórico.
- 25.
- 30.

3 4 15

- 6 -



Las combinaciones que muestran los aniones últimamente citados, pueden utilizarse como productos intermedios en la preparación de combinaciones con otros aniones, pero también para la identificación o caracterización.

5. Las combinaciones del presente invento pueden presentarse en forma de isómeros aislados o como mezclas de los citados isómeros.

Las combinaciones obtenidas o sus derivados pueden contener agua y/o disolvente cristalizado.

10. Las combinaciones del presente invento pueden utilizarse como productos intermedios, por ejemplo para la preparación de 2-sustituídos 3-R₁ -4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleínas en los cuales R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, según el

15. procedimiento descrito en la solicitud de otra patente de la misma solicitante. Las combinaciones del presente invento muestran propiedades diuréticas, natriuréticas y cloriuréticas. Una ventaja especial de las nuevas combinaciones consiste en que no provocan uresis potásica, la cual se manifiesta generalmente en las combi-

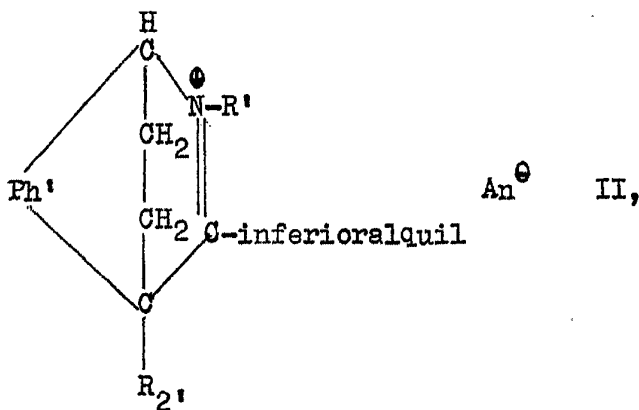
20. naciones conocidas, no mercuriales, natriuréticas y cloriuréticas. Las nuevas combinaciones pueden utilizarse como productos diuréticos, natriuréticos y cloriuréticos, por ejemplo para el tratamiento de la reten-

25. ción de agua, sodio o cloro que se presentan en las enfermedades de corazón o de riñón. Las combinaciones del presente invento muestran también efectos antihipertensivos e hipoglicémicos y pueden utilizarse por lo tanto para el tratamiento de estados hipertensivos o de la

30. hiperglicemia.



Especialmente útiles son las sales 3-inferioralquil-2-R¹-4-R₂, -1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio de fórmula



5. en la que Ph¹ significa 1,2-fenileno, pero también (alquilinferior)-1,2-fenileno, (alcoxiinferior)-1,2-fenileno o (halógeno)-1,2-fenileno, R¹ representa alquilinferior o fenil-alquilinferior, R₂, significa hidrógeno, alquilinferior, fenil(alquilinferior)-fenil, (alcoxiinferior)-fenil o (halógeno)-fenil y An[⊖] tiene el valor indicado anteriormente, pero representa especialmente el anión de unos ácidos utilizables farmacéuticamente, especialmente ácido clorhídrico. Las citadas combinaciones son en primer lugar halogenuros 2,3-di-inferioralquil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio, como los halogenuros 2-inferioralquil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etanoisoquinolinio.
- 10.
- 15.

- Las combinaciones del presente invento se preparan según métodos conocidos per se. De esta manera se puede obtener por ello que se reaccione un n-no sustituido 3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinoleina de la fórmula en la cual Ph, R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, con lo cual R₂ representa pre-
- 20.

30 4745

- 8 -



5. ferentemente un radical orgánico, con un ester reaccionable de un alcohol de la fórmula R-OH, en la cual R tiene el valor indicado anteriormente y, si se desea, se transforma el anión de una combinación cuaternaria obtenida en otro anión, y/o, si se desea, se disuelve la mezcla de isómeros obtenida en isómeros aislados.

- La reacción anteriormente mencionada se efectúa según métodos conocidos per se. Se utiliza preferentemente esteres de ácidos inorgánicos, por ejemplo, de un hidrácido halógeno, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico o el ácido sulfúrico, pero también esteres de fuertes ácidos orgánicos, especialmente fuertes ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido benzolsulfónico, ácido 4-bromo-sulfónico o ácido p-toluen-sulfónico. Como esteres reaccionables de alcoholes de carácter alifático se utiliza especialmente halogenuros orgánicos de carácter alifático, por ejemplo, halogenuros alifáticos, especialmente halogenuros alquilinferior, como por ejemplo cloruro bromuro o yoduro metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-pentílico, n-hexílico, o n-heptílico, pero también halogenuros alquil superiores, o halogenuros alquenil, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro alquenilinferior y especialmente los halogenuros aralifáticos, principalmente los halogenuros monocíclicos aril-inferioralquil, como cloruro, bromuro o yoduro fenil-inferioralquil. Como alcoholes esterificados reaccionables se pueden utilizar también los
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- sulfatos orgánicos, como los sulfatos dialifáticos, especialmente los sulfatos-di-inferioralquil, por ejemplo el sulfato dimetil o sulfato dietil, o esteres de ácido sulfónico orgánico o de carácter alifático,
5. como los esteres alifáticos de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, esteres inferioralquil de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo ésteres metílicos oetílicos de ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzolsulfónico, ácido 4-bromo-benzolsulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, o naftaleno-2-ácidosulfónico.
- 10.

- Se efectúa la reacción en ausencia o presencia de un disolvente, enfriándose a temperatura ambiente o a temperatura elevada, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado a presión y, en caso de que se desee, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno. Disolventes apropiados son especialmente alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol-terciario o
- 15.
20. n-pentanol, alcanonas inferiores, por ejemplo, acetona, o etilmetilcetona, amidas de ácido carboxílico, formamida o n,n-dimetil-formamida, hidrocarburos alifáticos, por ejemplo pentano o hexano, hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o cloruro de etileno,
25. hidrocarburos de aril monocíclicos, por ejemplo benzol o tolueno.

- Las materias primas utilizadas en el procedimiento descrito anteriormente con el sistema cíclico 1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinoleina desconocido hasta
30. ahora y sus sales también son nuevas. Pueden utilizarse

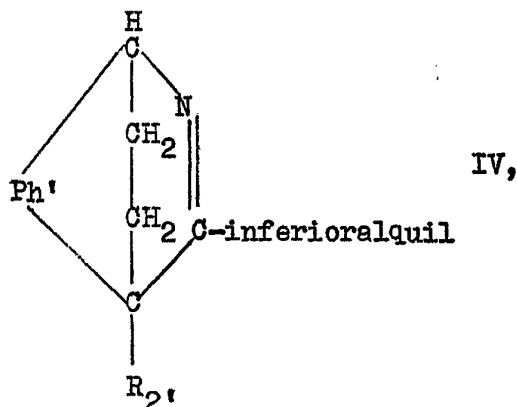


- por una parte como productos intermedios para la preparación de combinaciones amónicas cuaternarias activas farmacológicamente del presente invento y, por otra parte, como productos intermedios para la preparación
5. de correspondientes 2-no sustituidos 3-R₁-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etanoisoquinoleinas, en los cuales R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, según el procedimiento descrito en la solicitud de la patente número (Caso SU 390/1+2). Derivados de los mencionados
10. anteriormente 2-no sustituidos 3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinoleinas, como por ejemplo, sus sales, pueden utilizarse como productos intermedios en la purificación y/o identificación. La formación de estos derivados y su transformación en las combinaciones
15. fundamentales se efectúa según los métodos que se describen a continuación.

Las sales de las materias primas son sales de adición ácida, de este modo con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácidos, que suministran

20. el anión de las combinaciones cuaternarias.

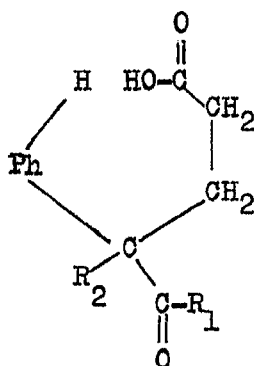
Especialmente valiosas son las materias primas de fórmula general





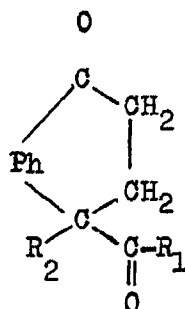
5. en la que Ph' y R_2 tienen el valor anteriormente indicado, con lo cual R_2 , representa preferentemente un radical orgánico, como por ejemplo 3-inferioralquil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etanoisoquinoleina, pero también sus sales de adición ácida.

Las materias primas anteriores se obtienen por ejemplo por medio de un 4- $\text{R}_1\text{-C(=O)}$ -4- R_2 -4-fenil-ácido butírico de fórmula



V,

10. en la que por lo menos una de las posiciones-orto del radicalfenil no está sustituida y en la que Ph , R_1 y R_2 tienen el valor indicado anteriormente o se cicliza un derivado apropiado suyo; en un obtenido 4- $\text{R}_1\text{-C(=O)}$ -4- R_2 -1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on de fórmula

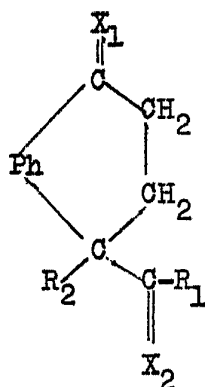


VI,

15. en la que Ph , R_1 y R_2 tienen el valor indicado anteriormente, por lo menos uno de los dos grupos oxo se transforma en un derivado transformable por reducción en un grupo amino, modificado funcional nitrogenado y



una combinación obtenida 1-X₁-4- $\overline{R_1}$ -C(=X₂)-4-R₂-1,2, 3,4-tetrahidro-naftaleno de fórmula



VII,

5. en la que Ph, R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente y en la que uno de los grupos X₁ y X₂ significa un derivado de un grupo oxo transformable por reducción en un grupo amino modificado funcional, nitrogenado y el otro grupo representa un grupo oxo o representa un derivado de un grupo oxo transformable por reacción en un grupo amino, modificado funcional, nitrogenado o se trata una sal de ello con la cantidad teórica de 2 mol equivalentes de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico y, si se desea, se transforma la sal obtenida en las combinaciones libres o en otras sales, y/o, si se desea, se convierten las combinaciones obtenidas en sus sales, y/o, si se desea, se disuelve la mezcla de isómeros obtenida en isómeros aislados.
- 10.
- 15.

20. Se efectúa la ciclización de un ácido 4- $\overline{R_1}$ -C(=O)-4-R₂-4-fenilbutírico o de un derivado de él, por ejemplo de un éster, como de éster inferioralquil o de un halogenuro, como cloruro, según métodos conocidos per se, preferentemente tratándolos con un reactivo apropiado (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido



clorhídrico, ácido polifosfórico, cloruro aluminico o cloruro estánnico), si se desea, enfriándose o a temperatura elevada, en presencia de un diluyente.

- Un derivado de un grupo oxo transformable
5. por reducción en un grupo amino, modificado, funcional, nitrogenado es ante todo el grupo hidroximino, pero también un grupo imino. Se efectúa la formación del grupo citado según métodos conocidos per se, por ejemplo por tratamiento del 4- $\text{R}_1\text{-C(=O)}$ -4- R_2 -1,2,3,4-tetra-
10. hidronaftaleno-1-ona, con un reactivo apropiado, sobre todo con hidroxilamina o especialmente con una sal de adición ácida de ello, por ejemplo con el clorhidrato o sulfato. El reactivo-hidroxilamina, que lleva a la formación de un 1- X_1 -4- $\text{R}_1\text{-C(=X}_2)$ -4- R_2 -1,2,3,4-tetra-
15. hidro-naftaleno, en el cual uno de los grupos X_1 y X_2 significa un grupo hidroximino y el otro significa un grupo oxo o hidroximino, se utiliza preferentemente en presencia de un diluyente. En el caso de que se utilice una sal de adición ácida de la hidroxilamina, se añade
20. una base, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico. Si es necesario, se efectúa la reacción enfriando o a temperatura elevada, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno. En ciertas condiciones, por ejemplo, se
25. puede utilizar amoníaco para la transformación de un grupo oxo en un grupo imino en el recipiente cerrado a temperatura elevada.

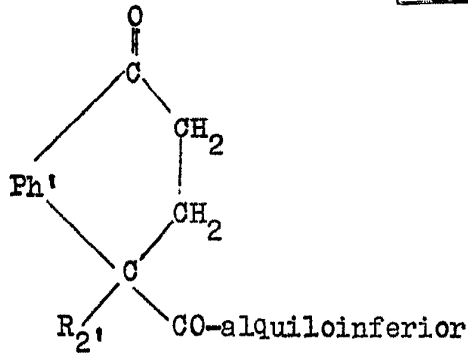
- A pesar de que es suficiente que en una combinación obtenida de 1- X_1 -4- $\text{R}_1\text{-C(=X}_2)$ -4- R_2 -1,2,3,4-tetra-
30. hidrohdro-naftaleno, la cual también puede transfor-

30 4745

- 14 -



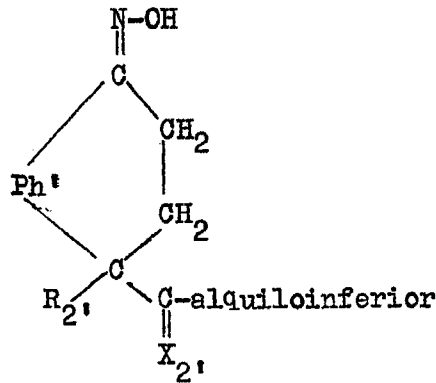
- marse en su sal, solamente se modifica funcionalmente uno de los grupos X_1 y X_2 , preferentemente X_1 , pueden también presentarse los dos grupos en forma de sus derivados transformables por reducción en un grupo amino, funcionales, nitrogenados, preferentemente como grupos hidroximinio. Las sales de los productos intermedios son sales de adición ácida, las cuales se prepararon según los métodos que se describen a continuación.
5. Se efectúa el tratamiento de un producto intermedio obtenido
10. $1-X_1-4-\sqrt{R_1}-C(=X_2)-4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno con hidrógeno en presencia de un catalizador conteniendo un metal pesado del grupo VIII del sistema periódico, especialmente paladio, así como también platino, níquel, rodio o rutenio. Catalizadores preferidos son los catalizadores paladio-carbono, además negro de platino, níquel Raney o rodio al óxido de aluminio. La hidrogenación se efectúa en las condiciones conocidas, preferentemente en presencia de un disolvente apropiado y en caso de que se desee, a temperatura elevada y/o en un recipiente cerrado. Para la reducción o desoxidación son necesarios teóricamente 2 mol equivalentes de hidrógeno. Sin embargo, se puede también utilizar un pequeño exceso de hidrógeno, sin perjudicar por ello la formación de la deseada materia
15. prima $1,4$ -dihidro- $1,4$ -etano-isoquinoleina. Los productos intermedios obtenidos en la preparación de las materias primas son nuevos. Las combinaciones preferidas
20. $4-\sqrt{R_1}-C(=O)-4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno- 1 -on-son 4 -inferioralcanoil- $4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno- 1 -one de fórmula
25. $4-\sqrt{R_1}-C(=O)-4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno- 1 -one de fórmula
30. $4-\sqrt{R_1}-C(=O)-4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno- 1 -one de fórmula



VIII,

en la cual Ph' y R_{2'} tienen el valor anteriormente indicado, especialmente los 4-inferioralcanoil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-one.

5. En los 1-X₁-4- $\overline{R_1}$ -C(=X₂)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos es el grupo X₁ y/o X₂ en primer lugar un grupo hidroximino. Los productos intermedios preferidos son los 1-hidroximino-4-inferioralcanoil-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y los 4-inferioralcanoil-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-dioxima de fórmula
- 10.



IX,

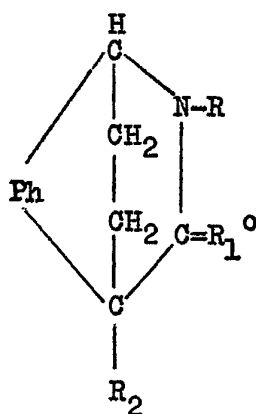
15. en la que Ph' y R_{2'} tienen el valor anteriormente indicado y X_{2'} es un grupo oxo o un grupo hidroximino, y en primer lugar 1-hidroximino-4-inferioralcanoil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, pero también 4-inferioralcanoil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-on-dioxima o sus sales de adición ácida.

30 4745

- 16 -



- Las nuevas sales 2-R-3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etanoisoquinolinio del presente invento, en las cuales R, R₁ y R₂ tienen el valor anteriormente indicado, con lo cual R₁ es un radical orgánico como el mencionado de carácter alifático, en el cual muestra el átomo de carbono- α por lo menos 1 átomo de hidrógeno, se obtienen también por ejemplo por medio de un 2-R-3-R₁^o-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína de fórmula



X,

10. en la cual Ph, R y R₂ tienen el valor anteriormente indicado y R₁^o significa un radical Yliden orgánico de carácter alifático, se trata con un ácido, o con un ester reaccionable de un alcohol impedido estérico de carácter alifático en presencia de un donador de protones y, si se desea, se efectúan las medidas opcionales.
- 15.

- El radical Yliden orgánico R₁^o es un grupo como el citado de carácter alifático, cuyo átomo de carbono- α está ligado a la posición-3 del sistema cíclico 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína por un enlace doble. El grupo R₁^o es sobre todo un grupo inferioralquilideno, por ejemplo, metileno, etilideno, n-propilideno, isopropilideno o n-butilideno.
- 20.

30 4745

- 17 -



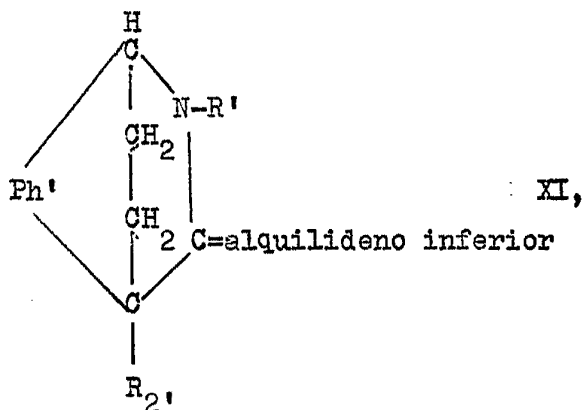
- El ácido utilizado en la reacción arriba indicada, el cual, en caso de que se trate de un hidrócido halógeno, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, también puede utilizarse en forma de gas, o se añade una solución de un ácido en un disolvente o una mezcla de disolventes a la materia prima o a su solución. En el
5. caso de que se desee, se efectúa la reacción enfriando o a temperatura elevada y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno.
10. Un ester reaccionable de un alcohol impedido estérico de carácter alifático es preferentemente un ester con un fuerte ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico o sulfúrico, o con un fuerte ácido sulfónico orgánico, por ejemplo
15. ácido metanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónicoácido o p-toluen-sulfónicoácido. Un alcohol impedido estérico de carácter alifático es o un alcohol primario superior, o un alcohol secundario o terciario, un cicloalcohol, especialmente un alcohol aralifático, principalmente
20. un fenil-inferioralcohol, por ejemplo alcohol de bencilo. Los esteres especialmente preferidos de los alcoholes arriba mencionados son o los alquilhalogenuros primarios, superior, por ejemplo alquil bromuros o alquil yoduros, o los alquilhalogenuros secundarios
25. o terciarios, los cicloalquilhalogenuros, principalmente los halogenuros aralifáticos, especialmente fenil-inferioralquil-halogenuros, por ejemplo cloruro o bromuro bencílico-o l-feniletílico, o los esteres de ácido sulfónico orgánicos correspondientes.
30. Se efectúa la reacción de la materia prima

30 4745



5. con un éster reaccionable de un alcohol impedido estérico de carácter alifático en presencia de protones, los cuales se proveen frecuentemente por una mezcla disolvente apropiada. Los citados disolventes son inferioralcanoles, por ejemplo, metanol o etanol. Otras fuentes de protones son el agua o disolventes conteniendo agua. El donador de protones puede estar presente con el ester reaccionable durante la reacción de la materia prima o puede añadirse posteriormente. En el caso
10. de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de un gas inerte, en atmósfera de nitrógeno, por ejemplo.

15. Las materias primas utilizadas en el procedimiento expuesto anteriormente y sus combinaciones inferioralquil cuaternarias, en las cuales muestra inferioralquil un átomo de carbono- α no impedido estérico, especialmente inferioralquil de cadena recta, por ejemplo metilo o etilo, son nuevas. Las combinaciones preferidas especialmente son las de fórmula
- 20.



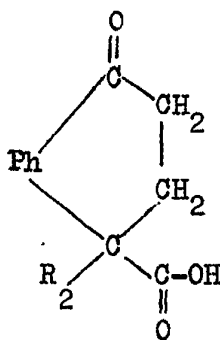
en la cual Ph', R' y R₂' tienen el valor indicado anteriormente, sobre todo 2-alquilo inferior-3-alquilideno inferior-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-



isoquinoleína, pero también sus combinaciones inferioralquil cuaternarias, especialmente los halogenuros de sus combinaciones inferioralquil cuaternarias, en las cuales el inferior alquil es preferentemente de cadena recta.

5.

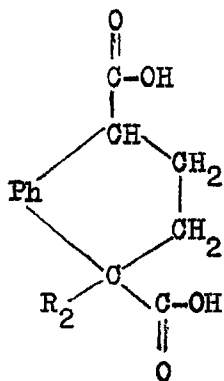
Las materias primas indicadas anteriormente se obtiene por ejemplo por medio de que se transforma en un 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4-ácido carboxílico de fórmula



XII,

10. en la que Ph y R₂ tienen el valor indicado anteriormente o, especialmente, en su apropiado derivado carboxílico, sobre todo en un ester el grupo oxo en un grupo amino-N-R⁰, en el cual R⁰ significa hidrógeno o un radical orgánico de carácter alifático. Sin embargo,

15. también se pueden proceder de modo que se transforma en un 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1,4-ácido dicarboxílico de fórmula

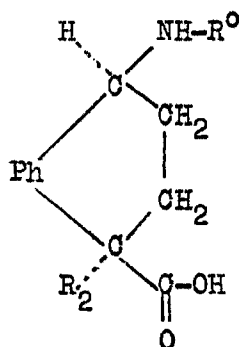


XIII,

7 4745

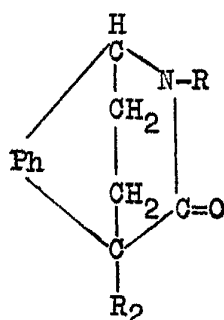


5. en la que Ph y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, pero R₂ significa en primer lugar un radical aril o en su derivado carboxílico apropiado, en primer lugar en un ester, el 1-grupocarboxílico en un N-R^o-grupo amino. Se ciclan los ácidos carboxílicos obtenidos 1-(N-R^o-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4- de fórmula



XIV,

10. en la que Ph, R₂ y R^o tienen el valor indicado anteriormente y en la que el grupo amino-N-R^o y el grupo carboxílico muestran un isómero cis, o especialmente su derivado carboxílico apropiado, en primer lugar sus esteres, pero también las sales de estas combinaciones se ciclan. En caso de que se desee, se sustituye en los obtenidos 2-R^o-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-
15. isoquinoleína-3-onen, en los cuales R^o significa hidrógeno, el último por un radical orgánico de carácter alifático. En la siguiente operación del procedimiento se hace reaccionar el 2-R-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etanoisoquinoleína-3-one de fórmula



XV,



- en la que Ph, R y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, con un reactivo metalorgánico de la fórmula M[⊕] R₁[⊖], en la que R₁ significa un radical orgánico de carácter alifático, cuyo átomo de carbono-α muestra por lo menos un átomo de hidrógeno, y en la que M[⊕] representa el ión cargado positivo de metales del grupo IA del sistema periódico, pero también representa el ión cargado positivo de la fórmula Met-Hal[⊕], en la que significan Met un metal del grupo IIA y grupo IIB del sistema periódico y Hal halógeno. Pero se puede también hacer reaccionar las combinaciones de la fórmula XV con un reactivo fosforano triaril-R₁[⊖], en la que R₁[⊖] significa un radical Yliden orgánico de carácter alifático.
5. 10.

- Un ácido carboxílico 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4- de la fórmula XII se transforma preferentemente en un derivado apropiado, especialmente en un ester, por ejemplo ester inferioralquil. Se efectúa esta transformación según métodos conocidos per se, por ejemplo por el tratamiento del ácido carboxílico con un alcohol, por ejemplo con un alcohol inferior, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido sulfúrico (frecuentemente en presencia de una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y humeante) o con un reactivo diazo apropiado, por ejemplo, con un diazoalcano inferior.
15. 20. 25.

- Se efectúa la transformación del grupo oxo de un ácido carboxílico obtenido 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 o especialmente de un derivado, por ejemplo, de su ester, en un grupo amino-N-R[⊖] según métodos conocidos per se. De este modo se pueden hacer
- 30.

