

317550

PATENTE DE INVENCION

Case 5537/1+2.

317550

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

s o b r e :

" Procedimiento para la producción de derivados
de quinolina".



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

El objeto de la presente invención es un
procedimiento para la producción de 6-R-6-R'-decahidro-
quinolinas, en las que R sea un grupo cianico, un gru-
po carboxílico esterificado, o un resto acílico, y R'
5. sea un resto fenílico.



- En los mencionados compuestos, el resto acílico es, por ejemplo, el resto de un ácido carboxílico alcánico, preferentemente de un ácido carboxílico alcánico inferior, como lo son el resto
5. acetílico, el propionílico, el butirílico, o el caproílico. Un grupo carboxílico esterificado es, por ejemplo, un grupo carboxílico esterificado con un alcohol, tal como un grupo carbalcoxílico, preferentemente un grupo carbalcoxílico inferior, como lo
10. son el carbometoxílico, carbaltoxílico, o carbopropoxílico.

- El resto fenílico en posición 6 puede estar insustituído, o contener uno, dos, o más sustituyentes. Como sustituyentes se pueden considerar especialmente restos alquílicos inferiores, grupos alcoxílicos inferiores, átomos de halógenos, o grupos trifluorometílicos.
- 15.

- Las nuevas decahidroquinolinas pueden contener otros sustituyentes más, especialmente restos alquílicos o bencílicos inferiores, especialmente en el átomo de nitrógeno situado en el anillo en posición 1.
- 20.

- Restos alquílicos inferiores son, por ejemplo, los grupos metílicos, etílicos, propílicos, o isopropílicos, y los grupos butílicos, pentílicos o hexílicos, de cadena simple o ramificada, unida en cualquier posición. Grupos alcoxílicos inferiores son especialmente los grupos metoxílicos, etoxílicos, propoxílicos, butoxílicos o pentiloxílicos, y, como átomo de halógeno, entran en consideración particularmente
- 25.
- 30.

317550 17 SEP 1965

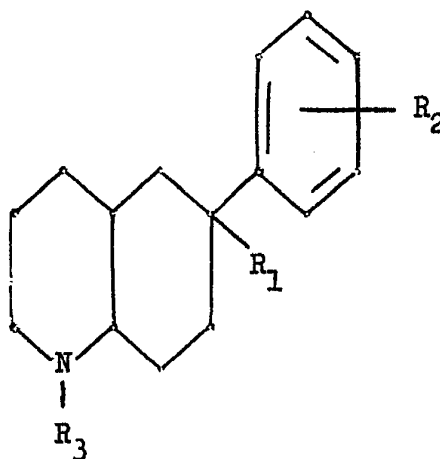


-3-

átomos de flúor, cloro, o bromo.

Los nuevos compuestos presentan valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una acción calmante respecto a la tos. Esta acción puede demostrarse, por ejemplo, en la paloma, como una inhibición activa de la actividad expiratoria elemental, o, en el gato, como inhibición del reflejo de la tos. Además, los nuevos compuestos tienen acción analgésica, y son antagonistas de la morfina. Por eso, pueden usarse como analgésicos o como remedios para la tos. Pero también pueden servir como productos intermedios para la producción de medicamentos.

Deben hacerse especialmente los compuestos de la fórmula



15. donde R_1 es un resto alcanoílico inferior, un grupo carbalcoxílico inferior, o especialmente, el grupo cianico; R_2 es un resto alquílico inferior, un resto alcoxílico inferior, un átomo de halógeno, un grupo trifluormetílico, o, especialmente, un átomo de hidrógeno; y R_3 es un resto alquílico inferior, o, es-
- 20.



pecialmente, un átomo de hidrógeno, y, de todos estos, los correspondientes isómeros-trans.

- De especial valor es la trans-6-carbetoxi-6-fenil-decahidroquinolina, así como también, específicamente como calmante de la tos, la trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina.
- 5.

Los nuevos compuestos se obtienen por métodos en sí conocidos.

- Preferentemente, se procede condensando intramolecularmente una 2-(γ -R_x-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexanona, en la que R_x representa un grupo amino con, por lo menos, un átomo de hidrógeno, por ejemplo, un grupo amino libre o monoalquilado; R'' representa el resto R definido anteriormente, o bien un sustituyente capaz de ser convertido en R, y R' tiene el significado anteriormente indicado, reduciéndola, y, si se desea, introduciendo en alguna etapa sustituyentes.
- 10.
- 15.

- La condensación y la reducción tienen lugar a la manera usual, La reducción puede tener lugar, por ejemplo, con hidrógeno nascente, por ejemplo con dihidruros de metales ligeros, como el borohidruro sódico, o con hidrógeno activado catalíticamente, como p. ej. hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ej. un catalizador de níquel o de paladio, como serían el níquel Raney, o el carbón-paladio.
- 20.
- 25.

- La ciclohexanona puede emplearse también bajo la forma de sus oxoderivados funcionales capaces de reacción, que se convierten, en condiciones de reac-
- 30.