3 4745



- 22 -

- reaccionar estas materias con hidroxilamina o preferentemente con su sal según el método descrito anteriormente. En el ácido carboxílico obtenido 1-hidroxiimino-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4- o en sus
5. derivados mencionados más arriba se transforma el grupo hidroximino según el método descrito anteriormente en el grupo amino. Se puede además transformar mediante tratamiento con una combinación de la fórmula R⁰-NH₂, en la cual R⁰ significa hidrógeno o un radical orgánico
10. de carácter alifático, con eliminación azeotrópica del agua formada el grupo oxo en un ácido carboxílico 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-on-4- o en un derivado ácido suyo en un grupo imino-R⁰, el cual se transforma después según métodos de desoxidación (reducción) conocidos, por ejemplo, por el tratamiento con hidruro
15. de boro sódico, en un grupo amino. Otra variante consiste en que se hace reaccionar un ácido carboxílico 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 o un derivado carboxílico suyo con formiato amónico o con una formamida N-R⁰ a temperatura elevada (según el procedimiento de reacción Leuckart) y con esto se obtiene un ácido
20. carboxílico 1-(N-R⁰-N-formilamino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4- o un derivado carboxílico suyo. Después de la hidrólisis de estas combinaciones con agua
25. o con un ácido se obtiene el deseado ácido carboxílico 1-(N-R⁰-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4 o un derivado carboxílico suyo. Se obtiene generalmente una mezcla de los dos isómeros del ácido carboxílico 1-(N-R⁰-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4 o
30. de su derivado carboxílico, en los cuales están pre-



5. sentes el grupo amino- $N-R^O$ y el grupo carboxílico o el grupo carboxílico modificado funcional en el isómero cis o bien en el isómero trans, (forma cis o trans). No es necesaria una disociación de los dos isómeros, puesto que solamente se cicla el isómero cis. El trans-isómero básico puede disociarse fácilmente de la deseada combinación ciclizada $2-R^O-4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína-3-on. En el caso de que se desee, puede efectuarse la disociación sobre la base de
10. diferencias física-químicas o con combinaciones libres o con sus derivados, como las sales, por ejemplo por cristalización fraccionada.

15. Como se ha mencionado anteriormente, pueden prepararse las combinaciones carboxílicas $1-N-R^O$ -amino- $4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno-4, en las que R_2 significa en primer lugar un radical orgánico, o sus derivados, especialmente sus ésteres, también por transformación selectiva del grupo carboxílico-1 de un ácido dicarboxílico $4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno-1,4 o
20. de un derivado suyo citado anteriormente en el grupo amino $N-R^O$. Esta transformación puede efectuarse según métodos conocidos per se, por ejemplo por la transformación del grupo carboxílico o del grupo carboxílico modificado funcional en el grupo carbamilo, por la siguiente reacción de un ácido carboxílico 1-carbamil-
25. $4-R_2-1,2,3,4$ -tetrahidro-naftaleno-4 o de un derivado con un alcalimetalhipohalogenito, por ejemplo, hipoclorito o hipobromito, y la hidrólisis de la combinación isocianato obtenida (según la reacción Hoffmann), la
30. transformación de la combinación diácida o de un de-

30 4740



- 24 -

- rivado, por ejemplo, de un ester suyo, en la combinación acil-ácido (la cual se obtiene del halogenuro carboxílico por tratamiento con ácido metal alcalino, por ejemplo, ácido sódico, o de un ester carboxílico por tratamiento con hidrazina y la diazotación de la hidrazida), por la siguiente transformación o transposición al ácido carboxílico 1-isocianato-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4 o de un derivado suyo, calentamiento en un disolvente e hidrólisis de la combinación isocianato (según la reacción Curtius) o según otros métodos apropiados para la transformación de un grupo carboxílico en un grupo amino.
- 5.
- 10.

- A pesar de que se efectúa ya a temperatura ambiente, la ciclización o cierre de anillo de un ácido carboxílico obtenido 1-(N-R⁰-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4 o especialmente de un ester de ácido carboxílico, como de un ester inferioralquil, suyo, en el que el grupo amino N-R⁰ y el grupo carboxílico o el grupo carboxílico modificado, funcional, especialmente el grupo de esteres carboxílicos, como el grupo carboinferioralcoxy que muestran el isómero-cis (forma-cis), se acelera la ciclización mediante calentamiento. La reacción se efectúa en ausencia o en presencia de un disolvente o de mezcla disolvente y, en caso de que se desee, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno.
- 15.
- 20.
- 25.

- El intercambio del átomo de hidrógeno en una 2-R⁰-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína-3-on, en el cual R⁰ significa hidrógeno, por
- 30.



- un radical orgánico de carácter alifático se efectúa según métodos conocidos per se. De este modo se hace reaccionar, por ejemplo, el producto intermedio o una sal, por ejemplo, una sal metal alcalina suya (la cual
5. se prepara por el tratamiento con un reactivo halógeno apropiado, por ejemplo, con un hidruro metal alcalino o amida-metal-alcalina, por ejemplo, con hidruro o amida lítico, sódico o potásico o con un inferior-alcanolato-metalalcalino, por ejemplo, metilato sódico
10. o potásico, etilato o butilato terciario sódico o potásico en presencia de un disolvente inerte o de una mezcla disolvente), con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula R-OH, en la cual R tiene el valor indicado anteriormente. Los reactivos preferidos
15. son los halogenuros-inferioralquil. La reacción se efectúa como se ha descrito anteriormente, preferentemente en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes y, en caso de que se desee, con refrigeración o a temperatura elevada, en un recipiente
20. cerrado y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de hidrógeno.

- Se efectúa el tratamiento de la combinación obtenida 2-R-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína-3-on con un reactivo órgano metálico de la
25. fórmula $M \overset{\oplus}{R}_1 \overset{\ominus}$ según métodos conocidos per se. El ión $M \overset{\oplus}$ significa en primer lugar el ión positivo de un metal alcalino, especialmente litio, pero también sodio, o el ión positivo de la fórmula Hal-Mg[⊕], en la cual Hal representa halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo.
30. Los dos tipos de reactivos se utilizan en condiciones

3° 4745
- 26 -



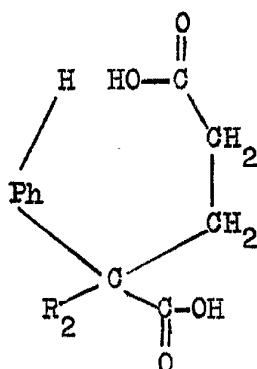
- similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.
5. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.
10. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.
15. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.
20. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.

- Se efectúa según el procedimiento de la reacción Wittig, la reacción de una combinación obtenida 2-R-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-,1,4-etano-isoquinoleína-3-on- de la fórmula XV con un reactivo fosforano triaril-R₁^o (conocido por reactivo Wittig), en la cual R₁^o significa un radical Yliden orgánico de carácter alifático, especialmente con un reactivo fosforano aril-R₁^o trimonocíclico como por ejemplo con
25. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.
30. similares. La combinación metal alcalina o el reactivo Grignard se prepara la mayoría de las veces por separado y entonces se hace reaccionar con la lactama. El disolvente utilizado en la preparación de la combinación órgano metálica, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano puede conservarse como disolvente para la reacción o puede diluirse o sustituirse por otros éteres, como éter-inferioralquil-aril-monocíclico, por ejemplo anisol, éter-aril-di-monocíclico, por ejemplo difeniléter, éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano, bases orgánicas, por ejemplo piridina o N-metil-morfolina, hidrocarburos-aril monocíclicos, por ejemplo benzol, toluol o xilol, o hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, pentano o hexano. En el caso de que se desee, se efectúa la reacción con refrigeración o a temperatura elevada, dado el caso en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se termina según métodos conocidos per se. De este modo se descompone un complejo órgano-metálico, por ejemplo por adición de agua, de un ácido débil, como ácido acético o cloruro amónico, o con sus soluciones acuosas.



- un inferioralquilideno-trifenil-fosforano. Se prepara el reactivo fosforano por ejemplo por la reacción de una triarilfosfina, especialmente trifenilfosfina, con un halogenuro orgánico de carácter alifático de la fórmula $R_1\text{-Hal}$, en la que R_1 y Hal tienen el valor indicado anteriormente, por ejemplo inferior alquil-halogenuro, especialmente inferior alquil-bromuro, pero también inferior alquil-cloruro o inferior alquilyoduro, y el tratamiento del obtenido halogenuro triaril- R_1 -fosfonio, especialmente de un halogenuro inferior alquil-trifenil-fosfonio con una cantidad equivalente de una base apropiada, por ejemplo con una combinación órgano metálica, por ejemplo una combinación inferioralquil-metalocalcina, por ejemplo, litio butílico-n. Preferentemente no se aísla el reactivo fosforano triaril- R_1^0 , sino que se sigue utilizando como solución. El reactivo Wittig y la combinación 2-R-4- R_2 -1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína-3-on se mezclan a la temperatura ambiente, en caso necesario, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno, y/o en un recipiente cerrado. Para el completamiento de la reacción puede calentarse la mezcla reactiva.

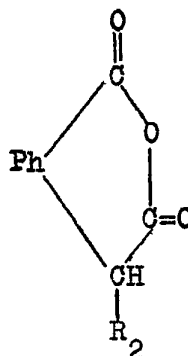
- Las materias primas-ácido carboxílico 4- R_2 -1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 se obtienen, por ejemplo, por la ciclización de los ácidos glutáricos-fenil- α - R_2 - α de fórmula



XVI,

o sus derivados carboxílicos apropiados, en la que Ph y R₂ tienen el valor indicado anteriormente y en la cual por lo menos una de las posiciones-orto del radical fenílico no está sustituida. Sin embargo, pueden también prepararse estas materias primas por la reacción de un anhídrido-ácidotolueno α-R₂-α-carboxi- de fórmula

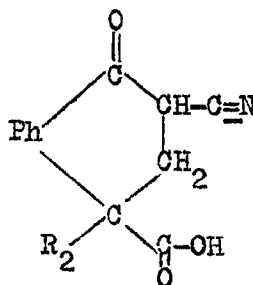
5.



XVII,

en la que Ph y R₂ tienen el valor indicado anteriormente con nitrilo acrílico en presencia de una base apropiada, la hidrólisis del grupo nitrilo en un ácido carboxílico obtenido 2-ciano-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4- de fórmula

10.



XVIII,



en la que Ph y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, en un grupo carboxílico y, en caso de que se desee, la eliminación del grupo carboxílico por la descarboxilación.

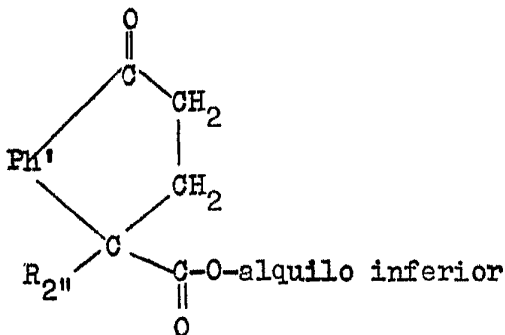
5. Se efectúa la ciclización del ácido glutárico-fenil α -R₂- α de la fórmula XVI o de un derivado carboxílico suyo, como por ejemplo de un ester o de una monoamida, por lo general por el tratamiento con un ácido de Lewis apropiado, especialmente con un ácido mineral, como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, pero también ácido polifosfórico, en el caso de que se desee, en presencia de un diluyente, por ejemplo ácido acético, y, en caso de que se desee, con refrigeración o a temperatura elevada, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno.
- 10.
- 15.

- La reacción de un anhídrido ácido α -R₂- α -carboxi-o-toluel con nitrilo acrílico se efectúa en presencia de una base. Bases adecuadas especialmente son los alcoholatos metal alcalinos, por ejemplo butilato terciario-potásico, pero también amidas metal alcalinas o hidruros metal alcalinos, por ejemplo amiduro sódico o hidruro sódico. La condensación se efectúa en ausencia o en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes, en caso dado con refrigeración o a temperatura elevada y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno. Se efectúa la hidrólisis del grupo nitrílico de un ácido carboxílico 2-ciano-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 en un grupo carboxílico por el tratamiento con un ácido acuoso,
- 20.
- 25.
- 30.



- por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en caso de que se desee, en presencia de un disolvente, por ejemplo ácido acético, y preferentemente a temperatura elevada. En las condiciones de reacción se
5. elimina el grupo carboxílico originado en la posición- α a la función carbonilo generalmente por descarboxilación. La descarboxilación puede efectuarse también por calentamiento del producto intermedio 2,4-dicarboxi-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-on, en caso dado en
10. presencia de un diluyente y/o de un reactivo ácido.

- Varios grupos de productos intermedios, que surgen en la preparación de las materias primas, son nuevos. De estos hay que mencionar especialmente las combinaciones carboxílicas 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 y sus derivados carboxílicos, en los
15. cuales R₂ significa un grupo aril. Las combinaciones preferidas son los ésteres inferior alquil-ácido carboxílico 4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4 de fórmula

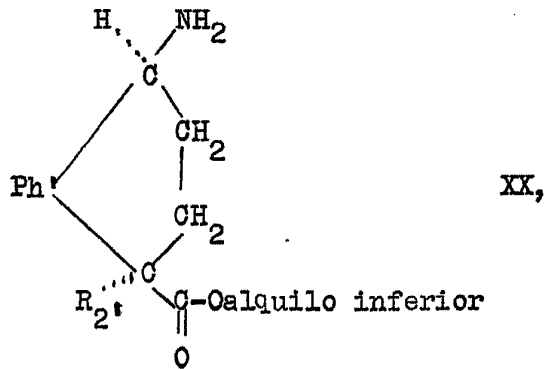


20. en la que Ph' tiene el valor indicado anteriormente y R₂'' representa fenil, (inferior-alquil)-fenil, (inferior-alcoxi)-fenil o fenil-(halógeno). Las citadas combinaciones son especialmente los esteres inferior-alquil-ácido carboxílico-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-



1-on-4.

- Los nuevos ácidos carboxílicos 1-(N-R⁰-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-4 están preferentemente en forma de sus esteres de ácido carboxílico, especialmente de sus esteres inferior-alquil. Son preferidas las citadas combinaciones, en las cuales el grupo amino N-R⁰ y el grupo de ácido carboxílico o el grupo de ésteres de ácido carboxílico muestran el isómero-cis (forma-cis). Se prefieren los ésteres inferior-alquil-ácido carboxílico 1,amino-4-R₂,-1,2,3-4-tetrahidro-naftaleno-4 de fórmula



- en la que Ph' y R₂' tienen el valor indicado anteriormente y en la cual el grupo amino y el grupo inferioralcoxi muestran el isómero-cis, pero también sus sales de adición ácida. Las citadas combinaciones son en primer lugar los ésteres inferioralquil-ácido carboxílico cis-1-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-4 y sus sales.

- Los productos intermedios utilizados en la preparación de los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente 1-(N-R⁰-amino)-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-4 y especialmente sus ésteres son también nuevos. Son especialmente importantes los ésteres de

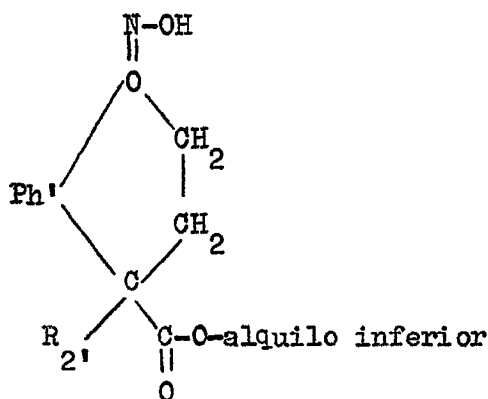
304745

-70-



- 32 -

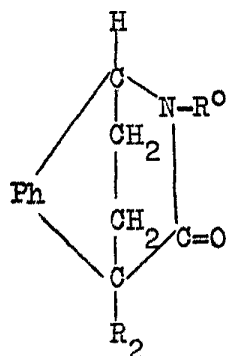
ácido carboxílico 1-hidroxiimino-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-4, en los cuales R₂ tiene el valor indicado anteriormente, especialmente las combinaciones de fórmula



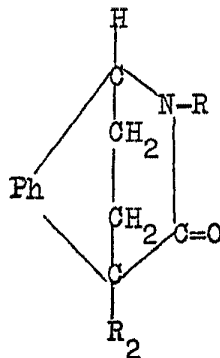
5. en la que Ph' y R₂ tiene el valor indicado anteriormente. Las citadas combinaciones son en primer lugar los ésteres inferioralquil-ácido carboxílico 1-hidroxiimino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-4.

Los 2-R⁰-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-

10. isoquinoleína-3-one son combinaciones de fórmula

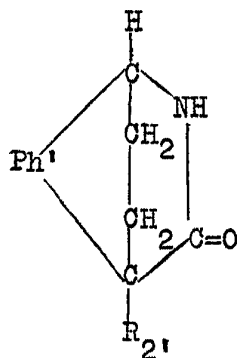


en la que Ph, R⁰ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente. Las combinaciones, en las cuales R⁰ significa hidrógeno, se transforman según el método indicado anteriormente en combinaciones de fórmula



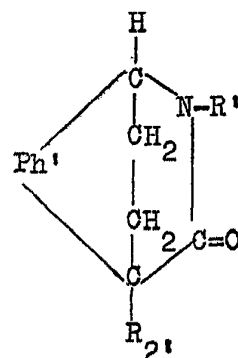
XXIII,

- en la que Ph, R y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, y se utilizan éstas para la preparación de las materias primas. Las materias primas preferidas de este tipo son las 4-R₂-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinoleína-3-one y las 2-R'¹-4-R₂-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinoleína-3-one de fórmula
- 5.



XXIV

y



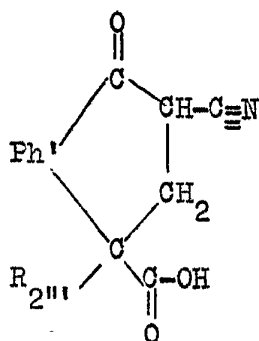
XXV,

- en la que Ph', R' y R₂' tienen el valor indicado anteriormente. Las citadas combinaciones son el 4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinoleína-3-on y la 2-inferioralquil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinoleína-3-one.
- 10.

- Nuevos productos intermedios en la preparación de las combinaciones de ácido carboxílico 4-R₂-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno-1-on-4, que se utilizan para la preparación de materias primas, son los ácidos carboxílicos 2-ciano-4-R₂-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno-
- 15.



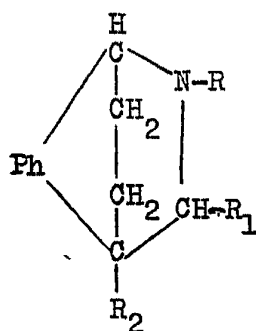
-1-on-4 de la fórmula indicada anteriormente. Son especialmente importantes las combinaciones de fórmula



XXVI,

5. en la que Ph' tiene el valor indicado anteriormente y R_{2'''} tiene el mismo valor que R_{2'}, sin embargo, puede también significar fenil-inferioralquil. Combinaciones de este tipo son por ejemplo 2-ciano-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4-ácidos carboxílicos, pero también 2-ciano-4-fenil-inferioralquil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-on-4-ácidos carboxílicos.

10. Las combinaciones del presente invento se obtienen también por medio de 2-R-3-R₁-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleínas de fórmula



XXVII,

15. en la que Ph, R, R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, con un oxidante, el cual transforma un enlace >CH-N< en un enlace >C=N< ⊕ y, si se desea, se realiza las operaciones opcionales.

La oxidación anterior se efectúa preferente-



- mente por el tratamiento de la materia prima con un oxidante apropiado que contiene metal polivalente, especialmente un oxidante que contiene mercurio bivalente, por ejemplo un oxidante conteniendo acetato mercúrico bivalente (II), pero también con un oxidante que contiene plomo tetravalente, por ejemplo, tetraacetato de plomo, cromo hexavalente, por ejemplo anhídrido crómico o bicromato potásico. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo ácido acético y, en caso dado, con refrigeración o a temperatura elevada.
- 5.
- 10.

Se describe la preparación de las materias primas utilizadas en otra patente de la misma solicitante.

- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- En las combinaciones cuaternarias obtenidas del presente invento se puede sustituir el anión según métodos conocidos per se por otro anión. De este modo puede tratarse una sal con una base o con un intercambiador de iones y la combinación básica obtenida, la cual puede también prepararse por reacción de un halogenuro cuaternario con óxido de plata o de un sulfato con hidróxido bórico, se transforma en una sal por reacción con un ácido o con un intercambiador de aniones. Además puede transformarse el anión de una sal obtenida, según métodos conocidos per se, en otro anión. De esta forma se produce, por ejemplo, un yoduro después del tratamiento con cloruro de plata recién preparado o con ácido clorhídrico en metanol anhidro, el cloruro correspondiente. Además puede intercambiarse el anión, por ejemplo un ión de halógeno, como yodo, por otro



anión, por ejemplo otro ión de halógeno, como cloro, mediante el tratamiento con un intercambiador de iones apropiado.

5. Como se ha mencionado ya, pueden transformarse las materias primas y productos intermedios del presente invento, según métodos conocidos per se, en sus derivados, por ejemplo sales. Estos derivados se preparan según métodos conocidos per se.

10. De esta forma puede transformarse una sal de adición ácida en la combinación libre, por ejemplo, por el tratamiento con un medio básico, por ejemplo, con un hidróxido metálico, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido cálcico, con un carbonato metálico, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato cálcico o carbonato de hidrógeno sódico, potásico o cálcico, amoníaco o con un intercambiador de iones hidroxílicos.

15. Una sal de adición ácida se puede transformar en otra sal de adición ácida. De este modo se transforma una sal de adición de un ácido inorgánico con una sal metálica, por ejemplo, sal sódica, bórica o argéntica, de un ácido en un disolvente apropiado, en el cual es insoluble la combinación inorgánica obtenida y puede eliminarse así de la mezcla reactiva. Pueden utilizarse también apropiados intercambiadores de iones para la transformación de una sal de adición ácida en otra sal.

20. Las combinaciones cuaternarias inferior-
alquil-amónicas de las combinaciones 2-R-3-R₁⁰-4-R₂-1,
30. 2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína, en las cuales



- R, R₂ y R₁⁰ tienen el valor indicado anteriormente, con lo cual el último significa un radical Yliden orgánico de carácter alifático, son especialmente las que se obtienen por reacción con ésteres reaccionables
5. de inferior-alcanoles estéricos no impedidos, especialmente inferior-alcanoles primarios. Son preferidos los halogenuros inferior-alquil de cadena recta, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro metílico, etílico o n-propílico, sulfato-di-inferioralquil de cadena recta,
10. por ejemplo sulfato dimetil o sulfato dietil, ésteres de ácido sulfónico orgánico de inferior alcanoles de cadena recta, por ejemplo ésteres etílicos o metílicos de ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico-2-hidroxi o de ácido sulfónico-p-toluol. Se efectúa la
15. cuaternarización en ausencia o en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes, con refrigeración o con calentamiento en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

- Las mezclas de isómeros se disuelven en los isómeros separados. Así, por ejemplo, puede separarse
20. una mezcla racemato, por ejemplo, a base de las diferencias físico-químicas, por ejemplo, diferencias de solubilidad o diferencias del punto de ebullición. Por consiguiente, pueden disolverse mediante la cristalización fraccionada o la destilación fraccionada.
- 25.

Los racematos se disuelven en las formas activas ópticas según métodos conocidos per se.

- Las mezclas de isómeros de las materias primas y productos intermedios pueden disolverse en isómeros separados según métodos conocidos.
- 30.



El invento se refiere también a las formas de realización del procedimiento según las cuales se parte de una combinación obtenible como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento y se realiza las operaciones que faltan.

5.

En el procedimiento del presente invento se utilizan preferentemente las citadas materias primas, que conducen a las combinaciones descritas al principio como especialmente valiosas.

10.

Las nuevas combinaciones pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, los cuales contienen estas combinaciones junto con vehículos líquidos o semi-sólidos, sólidos, orgánicos o inorgánicos, que son apropiados

15.

para dosis intestinal, por ejemplo por vía oral o parenteral. Para la formación de las mismas son aplicables las citadas materias que no reaccionan con las nuevas combinaciones, como por ejemplo el agua, gelatina, lactosa, almidón, ácido esteárico, estearato

20.

magnésico, estearato cálcico, alcohol estearílico, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, goma glicoles polialquilénicos u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En un caso dado son esterilizados y o contienen respectivamente coadyu-

25.

vantes, como antisépticos, estabilizadores, humectantes o emulgentes, colorantes o materias gustativas,

30.

sales para la modificación de la presión osmótica o



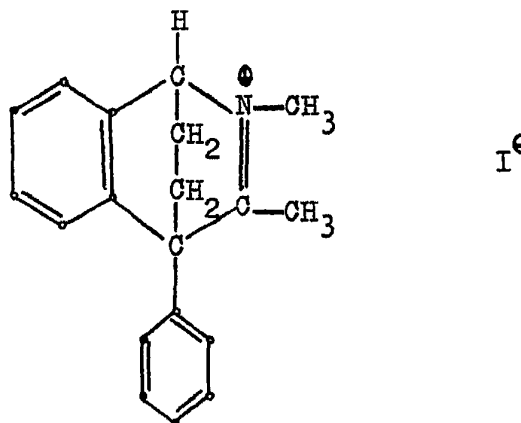
tampón. Pueden contener también además otras materias terapéuticas valiosas, especialmente agentes anti-hipertensivos, pero también otros agentes diuréticos o saluréticos.

5. El invento se describe más detalladamente en los siguientes ejemplos. Se indican las temperaturas en grados Celsius.

10. Se pretende que los ejemplos siguientes ilustren el invento pero no que se interpreten como limitaciones del mismo. Las temperaturas se dan en grados centígrados.

Ejemplo 1

15. Se somete a reflujo durante 5½ horas una mezcla de 7,5 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 25 ml de metil yoduro en 150 ml de metanol. La mayor parte del solvente se evapora, después de lo cual se forma un producto cristalino que se filtra y lava con metanol para producir 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina yoduro de fórmula
- 20.



que funde a 242-244° (con descomposición) después de la recristalización a partir del metanol y contiene

30 4745
-40-



una molécula-gramo de agua. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra la presencia de agua y un punto máximo a 6,03 μ .

- Otro ejemplo: fundiendo a 233-234° (con descomposición) que se obtiene cristalizando el re-
5. sultante 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina yoduro a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico, ya no muestra la amplia banda de hidróxilo en el espectro de absorción infrarrojo. Re-
10. presenta el anhídrido 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquilina yoduro. La materia de partida que se usa en el procedimiento descrito se prepara como sigue: Se trata una solución de 105,0 g de 1,1-difenil-
15. acetona en 300 ml de tetrahidrofurano con 15 ml de una solución al 40 por ciento de bencil trimetilamonio me-
20. tóxido en metanol. Se añade lentamente un total de 26,5 g de acrilonitrilo en 100 ml de tetrahidrofurano duran-
25. te unos 20 minutos mientras se mantiene la temperatura de 25 a 30° mediante enfriamiento externo con un baño de hielo. Finalizada esta operación, se deja la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante 1½
30. horas; entonces se enfría en un baño de hielo, acidificada con ácido clorhídrico diluído y se vierte en una mezcla de hielo y agua. Se separa una materia se-
- misólida que se filtra, se lava con agua, y se compri-
- me de la materia oleosa. La materia sólida cruda se tritura con éter dietílico para producir 4-acetil-4,4-difenil-butironitrilo, que se purifica por recristalización a partir del etanol o metanol, p. f. 117-118°.
- Se somete a reflujo durante 4½ horas una



mezcla de 130,0 g de 4-acetil-4,4-difenil-butironitrilo, 800 ml de ácido acético helado y 800 ml de ácido hidrociorídrico concentrado. Se destila una parte del solven
te a presión reducida hasta que se precipita una mate-
5. ria cristalina. Se enfría el resto de la mezcla, y en-
tonces, se vierte en 3000 ml de agua helada; se recoge
la materia cristalina resultante, se lava repetidas
veces con agua y se deja secar al aire. Se obtiene una
producción cuantitativa del ácido 4-acetil-4,4-difenil-
10. butírico; el producto deseado funde a 140,5 - 142,5°
después de la recristalización a partir del etanol.

Se añade en pequeñas porciones un total de
95,0 g de ácido 4-acetil-4,4-difenil-butírico a 800 ml
ácido sulfúrico concentrado mientras se remueve. La
15. adición se completa después de 1½ horas; es necesario
el enfriamiento externo de vez en cuando para evitar
que la temperatura suba por encima de 30-40°. Se re-
mueve la solución rojo profundo a temperatura ambiente
durante otras cuatro o cinco horas y entonces se vierte
20. encima de unos 4000 g de hielo picado. Se extrae la
materia orgánica con éter dietílico, se lava con agua
el extracto orgánico, después con una solución de hi-
dróxido de sodio diluido en agua y, de nuevo, con va-
rias porciones de agua, se seca mediante sulfato de
25. magnesio y se evapora a un pequeño volumen. Se filtra
y recristaliza la 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalen-1-ona cristalina a partir de éter dietílico,
p. f. 106-108°.

Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en
30. aceite mineral) muestra puntos máximos a 5.85 μ y 5.96 μ .



5. y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 249 m μ ($\epsilon = 11,190$) y 293 m μ ($\epsilon = 2,010$). Forma una mono-2,4-dinitro-fenilhidrazona cuando se trata con 2,4-dinitro-fenilhidracina; la 4-acetil-1-(2,4-dinitrofenilhidrazona)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina funde a 201,5 - 203,5 $^{\circ}$.

10. Se somete a reflujo durante diez minutos una solución de 2,0 g de 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona y 5,0 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 20 ml de agua, 40 ml de etanol y 10 ml de solución acuosa al 20 por ciento de hidróxido de sodio, y se enfría entonces en un baño de hielo. Se añade una pequeña cantidad de hielo; se separa una materia cristalina y se recoge, se lava con agua y se recrystaliza a partir de etanol para producir 4-acetil-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina que funde a 171-172 $^{\circ}$ después de la recrystalización a partir de etanol. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos a 3,00 μ , 5,89 μ y 6,15 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 257 m μ ($\epsilon = 12,590$).

15. Se trata una solución de 2,8 g de 4-acetil-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina en 300 ml de etanol con hidrógeno a una presión de aproximadamente $3\frac{1}{2}$ atmósferas y en la presencia de 1,0 g de un catalizador de paladio (10 por ciento de paladio en carbón de leña) mientras se calienta a 60 $^{\circ}$ y se agita. Después de tres horas la presión ha bajado a aproximadamente 0,1 atmósferas y la reacción de hidrogenación se interrumpe. Se filtra la mezcla de la reacción, se

20.

25.

30.



5. evapora el filtrado, y se tritura el residuo con éter dietílico para producir la 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina cristalina que se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico, y funde a 135-136° después de secarse bajo una presión reducida.

10. El espectro infrarrojo del compuesto mencionado (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo fuerte y agudo a 6,11-6,13 μ , indicando un grupo $-C=N-$, mientras que el espectro ultravioleta (tomado en etanol) no muestra conjugación: λ_{\max} a 258 $m\mu$ ($\epsilon=620$) y 264 $m\mu$ ($\epsilon=470$).

15. La materia de iniciación indicada se puede preparar también como sigue: Se somete a reflujo una mezcla de 14,2 g de 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona y 33,0 g de hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de 200 ml de etanol, 135 ml de agua y 65 ml de solución acuosa al 20 por ciento de hidróxido de sodio durante 2½ horas. Una vez enfriado, se forma y filtra un precipitado cristalino, se lava con agua y se seca al aire para producir 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona dióxima que funde a 221-222° después de la recristalización a partir de etanol.

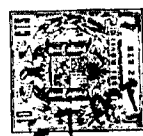
20.

25. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) carece de puntos máximos de absorción de carbonilo y muestra solamente amplias bandas y una banda a 6,08 μ ; su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) tiene un λ_{\max} a 256 $m\mu$ ($\epsilon=12,910$).

30. También se obtiene la arriba mencionada

3

725



1001

4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona dioxima a partir del procedimiento para la preparación de la 4-acetil-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina como ya se ha descrito; a partir de un

5. procedimiento de décima escala hacia arriba se obtiene 4-acetil-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina, p. f. 163 - 167^o, mientras que a partir de la recristalización de la madre de los licores se obtiene 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona dioxima, que funde a 221 - 222^o después de la recristalización a partir de etanol.

10.

Se trata una solución de 25,7 g de 4-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona dioxima en 300 ml de etanol con hidrógeno a una presión de aproximadamente $3\frac{1}{2}$ atmósferas y en la presencia de 8,0 g de catalizador de paladio (10 por ciento de paladio en carbón vegetal) mientras se agita y calienta a 60^o. La subida de dos equivalentes gramomoleculares de hidrógeno se completa en aproximadamente seis horas; no

15. obstante, se deja proceder a la reacción durante diez horas más, y se absorbe una cantidad adicional de hidrógeno, principalmente por la conversión de cualquier hidroxilamina generada dentro de amoníaco y agua. (El olor de amoníaco se pone de manifiesto después de abrir el recipiente de hidrogenación).

20. Se filtra el catalizador, se evapora el filtrado y el residuo se recristaliza a partir de éter dietílico para producir 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina, p. f. 131 - 134^o, que es idéntico al producto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (punto de

25.

30.



fusión mezclado no deprimido, e idéntico espectro de absorción infrarrojo).

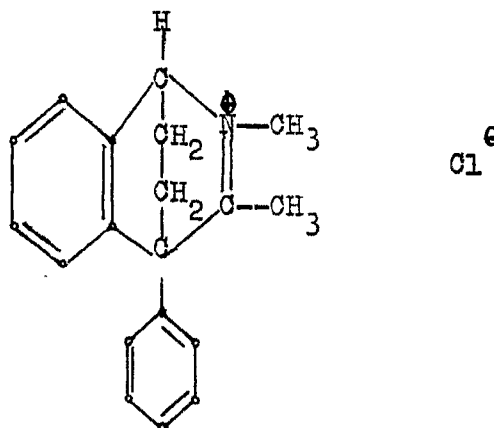
5. Una mezcla de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y una solución de etanol de cloruro de hidrógeno, cuando se diluye con éter dietílico produce el 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina hidrocloreto, que funde a 223 - 225° después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico.
10. Se añade una solución de etanol saturado de ácido pícrico a una solución de etanol de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina. Se recristaliza el picrato resultante de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina a partir de etanol,
15. p. f . 211,5 - 213,5° (con descomposición).

Ejemplo 2

20. A una solución de 1,5 g de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio yoduro en 250 ml de metanol se añade cloruro de plata, recién preparado a partir de 5,0 g de nitrato de plata por precipitación con cloruro de sodio. Se somete a reflujo la mezcla de la reacción y se remueve durante 4½ horas y entonces se filtra en caliente. Se evapora el filtrado, y se recristaliza el residuo a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico para
25. producir cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio de fórmula

3 4745

- 46 -



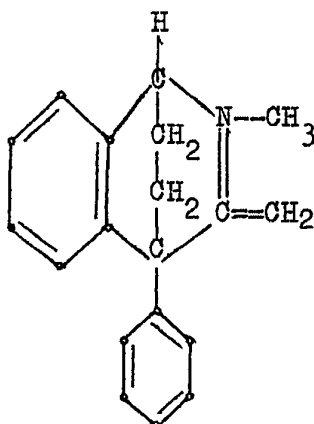
que funde como el sesquihidrato a 231 - 232° (con descomposición) después de posteriores recristalizaciones a partir del metanol.

Ejemplo 3

5. Se trata una solución de 3,3 g de hidrato de yoduro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etanoisoquinolina en metanol caliente con un exceso de solución acuosa al 10 por ciento de hidróxido de sodio, seguido de aproximadamente 500 ml de éter dietílico,
10. Después de una agitación vigorosa las capas se separan; se lava repetidas veces la solución orgánica con agua, se seca mediante carbonato de potasio, y se evapora hasta producir un residuo, que después de su trituración con éter dietílico cristaliza a la 2-metil-3-
15. metilena-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etanoisoquinolina de fórmula

3 4745

- 47 -



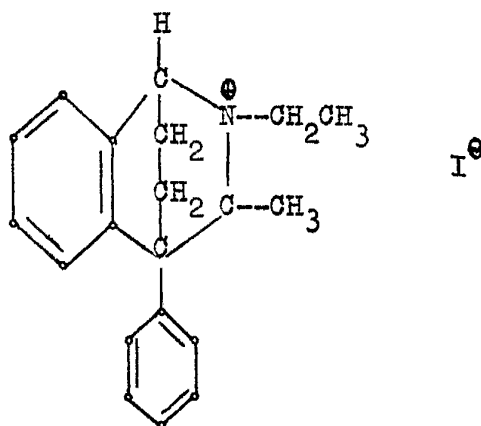
Una muestra incolora de la base, obtenida por recristalizaciones a partir de éter dietílico, funde a 170-173°.

5. Se trata a modo de gotas un total de 24,8 g de 2-metil-3-metilene-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina en 400 ml de benceno y 100 ml de éter dietílico seco con una suficiente cantidad de una solución al 5 por ciento aproximadamente de cloruro de hidrógeno en etanol para causar la precipitación completa del cloruro 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina. La materia cristalina se filtra, se lava con éter dietílico seco y se deja secar a la temperatura ambiente a presión moderada. Funde como el monohidrato a 242-244° (con descomposición).

15.

Ejemplo 4

20. Se somete a reflujo durante siete horas una mezcla de 1,0 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 15 ml de yoduro de etilo en 100 ml de etanol. Después de evaporar el solvente de cristalizar el residuo a partir del éter dietílico y acetona, se obtiene 2-etil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina yoduro de fórmula

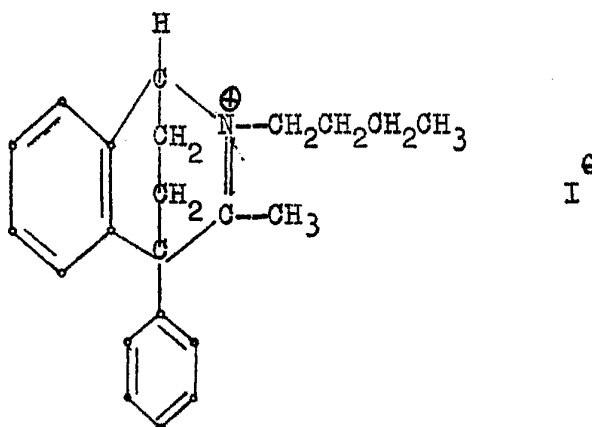


que funde a 207-209° (con descomposición). Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra el punto máximo fuerte por el grado de afinidad $-C=N-$ a 6.06 u y algo de hidratación.

5.

Ejemplo 5

Se somete a reflujo durante 3 $\frac{1}{2}$ horas y después se evapora una mezcla de 1,0 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 15 ml de yoduro n-butilo y 100 ml de etanol. Al cristalizarse el residuo a partir de éter dietílico y acetona se forma 2-n-butil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina yoduro de fórmula



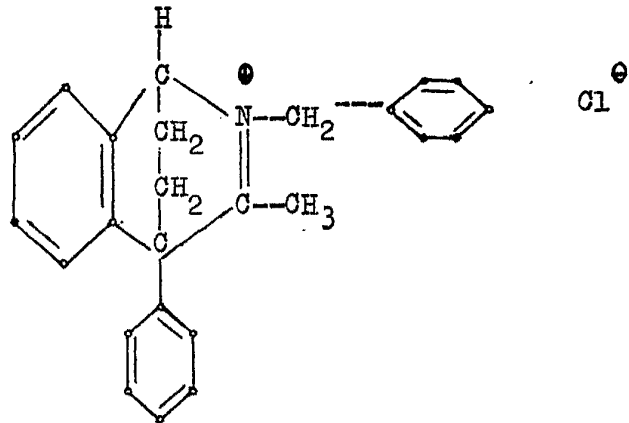


que funde a 210-212° (con descomposición) después de su recristalización a partir de la acetona.

5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un agudo y fuerte punto máximo a 6.05 μ .

Ejemplo 6

10. Se somete a reflujo durante cinco horas una mezcla de 1,0 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 15 ml de cloruro bencílico en 100 ml de benceno y entonces se evapora. Se trata el residuo con éter dietílico para producir cloruro 2-bencil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina de fórmula



15. que funde como el hemihidrato a 231-233° después de su recristalización a partir de una mezcla de etanol, acetona y éter dietílico.

Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) tiene un fuerte punto máximo a 6.09 μ .

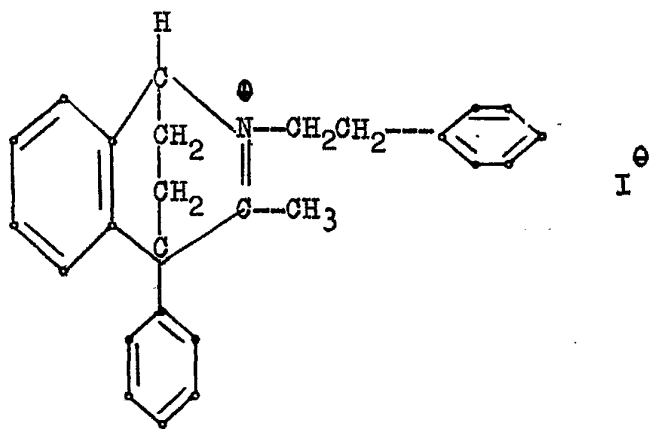
Ejemplo 7

20. Se refluje durante 3½ horas y después se evapora a presión moderada una mezcla de 2,0 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 15



ml de yoduro 2-feniletilo en 50 ml de tolueno. Se cristaliza el residuo a partir de acetona, metanol y éter dietílico para formar 3-metil-4-fenil-2-(2-feniletil)-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina yoduro de fórmula

5.



que funde a 215,5-216,5° (con descomposición) después de una posterior recristalización a partir de la mezcla solvente explicada. Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un agudo punto máximo a 6,08 μ .

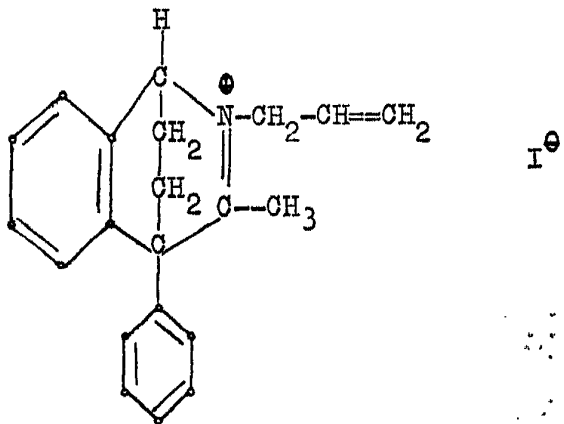
10.

Ejemplo 8

Se refluje durante quince minutos una mezcla de 1,0 g de 3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y 15 ml de yoduro alilo en 50 ml de benceno y entonces se evapora para formar un residuo que cristaliza a partir de una mezcla de metanol, acetona y éter dietílico. El resultante yoduro 2-alil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina de fórmula

15.

87



funde a 208-210^o (con descomposición) después de la
recristalización a partir de la misma mezcla solvente.

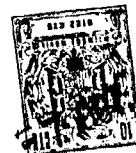
5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,16 μ , indicando que el doble enlace del alilo influye en la extensión del doble enlace -C=N-.

Ejemplo 9

10. Se trata una solución de 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina crudo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente) en éter dietílico con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol como se describe en el ejemplo 3 para producir el cloruro 2-3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina, que funde a 239-241^o (con descomposición) después de su recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico;
15. una muestra mezclada con el sesquihidrato cloruro 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina del ejemplo 2 funde a 239-241 (con descomposición y los
20. espectros de absorción infrarrojos de ambos compuestos son idénticos. La materia de partida que se usa en el

30 4746

Rev. 4-5-52 111



- procedimiento anterior se prepara como sigue: Se añade a una mezcla de 193,0 g de difenil-acetonitrilo y 30 ml de una solución al 40 por ciento de bencil-trimetilamonio metóxido en metanol, en 400 ml de tetrahydrofurano, 53,0 g de acrilonitrilo en 100 ml de tetrahydrofurano por un período de 15 minutos; mientras se mantiene la temperatura a 20° o menos enfriando la mezcla en un baño de hielo. Se deja reposar la mezcla durante 1½ horas, y se trata entonces con una mezcla
5. de ácido hidroclicórico y agua. Se extrae la materia orgánica con éter dietílico; se lava la solución orgánica con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se concentra a un volumen de aproximadamente 250 ml. Al enfriar a 0°, se precipita el α, α -difenil-glutaronitrilo cristalino; una muestra, recristalizada a partir del éter dietílico, funde a 73-74,5°.
- 10.
- 15.

- Se refluje a 100-110° durante cuatro días, mientras se remueve de vez en cuando, una mezcla de
20. 98,0 g de α, α -difenil-glutaronitrilo y una solución de 545,0 g de hidróxido de potasio, en 660 ml de agua. Entonces se acidifica la solución fría, y se filtra el resultante ácido α, α -difenil-glutárico; se lava con agua y se deja secar al aire. Una mezcla, recristalizada a partir de acetato etílico se funde a 199-200,5°.
- 25.

- El ácido $\alpha - \alpha$ -difenil-glutárico también se obtiene como sigue: Se trata una solución de 250,0 g de difenilacetonitrilo en 1000 ml de tetrahydrofurano con 40 ml de hidróxido bencil-trimetilamonio. Después que la reacción exotérmica se calma, se deja reposar
- 30.



- la mezcla de la reacción durante $2\frac{1}{2}$ días; se añade hielo y ácido hidroclicórico; la mezcla acuosa se diluye con agua y se extrae la materia orgánica con éter dietílico. La solución orgánica se trabaja como se ha
5. indicado para producir el etil γ -ciano- γ , γ -difenilbutirato, que se refluje durante nueve horas con 3000 ml de una solución acuosa al 30 por ciento de hidróxido de potasio. Se continúa el calentado al vapor durante tres días más; entonces se acidifica la solución fría
10. con ácido hidroclicórico para producir ácido α - α -difenil-glutárico, que se recoge, se lava con agua y se seca al aire; una mezcla se funde a 190° después de la recristalización a partir de éter dietílico.
- El ácido α - α -difenil-glutárico se obtiene
15. también como sigue: Se suspende el metóxido de sodio, obtenido a partir de $1,0$ g de sodio y metanol, en 100 ml de tetrahidrofurano; la mezcla de la reacción se calienta a 65° durante una hora después de añadir 11,6 g de difenilacetato etílico y 2,7 g de acrilonitrilo.
20. Se evapora la mayor parte del solvente y el residuo enfriado se diluye con agua. Se extrae la materia orgánica con éter dietílico; se lava con agua la solución orgánica, se seca y evapora para producir γ -carbetoxi- γ , γ -difenil-butironitrilo, que cristaliza a partir
25. de éter dietílico y funde en el grado de $98-112^{\circ}$. Se hidroliza mediante reflujo durante cuatro horas de una mezcla de 3,6 g del producto y 20,0 ml de una solución acuosa al 20 por ciento de hidróxido de potasio que contenga suficiente etanol para asegurar una solución
30. completa, y acidificando la mezcla de la reacción con

304745



- 54 -

ácido hidrocblórico. El ácido α, α -difenil-glutárico deseado funde a 195-199°.

5. Se remueve un total de 95,0 g del ácido α, α -difenil-glutárico con 1800 ml de ácido sulfúrico concentrado durante un período de diez minutos; después de dos horas removiendo se obtiene una solución de color rojo profundo, que se deja reposar durante la noche y entonces se vierte sobre hielo. Se extrae la materia orgánica con éter dietílico; se lava con agua la solución orgánica, se seca mediante sulfato de magnesio,
10. se filtra y evapora. El residuo cristaliza a partir de una solución concentrada en éter dietílico para producir varias recolecciones de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona ácido 4-carboxílico que funde a 161,5-
15. 163° después de su recristalización a partir de éter dietílico.

Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un fuerte punto máximo doble no resuelto a 5,90 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) tiene un

20.

$$\lambda_{\max}^a \text{ a } 249 \text{ m}\mu \left(\epsilon_{1 \text{ cm}}^{1\%} 431,5 \right).$$

- El ácido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico se obtiene también como sigue: Se refluye durante cuatro horas una mezcla de 61,5 g de
25. α, α -difenil-glutaronitrilo y aproximadamente 1000 ml de una mezcla 1:1 de ácido hidrocblórico concentrado y ácido acético helado, y entonces se vierte en agua. Se filtra y seca al aire el α, α -difenil-glutarimuro cristalino. Una muestra recristalizada a partir de
30. acetato etílico funde a 162,5-165°.



- Se hierve durante cinco minutos una mezcla de 76,2 g de α, α -difenil-glutarimuro en 750 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio, hasta obtener una solución completa. Entonces se enfría este último, se filtra y acidifica con ácido hidrocblórico diluído para producir el ácido γ -carbamil- γ, γ -difenil-butírico, que se filtra, lava con agua y se deja secar al aire. Funde a 155-158° después de su recristalización a partir de acetato etílico.
- 5.
10. Se añade removiendo 48,0 g de ácido γ -carbamil- γ, γ -difenil-butírico a 450 ml de ácido sulfúrico concentrado; se continúa removiendo hasta obtener una solución de color verde profundo, que se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente y entonces se vierte encima de hielo. Se extrae la materia orgánica con éter dietílico; se lava la solución orgánica libre de productos ácidos con una solución acuosa al 5 por ciento de hidróxido de sodio y agua y entonces se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. La materia de iniciación recuperada a partir de los lavados básicos se vuelve a hacer completar el ciclo y se recupera amido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico que funde a 192-193° después de recristalización a partir de acetato etílico.
- 15.
- 20.
- 25.
- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) tiene absorciones características a 5,97 μ y 6,05 μ , y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol): λ_{\max} a 249 $m\mu$ ($\epsilon = 11,040$) y 290-294 $m\mu$ ($\epsilon = 2,020$).
- 30.



5. Se refluje una mezcla de 5,0 g de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ona amida 4-carboxílico y 100 ml de ácido hidroclicórico concentrado en 50 ml de ácido acético helado, y entonces se vierte sobre hielo. Se extrae la materia orgánica con éter dietílico, y se lava la solución orgánica con una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio. El ácido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico se recupera a partir de la solución acuosa por acidificación con una mezcla de 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y agua y la materia orgánica extraída con éter dietílico. El producto es idéntico al compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y se identifica como la 2-4-dinitro-fenil-hidrazona tratando una solución etanol de ácido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico con una solución acuosa de ácido etanol-sulfúrico de 2,4-dinitro-fenil-hidracina; el derivado funde a 266-267° (con descomposición) después de varias recristalizaciones a partir del acetato etílico.