317550



-5-

ción, en la cetona libre, como p. ej. oxima o iminas.

- Otro procedimiento para la producción de las nuevas decahidroquinolinas, consiste en condensar intramolecularmente un 1-X-2-(γ -Y-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexano, en el que uno de los restos X e Y es un resto sustituible, y el otro es un grupo amino con, por lo menos, un átomo de hidrógeno, como p. ej. un grupo amino libre o monoalquilado; R'' es el resto R previamente definido, o un substituyente convertible en R, y R' tiene el significado indicado previamente, y, si se desea, introducir en alguna etapa, substituyentes.
- 5.
- 10.

- Un resto sustituible es, especialmente, un grupo hidroxílico esterificado de modo que sea capaz de reaccionar, p. ej. un grupo hidroxílico esterificado con ácido fuerte orgánico o inorgánico, por ej. un átomo de halógeno, como cloro o bromo, o un grupo arilsulfoniloxílico, como p. ej. un grupo p-toluol-sulfoniloxílico, p-bromobenzosulfoniloxílico, o benzo-sulfoniloxílico.
- 15.

- La condensación intramolecular se lleva a cabo de la manera usual, y se hace ventajosamente en presencia de medios básicos.
- 20.

- Un substituyente convertible en el resto R es, p. ej., un grupo carboxílico transformado funcionalmente, libre o conteniendo un grupo oxo, excepción hecha del grupo carboxílico esterificado, p. ej. un grupo carboxílico libre o una agrupación de halogenuro de ácido carboxílico, como sería el grupo clorocarbonílico.
- 25.

- La conversión al resto R se lleva a cabo
- 30.



- del modo usual. Así se puede, por ej., esterificar grupos carboxílicos, ya sea, por ej., con un alcohol adecuado en presencia de un ácido, que puede ser un ácido mineral, o por reacción con compuestos diazoicos, como serían los diazoalcanos, por ej. diazometano. Los grupos carboxílicos libres pueden transformarse de la manera usual en agrupaciones de cloruro de ácido carboxílico, por ej. por reacción con halogenuros de fósforo o de azufre, como el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden convertirse del modo usual, por ej. por reacción con un alcohol, en grupos carbonílicos esterificados. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden transformarse en grupos acílicos, por ej. por reacción con un reactivo de la fórmula general $R_0-Mg-Hal$, en la que R_0 representa un resto de hidrocarburo, que puede estar substituído, por ej. un resto alquílico, y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro, bromo o iodo. Es, sin embargo, más ventajoso efectuar la reacción con compuestos de fórmula general $(R_0)_2Zn$, o, especialmente, $(R_0)_2Cd$. La reacción se lleva a cabo del modo usual.
5. como serían los diazoalcanos, por ej. diazometano. Los grupos carboxílicos libres pueden transformarse de la manera usual en agrupaciones de cloruro de ácido carboxílico, por ej. por reacción con halogenuros de fósforo o de azufre, como el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden convertirse del modo usual, por ej. por reacción con un alcohol, en grupos carbonílicos esterificados. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden transformarse en grupos acílicos, por ej. por reacción con un reactivo de la fórmula general $R_0-Mg-Hal$, en la que R_0 representa un resto de hidrocarburo, que puede estar substituído, por ej. un resto alquílico, y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro, bromo o iodo. Es, sin embargo, más ventajoso efectuar la reacción con compuestos de fórmula general $(R_0)_2Zn$, o, especialmente, $(R_0)_2Cd$. La reacción se lleva a cabo del modo usual.
10. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden convertirse del modo usual, por ej. por reacción con un alcohol, en grupos carbonílicos esterificados. Las agrupaciones de halogenuro de acilo pueden transformarse en grupos acílicos, por ej. por reacción con un reactivo de la fórmula general $R_0-Mg-Hal$, en la que R_0 representa un resto de hidrocarburo, que puede estar substituído, por ej. un resto alquílico, y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro, bromo o iodo. Es, sin embargo, más ventajoso efectuar la reacción con compuestos de fórmula general $(R_0)_2Zn$, o, especialmente, $(R_0)_2Cd$. La reacción se lleva a cabo del modo usual.
15. grupos acílicos, por ej. por reacción con un reactivo de la fórmula general $R_0-Mg-Hal$, en la que R_0 representa un resto de hidrocarburo, que puede estar substituído, por ej. un resto alquílico, y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro, bromo o iodo. Es, sin embargo, más ventajoso efectuar la reacción con compuestos de fórmula general $(R_0)_2Zn$, o, especialmente, $(R_0)_2Cd$. La reacción se lleva a cabo del modo usual.
20. más ventajoso efectuar la reacción con compuestos de fórmula general $(R_0)_2Zn$, o, especialmente, $(R_0)_2Cd$. La reacción se lleva a cabo del modo usual.