20. Se añade una solución de 140 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de ácido sulfúrico humeante (conteniendo un 30 por ciento de trióxido de sulfuro) en 3000 ml de etanol absoluto, a 50 g de ácido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico. La solución se somete a reflujo durante 18 horas; se destila el solvente orgánico, se enfría en residuo y se trata con hielo, y se extrae la materia orgánica con éter dietílico. Se lava con agua la solución orgánica; después con una solución acuosa



diluida de hidróxido de sodio (cuya acidificación produce la recuperación de ácido 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxílico, que se vuelve a usar en un nuevo ciclo), y de nuevo con agua, se seca mediante sulfato de magnesio, se filtra y evapora. Se obtiene 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxilato etílico, que funde a 89,5-91^o después de recristalización a partir de éter dietílico.

10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos a 5,78 μ y 5,92 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 248 m μ ($\epsilon = 11,930$) y a 290-294 m μ ($\epsilon = 2,040$).

15. Se trata una solución de 19,0 g de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ona 4-carboxilato etílico en 300 ml de etanol con una solución de hidroxilamina, preparada a partir de 48,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 19,0 g de hidróxido de sodio en 285 ml de agua mientras se enfría. Se refluje durante 10 minutos la mezcla de la reacción y entonces se enfría; se extrae la materia orgánica con éter dietílico, y se lava con agua la solución orgánica, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. El 1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 4-carboxilato etílico resultante cristaliza a partir de una mezcla de etanol y agua y se recristaliza a partir de etanol, p. f. 136-138^o.

25. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una amplia banda a 3,07-3,09 μ y una banda aguda a 5,76 μ ; su espectro de absorción

30.



ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{max} a 220 μ (hombro; $\epsilon = 22,470$), a 256 μ ($\epsilon = 13,410$) y a 298 μ (hombro; $\epsilon = 640$).

5. Se agita una mezcla de 24,4 g de l-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 4-carboxilato etílico y unos 15 g de níquel Raney en 200 ml de etanol en una atmósfera de hidrógeno bajo una presión inicial de unas $3\frac{1}{2}$ atmósferas, primero a temperatura ambiente y después de una hora a 60°. Después de la
10. subida de 2,06 equivalentes gramomoleculares de hidrógeno, se interrumpe la reducción, se filtra el catalizador, y el filtrado se evapora para producir un aceite claro que tiene propiedades básicas y representa una mezcla de del cis- y del trans- isómero de l-amino-4-
15. fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 4-carboxilato etílico.

- Un hidrocloruro fácilmente soluble en agua, que se prepara tratando la mezcla resultante del estero básico con cloruro de hidrógeno etanólico, evaporando
20. el solvente y triturando el residuo con éter dietílico, funde a 187-189° (con descomposición) después de su recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico.

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado
25. en aceite mineral) tiene una absorción característica a 5,81 μ .

- Después de hallarse a la temperatura ambiente, la mezcla cruda mencionada de l-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 4-carboxilato cis y trans-etílico
30. deposita cristales; se tritura la mezcla resultante



con éter dietílico, y se filtra la 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona; funde a 267,5 - 269^o después de su recristalización a partir de metanol.

5. La 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona mencionada se obtiene también calentando 29,0 g de la citada mezcla de 1-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 4-carboxilato cis y trans-etílico en el baño de vapor durante un total de cinco días. Se quita cada día la 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona resultante, utilizando éter dietílico como se ha explicado. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) de una muestra que funde a 268-270^o, muestra una banda característica a 5,97 μ .
- 10.
- 15.

- La materia residual no sometida a ciclo se trata con cloruro de hidrógeno etanólico y éter dietílico; la sal que no es fácilmente soluble en agua representa el hidrocloreuro 1-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 4-carboxilato trans-etílico que se funde a 246-248^o (con descomposición) después de su recristalización a partir de éter dietílico.
- 20.

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo característico a 5,77 μ y no es idéntico a la sal descrita anteriormente, que representa el hidrocloreuro 1-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 4-carboxilato cis-etílico.
- 25.

- Se refluye y remueve durante una hora una suspensión de 7,1 g de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-
- 30.

8 1745

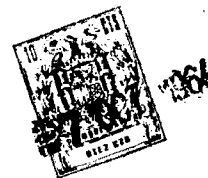


- 1,4-etano-isoquinolin-3-ona y un exceso (aproximadamente 3 a 4 g) de hidruro de sodio (en la forma de suspensión al 53 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral) en 500 ml de tolueno. Después de enfriar, se añaden 30 ml de yoduro de metilo y se continúa el reflujo de 8 a 10 horas mientras se remueve. Se filtra la mezcla fría, el filtrado se diluye con éter dietílico y se lava con agua, se seca mediante sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se tritura con éter dietílico para producir la 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona que se funde a 198,5-201,5° después de su recristalización a partir de acetato etílico mezclado con metanol.
5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda característica a 6,01 μ .
10. Se añade 1,7 g de la 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 220 ml de tolueno a un reactivo Grignard, preparado a partir de 1,2 g de virutas de magnesio y 7 ml de yoduro de metilo en 50 ml éter dietílico seco. La mezcla de la reacción se hierve durante unos treinta minutos para quitar las materias de baja ebullición, y una vez que la mezcla alcanza la temperatura de 95-100°, la mezcla de la reacción se refluye durante dos horas y se pone al calor de un baño de vapor durante toda la noche bajo un condensador de reflujo, la mezcla gris resultante se trata con agua, después con una solución diluida de 6 ml de ácido acético helado. Se añade éter dietílico, se
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- agita la mezcla y se separan las capas. La solución acuosa débilmente ácida se hace básica con carbonato de potasio, y se extrae la materia orgánica con éter dietílico. La solución orgánica se lava tres veces con agua, se seca mediante carbonato de potasio, se filtra y se evapora para producir una materia semi cristalina
5. la 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina deseada, cuyo espectro de absorción infrarrojo es casi idéntico al del compuesto obtenido según el procedimiento del Ejemplo 3. Se utiliza sin purificación posterior.
10. La 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina mencionada se caracteriza por lo siguiente: Se hierve en el baño de vapor durante diez minutos una mezcla de aproximadamente 0,5 g de 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina y 10 ml de yoduro de metilo, conteniendo una pequeña cantidad de etanol. Después de enfriado, se añade una pequeña cantidad de éter dietílico; se lava la materia oleosa resultante con éter dietílico decantando el solvente, y se cristaliza entonces recogiénola en una pequeña cantidad de metanol y añadiendo éter dietílico hasta alcanzar la turbiedad. Se filtra el yoduro 2,2-dimetil-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquilinio cristalino, se lava con éter dietílico y se recristaliza una vez a partir de etanol y dos veces a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico para producir el monohidrato, p.f. 259-263° (con descomposición).
15. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado
- 20.
- 25.
- 30.

304745



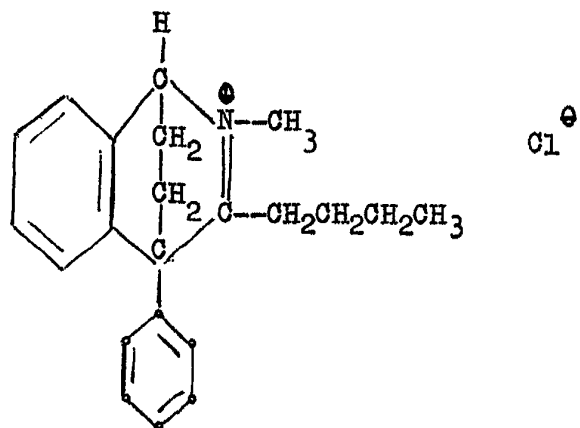
- 62 -

en aceite mineral) muestra una fuerte banda OH, y punto máximo a 4,97 - 4,98 μ y 6,23 μ .

- La 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetra-
hidro-1,4-etano-isoquinolina se prepara también como
sigue: Se añaden a 1,0 g de 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
5. tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona 24 ml de una
solución 1,92 gramomolecular de litio de metilo en éter
dietílico, y entonces 150 ml de benceno. Se refluje du-
rante una hora la mezcla de la reacción, después de lo
10. cual se forma un precipitado amarillo, y después de en-
friado, se diluye con agua fría. Se extrae la materia
orgánica con éter dietílico, se lava la solución orgá-
nica dos veces con agua y se extrae entonces con dos
partes de con una mezcla 1:1 de ácido hidrocórico con
15. centrado y agua. Después de enfriarlos, los extractos
ácidos se hacen básicos con una solución acuosa de hi-
droxuro de sodio; al enfriarse se forma un precipitado
que se filtra y se lava con agua para producir 2-metil-
3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoqui-
20. nolina, que se funde a 172-175° (con descomposición)
después de su recristalización a partir de éter dietí-
lico.

Ejemplo 10

- Se trata una solución de 3-n-butilideno-2-
25. metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina
cruda (preparada según el procedimiento descrito ante-
riormente) en éter dietílico con cloruro de hidrógeno
etanólico hasta que deja de formarse precipitados. Se
recoge el cloruro 3-n-butil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
30. tetrahidro-1,4-etano-isoquinolinio de fórmula



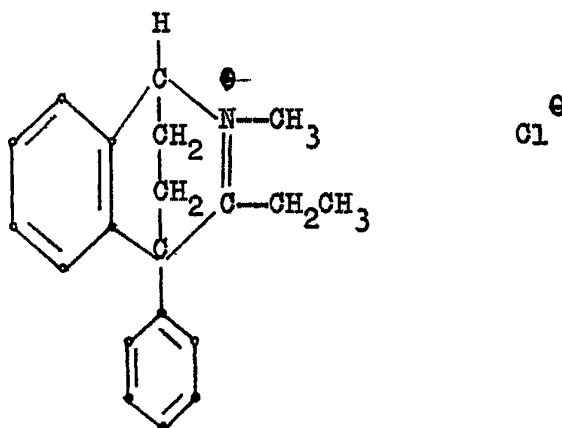
- y, después de añadir una pequeña cantidad de etanol, se lava con éter dietílico que contenga algo de etanol, y se recristaliza a partir de éter dietílico y etanol. Se funde como el hemihidrato, p.f. 242-244° con descomposición después de secarse a 80° bajo una presión moderada. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra la banda de hidroxilo y un agudo punto máximo a 6,06 μ .
- 5.
- La materia de iniciación que se usa en el
10. procedimiento descrito se prepara como sigue: Se trata una mezcla de 1,3 g de 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 100 ml de tolueno con 30 ml de una solución a aproximadamente el 10 por ciento de litio n.butilo en hexano. La reacción exotérmica produce una solución de color anaranjado, que se refluye durante 1½ horas, y que entonces se enfría, tratándola con agua fría, y se extrae con éter dietílico. Se lava tres veces con agua la solución orgánica, se seca mediante carbonato de potasio y se evapora para
- 15.
20. producir la 3-n-butilideno-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-



tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina no cristalina que se usa sin posterior purificación.

Ejemplo 11

5. Se trata con cloruro de hidrógeno etanólico hasta que la precipitación de la materia cristalina se completa una solución de aproximadamente 4,0 g de 3-etilideno-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (que se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente) en aproximadamente 100 ml de éter dietílico. Se recoge la materia cristalina, se lava con éter dietílico conteniendo una pequeña cantidad de etanol y se recrystaliza a partir de una mezcla de éter dietílico y etanol para producir cloruro 3-etil-2-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio de fórmula
- 10.
- 15.



20. que se derrite como el monohidrato a 239-240° (con descomposición) después de la recrystalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico y que se seca a 80° bajo una presión reducida. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta una ancha banda OH y un punto máximo pronunciado



a 6,07 μ .

5. El material inicial que se utiliza en el procedimiento arriba indicado se prepara como sigue: Se trata una solución de 3,9 g de 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolin-3-ona en 200 ml de benzol reactivo con 24 ml de una solución molar 2,1 de litio etílico en benzol. La suave reacción exotérmica forma una solución anaranjada, la cual se deja reposar a temperatura ambiente durante tres horas, refluyéndose después durante treinta minutos. Después de trabajarla como se describe en el Ejemplo 10, la mezcla reactiva produce la 3-etilideno-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina cruda, que se obtiene en forma cristalina y se derrite a 107-109° después de tres recristalizaciones a partir de éter dietílico anhidrico.
- 10.
- 15.

20. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo pronunciado moderado a 6,04 μ y un punto máximo inferior a 6,23 μ , sin ninguna indicación de una banda NH u OH.

Ejemplo 12

25. Se trata gradualmente una solución de 0,2 g de 3-etilideno-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina en éter dietílico con 1 ml de ácido hidriódico concentrado (alrededor del 57%) en 5 ml de etanol. El material cristalino resultante se filtra y lava con éter dietílico para producir el 3-etil-2-metil-4-fenil-1.4-dihidro-1.4-etano-yoduro isoquinolina, que se derrite a 235,5-237,5°.

30. El espectro de absorción infrarrojo (tomado



en aceite mineral) presenta una banda OH (que indica alguna hidratación) y un punto máximo a 6,05 μ .

Ejemplo 13

5. Se añaden 2 ml de bromuro de benzilo a una solución de 0,2 g de 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina en éter dietílico seco. Después de permanecer a temperatura ambiente, se calienta la mezcla reactiva sobre el baño de vapor hasta que se ha evaporado el éter; el residuo oleoso se cristaliza después de diez minutos sobre el
10. baño de vapor y se le deja reposar durante veinte horas. Se suspende en éter dietílico seco, se filtra y lava con éter dietílico para producir 2.3-dimetil-4-fenil-1.4-dihidro-1.4-etano-bromuro de isoquinolina
15. que se derrite como el hemihidrato a 252-254^o (con descomposición) después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico.

Presenta una ancha banda OH y un punto máximo pronunciado de 6,05 μ en el espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral).

20.

Ejemplo 14

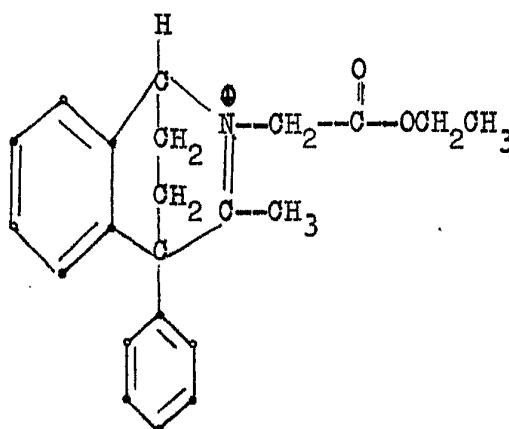
- Se refluye durante treinta minutos una solución de 2,0 g de 3-metil-4-fenil-1.4-dihidro-1.4-etano-isoquinolina y 15 ml de bromoacetato etílico en
25. 30 ml de etanol.

Después de concentrar la mezcla reactiva se trasiega el solvente restante del producto parcialmente cristalino, el cual se tritura con éter dietílico para producir 2-carbetoxi-metil-3-metil-4-fenil-

30. 1.4-dihidro-1.4-etano-bromuro de isoquinolina de fór-



mula



5. que se derrite a 186-187^o (con descomposición) después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta puntos máximos a 5,71 μ y 6,09 μ .

Ejemplo 15

10. Se añaden 50 ml de una solución acuosa del 5% de hidróxido de potasio a una solución de 1,0 g de 2-carbetoximetil-3-metil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-bromuro de isoquinolina en 75 ml de agua. El material oleoso resultante se extrae con tres partes de éter dietílico, la solución orgánica se moja con dos partes de agua, secado mediante carbonato de potasio y se evapora bajo una presión reducida mientras se mantiene la temperatura por debajo de 40^o. La 2-carbetoximetil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina resultante se obtiene en la forma de un aceite y se utiliza sin purificación ulterior.
- 15.
20. Se trata una solución de la base oleosa arriba mencionada en 50 ml de éter dietílico seco con

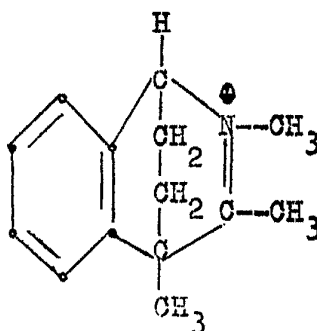


- 1 ml con una solución de etanol del 5% de cloruro de hidrógeno. El material oleoso se separa y trasiega varias veces con éter dietílico y se disuelve después en alrededor de 3 ml de etanol. Se diluye la solución con 50 ml de éter dietílico y el 2-carbetoxi-metil-3-metil-4-fenil-1.4-dihidro-1.4-etano-cloruro isoquinolino deseado se cristaliza a base de raspado. Después de mojarse con éter dietílico que contiene una pequeña cantidad de etanol, y de haberse secado, el compuesto higroscópico se derrite a 184-185^o (con descomposición).

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta una ancha banda OH y puntos máximos a 5,75 μ y 6,07-6,12 μ ; y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) presenta λ_{max} a 257 m μ ($\epsilon = 1.010$); a 260 m μ ($\epsilon = 930$), y a 263 m μ ($\epsilon = 263$), y sale a 240 m μ , 250 m μ y 266 m μ .

Ejemplo 16

- La 3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-isoquinolina preparada de acuerdo con el procedimiento descrito abajo se hace reaccionar con un exceso de yoduro metílico. Después de la evaporación del reactivo el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico para producir el 2,3,4-trimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-yoduro isoquinolino de fórmula





que se derrite a 213-215° (con descomposición) después de la recristalización a partir de etanol y éter dietílico.

5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo pronunciado a 6,06 μ .

10. El material inicial que se utiliza en el procedimiento arriba indicado se prepara como sigue: Se añade una solución de 122,0 g de fenil-acetona en 400 ml de éter dietílico seco después de un período de quince minutos a una suspensión de metóxido de sodio agitada y enfriada con hielo (preparada a partir de 23,0 g de sodio) en 300 ml de éter dietílico. Después de veinte minutos, se añade un total de 128,0 ml de yoduro metílico después de un período de quince minutos. Se quita entonces del baño de hielo y se agita la mezcla reactiva durante seis horas.

15. El precipitado inorgánico se filtra, y la solución orgánica se moja con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. La 3-fenil-2-butanona crudo se utiliza sin purificación ulterior; su semicarbazona se derrite a 175-176° después de la recristalización a partir de etanol.

20. Se enfría a 20° una solución con la excepción de alrededor de 1,0 g del arriba citado 3-fenil-2-butanone en 500 ml de tetrahidrofurano, y se trata con 30 ml de un 40% de benzil-trimetil-metóxido de amonio en metanol y después de un período de quince minutos con una solución de 47,6 g de acrilonitrilo en 100 ml de tetrahidrofurano mientras se mantiene la temperatura a 20-30° por enfriamiento, si hace

30.

30 4745

- 70 -



- falta. Después de reposar durante dos horas a temperatura ambiente, se trata la mezcla reactiva con ácido hidroclórico diluido, hiel o y agua; el γ -acetil- γ -fenil-valero-nitrilo resultante se extrae con éter dietílico y se utiliza sin purificación ulterior.
5. El γ -acetil- γ -fenil-valeronitrilo crudo en 2.200ml de una mezcla 1:1 de ácido hidroclórico concentrado y ácido acético glacial se refluje durante tres horas. Se destila una parte del solvente, el residuo se trata con hielo y agua, y se extrae el material orgánico con éter dietílico. La solución orgánica se moja con agua, y después se extrae con una solución acuosa disolvente de hidróxido de potasio; la solución básica se acidifica con ácido hidroclórico, y el material orgánico se reextrae con éter dietílico. La solución orgánica se moja con agua, se seca y evapora para producir el γ -acetil- γ -fenil-ácido valérico, que se purifica mediante destilación y se recoge a 174-176,5²/0,6 mm. Se cristaliza y recristaliza a partir de éter dietílico, p. f. 73-74².
10. Se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente una solución de 25,0 g de γ -acetil- γ -fenil-ácido valérico en 500 ml de ácido sulfúrico concentrado, vertiéndosela después sobre hielo. El material orgánico se extrae con éter dietílico, y se separa en una fracción acídica y una neutral como se describió anteriormente con objeto de producir el material inicial recuperado y el 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona deseado el cual se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo pálido y se utiliza sin
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



purificación ulterior. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta puntos máximos a 5,86 μ y 5,93 μ , y no existe indicación de una banda de fenilo monosustituída.

5. La mono-2.4-dinitro-fenil-hidrazona se derrite a 193-195° después de las recristalizaciones a partir de una mezcla de etanol y acetato etílico, y de acetato etílico.

10. Se trata una solución de 14,4 g de 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona en 240 ml de etanol con una solución de hidroxilamina, preparada a partir de 51,0 g de hidrocloruro de hidroxilamina y 18,0 g de hidróxido de sodio en 360 ml de agua. Después de refluirlo durante quince minutos, y de enfriarlo, el 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona dióxido se filtra y moja con etanol acuoso y se seca con aire, y se derrite a 224-226° después de la recristalización a partir de etanol.

15. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un ancho y fuerte punto máximo a 3,09 μ , una banda inferior a 6,08 μ no existiendo banda de acetona.

20. Se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno con una presión inicial de alrededor de 3-1/2 atmósferas una mezcla de 11,6 g de 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona dióxido y 2,3 g de un catalizador de paladio (5% de paladio sobre carbón vegetal) en 300 ml de etanol. La hidrogenización queda interrumpida después de la absorción de 2,28 equivalentes molares, se filtra el cata-
- 25.
- 30.



- lizador, y se evapora el solvente. El aceite crudo se tritura con éter dietílico para rendir 0,6 g de 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona dióxido sin reaccionar, y la solución orgánica se
5. extrae con ácido hidroclicórico acuoso. El extracto acídico enfriado se trata cuidadosamente con una solución acuosa de hidróxido de potasio. El aceite resultante se extrae con éter dietílico, se moja con agua, se seca mediante carbonato de potasio y se eva
10. pora para producir un material crudo. Se disuelven 3,0 g de este producto en una mezcla de acetato etílico y butanol-n y se trata la solución con cloruro de hidrógeno etanólico. El material cristalino se re
15. coge en varias veces y se recristaliza a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico para dar el 3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-hidroclicoruro de isoquinolina que, después de secarse a 65° bajo una presión reducida, se derrite a 243-245°, y se solidifica y refunde a 298-301° (con descomposición). Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un
20. punto máximo a 5,99 μ y bandas de sal de imonio pronunciadas a 4,96 y 5,28 μ . Las propiedades y datos espectrales de este compuesto indican que parte del compuesto se encuentra en la forma enamina del 4-metil-
25. 3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-hidroclicoruro de isoquinolina.

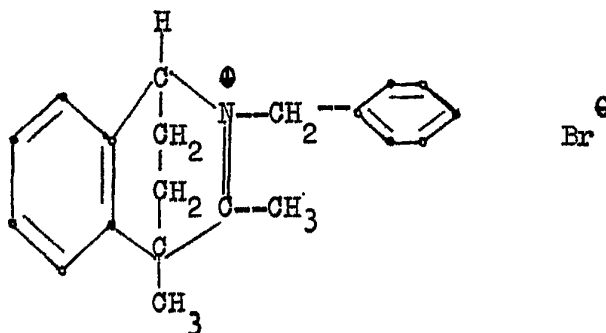
30. La cantidad de 3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-hidroclicoruro de isoquinolina obtenido a partir de dos reducciones de 4-acetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona dióxido, cada una de las cuales



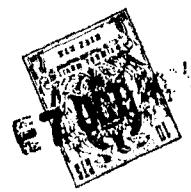
- utiliza 10,0 g del material inicial, según el procedimiento anteriormente descrito, se disuelve en una pequeña cantidad de agua, se moja con éter dietílico, y se convierte en básica con una solución acuosa de hidróxido de potasio mientras que se enfría a 0°. El precipitado se filtra, se moja con agua de hielo y se seca bajo una presión reducida para que rinda la 3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-isoquinolina deseada, que se derrite a 38-39°. Su recristalización no es factible; su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo pronunciado a 6,11 μ .

Ejemplo 17

- Se calienta sobre el baño de vapor una mezcla de 3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-isoquinolina y un exceso de bromuro de benzilo, al igual que una pequeña cantidad de etanol. El material cristalino se aísla mediante trituración del producto reactivo con una mezcla de etanol y éter dietílico; el 2-benzil-3.4-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-bromuro de isoquinolino sin color de fórmula



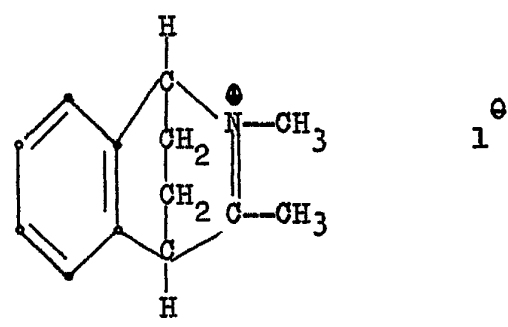
se derrite a 235-237° (con descomposición) y es soluble en el agua. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado



en aceite mineral) presenta un punto máximo a 6,08 μ .

EJEMPLO 18

Una solución de 0,4 g de 2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina en éter dietílico se filtra y trata gradualmente con una solución de 1 ml de ácido hidriódico concentrado (53%) en 5 ml de etanol hasta que no se observa precipitación ulterior alguna. El precipitado naranja se filtra, se lava una vez con éter dietílico y se disuelve en una cantidad mínima de etanol caliente. A base de reposo, el 2.3-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-yoduro de isoquinolina deseado de fórmula



se cristaliza, se filtra y recristaliza a partir de etanol, m.p. 217,5-219,5^o (con descomposición). Su espectro de absorción infrarrojo presenta un punto máximo pronunciado a 6,01 μ .

El material inicial utilizado en el procedimiento anterior se prepara como sigue: A una suspensión de metóxido de sodio (preparada a partir de 4,6 g de sodio) en 1.000 ml de butanol terciario se le añaden 164,0 g de fenilacetato etílico, seguidos, después de un período de cinco minutos, por 86,1 g de acrilato de metilo mientras que se agita. Se deja



- reposar la oscura solución marrón-roja durante 1-1/2 horas concentrándosela después bajo una presión reducida a un volumen de alrededor de 350 ml. Después de enfriarse, la mezcla reactiva se vierte sobre hielo,
5. y se extrae con éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua hasta que queda neutra, se seca mediante sulfato de magnesio, y se evapora para producir el metilo α -carbetoxi- α -fenil-butirato crudo, que se usa sin purificación ulterior.
10. Se refluje durante alrededor de dos horas una mezcla de 240,0 g de metil α -carbetoxi- α -fenil-butirato y 2.000 ml de una solución acuosa del 10% de hidróxido de potasio, dejándosela reposar durante toda la noche y se la refluje nuevamente durante 1-1/2 horas.
15. Se añaden 150,0 g de hidróxido de potasio adicionales en 300 ml de agua, y 30 ml de etanol, y se continúa con el reflujo durante 5-1/4 horas hasta que se obtiene una solución clara. Después de enfriarse, se moja con éter dietílico, y el ácido restituido con una mezcla de ácido hidroclopórico concentrado y hielo.
20. El α -fenil-ácido glutárico oleoso se extrae con éter dietílico; la solución orgánica se moja varias veces con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora para producir el producto oleoso crudo, el cual se utiliza sin purificación ulterior.
25. Se refluje durante una hora una mezcla de 97,0 g del α -fenil-ácido glutárico crudo junto con 100 ml de anhídrido acético, y el exceso del reactivo se separa mediante destilación bajo una presión reducida.
30. El α -fenil-anhídrido glutárico restante se recobra me-



diante destilación y se recoge a 170-180°/0,5-0,7 mm. Se cristaliza rápidamente y se derrite a 92-95° después de la recristalización a partir de una pequeña cantidad de acetato de etilo.

5. Se calienta durante hora y media a 65-70° una mezcla de 39,0 g de α -fenil-anhídrido glutárico y 250 ml de ácido sulfúrico, dejándose reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se vierte sobre hielo, y el material oleoso viscoso se extrae con éter dietílico.
- 10.

La solución orgánica se lava con varias partes de agua, se seca mediante sulfato de magnesio, y se evapora para producir el 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-ácido carboxílico aceitoso, que se cristaliza a partir de éter dietílico, p. f. 94-96°.

15.

- Se refluje durante tres horas una mezcla de 39,9 g de 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona-4-ácido carboxílico y una solución de 54 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3,6 ml del 30% de óleo en 1.500 ml de etanol absoluto. El exceso de butanol se separa mediante destilación bajo una presión reducida, y el residuo se vierte sobre hielo. La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico; el extracto orgánico se lava con tres partes de agua, una solución acuosa diluída de hidróxido de sodio, y con agua nuevamente, se seca mediante sulfato de magnesio, y se evapora para producir el etilo 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato aceitoso. Su semicarbazona se derrite a 179,5-180,5° después de la recristalización a partir de metanol, y su 2.4-dinitro-fenil-hidrazona
- 20.
- 25.
- 30.



a 156,5-158,5° después de la recristalización a partir de acetato de etilo.

5. Se refluye durante una hora a una solución de 20,0 g de etilo 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato y 50 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 200 ml de agua que contiene 20,0 g de hidróxido de sodio y 130 ml de etanol. A base de enfriar y diluir la mezcla reactiva con agua, se separa un material oleoso, el cual se extrae con éter dietílico; la
10. solución orgánica se lava con tres partes de agua, se seca mediante sulfato de magnesio, y se evapora para producir el etilo 1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato no cristalino. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) tiene
15. una ancha banda hidroxílica, un punto máximo de éster a 5,82 μ y ningún punto máximo de acetona.

20. Se trata con hidrógeno a una presión inicial de 3-1/2 atmósferas una mezcla de 24,0 g de etilo 1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato en 300 ml de etanol y alrededor de 15,0 g de níquel Raney (mojado con agua). Después de la adición de 2 equivalentes molares de hidrógeno (alrededor de 1-1/4 horas), se interrumpe la reacción, se filtra catalizador y se evapora el filtrado para producir el etilo 1-amino-1,2-3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato oleoso, que representa la mezcla no cristalina del isomer cis- y el trans-.
- 25.

30. Se calienta en una vasija abierta sobre un baño de vapor durante dos días un total de 22,1 g de la mezcla cruda arriba mencionada del isomer cis- y

30 4745



- 78 -

5. el trans- de etilo 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato. El material cristalino, el cual se separa gradualmente, se quita mediante trituración con éter dietílico para producir cuatro tandas de 1, 2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolin-3-ona que se derrite a 200-201° después de la recristalización a partir de metanol.

10. Presenta los siguientes puntos máximos en el espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral): 3,13 μ y 5,98-6,10 μ .

15. Se refluje durante siete horas mientras que se agita una mezcla de 5,2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolin-3-ona en 180 ml de tolueno, 3,37 g de una suspensión del 56% de hidruro de sodio en aceite mineral y 20 ml de yoduro de metilo, y después se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. Después del filtrado, se lava dos veces la mezcla reactiva con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. El aceite residual se cristaliza al añadir una pequeña cantidad de éter dietílico para producir la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona cristalina, que se derrite a 133-135° después de la recristalización a partir de éter dietílico.

20. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en etanol) presenta un punto máximo a 6,00 μ y ninguna banda NH.

30. Se trata una solución de 2,6 g de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina-3-ona en 100 ml de benceno con 10,5 ml de una solución molar de



- 1,92 de litio de metilo en éter dietílico. Después de que la reacción exotérmica decrece, se deja reposar durante toda la noche la mezcla reactiva a temperatura ambiente; después se enfría y vierte en agua fría y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica se moja dos veces con agua y después se extrae con dos partes de 25 ml cada una de una mezcla 1:1 de ácido hidróclórico concentrado y agua. Los extractos acídicos se convierten en básicos con una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio mientras que se enfría en un baño de hielo; el aceite sin color resultante se extrae con éter dietílico, y la solución orgánica se moja con agua, se seca mediante carbonato de potasio y se evapora sin un calentamiento apreciable para producir 2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina que se utiliza sin ulterior purificación.

Ejemplo 19

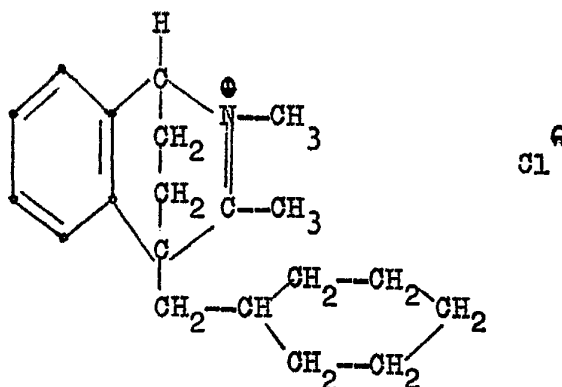
- Una solución de 0,4 g de 2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolina en éter dietílico se trata gota a gota con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol. El material aceitoso resultante se moja dos veces con éter dietílico mediante el trasego del solvente, disuelto en una pequeña cantidad de etanol y diluído con éter dietílico seco hasta la turbulencia. El 2.3-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-cloruro de isoquinolino deseado cristaliza y se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico, p. f. 259-261° (con descomposición) después de secarse a 60-70° bajo presión reducida.

30.

Ejemplo 20



- La solución amarillo pálido de 4-ciclohexilmetil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etanoisoquinolina en éter dietílico (como preparado de acuerdo con el procedimiento abajo descrito) se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en etanol. Se trasiuga el solvente a partir del precipitado resultante; se lava el último mediante trasiago con éter dietílico y se le deja reposar durante toda la noche a 0° ante una pequeña cantidad de una mezcla de éter dietílico y etanol. El 4-ciclohexilmetil-2.3-dimetil-1.4-dihidro-1.4-etano-cloruro de isoquinolina resultante de fórmula
- 5.
- 10.



- se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y vuelve a precipitarse con éter dietílico para producir un gel blanco voluminoso higroscópico, que se filtra, tratado con unas cuantas gotas de etanol, y que se seca después sobre el filtro. El material cristalino incoloro se derrite a 235-240° (con descomposición). Se recristaliza mediante su disolución en metanol, precipitándolo con éter dietílico y preparándolo con una cata, y después a partir de etanol, isopropanol y éter dietílico, y se seca bajo una presión reducida a 80°; el monohidrato cristalino incoloro se derrite a 236-238,5° (con des-
- 15.
- 20.



composición).

5. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta una banda a $6,06 \mu$ y bandas de hidrato a $2,88-2,95 \mu$, y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) presenta picos a $228 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1.900$) y a $266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 780$) y una zona a $248-250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 840$).

10. El material inicial que se utiliza en el procedimiento arriba indicado se prepara según el método descrito en los Ejemplos 9 y 18: Mediante la reacción de $117,0 \text{ g}$ de fenilacetnitrilo en tolueno con $43,0 \text{ g}$ de amida de sodio y después con $194,0 \text{ g}$ de bromuro de ciclohexilmetilo, se obtiene el β -ciclohexil-a-fenil-propionitrilo rojo aceitoso, que se disuelve en butanol terciario y se trata con 15 ml de una solución del 40% de benzil-trimetil-hidróxido de amonio y después con 60 ml de acrilato de metilo para producir el metil- γ -ciano- δ -ciclohexil- γ -fenil-valerato

15. crudo aceitoso. Se refluje el último durante dos horas

20. con 500 ml de ácido hidroclicrico concentrado y 900 ml de ácido acético glacial, al cual se le añaden otros 100 ml de ácido hidroclicrico concentrado. Después de que se ha refluído durante 1 a $1-1/2$ horas, se separa mediante destilación una parte de los reactivos acídicos

25. bajo una presión reducida y el residuo se diluye con agua de hielo. La pasta resultante se lava con agua se cristaliza parcialmente mediante la adición de una pequeña cantidad de éter de dietilo. La α -ciclohexil-metil-a-fenil-imida de ácido glutárico cristalina se

30. moja con éter de dietilo y se cristaliza a partir de



metanol, p. f. 150-151^a.

Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta una banda a 3,11 μ y un par a 5,81-5,89 μ .

5. Se refluje durante varios períodos sobre un total de ocho horas distribuidas en dos días una mezcla de 34,5 g de α -ciclohexilmetil- α -fenil-imida de ácido glutárico y 600 ml de una solución acuosa del 30% de hidróxido de potasio. La solución fría produce el γ -carbamil- δ -ciclohexil- γ -fenil-ácido valérico cristalino, m. p. 225-226^a, después de la recristalización a partir de metanol y el secado.

10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta bandas a 5,88 μ y a 6,10 μ , al igual que bandas -NH- y -OH-, de hidrógeno ligado.

15. Se disuelve en 800 ml de ácido sulfúrico concentrado un total de 37,0 g de γ -carbamil- δ -ciclohexil- γ -fenil-ácido valérico; se deja reposar la solución durante tres días a temperatura ambiente y se vierte después sobre una mezcla de hielo y agua. El material orgánico se extrae con éter de dietilo; la solución orgánica se moja con agua y una solución acuosa diluida de hidróxido de potasio, secada mediante sulfato de magnesio y evaporada para producir la 4-carbamil-4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona aceitosa. El producto se caracteriza, al igual que su 2.4-dinitro-fenil-hidrazona, en que se derrite a 235-236^a después de la recristalización a partir de acetato de etilo.

20. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado

30.



- en aceite mineral) presenta bandas -NH- y bandas a 5,99 μ , 6,12 μ y 6,25 μ . También se caracteriza al igual que el 4-carbamil-4-ciclohexilmetil-1-hidroxi-
5. diante la reacción de 5,5 g de 4-carbamil-4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (que se prepara mediante la reacción de 5,5 g de 4-carbamil-4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona con 13,75 g de hidrocioruro de hidroxilamina en presencia de 5,5 g de hidróxido de sodio que utiliza 50 ml de agua y 65 ml de etanol al igual que el medio diluyente,
10. y que también puede utilizarse en el siguiente grado de hidrólisis); se derrite a 177-178° después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y pentano, y presenta anchas bandas múltiples -NH- y -OH y una banda a 6,00 μ en el espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral), y λ_{\max} a 210 μ ($\epsilon = 17.510$) y 256 μ ($\epsilon = 12.180$) y sale a 299 μ ($\epsilon = 600$) en el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol.)
15. Se refluje durante 5-1/2 horas una mezcla de 27,0 g de 4-carbamil-4-ciclohexil-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona en 200 ml de ácido acético glacial y 300 ml de ácido hidrociorico concentrado, y se trata después con 100 ml adicionales de ácido hidrociorico concentrado y se refluje durante 1-3/4
20. horas. Se concentra la mezcla reactiva bajo una presión reducida a un pequeño volumen y se trata con hielo y agua; se extrae el material orgánico con éter de dietilo y se moja la solución orgánica con agua y se extrae con una solución acuosa de hidróxido de potasio. Se acidifica el extracto básico con ácido hi-
25. 30.



droclórico y se extrae la solución acídica con éter de dietilo. Después de secarse mediante sulfato de magnesio, se evapora la solución orgánica para producir 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona 4-ácido carboxílico, que se derrite como el monohidrato a 105-108° después de la recristalización a partir de etanol acuoso.

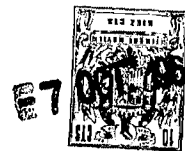
10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un fuerte punto máximo -OH y bandas a 5,84 μ y a 5,96 μ , y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) presenta λ_{\max} a 206 m μ ($\epsilon = 21.900$), 249 m μ ($\epsilon = 10.740$) y 292 m μ ($\epsilon = 1.730$).

15. Se refluje durante 2-1/2 días una solución de 10,1 g de 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona 4-ácido carboxílico, 35 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5 ml de óleo en 1.000 ml de etanol absoluto. El exceso de etanol se destila después bajo una presión reducida y el líquido residual se vierte sobre hielo. El material orgánico se extrae con éter de dietilo, la solución orgánica se lava con una solución diluída de hidróxido de potasio en agua, y después con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. El etil 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ona 4-carboxilato no cristalino se obtiene y se utiliza en el próximo grado sin purificación ulterior.

25. Se refluje durante 1 hora una solución de 10,7 g de etilo 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ona-carboxilato, 28,0 g de hidrocloreuro de

30.

304745



- 85 -

5. hidroxilamina y 11,0 g de hidróxido de sodio en 130 ml de etanol y 100 ml de agua. Después de enfriarse y diluirse con agua, el etilo 4-ciclohexilmetil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato resultante se extrae con éter de dietilo; se lava con agua la solución orgánica, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. El producto no cristalino se utiliza sin purificación ulterior.

10. Una solución de 7,5 g de etilo 4-ciclohexilmetil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato en 300 ml de etanol se trata a temperatura ambiente con hidrógeno a una presión inicial de alrededor de 3,5 atmósferas en presencia de alrededor de 7,5 g de níquel Raney. Después de que la hidrogenización se ha completado, se filtra el catalizador, y se evapora el filtrado para producir la mezcla cruda de cis- y trans- etilo 1-amino-4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato, que se calienta durante toda la noche a 100°. El aceite enfriado se moja y libera de componentes básicos con ácido hidrocórico diluido. Se obtiene una muestra cristalina mediante el tratamiento con metanol acuoso y con éter de dietilo después. Se siembra la carga principal en éter de dietilo; la 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolín-3-ona cruda se filtra y tritura con éter de dietilo, p. f. 186-189°.

20. Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo a 5,97 μ . A partir de los licores matrices, se obtiene una cantidad adicional del 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-

25.

30.



etano-isoquinolín-3-ona deseada mediante el recalentamiento del residuo sobre el baño de vapor.

- Se refluye durante 45 minutos una mezcla de 2,5 g de 4-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-
5. isoquinolín-3-ona y alrededor de 3 g de hidruro de sodio en 100 ml de tolueno; se enfría la suspensión, se trata con 15 ml de yoduro de metilo y se agita mientras se refluye durante seis horas. Después de reposar durante toda la noche, se trata con hielo la mezcla
10. reactiva y se diluye con benzeno. La capa orgánica separada se lava repetidamente con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora para producir un aceite amarillo, al que se deja reposar a 0° durante varios días en éter de petróleo que contiene una pequeña cantidad de ciclohexano. Se obtiene la 4-ciclo-
15. hexil-metil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolín-3-ona, que se derrite a 71-73° después de la recristalización a partir de una mezcla de éter de petróleo y éter de dietilo. Su espectro de absorción
20. infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta una banda láctea a 5,97 μ y ninguna banda -NH-.

- Una solución de 2,15 g de 4-ciclohexilmetil-
25. 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1.4-etano-isoquinolín-3-ona en 250 ml de benzeno se trata con 28 ml de una solución molar de 1,92 de litio de metilo en éter de dietilo, y después se refluye durante una hora y se vierte sobre agua de hielo. El material orgánico se extrae con éter de dietilo; el extracto orgánico se lava con agua y después se extrae con dos pequeñas partes de
30. una mezcla 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y



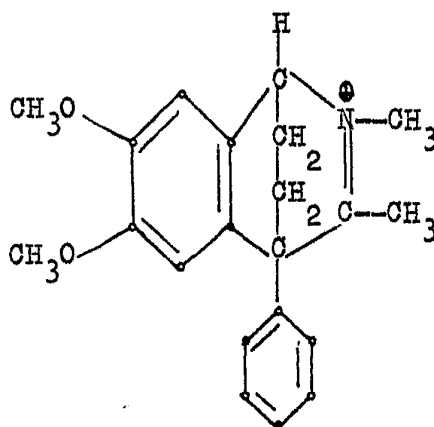
agua. El extracto acuoso ácido se enfría en hielo y se convierte en básico mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso concentrado. La 4-ciclohexilmetil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina deseada se separa como un aceite incoloro y se extrae con éter de dietilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca mediante carbonato de potasio, se evapora a un volumen de alrededor de 100 ml y se utiliza sin purificación ulterior.

10.

Ejemplo 21

Se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico una solución de 6,7-dimetoxi-2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina en éter de dietilo (preparado según el procedimiento abajo descrito). El aceite semisólido marrón se lava con éter de dietilo mediante trasiego y se recristaliza a partir de una mezcla de acetona y éter de dietilo, y después, a partir de una mezcla de etanol y éter de dietilo y se seca para producir el 6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-cloruro de isoquinolina incoloro de fórmula

20.



Cl^e



que se derrite como el monohidrato a 210-213° (con descomposición).

5. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral y que utiliza una muestra más hidratada) presenta bandas anchas de hidroxilo, y puntos máximos a 6,03 μ , 6,21 μ y 14,3 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) presenta λ_{max} a 231 m μ ($\epsilon = 7.620$) y 283 m μ ($\epsilon = 2.830$).

10. El material inicial que se utiliza en el procedimiento arriba indicado se prepara como sigue:
A 425 ml de ácido sulfúrico de 74% se añaden a temperatura ambiente 117,0 g de veratrol y 75,5 g de mandelonitrilo; se eleva la temperatura a 45° y después se trae a 70° y se mantiene durante una hora. Después
15. de enfriarse, se vierte sobre hielo la mezcla reactiva, y el producto oleoso crudo se lava con agua mediante trasiego y se disuelve en una mezcla de éter de dietilo y benceno, que contiene una pequeña cantidad de acetona. La solución orgánica se lava con agua hasta volverla neutra, se seca mediante sulfato de magnesio y
20. se evapora para producir a-(3,4-dimetoxi-fenil)-amida de ácido fenilacético que se derrite a 150-151° después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter de dietilo. Su espectro de absorción
25. infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta puntos máximos a 2,97 μ , 3,15 μ y 6,07 μ . Se caracteriza, además, mediante la hidrólisis al α -(3,4-dimetoxi-fenil)-ácido fenilacético, que se derrite a 96-98°, después de la recristalización a partir de una mezcla
30. de éter de dietilo y éter de petróleo.



- Se añaden 165,0 g de pentóxido fosforoso a una solución de 37,7 g de α -(3,4-dimetoxi-fenil)-amida de ácido fenilacético en 2.000 g de tolueno. Se refluye la mezcla reactiva durante tres horas mientras que se
5. agita, después se enfría y se trata con hielo. Después de reposar durante algún tiempo, se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo; se combinan las soluciones orgánicas, se lavan con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio y
10. con agua, se secan mediante sulfato de magnesio y se evaporan. Se obtiene el α -(3,4-dimetoxi-fenil)-fenilacetonitrilo aceitoso y se utiliza sin purificación ulterior; su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo pronunciado a 4,44 μ sin ninguna unión -NH- o amida-carbónica.
- 15.

- A una solución recién preparada de 0,8 g de sodio en 250 ml de butanol terciario se añaden a temperatura ambiente 33,5 g de α -(3,4-dimetoxi-fenil)-fenilacetonitrilo en 50 ml de butanol terciario y 50
20. ml de tetrahidrofurano, seguidos por 10,3 g de acrilonitrilo. La mezcla reactiva se calienta a 34°, y después de reposar durante 2-1/2 horas, se calienta a 70° durante 1-1/4 horas. La solución enfriada se trata
25. con ácido hidroc্লórico diluido y hielo, y el material orgánico se extrae con éter de dietilo y se separa. Un precipitado cristalino forma lo que se filtra; el filtrado orgánico se lava con varias partes de agua, se seca mediante sulfato de magnesio, se concentra a
30. un volumen de alrededor de 65 ml y se siembra junto

37745



- 90 -

con el material cristalino arriba citado. El α -(3.4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-glutaronitrilo se precipita y se recristaliza a partir de metanol, m. p. 138,5-140° después de secarse.

5. Presenta una banda moderadamente fuerte a 4,43 μ en el espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral).

10. Una mezcla de 27,4 g de α -(3.4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-glutaronitrilo y 18,0 g de hidróxido de potasio en 220 ml de agua se refluyen mientras se agitan durante un total de 18 horas durante el curso de cuatro días se deja durante la noche sobre el baño de vapor. La mezcla reactiva enfriada se acidifica con ácido hidroc্লórico, donde se forma un precipitado pegajoso que se recoge, se moja con agua, y se disuelve en éter de dietilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora, cubriéndose el residuo con éter de dietilo. El α -(3.4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-ácido glutárico
15. deseado no se cristaliza y se utiliza sin purificación
20. ulterior.

Se refluye durante cuarenta y cinco minutos una solución de 22,0 g de α -(3.4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-ácido glutárico en 120 ml de anhídrido de ácido acético, y el exceso del reactivo se evapora. El α -(3.4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-anhídrido de ácido glutárico resultante se cristaliza a partir de éter dietilo y se derrite a 123-124° después de la recristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo
25. y éter de dietilo.
30.



Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta agudos puntos máximos a 5,53 μ y 5,66 μ .

5. Se disuelve un total de 13,0 de α -(3,4-dimetoxi-fenil)- α -fenil-anhídrido de ácido glutárico en 130 ml de un complejo de ácido acético trifluoruro de boro (ácido acético glacial saturado con trifluoruro de boro a temperatura ambiente) mientras se agita; se deja reposar durante toda la noche a la solución roja
10. a temperatura ambiente y después se vierte en una solución de alrededor de 160 g de acetato de sodio en 800 ml de agua. Se enfría la solución clara, se acidifica con una mezcla 1:1 de ácido hidroc্লórico concentrado y agua, y se extrae el material orgánico con
15. éter de dietilo. Se moja con agua la solución orgánica, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora para producir el 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona 4-ácido carboxílico aceitoso, que se utiliza sin purificación ulterior. Su 2,4-dinitro-
20. fenilhidrazona se derrite a 166-169° después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo.

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta puntos máximos a 5,91 μ , 6,18 μ y 6,27 μ .
- 25.

- Se refluye durante 2-1/2 días una solución de 13,5 g de 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona 4-ácido carboxílico en 35 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5 ml de ácido sulfúrico fúmico del 30% en 1.000 ml de etanol; hacia el final de la
- 30.

30 4745



- reacción, se permite la evaporación del exceso de etanol. La solución restante se trata con hielo y después se extrae con éter de dietilo; se moja la solución orgánica con agua y una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora. El etilo cristalino resultante
5. 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ona 4-carboxilato se recristaliza a partir de etanol, p. f. 147-149°. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta puntos máximos a 5,78 μ , 5,96 μ y 14,3 μ y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) presenta λ_{\max} a 237 m μ ($\epsilon = 23.190$), 277 m μ ($\epsilon = 11.110$) y 312 m μ ($\epsilon = 7.020$).
10. A una solución de 25,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 10,0 g de hidróxido de sodio en 360 ml de agua y 400 ml de etanol, preparados en frío, se añaden 9,5 g de etilo 6,7 dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato, y se refluxe la mezcla reactiva durante tres horas. Después de enfriarse, se siembra la última con una muestra cristalina (que se obtiene mediante la extracción de una pequeña porción de la mezcla reactiva con éter dietílico, lavado de la solución orgánica con agua, secado a base de sulfato magnésico y evaporación de la misma,
15. y recristalización del residuo a partir de una mezcla de éter dietílico y éter petrolífero), y el etilo 6,7-dimetoxi-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato cristaliza y se lava con etanol acuoso. Funde a 148-149° después de recristalización a
20. partir de una mezcla de éter dietílico y éter petro-
- 25.
- 30.



lífero.

5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una amplia banda -OH, una débil banda -C=N- y un punto máximo a 5,77 μ , mientras que el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 212 m μ ($\epsilon = 28,760$), 269 m μ ($\epsilon = 15,750$) y 303 m μ ($\epsilon = 6,270$), y un hombro a 313 m μ ($\epsilon = 5,210$).
10. Se trata una solución de 9,1 g de etilo 6,7-dimetoxi-1-hidroximino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato en 300 ml de etanol que contiene 10,0 g de níquel Raney a temperatura ambiente con hidrógeno que tenga una presión inicial aproximada de 3- $\frac{1}{2}$ atmósferas. Después de completarse la hidrogenación (1- $\frac{1}{2}$ horas), se filtra la mezcla reactiva, se evapora el filtrado y el residuo, que contiene la
15. mezcla del cis- y el trans-etilo 1-amino-6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato, se calienta al baño de vapor en ausencia de cualquier
20. diluyente. Al enfriarse, se solidifica el material y se tritura con éter dietílico hasta producir 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona, que funde a 236-237^o después de re-
25. cristalización a partir de una mezcla de etanol y metanol. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra el enlace -NH- y un punto máximo fuerte a 5,98 μ , mientras su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 241 m μ ($\epsilon = 3,980$) y 285 m μ ($\epsilon = 3,810$).
30. El anterior lavado a base de éter dietílico,



- al diluirse con éter petrolífero, produce un material cristalino soluble en ácido, que se calienta al baño de vapor, pero no se transforma en la deseada 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona. Representa el trans- etilo 1-amino-6,7 dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato, p. f. 139-141^o después de recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico; su sal de hidrocioruro funde a 244-245^o (con descomposición).
- 5.
- 10.

- Se trata una mezcla de 0,8 g de 6,7-dimetoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 150 ml de tolueno con 0,25 g de una suspensión de aceite mineral a 56 por ciento de hidruro sódico y después con 15 ml de yoduro metílico. Se agita y refluje la mezcla reactiva durante siete horas, después se enfría y trata cuidadosamente con agua. Se diluye la capa orgánica con éter dietílico, se lava con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. Se tritura el residuo con éter dietílico hasta producir 6,7-dimetoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona que funde a 200-202^o y el punto de fusión no se altera después de la recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico.
- 15.
- 20.
- 25.

El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 5,99 μ y ninguna banda -NH-.

- Se trata una solución de 0,6 g de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-
- 30.



- isoquinolin-3-ona en 100 ml de benceno con 25 ml de una solución molar a 1,92 de litio metílico en éter dietílico. Después de calentarla a reflujo durante 50 minutos, la mezcla reactiva enfriada se vierte sobre hielo y se diluye con éter dietílico. La solución orgánica se lava dos veces con agua y después se extrae con 75 ml aproximadamente de una mezcla a 1:1 de ácido hidroc্লórico concentrado y agua. El extracto acídico enfriado se trata gradualmente con una solución acuosa fría concentrada de hidróxido sódico. La base aceitosa amarilla, que representa la 6,7-dimetoxi-2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina se extrae con éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua, se seca mediante carbonato potásico, se concentra a un volumen aproximado de 10⁰ ml y se utiliza sin nueva purificación.
- 5.
- 10.
- 15.

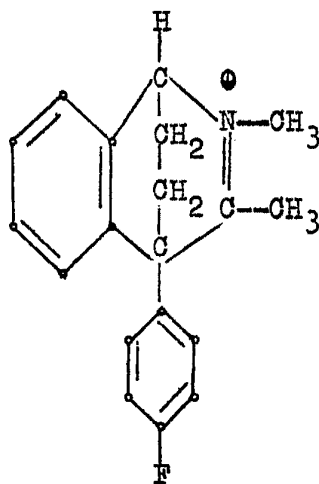
Ejemplo 22

- Se trata una solución de éter dietílico de aproximadamente 1,8 g de 4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (secada mediante carbonato potásico) con un leve exceso de una solución aproximada de 15% de yoduro de hidrógeno en etanol acuoso. El precipitado resultante se filtra y se lava con éter dietílico hasta producir el yoduro amarillento 4-(4-fluoro-fenil)-2,3-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico de fórmula
- 20.
- 25.

3745



- 96 -

I[⊖]

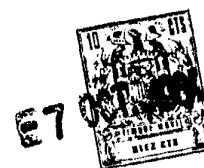
que funde a 277-278° (con descomposición) después de recristalización a partir de etanol.

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos fuertes a 6,03 μ y 6,20 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra una absorción de final fuerte y λ_{\max} a 252-262 $m\mu$ ($\epsilon = 1,050$) y 268 $m\mu$ ($\epsilon = 850$).

- El material inicial utilizado en la reacción
10. antedicha se prepara como sigue: A una temperatura de 72-110°, se tratan 236 g de fenilacetonitrilo durante un período de una hora con 334 g de bromo. Después de agitarlo durante otros 45 minutos, calentarlo a 110° durante 15 minutos y dejándolo reposar por una hora,
15. la mezcla reactiva se evapora y el α -bromo-fenilacetonitrilo crudo se mezcla con 100 g de fluorobenceno. La mezcla resultante se añade durante un período de dos horas a una suspensión agitada de 294 g de cloruro de aluminio anhidro en 300 g de fluorobenceno
20. mientras se agita y mantiene la temperatura



- a 40-50° mediante refrigeración externa. Después de completarse la adición, la mezcla reactiva se calienta a 50° durante otra hora, se deja a temperatura ambiente durante la noche, y se vierte sobre una mezcla de hielo
5. y un exceso de ácido clorhídrico. El material orgánico se extrae con éter dietílico, y la solución orgánica se lava dos veces con agua, con una solución acuosa de carbonato hidrógeno sódico y agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. El α -(4-fluoro-fenil)-
10. fenil-acetonitrilo resultante se purifica mediante destilación y se recoge a 148-156°-1,7-2,0 mm.
- Se trata una solución de 289,0 g de α -(4-fluoro-fenil)-fenil-acetonitrilo en 500 ml de butanol terciario con 41 ml de una solución al 40% de metóxido benéflico-trimetílico-amónico, se enfría después a 17°,
15. y se la hace reaccionar durante un período de 30 minutos, con 78,0 g de acrilonitrilo. Después de completarse la reacción exotérmica, la solución roja-marrón se la deja reposar durante 1½ horas y después se vierte
20. sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Se extrae el material orgánico con éter dietílico (se descompone una emulsión con cloruro sódico y se filtra cualquier material polimérico); la solución orgánica se lava tres veces con agua, después con carbonato
25. hidrógeno sódico acuoso y nuevamente con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir un aceite rojizo oscuro. Este último cristaliza a partir de una mezcla de éter dietílico y éter petrolífero hasta producir α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-
30. glutaronitrilo, que funde a 82-84° después de reocris-



talización a partir de éter dietílico.

Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 4,42 μ .

5. Se somete a reflujo una solución de 129,0 g de α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-glutaronitrilo en 700 ml de ácido acético glacial y 500 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 5½ horas y se le permite reposar durante la noche. Aproximadamente 500 ml del disolvente volátil de la mezcla reactiva se evapora bajo presión reducida; el residuo se enfría, se diluye con agua helada y se filtra. La imida de ácido α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-glutárico se filtra, se lava con agua y éter dietílico; funde a 197-199° después de recristalización a partir de una mezcla de acetona y metanol.
10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos a 3,14 μ y 3,24 μ y un doblete a 5,84 - 5,91 μ .
15. Se somete a reflujo una mezcla de 138,0 g de imida de ácido α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-glutárico y una solución de 540,0 g de hidróxido potásico en 1.000 ml de agua por un total de 19 horas durante un período de tres días mientras se agita, y se deja sobre el baño de vapor durante los períodos nocturnos. Después de no poder observarse ninguna evolución amoníaca, se enfría la mezcla reactiva, se diluye con agua y acidifica con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se disuelve en éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico
20. y se evapora. El ácido α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-
- 25.
- 30.



glutárico crudo cristaliza en presencia de una pequeña cantidad de éter dietílico y funde a 177-178° después de recristalización a partir de éter dietílico.

5. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos enlazados -OH y bandas iónicas, y un doblete a 5,82 - 5,90 μ .

10. Una solución de 96,5 g de ácido α -(4-fluoro-fenil)- α -fenil-glutárico en 1,800 ml de ácido sulfúrico concentrado, preparada a temperatura ambiente, se permite reposar a 2½ horas, y después se vierte sobre hielo. Se extrae el material orgánico pegajoso con éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua hasta ser neutral, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. Se tritura el residuo con éter dietílico hasta producir el ácido cristalino 4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona-4-carboxílico que funde a 158-159° después de recristalización a partir de éter dietílico. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda enlazada -OH y un punto máximo a 5,79 μ y 6,05 μ , mientras su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} at 207 $m\mu$ ($\epsilon = 29,040$), 248 $m\mu$ ($\epsilon = 11,180$) y 292-294 $m\mu$ ($\epsilon = 1,900$).

20. Una mezcla de 35,2 g de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona-4-carboxílico y una solución preparada de antemano de 73,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10,5 ml de ácido sulfúrico humeante al 30% en 2,100 ml de etanol absoluto se refluje durante tres días. La mayor parte del exceso de etanol se vaporiza bajo presión reducida;
- 25.
- 30.



- el residuo se vierte sobre hielo y se extrae el material orgánico con éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua, con carbonato hidrógeno sódico acuoso y agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. Se cristaliza el residuo en éter dietílico hasta producir etil-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato, que funde a 112-113° después de recristalización a partir de éter dietílico.
- 5.
10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos a 5,30 μ y 5,97 μ (el punto máximo a 14,3 μ aproximado, que representa un grupo fenil monosustituído, y está presente antes de la ciclización, está ahora ausente; la ciclización tiene lugar en el grupo fenilo), y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol), muestra λ_{\max} a 248 $m\mu$ ($\epsilon = 11,660$) y 290-294 $m\mu$ ($\epsilon = 1,890$) y una inflación a 271 $m\mu$ ($\epsilon = 1,900$).
- 15.
20. Una mezcla de 29,1 g de etil 4-(4-fluoro-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato y una solución de 75,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 30,0 g de hidróxido sódico en 650 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua se refluxe durante tres horas y después se le permite reposar durante la noche. Se extrae el material orgánico con éter dietílico; se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir el acetoso etilo 4-(4-fluoro-fenil)-1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato. Cristaliza a partir de etanol y funde a 96-98° después de recristali-
- 25.
- 30.

7 OCT. 

- 10 1-

- zación a partir de etanol. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda ancha -OH, un débil reborde -O=N- y un punto máximo a 5,79 μ , mientras su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} a 210 $m\mu$ ($\epsilon = 24,610$), 258 $m\mu$ ($\epsilon = 13,170$) y 298 $m\mu$ ($\epsilon = 610$).
5. Una solución de 28,0 g de etilo 4-(4-fluorofenil)-1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato en 300 ml de etanol que contiene aproximadamente 30 g de níquel Raney se trata con hidrógeno (presión inicial aproximada $3\frac{1}{2}$ atmósferas). Después de media hora, se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno; se filtra la mezcla reactiva y se evapora el filtrado hasta producir la mezcla de cis- y trans-
10. etil 1-amino-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato, que se calienta al baño de vapor durante la noche. Se retira el material cristalino mediante trituración con una mezcla de etanol y éter dietílico; representa la 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-
15. tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona, que funde a 291-293° después de recristalización a partir de etanol. Se obtiene una cantidad adicional del producto deseado a partir de los caldos madre a base de recalentar el residuo al baño de vapor.
20. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra puntos máximos a 3,15 μ , 3,28 μ y 6,02 μ .
25. A una solución de 2,5 g de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 250
30. ml de tolueno se añaden 1,0 g de una suspensión al 56%



5. de hidruro sódico en aceite mineral y 20 ml de yoduro metílico. Después de reflujo y agitación durante un total de 13 horas, la mezcla reactiva enfriada se diluye con éter dietílico y se trata con agua; la capa orgánica se lava con agua hasta hacerse neutral, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir la 4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona cristalina, que funde a 229-231° después de lavada con éter dietílico y
10. recristalizada a partir de una mezcla de metanol y etanol.

15. Se trata una solución de 2,2 g de 4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 160 ml de benceno con 25 ml de 1,92 de solución molar de litio metílico con éter dietílico. Después de reposar durante la noche, la mezcla reactiva se somete a reflujo durante 45 minutos, se enfría y se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. El material orgánico se extrae con éter dietílico, la solución orgánica se lava con agua y después se extrae con
20. 80 ml de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico concentrado y agua. El extracto acuoso se enfría en hielo, y se hace básico añadiendo lentamente hidróxido sódico acuoso concentrado; la 4-(4-fluoro-fenil)-2-
25. metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina precipita como un aceite, que cristaliza a base de raspadura y enfriamiento. Funde a 146-148° después de lavado con agua y recristalización a partir de éter dietílico.

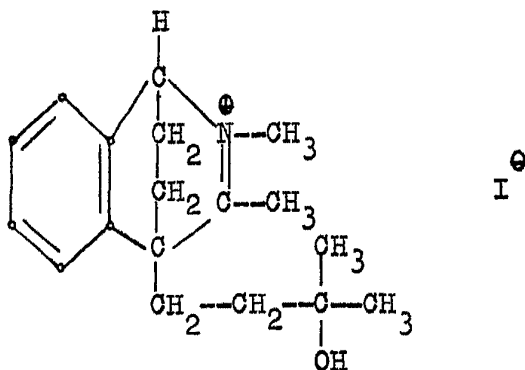
30. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado



- en aceite mineral) muestra un punto máximo agudo a 5,15 μ y un punto máximo menor a 6,21 μ , mientras su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra λ_{max} a 230 $m\mu$ ($\epsilon = 4,860$) y puntos de inflexión a 263 $m\mu$ ($\epsilon = 2,380$) y 269 $m\mu$ ($\epsilon = 1,910$).

Ejemplo 23

- Se añade un ligero exceso de aproximadamente 5 por ciento de solución alcohólica acuosa de yoduro de hidrógeno a una solución de éter dietílico de 4-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (preparada según se describe más adelante). El precipitado cristalino se filtra y recristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico hasta producir yoduro 2,3-dimetil-4-(3-hidroxi-3-metil-butil)1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico, de fórmula



que funde a 188,5-190° (con descomposición).

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,10 μ y una banda hidróxila a 3,03 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra λ_{max} a 219-220 $m\mu$ ($\epsilon = 15,310$) y 255-261 $m\mu$ ($\epsilon = 880$).

3: 4745

- 104 -



- El material inicial utilizado en el procedimiento anterior se prepara como sigue: Se trata una solución de 117,0 g de fenil-acetonitrilo en 350 ml de butanol terciario con una solución al 40% de metóxido bencil-trimetil-amónico, y después con 87,5 g de metilacrilato, añadido durante un período de seis minutos; durante la adición, la temperatura se eleva a 67°. Se permite a la mezcla reactiva reposar durante una hora, acidificada mientras se enfría, diluída con agua y extraída con éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua y se evapora. El resultante dimetilo aceitoso 4-ciano-4-fenil-pimelato se utiliza sin nueva purificación. Se refluje en 1.000 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico en agua durante 3 horas y tres cuartos, después se enfría, se acidifica y se extrae el material orgánico con éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir un producto aceitoso que cristaliza parcialmente a partir de éter dietílico para producir imida de ácido α -(2-carboxi-etil)- α -fenil-glutárico. Funde a 172,5-174° después de recristalización a partir de éter dietílico.

- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 5,78 μ . Se obtiene ácido 4-carboxi-4-fenil-pimélico a partir de caldos madre, el cual funde a 156-157° después de recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico.

- Una mezcla de 33,5 g de imida de ácido α -



- (2-carboxietil)- α -fenil-glutérico y 85 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta nuevamente al baño de vapor durante $1\frac{1}{2}$ horas. Después de enfriarse, se trata la mezcla reactiva con hielo hasta producir la
5. 1,2', 6'-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-spiro (naftaleno-4,3'-piperidina) cristalina, que se colecta, lava con agua y seca por aire, p. f. 201-203^o.
- Se somete a reflujo durante cuatro horas una mezcla de 29,0 g de 1,2', 6'-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
10. spiro (naftaleno-4,3'-piperidina) y una solución de 15,0 g de hidróxido sódico en 70 ml de agua. La solución resultante se enfría, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. Se extrae el material orgánico aceitoso con éter dietílico; se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato mag-
15. nésico y se evapora hasta producir 4-carboxi-4-(2-carboxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona, que funde a 171-172^o y se utiliza sin nueva purificación. Su derivado 2,4-dinitro-fenil-hidrazona funde a 145^o aproximadamente.
20. Se somete a reflujo durante dos días una mezcla de 24,0 g de 4-carboxi-4-(2-carboxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona y una solución de 38 ml de ácido sulfúrico concentrado y 4,8 ml de óleo al 30% en 1.000 ml de etanol absoluto. La mayor porción de etanol se deja evaporar y la solución ácida se vierte sobre hielo; se extrae el material aceitoso con éter dietílico. Se lava la solución orgánica con hidróxido sódico acuoso diluído y agua, se seca mediante sulfato
25. magnésico y se evapora hasta producir la 4-carboxi-
- 30.



4-(2-carbetoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona cruda, que se utiliza sin purificación.

5. Se somete a reflujo durante tres horas una mezcla de 26,5 g de 4-carbetoxi-4-(2-carbetoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona y una solución de 66,5 de hidrocloreuro de hidroxilamina y 26,5 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua y 250 ml de etanol. Separa un producto aceitoso al enfriarse, el cual se extrae con éter dietílico; se lava la solución orgánica con agua, se seca con sulfato magnésico y se evapora hasta producir el 4-carbetoxi-4-(2-carbetoxi-etil)-1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, el cual se utiliza sin nueva purificación.
- 10.

15. Se trata una solución de 24,5 g de 4-carbetoxi-4-(2-carbetoxi-etil)-1-hidroximino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno en 300 ml de etanol que contiene 10,0 g de níquel Raney a temperatura ambiente con hidrógeno a una presión inicial aproximada de 3,5 atmósferas. Se interrumpe la reacción después de una hora, se filtra el catalizador, se evapora el filtrado hasta producir la mezcla cruda de cis- y trans-1-amino-4-carbetoxi-4-(2-carbetoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, que se utiliza sin nueva purificación calentándolo al baño de vapor durante cuatro días. Se tritura el producto
20. resultante con éter dietílico para producir la 4-(2-carbetoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolín-3-ona cristalina, que funde a 123-124° después de recristalización a partir de éter dietílico.
- 25.

30. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda ONH- a 3,13 μ y



puntos máximos a 5,75 μ y 5,98 μ .

5. Se trata una solución de 4,9 g de 4-(2-carbetoxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 300 ml de tolueno con 3,0 g de una suspensión al 56% de hidruro sódico en aceite mineral y después con 25 ml de yoduro metílico. Se refluje la suspensión resultante durante 7 horas y cuarto mientras se agita y deja reposar durante 2 horas y media, después de enfriarla, la mezcla reactiva se trata con
10. hielo y agua y se diluye con benceno y éter dietílico. La capa orgánica separada se lava varias veces con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir la 4-(2-carbetoxi-etil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona aceitosa, la cual no
15. cristaliza y se utiliza sin nueva purificación.

20. Se trata una solución de 4,5 g de 4-(2-carbetoxietil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 100 ml de benceno con una solución molar de 1,92 de litio metílico en éter dietílico, y se refluje durante 6 horas y media y después se deja reposar durante la noche. Después de verterlo sobre hielo, el material orgánico se extrae con éter dietílico, y se lava la solución orgánica con agua, y después con diversas porciones de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico concentrado y agua, con un total aproximado de
25. 75 ml. Se enfría el extracto ácido y gradualmente se trata con una solución fría de hidróxido sódico en agua; la resultante 4-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoqui-
30. nolina se extrae con éter dietílico, y se lava la so-



lución resultante se lava varias veces con agua, se seca después mediante carbonato potásico y se utiliza sin nueva purificación.

Ejemplo 24

5. Se trata una solución a base de éter dietílico de 2-bencil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (preparada según se describe más adelante) con un exceso de una solución saturada de bromuro hidrógeno en etanol. El precipitado aceitoso
10. se lava con éter dietílico mediante decantación y se cristaliza a partir de una mezcla de éter dietílico y etanol para producir el bromuro 2-bencil-3,4-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico, que funde a 233-235° (con descomposición).
15. El material inicial utilizado en el ejemplo anterior se prepara como sigue: Se añade a una suspensión helada de 43,0 g de amida sódica en 1,300 ml de benceno mientras se agitan 115 ml de acetonitrilo fenílico y, después de 20 minutos, 68,6 ml de yoduro
20. metílico durante un período de quince minutos. La mezcla reactiva se agita durante quince minutos adicionales mientras se enfría y sin enfriar por seis horas; después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se trata con agua, y se diluye con
25. éter dietílico. La fase orgánica se lava con varias porciones de agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora para producir el 2-fenil-propionitrilo aceitoso, que se utiliza sin nueva purificación.
30. A una solución de 112,0 g de 2-fenil-propionitrilo en 350 ml de butanol terciario y 15 ml de una



- solución al 40% de metóxido bencil-trimetil-amónico se le añade durante un período de cinco minutos 93 ml de acrilato metílico, con lo cual la temperatura se eleva a 43°. Se deja reposar la mezcla reactiva durante una hora y después se calienta a 65° y una vez más se la deja reposar por dos horas y tres cuartos hasta que la temperatura alcanza 29°; después se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico y el producto aceitoso resultante se extrae con éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora hasta producir el metil-4-ciano-4-fenil-valerato aceitoso, el cual se utiliza sin nueva purificación.

- Se somete a reflujo una mezcla de 148 g de metil-4-ciano-4-fenil-valerato y una solución de 700 g de 86% de hidróxido potásico en 1,300 ml de agua mientras se agita durante 14 horas y se acidifica con ácido clorhídrico. Se extrae el material aceitoso con éter dietílico; se lava la fase orgánica tres veces con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora para producir ácido α -metil- α -fenil-glutárico que cristaliza parcialmente y se utiliza sin nueva purificación. Una muestra obtenida por hidrólisis del anhídrido (véase abajo) funde a 132-134° después de recristalización a partir de una mezcla de éter dietílico y éter petrolífero. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 5,91 μ .

- Se somete a reflujo una solución de 41,2 g de ácido α -metil- α -fenil-glutárico crudo en 100 ml



de anhídrido ácido acético durante una hora y cuarto; el exceso de reactivo se evapora bajo una presión reducida y el resultante anhídrido ácido α -metil- α -fenil-glutárico se purifica mediante destilación. Se colecta a 163-166° - 1,4-1,5 mm; y cristaliza a partir de una mezcla de éter dietílico y acetato etílico; funde a 81-82° después de recristalización a partir de la misma mezcla solvente.

10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra los dos puntos máximos emparejados a 5,5 μ y 5,68 μ .

15. A una solución de 53,5 g de anhídrido ácido α -metil- α -fenil-glutárico en 1,000 ml de ácido sulfúrico concentrado se le deja reposar a temperatura ambiente durante tres horas y se vierte después sobre hielo. Se extrae el material orgánico con éter dietílico y se lava la fase orgánica varias veces con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. El residuo cristaliza después de trituración con una mezcla de éter dietílico y éter petrolífero hasta producir el ácido 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona-carboxílico, que funde a 123-124° después de recristalización a partir de la misma mezcla solvente.

20. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra bandas a 5,80 μ , 5,87 μ , 5,92 μ (multiplete) y 6,03 μ y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra λ_{\max} a 205 m μ ($\epsilon = 22,480$), 249 m μ ($\epsilon = 11,100$) y 290 m μ ($\epsilon = 1,560$) y un reborde a 296 m μ ($\epsilon = 1,510$).

25. Se somete a reflujo durante cuatro días una



- mezcla de 38,4 g de ácido 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxílico y una solución de 70 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de 30% de óleo en 2,000 ml de etanol; se retira el solvente orgánico
5. bajo presión reducida, y el residuo se trata con hielo y agua. Se extrae el material orgánico con éter dietílico; se lava la solución orgánica con agua y carbonato hidrógeno sódico acuoso, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora para producir el etil- 4-metil-1, 2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato.
- 10.

- Se somete a reflujo durante tres horas una mezcla de 40,0 g de etilo 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona 4-carboxilato y una solución de 100 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 40,0 g de hidróxido sódico en 600 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Al enfriar y diluir la mezcla reactiva con agua, se extrae el material orgánico con éter dietílico, y se lava la solución orgánica tres veces con agua, se seca a base de sulfato magnésico y se evapora para producir etilo
15. 1-hidroximina-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato, que no cristaliza y se utiliza sin nueva purificación.
- 20.

- Se trata una solución de 30,0 g de etilo 1-hidroximino-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno 4-carboxilato en 300 ml de etanol que contenga 25 g de níquel Raney a temperatura ambiente con hidrógeno a una presión inicial aproximada de $3\frac{1}{2}$ atmósferas. Se interrumpe la hidrogenación después de 45 minutos; se filtra la mezcla reactiva y se evapora el filtrado
25. bajo presión reducida hasta producir la mezcla de cis-
- 30.

3 4745



- 112 -

- y trans-etil 1-amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno 4-carboxilato, que se calienta al baño de vapor durante cuatro días. Después de varias trituraciones del producto resultante con una mezcla de etanol y éter dietílico, se obtiene 4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona, que funde a 165-166° después de recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico.

10. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra banda -NH- a 3,13 μ (rebordeado a 3,3 μ) y un punto máximo a 5,98-6,06 μ .

15. Se trata una solución de 6,0 g de 4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 400 ml de tolueno con 3,0 g de una suspensión al 56% de hidruro sódico en aceite mineral y después con 7,5 ml de bromuro de bencilo, refluída durante siete horas y después se la deja reposar durante la noche. Se diluye con agua y éter dietílico; se lava la fase orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora para producir 2-bencil-4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona, que no cristaliza y se utiliza sin nueva purificación.

25. Se trata una solución de la anterior 2-bencil-4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 50 ml de benceno con 15 ml de una solución molar a 1,92 de litio metílico en éter dietílico y se somete después a reflujo durante diez minutos. Se deja reposar la mezcla reactiva durante la noche a temperatura ambiente, se vierte después sobre hielo y diluye con éter dietílico. La fase orgánica se lava tres veces
- 30.



- con agua, y se extrae con varias porciones de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico concentrado y agua (aproximadamente 75 ml); el extracto ácido se hace básico con una solución acuosa concentrada fría de hidróxido sódico, añadida gradualmente. La 2-bencil-4-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina aceitosa se extrae con éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua, se seca mediante carbonato potásico y se evapora a un volumen aproximado de 200 ml. En la fase siguiente, se utiliza la mitad de esta solución como material inicial.

Ejemplo 25

- La segunda mitad de la solución éter dietílica de 2-bencil-4-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 24) se trata con un ligero exceso de una solución aproximada de un 15% de yoduro de hidrógeno en etanol acuoso. El precipitado aceitoso se lava con éter dietílico y cristaliza a partir de etanol hasta producir yoduro 2-bencil-3,4-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico, que funde a 215-216° (con descomposición). Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda a 6,11 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol), muestra λ_{\max} a 206-208 $m\mu$ ($\epsilon = 21,130$) y una inflexión a 220 $m\mu$ aproximadamente ($\epsilon = 17,290$).

Ejemplo 26

- Se trata una solución de 2,4-dimetil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina



57

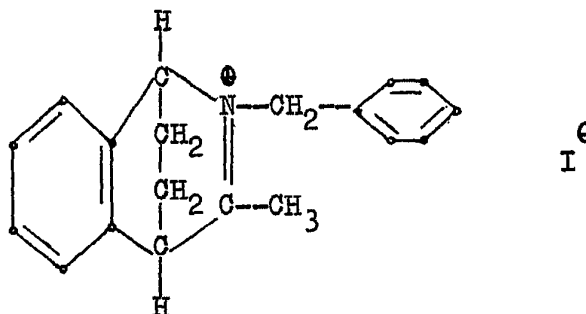
- en éter dietílico (preparado según se expresa más adelante) con un ligero exceso de una solución aproximada de un 20% de yoduro de hidrógeno en etanol acuoso. Se lava el precipitado resultante con éter dietílico para
5. producir el yoduro 2,3,4-trimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico, que funde a 213-215° (con descomposición) después de recristalización a partir de una mezcla de acetona y éter dietílico y después a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico.
10. El material inicial utilizado en el procedimiento anterior se prepara como sigue: Se trata una solución de 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 120 ml de tolueno con 0,5 g de una suspensión al 58% de amida sódica en aceite mineral y
15. 20 ml de yoduro de metilo. La mezcla reactiva se somete a reflujo durante seis horas mientras se agita, se deja después reposar durante la noche y se diluye con agua y éter dietílico. Se lava la solución orgánica con agua, se seca mediante sulfato magnésico y
20. se evapora. La 2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona cristalina resultante funde a 113-114° después de recristalización a partir de éter dietílico.
- Su espectro de absorción infrarrojo (tomado
25. en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,03 μ y un reborde a 5,92-5,95 μ , y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra λ_{\max} a 255 m μ ($\epsilon = 240$), 262 m μ ($\epsilon = 320$) y 270 m μ ($\epsilon = 280$).
30. Se trata una solución de 0,8 g de 2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 50 ml

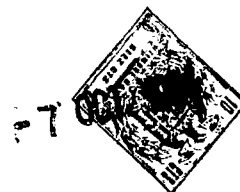


- de benceno con 15 ml de una solución molar de 1,92 de litio metálico en éter dietílico; después de calentarla aproximadamente a 45° durante unos cuantos minutos, se deja reposar la mezcla reactiva durante la noche y después se vierte sobre hielo y diluye con éter dietílico.
5. La fase orgánica se lava varias veces con agua y después se extrae con un total de 80 ml de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico concentrado y agua. La solución acídica se enfría y se hace básica con hidróxido sódico acuoso concentrado frío. La 2,4-dimetil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina aceitosa se extrae con un total aproximado de 250 ml de éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua, se seca mediante carbonato potásico y se utiliza sin nueva purificación.
- 10.
- 15.

Ejemplo 27

- Una solución de 2-bencil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina en éter dietílico (preparado según el procedimiento descrito más adelante), cuando se trata con un ligero exceso de yoduro de hidrógeno en forma de una solución de etanol al 5% produce un precipitado aceitoso. Este último se lava mediante decantación con éter dietílico y cristaliza hasta producir el yoduro 2-bencil-3-metil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolínico de fórmula
- 20.
- 25.





5. que funde a 169-170° después de recristalización a partir de acetona. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,08 μ , y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra arcos o rebordes a 205 $m\mu$, 225 $m\mu$ y 254 $m\mu$.

10. El material inicial utilizado en el procedimiento anterior se prepara como sigue: Una mezcla de 5,2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona, 7,1 ml de bromuro de bencilo, 2,6 g de una suspensión al 56% de hidruro sódico en aceite mineral, y 400 ml de benceno se deja reposar durante la noche mientras se enfría y después se trata con agua. La capa orgánica se diluye con éter dietílico, se lava con agua, se seca mediante sulfato magnésico y se evapora. El residuo cristaliza a partir de éter dietílico para producir 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona que funde a 85,587° después de recristalización a partir de éter dietílico. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,02 μ .

15. Se trata una solución de 2,5 g de 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolin-3-ona en 100 ml de benceno con 10 ml de una solución molar al 1,92 de litio metálico con éter dietílico y se somete a reflujo durante diez minutos. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla reactiva se vierte sobre hielo y agua; se extrae el material orgánico con éter dietílico y la solución orgánica se lava con varias porciones de agua y se extrae con di-

20.

25.

30.

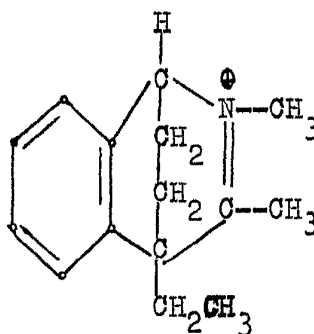


5. versas porciones de un total aproximado de 75 ml de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico concentrado y agua. La solución acídica fría se hace básica con hidróxido sódico frío acuoso concentrado, y la resultante 2-bencil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina se extrae con éter dietílico; la solución orgánica se lava con agua, se seca mediante carbonato potásico, se evapora a un volumen aproximado de 100 ml y se utiliza en la próxima fase.

10.

Ejemplo 28

15. La solución éter dietílica de 4-etil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante), se trata a gotas con un pequeño exceso de una solución de yoduro de hidrógeno en etanol acuoso. El precipitado aceitoso cristaliza al ser lavado y triturado con éter dietílico hasta producir yoduro 4-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolínico de fórmula



20.

que se hidrata y funde a 92-96°. Se obtiene una muestra anhidrosa mediante recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico, secando a continuación a 70° bajo presión reducida.



5. El espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) de la muestra hidratada presenta la fuerte absorción de -OH y un punto máximo a 6,06 μ , mientras que el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra un máximo a 220 $m\mu$ ($\epsilon = 16,190$).

10. El material de partida utilizado en el mencionado proceso se prepara como sigue: se toma una mezcla de 145,0 g de 2-fenil-butironitrilo y 125,0 g de acrilato etílico la cual se trata a gotas con 5 ml de una solución al 40 por ciento de hidróxido amónico de bencil-trimetilo en butanol terciario. Después de una reacción fuertemente exotérmica, se añaden 5 ml adicionales de la base cuaternaria, y se calienta la mezcla reaccional en el baño de agua durante tres horas, se enfría y se pasa a cloroformo. Se lava la solución orgánica tres veces con agua, se seca mediante sulfato sódico y se evapora para obtener el 4-ciano-4-fenil-caproato de etilo, que se purifica por destilación y se recoge a 115-117°/0,04 mm.

15. Mediante hidrólisis de 122,5 g de 4-ciano-4-fenil-caproato de etilo con 275 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, se obtiene el ácido 4-ciano-4-fenil-caproico, que funde a 90-91° después de recristalización a partir de etanol acuoso.

20. Se calienta una mezcla de 21,7 g de ácido 4-ciano-4-fenil-caproico y 70 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante una hora, en un baño de agua hirviente con exclusión de humedad. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccional sobre 150 g de hielo;



se tritura el precipitado obteniéndose 4-carbamil-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona, que funde a 149-150° después de cristalización a partir de acetato etílico.

5. Al refluir 4-carbamil-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona con una mezcla de ácido acético y de ácido hidrocórico, se obtiene el ácido 4-carboxílico de 4-etilo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona, que funde a 102-104°.
10. Se tomó una solución de 50,0 g de ácido 4-carboxílico de 4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona en 1.500 ml de etanol, que contenía 150 ml de ácido sulfúrico concentrado y 15 ml de ácido sulfúrico al 30 por 100 en fumigación, la cual se refluyó durante un total de 40 horas en un período de cuatro días. Se extrajo el exceso de etanol bajo presión reducida, se trató el residuo con agua fría y el material orgánico fué extraído con éter dietílico. Se lavó la solución orgánica con agua y una solución diluída de hidróxido sódico en agua, se secó con sulfato de magnesio, y se evaporó para obtenerse el 4-carboxilato de 4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona de etilo oleoso, que se utiliza sin ulterior purificación. La 2,4-dinitrofenilhidrazona derivada funde a 181-182° después de varias recristalizaciones a partir de etanol.
25. Se tomó una solución de 51,0 g del 4-carboxilato de 4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona de etilo crudo en aproximadamente 400 ml de etanol y se trató con una solución de 150,0 g de hidrocloruro de hidroxilamina en aproximadamente 100 ml de agua (neu-
- 30.

3 4745



5. tralizado con hidróxido sódico acuoso), refluándose durante 45 minutos. La mezcla reaccional se enfrió y diluyó con agua, se extrajo el material oleoso con éter dietílico y se lavó la solución con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta producir el 4-carboxilato de 4-etil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de etilo no cristalino, que se utiliza sin ulterior purificación.

10. Se tomó una solución de 51,5 g del 4-carboxilato de 4-etil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-etílico crudo en 500 ml de etanol con aproximadamente 20 g de níquel Raney a la temperatura ambiente con hidrógeno a una presión inicial de 3 y 1/2 atmósferas. Después de tres horas y media, se interrumpió la reacción, se filtró el catalizador, y se evaporó el filtrado, produciéndose la mezcla del 4-carboxilato de 1-amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de cis- y trans-etilo. Se calentó el último en el baño de vapor durante siete días; el material cristalino fué recogido cada día mediante trituración con éter dietílico para obtener la deseada 4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-isoquinolina-3-ona, que funde a 164-165° después de la recristalización a partir de una mezcla de acetato etílico y éter dietílico. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra la banda -NH- y un punto máximo a 6,0-6,02 μ .

30. Se trató una solución de 5,0 g de 4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-isoquinolina-3-ona en 250 ml de tolueno, con 4,5 g de una dispersión en



- aceite mineral al 56 por ciento con hidruro de sodio y después de 15 minutos con 20 ml de yoduro de metilo. Después de refluir durante cinco horas, agitando y de dejarse en reposo toda la noche, se trató la mezcla
5. reaccional con 10 ml adicionales de yoduro de metilo y se reflujo durante tres horas. La suspensión enfriada se trató con agua y se diluyó con éter dietílico; se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La 4-etil-2-
10. metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona cristalina resultante se trituró con éter dietílico y se recristalizó a partir de éter dietílico, p. f. 82-83°. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo de 6,06 μ .
15. Se tomó una solución de 2,8 g de 4-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona en 150 ml de benceno y se trató con 50 ml de una solución molar de 1,92 de litio metílico en éter dietílico y se calentó a 45° durante algunos minutos. La
20. mezcla reaccional se dejó reposar durante toda la noche y después se vertió sobre una mezcla de hielo y agua y se diluyó con éter dietílico; después de agitarla se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se extrajo con un total de 200 ml. de una mezcla fría
25. 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y agua. Mientras se enfriaba con el hielo, se trató cuidadosamente la solución acídica con una solución fría de hidróxido sódico concentrado y se extrajo la 4-etil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina
30. oleosa con aproximadamente 200 ml de éter dietílico.

30 4745



- 122 -

Se lavó la solución orgánica con agua, se secó con carbonato potásico, se evaporó hasta un volumen de 60 ml y se utilizó en la siguiente fase sin ulterior purificación.

5.

Ejemplo 29

- Se tomó una mezcla de 1,0 g de 2,3 dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina (preparada con arreglo al procedimiento descrito en la solicitud nº (Case SU 390/1+2) y 20,0 g de acetato mercuríco en 100 ml de ácido acético glacial y se refluó durante tres horas, dejándose después en el baño de vapor durante 2½ días. El ácido acético se evaporó bajo una presión reducida y se trató con agua el residuo enfriado y se le hizo básico con una solución acuosa de hidróxido sódico. El precipitado resultante se lavó con agua y éter dietílico y se digirió con aproximadamente 400 ml de ácido hidroclicórico al 7%, dejando en reposo la suspensión durante toda la noche a la temperatura ambiente y calentándola en el baño de vapor durante dos horas. La solución resultante se enfrió, se filtró y se trató con pequeñas porciones de sulfuro sódico para precipitar completamente el sulfuro inorgánico, que se extrajo después por filtración. Se hizo básico el filtrado acídico con un exceso de una solución acuosa de hidróxido sódico, y el material básico fué extraído con éter dietílico. Se lavó la solución orgánica con agua, se secó con carbonato potásico y se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 5-10 ml. para producir 2-metil-3-metileno-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina cristalina impura,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



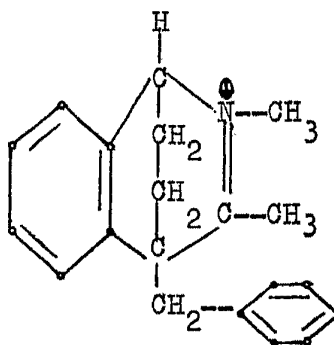
que funde a 130-140° aproximadamente, y se disolvió en éter dietílico.

5. Se trató la citada solución de éter dietílico con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico; se lavó el precipitado resultante con éter dietílico y se volvió a precipitar con éter dietílico a partir de una solución en una cantidad mínima de etanol. Se recristalizó el cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolinio resultante a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico, p.f. 239-240° (con descomposición), y resultó idéntico a los compuestos obtenidos conforme al procedimiento descrito en los Ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 30

15. Se tomó una solución de 4-bencil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina en éter dietílico (preparado conforme al procedimiento más abajo descrito) y se trató con un ligero exceso de una solución etanólica acuosa al 10 por ciento de yoduro de hidrógeno. El precipitado oleoso cristalizó al triturarse con una pequeña cantidad de una mezcla de etanol y de éter dietílico, produciendo yoduro de 4-bencil-2,3-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina de fórmula

25.



1^o

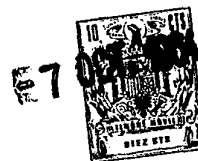


que funde a 239-249° (con descomposición). Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo a 6,09 μ .

- El material inicial utilizado en el procedimiento arriba citado se preparó como sigue: Una solución
5. de 80,0 g de ácido - α -carboxi-o-tolúico en aproximadamente 1.700 ml de metanol se saturó con cloruro de hidrógeno seco y se sometió a reflujo durante tres horas. Se evaporó la mayor parte del solvente bajo una
10. presión reducida y se vertió el residuo sobre una mezcla de hielo y agua. Se extrajo el material oleoso con éter dietílico, se lavó con agua la solución etérica, una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, y nuevamente con agua, se secó con sulfato de magnesio y se
15. evaporó, produciéndose el α -carbometoxi-o-toluate de metilo crudo, que se utilizó sin posterior purificación.

- A una solución de 10,4 g de sodio en 700 ml de metanol se le añadieron 80 g del α -carbometoxi-o-
20. toluato de metilo y 41,5 g de benzaldehído. La solución resultante color castaño se reflujo durante 30 minutos, se enfrió y se trató con aproximadamente 1.500 ml de agua; se acidificó la solución alcalina con ácido hidroclórico y el precipitado oleoso, que cristaliza al ser
25. raspado, se lavó con agua, se secó, se trituró y se recrystalizó a partir de éter dietílico. Se obtuvo ácido α -benzilideno- α -carbometoxi-o-toluico, que funde a 152-154° después de recrystalización a partir de acetato etílico.

30. Su espectro de absorción infrarrojo (tomado



en aceite mineral) presenta máxima a 5,95 μ (carboxilo conjugado) y a 5,87 μ (carbometoxi conjugado), en tanto que el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) mostró λ_{\max} a 276-280 $m\mu$ ($\epsilon = 19.760$).

5. Se trató una mezcla de 79 g de ácido α -benzilideno- α -carbometoxi-o-tolúico en 600 ml de acetato etílico que contenían aproximadamente 6 g de un catalizador de paladio en carbón vegetal al 10%, con hidrógeno, a una presión inicial de aproximadamente $3\frac{1}{2}$ atmósferas. Se interrumpió la reacción después de 30 minutos, se filtró el catalizador, y se evaporó el filtrado, produciéndose el ácido α -bencil- α -carbometoxi-o-tolúico cristalino, que funde a 106-108° después de recristalizar a partir de ciclohexano. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra máximas a 5,93 μ (carboxilo conjugado) y 5,75 μ (carbometoxi no conjugado), y su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{\max} solamente en absorción final, a 277 $m\mu$ ($\epsilon = 1.090$).
10. Se tomó una mezcla de 69,0 g de ácido α -bencil- α -carbometoxi-o-tolúico en 500 ml de una solución acuosa al 10 por 100 de hidróxido sódico y se reflujo durante cuarenta minutos, se enfrió y se acidificó con ácido hidroclicórico. El ácido α -bencil- α -carboxi-o-tolúico se filtró, se lavó con agua y se secó al aire; p.f. 166-168° (con descomposición).
15. Se tomó una suspensión del citado ácido α -bencil- α -carboxi-o-tolúico en aproximadamente 200 ml de anhídrido de ácido acético y se calentó hasta obtenerse una solución completa, después se reflujo durante
- 20.
- 25.
- 30.



ocho minutos y se evaporó. Se disolvió el residuo en éter dietílico, se filtró la solución y se dejó reposar. Precipitó el anhídrido del ácido α -bencil- α -carboxi-o-tolúico, que se secó al aire y recristalizó a partir de éter dietílico, p.f. 116-118°. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta máximas a 5,61 μ y 5,74 μ .

10. A una solución de 35,0 g de anhídrido de ácido α -bencil- α -carboxi-o-tolúico en 300 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 17,0 g de butóxido terciario de potasio, al tiempo que se agitaba, y se enfrió cuando se hizo necesario para impedir que la temperatura subiese por encima de los 25°. La solución, color anaranjado, se trató con 10 ml de acrilonitrilo;
15. se elevó la temperatura de la mezcla reaccional lentamente hasta algo más de 30° en el espacio de unos 5 minutos, y bajó la intensa coloración. Se añadió una cantidad adicional de 12 ml de acrilonitrilo, y después de dejar en reposo, se refluó la mezcla
20. reaccional lentamente durante 1 1/4 horas. Después de dejarse en reposo durante toda la noche a la temperatura ambiente, se enfrió, se acidificó con una mezcla 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y agua y se diluyó con agua. Se extrajo el material oleoso con éter dietílico;
25. se lavó la solución orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo oleoso cristalizó parcialmente; después de dos días se extrajo la parte oleosa mediante trituración y se lavó cuidadosamente con éter dietílico, produciendo
30. ácido 4-carboxílico de 4-bencil-2-ciano-1,2,3,4-tetra-



hidronaftaleno-1-ona, que funde a 191-193° (con descomposición) después de recrystalizar a partir de éter dietílico.

5. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta un punto débil a 4,43-4,44 μ , y máximas a 5,85 μ y 5,92 μ , mientras que su espectro de absorción ultravioleta (tomado en metanol) muestra λ_{max} a 204 $m\mu$ ($\epsilon = 26,380$), 230 $m\mu$ ($\epsilon = 13,150$) y 295 $m\mu$ ($\epsilon = 7,300$) con un punto máximo a 232 $m\mu$ ($\epsilon = 13,100$).

10. Se tomó una mezcla de 9,9 g de ácido 4-carboxílico de 4-bencil-2-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona en 50 ml de ácido acético glacial y 250 ml de ácido hidroclicórico concentrado y se calentó lentamente para refluir en un período de 1 1/4 horas. Se añadió una cantidad adicional de 20 ml de ácido acético y de ácido hidroclicórico concentrado y se continuó refluendo durante 2 3/4 horas. Se diluyó la mezcla reaccional enfriada con aproximadamente tres volúmenes de agua y se extrajo el material orgánico con éter dietílico. Se lavó la solución orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó produciéndose el ácido 4-carboxílico de 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona oleoso. Su 2,4-dinitro-fenil-hidrazona
15. funde a 273-275° (con descomposición) después de trituración con etanol caliente y recrystalización a partir de acetato etílico.

20. Una mezcla de 9 g aproximadamente de ácido 4-carboxílico de 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona y una solución de 37 ml de concentrado y 5,5 ml
- 25.
- 30.

3 45



- 128 -

de ácido sulfúrico fumante en 1.000 ml de etanol se reflujo durante 21 horas. Se evaporó entonces la parte mayor del alcohol bajo una presión reducida; el residuo fué enfriado, tratado con hielo y agua y extraído con éter dietílico. La solución orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciéndose el 4-carboxilato de 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona etílico no cristalino. Su 2,4-dinitro-fenil-hidrazona funden a 164,5-167,5^o después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y acetato etílico.

Se añadió a 8,5 g de 4-carboxilato de 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona etílico una solución de 25,0 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 10,0 g de hidroxuro potásico en 200 ml de agua y 200 ml de etanol, y se reflujo la mezcla reaccional durante tres horas. Se diluyó la solución fría con agua, y se extrajo el material oleoso con éter dietílico; se lavó la solución orgánica con varias partes de agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, obteniéndose el 4-carboxilato de 4-bencil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de etilo crudo. Se disolvió una mezcla del residuo en etanol, se clarificó la solución con un preparado de carbón vegetal y se dejó evaporar en presencia del éter de petróleo durante un período de varios días. Se trituró el material cristalino resultante con éter dietílico y con éter de petróleo y se utilizó para alterar el producto crudo. Se obtuvo el 4-carboxilato de 4-bencil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-



tetrahidro-naftaleno de etilo cristalino, que funde a 85-87° después de recrystalizar a partir de éter dietílico y éter de petróleo.

- Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta la banda ancha =N-OH, un punto máximo a 5,81 μ y un arco C=N, mientras que su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol muestra λ_{\max} a 208 m μ ($\epsilon = 25.620$) y 255 m μ ($\epsilon = 11.740$), y un arco a 298 m μ ($\epsilon = 510$).
5. Se tomó una solución de 8,0 g de 4-carboxilato de 4-bencil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de etilo en 300 ml de etanol que contenía 7,0 g de níquel Raney y se trató a la temperatura ambiente con hidrógeno bajo una presión inicial de aproximadamente 3 1/2 atmósferas. Después de 45 minutos, se interrumpió la reacción, se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado produciéndose la mezcla de 4-carboxilato de 1-amino-4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de cis- y trans- etilo, que se calienta durante cuatro días en el baño de vapor. Se trituró el producto resultante con éter dietílico, produciéndose 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona. Funde a 188-190° después de recrystalizar a partir de etanol y secar bajo presión reducida. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta máximas a 3,12 μ , y particularmente a 5,96 μ .
10. Se tomó una suspensión de 1,5 g de 4-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona y 0,6 g de una suspensión al 56% de aceite mineral de hidruro sódico en 100 ml de tolueno y se trató con 20 ml de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

304745



- 130 -

yoduro de metilo, refluendose y agitandose durante 6½ horas. Después de dejar en reposo durante toda la noche al tiempo que se enfriaba, se diluyó la mezcla reaccional en agua y después en éter dietílico; se separó la

5. capa orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtenerse la 4-bencil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona oleosa que cristaliza en presencia de éter de petróleo y funde a 126-128° después de recristalizar a

10. partir de una mezcla de metanol y éter dietílico, y, a partir de éter dietílico. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra un grado máximo de intensidad a 6,01 μ , sin banda -NH-.

Se trató una solución de 1,0 g de 4-bencil-

15. 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona en 60 ml de benceno con 15 ml de una solución molar 1,92 de litio de metilo en éter dietílico y se refluó durante 13 minutos. Se enfrió la mezcla reaccional, se vertió sobre hielo y se extrajo con éter dietílico, se lavó la solución orgánica con agua y se extrajo con varias partes de un total de 60 ml de una

20. mezcla al 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y agua. Se hizo básico el extracto acídico enfriado por hielo añadiendo gradualmente una solución concentrada fría

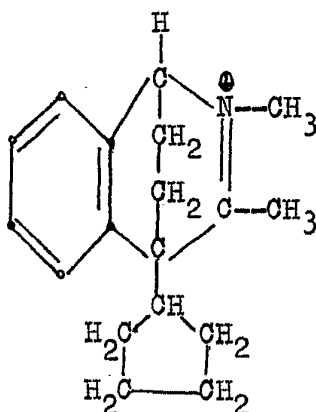
25. de hidróxido sódico en agua, y la 4-bencil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina resultante se extrajo con éter dietílico. Se lavó la solución orgánica con agua, se secó con carbonato potásico y se evaporó cuidadosamente hasta un volumen

30. de aproximadamente 250 ml.



Ejemplo 31

5. Se trató una solución de 0,9 g de 4-ciclopentil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona en 60 ml de benceno con 15 ml de una solución molar al 1,92 de litio de metilo en éter dietílico. Se reflujo la mezcla reaccional durante una hora, se enfrió y diluyó con agua y éter dietílico. Se lavó la capa orgánica, que contenía la 4-ciclopentil-2-metil-3-metileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina
10. con agua y se extrajo con 50 ml de una mezcla fría al 1:1 de ácido hidroclicórico concentrado y agua. De la fase acídica acuosa, precipita el deseado cloruro de 4-ciclo-pentil-2,3-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinilina de fórmula



15. y se filtra; se trabaja el filtrado según el Ejemplo 32. Se trituro y recristalizó el mencionado material cristalino a partir de etanol, que funde como el monohidrato a 243-244° (con descomposición) después de secar bajo presión reducida.
20. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presenta un punto máximo a 6,08 μ.



El material de partida utilizado en el mencionado procedimiento se prepara como sigue: Se añaden a una suspensión fría de 50,0 g de amida sódica en 1,500 ml de tolueno, al tiempo que se agita, 136 ml de feniloacetoni-
5. trilo, y a continuación 142 ml de bromuro de ciclopentilo durante un período de treinta minutos, conservándose la temperatura a 35°. Se calienta suavemente la mezcla reaccional hasta refluir, durante un período de 1 1/4 horas y se refluye durante cinco horas
10. sin dejar de agitar. Después de dejarse reposar durante toda la noche y diluir con agua, se extrae la mezcla reaccional con éter dietílico; se lava la fase orgánica con agua para neutralizarla, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. Se purifica el α -ciclopentilo-
15. fenilacetoni- trilo resultante mediante destilación y se recoge a razón de 138-148°/0,8 mm.

Se trató una solución de 71,5 g de α -ciclopentilo-fenilacetoni-
20. trilo en 2000 ml de butanol terciario con metóxido sódico seco (preparado a partir de 5,3 g de sodio) y después con 67 ml de acrilonitrilo. Se elevó la temperatura hasta aproximadamente 43°, y después de reposar durante 1 1/2 horas, se calentó la mezcla reaccional hasta 70° durante 1 3/4 horas. Se acidificó la solución enfriada con ácido hidrocórico,
25. se trató con hielo y agua y se extrajo con éter dietílico. La solución orgánica fué lavada con varias partes de agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, obteniéndose el α -ciclopentilo- α -fenilo-
30. glutaronitrilo no cristalino que se utiliza sin ulterior purificación.



- Se tomó una solución de 208 g del α -ciclopentilo- α -fenil-glutaronitrilo crudo en 500 ml de ácido acético glacial y 500 ml de ácido hidroc্লórico concentrado, la cual se reflujo durante dos horas, se diluyo con 200 ml adicionales de ácido acético glacial y se reflujo nuevamente durante $4\frac{1}{2}$ horas. Se evaporó el exceso de reactivos bajo una presión reducida y se trató el residuo con agua helada hasta producirse un producto aceitoso, que se extrajo con éter dietílico.
5. Se lavó la solución orgánica con agua, una solución acuosa al 5 por ciento de hidróxido sódico, y con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta un volumen menor, cristalizando la imida sólida de ácido α -ciclopentilo- α -fenil-glutárico. Funde a $108,5-110^{\circ}$ después de recristalizar a partir de éter dietílico.
10. Se lavó la solución orgánica con agua, una solución acuosa al 5 por ciento de hidróxido sódico, y con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta un volumen menor, cristalizando la imida sólida de ácido α -ciclopentilo- α -fenil-glutárico. Funde a $108,5-110^{\circ}$ después de recristalizar a partir de éter dietílico.
15. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra máximos a alrededor de $3,14 \mu$, $5,83$ y $5,92 \mu$.

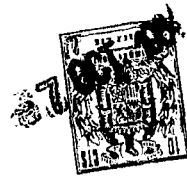
20. Se tomó una mezcla de 175,0 g de imida de ácido de α -ciclopentilo- α -fenilo-glutárico y una solución de 700,0 g de hidróxido de potasio en 1.300 ml de agua y se reflujo durante un total de 33 horas por un período de siete días, agitando, y se dejó en el baño de vapor durante los períodos nocturnos. Se enfrió la reacción, se diluyo con agua y se acidificó con ácido hidroc্লórico. El material semisólido resultante fué extraído con éter dietílico, se lavó la solución orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo una mezcla de ácido γ -carbamil- γ -ciclopentil- γ -fenil-butírico y ácido α -ciclo-
25. Se tomó una mezcla de 175,0 g de imida de ácido de α -ciclopentilo- α -fenilo-glutárico y una solución de 700,0 g de hidróxido de potasio en 1.300 ml de agua y se reflujo durante un total de 33 horas por un período de siete días, agitando, y se dejó en el baño de vapor durante los períodos nocturnos. Se enfrió la reacción, se diluyo con agua y se acidificó con ácido hidroc্লórico. El material semisólido resultante fué extraído con éter dietílico, se lavó la solución orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo una mezcla de ácido γ -carbamil- γ -ciclopentil- γ -fenil-butírico y ácido α -ciclo-
30. Se tomó una mezcla de 175,0 g de imida de ácido de α -ciclopentilo- α -fenilo-glutárico y una solución de 700,0 g de hidróxido de potasio en 1.300 ml de agua y se reflujo durante un total de 33 horas por un período de siete días, agitando, y se dejó en el baño de vapor durante los períodos nocturnos. Se enfrió la reacción, se diluyo con agua y se acidificó con ácido hidroc্লórico. El material semisólido resultante fué extraído con éter dietílico, se lavó la solución orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo una mezcla de ácido γ -carbamil- γ -ciclopentil- γ -fenil-butírico y ácido α -ciclo-

37745

- 134 -



- pentil- α -fenil-glutárico. Se dejó reposar la mezcla bajo éter dietílico que contenía una pequeña cantidad de acetato etílico, produciéndose una cristalización parcial. Se trituroó el producto resultante con una
5. mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para producir en dos tandas el ácido γ -carbamil- γ -ciclopentil- γ -fenil-butírico, que funde a 161-162° después de recrystalizar a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico.
10. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra bandas -OH y -NH- y puntos máximos a 5,85 μ y 6,09 μ .
- Se evaporaron los citados licores madre, y se refluieron 96,0 g del residuo durante un total de
15. 71 horas (extendiéndose por espacio de tres semanas) con 1.000 ml de una solución acuosa al 30 por 100 de hidróxido potásico. El ácido oleoso α -ciclopropil- α -fenil-glutárico se obtiene con arreglo al procedimiento descrito más arriba y se utiliza sin ulterior
20. purificación.
- Se preparó una solución del mencionado ácido-
- α -ciclopentil- α -fenil-glutárico crudo en 2.000 ml de ácido sulfúrico concentrado, a la temperatura ambiente y se dejó reposar 3½ horas, vertiéndola después
25. sobre hielo. Se extrajo el material oleoso con éter dietílico; se lavó con agua la solución orgánica y se extrajo con una solución acuosa diluída de hidróxido sódico. Se acidificó el extracto acuoso con ácido hidroclicórico y se extrajo el material orgánico con éter dietílico; se lavó la solución orgánica con agua, se secó
- 30.



- con sulfato de magnesio y se evaporó. Se alteró el residuo con una muestra obtenida según el proceso descrito más abajo para producir ácido 4-carboxílico de 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona, que
5. funde a 111-114°.

- Se obtiene también el ácido 4-carboxílico de 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona como sigue: Se toma un total de 40,0 g de ácido γ -carbamil- γ -ciclopentil- γ -fenil-butírico el cual se disuelve lentamente en 800 ml de ácido sulfúrico concentrado;
10. se deja en reposo la solución durante 2 3/4 horas a la temperatura ambiente y después se vierte sobre hielo. Se extrae el material orgánico con éter dietílico; se lava la solución orgánica con agua, una solución acuosa diluida de hidróxido potásico y nuevamente con agua,
15. se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo oleoso cristaliza parcialmente con dietiléter y se tritura con el mismo solvente, produciéndose 4-carbamil-4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona, que
20. funde a 110-112° después de recrystalizar a partir de éter dietílico y éter de petróleo.

- Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra banda a 2,91 μ , 5,80 μ , 5,59 μ y 6,03 μ , en tanto que su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) presenta λ_{\max} a 207 m μ ($\epsilon = 20.600$), 251 m μ ($\epsilon = 5.150$) y 292-296 m μ ($\epsilon = 830$).
- 25.

- Se tomó una mezcla de 8,0 g de 4-carbamil-4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona en 110 ml de ácido acético glacial y 300 ml de ácido hidroclicórico concentrado y se refluó durante 4½ horas,
- 30.



- tratándose después con 100 ml adicionales de ácido hidrocblórico concentrado y refluyléndose durante 6½ horas. La mezcla reaccional se concentró bajo una presión reducida hasta un pequeño volumen, se enfrió y se
5. vertió sobre hielo; se extrajo el material orgánico con éter dietílico, y la solución orgánica se lavó con agua y se extrajo con una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. Se acidificó el extracto básico con ácido hidrocblórico y se extrajo la solución acídica con éter dietílico. Después de lavar con agua y
10. secar con sulfato de magnesio se evaporó la solución orgánica produciéndose el ácido 4-carboxílico de 4-ciclopentil-1,2,3-4-tetrahidro-naftaleno-1-ona vítreo, que cristaliza lentamente, y se tritura y recristaliza con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo,
15. p.f. 113-115°.

- Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra una banda -OH y bandas a 5,85 μ y a 6,08 μ , y el espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) muestra λ_{max} a 207 m μ ($\epsilon = 21.730$), 250 m μ ($\epsilon = 10.900$) y 294 m μ ($\epsilon = 1.730$).
- 20.

- Se tomó una mezcla de 28,0 g de ácido 4-carboxílico de 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona en una solución de 74 ml de ácido sulfúrico concentrado y 11 ml de óleo al 30 por ciento en 2.100 ml de etanol absoluto y se refluyló durante cuatro días. El exceso de etanol fué destilado bajo una presión reducida y el material residual se vertió sobre hielo. Se extrajo el material orgánico con éter dietílico; se
25. lavó con agua la solución orgánica, después con una
- 30.



- solución acuosa diluída de hidróxido sódico, y finalmente otra vez con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciéndose el 4-carboxilato de 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona etílico no cristalino, que se utiliza en la fase siguiente sin posterior purificación.
5. Se tomó una mezcla de 25,0 g de 4-carboxilato de 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-ona de etilo, y una solución de 70,0 g de hidrocioruro de hidroxilamina, así como 28,0 g de hidróxido sódico en 700 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua y se refluó durante 2½ horas. Después de enfriar durante toda la noche el 4-carboxilato de 4-ciclopentil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de etilo cristalino precipitó y se recristalizó a partir de éter dietílico, p.f. 134,5-135,5°. Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) presentó una amplia banda =N-OH y un punto máximo a 5,80 μ , mientras que su espectro de absorción ultravioleta (tomado en etanol) presentó λ_{max} a 253 m μ . Se trató una solución de 12,0 g de 4-carboxilato de 4-ciclopentil-1-hidroxiimino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de etilo en 200 ml de etanol que contenía 120 g de níquel Raney, a la temperatura ambiente, con hidrógeno, a una presión inicial de 3½ atmósferas aproximadamente. Después de realizar la hidrogenación, se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado, produciéndose la mezcla cruda de 4-carboxilato de 1-amino-4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno de cis- y trans-etilo, que se calentó en el baño de vapor durante cinco días. Se disolvió el residuo en
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- éter dietílico; se lavó la solución orgánica con ácido hidrocblórico diluído y agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, produciéndose un aceite que cristalizó al ser triturado con éter dietílico. Se
5. recristalizó la deseada 4-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona, a partir de éter dietílico, p.f. 157-158^a.

- Su espectro infrarrojo (tomado en aceite mineral) muestra una banda -NH- y un punto máximo a
10. 5,98 μ . A partir de los licores madre, se obtiene una cantidad adicional de la deseada 4-ciclopentil-1,2,3-4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona recalentando el residuo en el baño de vapor.

- Se tomó una mezcla de 0,9 g de 4-ciclopentil-
15. 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona, 0,5 g de una suspensión oleosa al 56 por ciento de aceite mineral de hidróxido sódico y 20 ml de yoduro metílico en 70 ml de tolueno y se refluó durante 7 horas. Se enfrió la suspensión, se trató con agua y se diluyó
20. con éter dietílico. Se lavó repetidamente con agua la capa orgánica separada, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para producir un aceite que cristaliza a partir del éter de petróleo para producir 4-ciclopentil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinolina-3-ona. Funde a 94-95^a después de recristalizar a
25. partir de una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo.

- Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra una banda intensa a 6,03 μ
30. y ninguna banda -NH-.



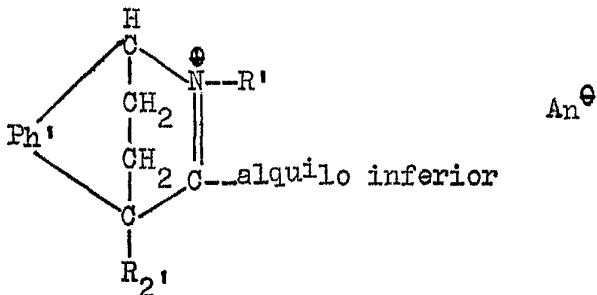
Ejemplo 32

- El filtrado ácido acuoso obtenido después de extraer el cloruro de 4-ciclopentil-2,3-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina (véase procedimiento descrito en el ejemplo 31) se enfrió y se hizo básico con una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico; se extrajo el material orgánico con éter dietílico y se lavó la solución orgánica con agua, se secó con carbonato potásico, se filtró y se rectificó con un ligero exceso de una solución acuosa en etanol al 10 por ciento de yoduro de hidrógeno. El yoduro de 4-ciclopentil-2,3-dimetil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina resultante funde a 213-216° (con descomposición) después de recristalizar a partir de una mezcla de etanol y de éter dietílico.

Su espectro de absorción infrarroja (tomado en aceite mineral) muestra un punto máximo a 6,09 μ .

Ejemplo 33

- Las composiciones farmacéuticas comprenden esencialmente una cantidad farmacológicamente efectiva, de preferencia desde aproximadamente un diez hasta, aproximadamente, un noventa por ciento, de una sal de 2-R-3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina de esta invención, poseyendo la fórmula anteriormente citada, particularmente de un compuesto de fórmula





5. donde Ph', R', R₂, y An^o tienen el significado antes referido, tal como haluro de 2,3-di-alquilo inferior-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina, como ingrediente farmacológicamente efectivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas se preparan con arreglo a los métodos conocidos de fabricación, utilizando los materiales ordinarios propios como vehículos.

10. Por ejemplo, las cápsulas de una capacidad de 0,1 g de yoduro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina como ingrediente farmacológicamente activo, se preparan como sigue (por cada 10.000 cápsulas):

Ingredientes:

15.	yoduro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina	1.000,0 g.
	lactosa	2.500,0 g.

20. Se sitúa la lactosa en un mezclador adecuado, se añade el yoduro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina, y se agita la mezcla hasta que se han distribuido los polvos homogéneamente. Se llenan después las cápsulas, hechas en gelatina, con porciones de 0,35 g. de la mezcla resultante.

25. Se preparan como sigue cápsulas de un contenido de 0,05 g de cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina, como ingrediente farmacológicamente activo (por cada 50.000 cápsulas):

Ingredientes:

30.	2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina	2.500,0 g.
	lactosa	15.000,0 g.



Se llenan las cápsulas, hechas en gelatina, con 0,35 g cada una de una mezcla de los ingredientes preparados como se ha indicado.

5. Se preparan como sigue cápsulas de un contenido de 0,1 g de cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina como ingrediente activo farmacológicamente (por cada 100.000 cápsulas):

Ingredientes:

	Cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina	10.000,0 g.
10.	lactosa	25.000,0 g.

Se llenan las cápsulas, de gelatina, con 0,35 g cada una de una mezcla de los ingredientes preparados según queda descrito.

15. Se preparan como sigue cápsulas de un contenido de 0,5 g de cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina como ingrediente farmacológicamente activo (por cada 1.000 cápsulas).

Ingredientes:

20.	cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina	500,0 g.
	almidón de maíz	45,0 g.
	estearato de magnesio	15,0 g.

25. Se mezcla el almidón de maíz y el estearato de magnesio con 100 g del cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y se pasa por un tamiz del n^o 40. Después de volver a mezclar, se añade el cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolino restante y se prosigue la mezcla.

30. Se llenan las cápsulas, hechas de gelatina endurecida,



con la mezcla resultante en porciones de 0,56 g.

Se preparan como sigue tabletas de un contenido de 0,5 g de cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina como ingrediente farmacológicamente activo (por cada 20.000 tabletas):

5.

Ingredientes:

	Cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina	10.000,0 g.
	gelatina	150,0 g.
10.	almidón de maíz (anhídrico)	726,0 g.
	almidón de maíz (anhídrico)	308,0 g.
	talco	625,0 g.
	almidón de maíz	625,0 g.
	ácido esteárico	66,0 g.
15.	agua purificada	q.s.

El cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina se pasa a través de un tamiz del nº 16. Se añade y mezcla una cantidad de 825,0 g de almidón de maíz (equivalente a 726,0 g de material anhidroso).

20.

Se disuelve la gelatina en 2.000 ml de agua, y se suspenden 350,0 g de almidón de maíz (equivalentes a 308,0 g de material anhidroso) en 400 ml de agua, fría, combinándose con la solución gelatinosa. Se calienta la mezcla resultante en un baño de agua hasta que se forma una pasta.

25.

Se granula la mezcla del cloruro de 2,3-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinolina y el almidón de maíz, con esta pasta, utilizando agua adicional, en caso necesario. Se pasa la mezcla húmeda

30.



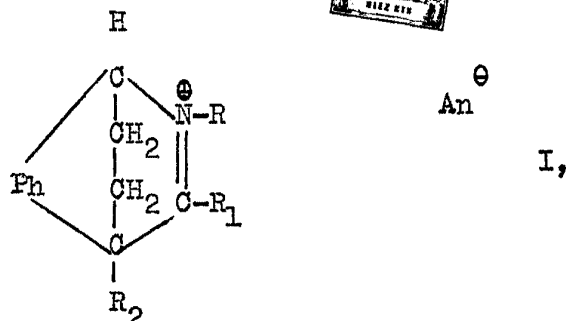
por un tamiz del nº 4, se seca a 49º y se divide a continuación utilizando un tamiz del nº 10.

5. Se reintegran los gránulos al mezclador, se añaden el talco, el ácido esteárico y 625 g de almidón de maíz, y después de mezclar, se comprimen los gránulos en tabletas, de un peso de 0,625 g cada una.

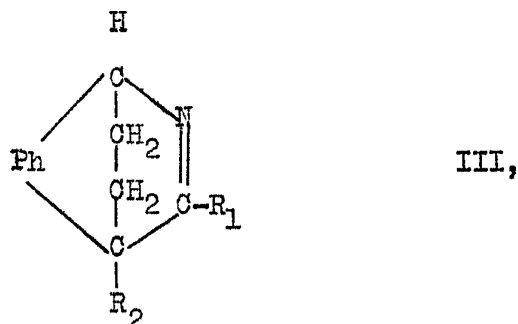
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica, con fechas: 7 de octubre de 1963, 15. 6 de abril de 1964, y 10 de agosto de 1964, números: 314.517, 357.778, y 388.690, respectivamente, acciéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que 20. constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ISOQUINOLEÍNICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

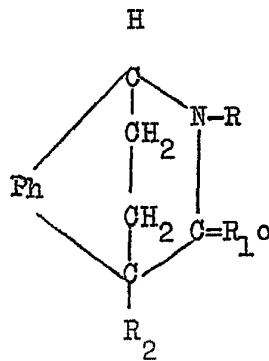
25. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados isoquinoleínicos, especialmente sales 2-R-3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinoleínico de fórmula general



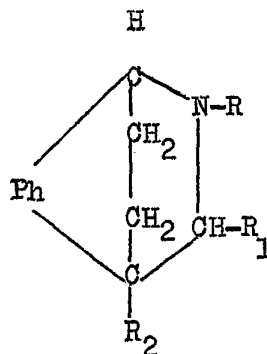
5. en la que cada uno de los grupos R y R₁ significa un radical orgánico de carácter alifático, R₂ representa hidrógeno o un radical orgánico, Ph un radical fenileno 1,2 y An[⊖] significa el anión de un ácido, caracterizándose porque se reacciona un N-no sustituido 3-R₁-4-R₂-1,4-dihidro-1,4-etano-isoquinoleína de fórmula



10. en la que Ph, R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, con lo cual R₂ representa preferentemente un radical orgánico, con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula R-OH, en la que R tiene el valor indicado anteriormente, o se trata un 2-R-3-R₁^o-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína de fórmula



en la que Ph, R y R₂ tienen el valor indicado anteriormente y R₁^o significa un radical Yliden orgánico de carácter alifático, con un ácido, o con un éster reaccionable de un alcohol impedido estérico de carácter alifático en presencia de un donador de protones o se trata un 2-R-3-R₁-4-R₂-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-isoquinoleína de fórmula



en la que Ph, R, R₁ y R₂ tienen el valor indicado anteriormente, con un oxidante, el cual transforma un enlace $\diagup \text{CH-N} \diagdown$ en un enlace $\diagup \text{C=N}^{\oplus} \diagdown$, y si se desea, se transforma el anión de una combinación cuaternaria obtenida en otro anión, y/o, si se desea, se disuelve las mezclas isómeras obtenidas en los isómeros aislados.

15. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,



caracterizado porque se utiliza un halogenuro alifático, especialmente un inferior-alquil-halogenuro, como éster reaccionable de la fórmula R-OH, en la que R tiene el valor indicado en la reivindicación 1ª.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza como ácido un hidrógeno halógeno.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza como ésteres reaccionables de alcanos impedidos estéricos alquil-halogenuros primarios superiores, alquil-halogenuros secundarios o terciarios, cicloalquilhalogenuros, fenil-inferioralquil-halogenuros o los ésteres de ácido sulfónico orgánicos correspondientes.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza como donador de protones un alcohol inferior, agua o disolvente conteniendo agua.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza como oxidante un oxidante conteniendo un metal polivalente.

25. 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 6ª, caracterizado porque, se utiliza como oxidante mercurio bivalente, plomo tetravalente o un oxidante que contiene cromo hexavalente.

8ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados isoquinoleínicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

3 4745

- 147 -



Esta memoria consta de ciento cuarenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 OCT. 1936

CIBA SOCIETE ANONYME.-