- En los compuestos obtenidos, se puede introducir o separar substituyentes. Así se puede, por ej. substituir, por ej. alquilar o bencilar en el átomo de nitrógeno, en aquellos compuestos que no estén substituídos en el átomo de nitrógeno en posición 1 del ciclo de la quinolina.
25. substituir, por ej. alquilar o bencilar en el átomo de nitrógeno, en aquellos compuestos que no estén substituídos en el átomo de nitrógeno en posición 1 del ciclo de la quinolina.

- Esta substitución se lleva a cabo del modo usual, por ej. por reacción con un éster, capaz de
30. usual, por ej. por reacción con un éster, capaz de

317550



-7-

- reaccionar, del alcohol correspondiente, o por alquilación reductiva, esto es, por reacción con un compuesto oxo adecuado y subsiguiente reducción. Como ésteres capaces de reaccionar, entran particularmente en consideración aquellos ya nombrados. Como reductor se emplea, ante todo, hidrógeno activado catalíticamente, o ácido fórmico.
- 5.
- Además, se pueden transformar, en los compuestos obtenidos, los substituyentes R unos en otros.
10. Así, por ej. se pueden esterificar los grupos cianicos, preferentemente por reacción con un alcohol en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo un ácido mineral, como el ácido sulfúrico; esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de cloruro amónico.
15. Los grupos cianicos se pueden convertir además, de modo en sí conocido, en restos acílicos, por ej. por reacción con un reactivo de la fórmula general $R_0^-M^+$, en la que R_0 es un resto de hidrocarburo, que puede estar substituído, por ej. un resto alquílico, y M^+ es el catión de un metal adecuado del grupo I A del sistema periódico, por ej. litio o sodio, o bien el grupo de la fórmula $Hal-Mg^+$, en la que Hal es un átomo de halógeno, como cloro, bromo o iodo. La reacción se lleva a cabo del modo usual.
- 20.
25. Las anteriores y previamente citadas transformaciones pueden llevarse a cabo aisladas, o en cualquier secuencia, según sea necesario.
- Las decahidroquinolinas no substituídas en la posición 1 pueden, si así se desea, ser aciladas, por ejemplo alcanoiladas con un alcanoilato infe-
- 30.

- rior, benzoiladas, o carbobenzoxiladas, antes de llevar a cabo las reacciones arriba mencionadas. La acilación se lleva a cabo del modo usual p. ej. por reacción con derivados funcionales, capaces de reacción,
5. de los ácidos, tales como cloruros de ácidos, o anhídridos.

- Los compuestos l-bencílicos o l-carbobenzoxílicos obtenidos pueden separarse del modo usual, después de las transformaciones deseadas, por hidrogenólisis. Los compuestos l-acílicos obtenidos pueden separarse del modo usual, mediante hidrólisis.
- 10.

- Según las condiciones del procedimiento y las sustancias de partida, se obtienen las sustancias resultantes en forma libre, o bien en la forma, comprendida así mismo en la invención, de sus sales.
15. Las sales de las sustancias resultantes pueden transformarse en las bases libres, de modo en sí conocido, por ej. mediante álcalis o intercambiadores de iones.
20. De estas bases libres se pueden obtener sales, por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquellos que sirven para la formación de sales utilizables en la terapéutica. De estos ácidos pueden nombrarse, por ej. los siguientes: los hidrácidos de los halógenos, ácidos del azufre, ácidos del fósforo, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos sulfónicos o
25. hidroxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el fórmico, acético, propiónico, succínico, glocílico, láctico, málico, etanóico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, o
30. piroglucónico; fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico,

317550

17 SEP.



-9-

5. antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-amino-salicílico, embónico, metansulfónico, etamsulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico, halógeno-benzosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

10. Estas y otras sales de los nuevos compuestos, como por ej. los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando estas sales, y liberando de las sales una vez más las bases. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, en lo anteriormente expuesto y lo que sigue a
15. continuación deben entenderse, en algunos casos, las sales como comprendidas entre las bases libres. La invención comprende también aquellas formas de realización del procedimiento en las que se parte de un compuesto obtenible como compuesto intermedio en cualquiera de las etapas del procedimiento, y se llevan a cabo los pasos del procedimiento que aún faltan, o aquellas en que las sustancias de partida se constituyen bajo las condiciones del reacción, o aquellas en las que los componentes de la reacción están presentes, en
20. algunos casos, en forma de sus sales.

30. Así, se puede, por ej., reducir una 2-(β -cianoetil)-4-R'-4-R'-ciclohexanona, en la que R' y R'' tengan el significado indicado. En esto, se reduce primero el grupo β -cianoetílico a grupo χ -aminopropílico; éste se condensa entonces intramolecular-



- mente, de acuerdo a la invención, hasta obtener la base de Schiff, que se reduce entonces a decahidroquinolina. La reducción se lleva a cabo de manera en sí conocida, preferentemente por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ej. un catalizador de níquel o de paladio, como son el níquel Raney o el carbón-paladio. Ya que la reducción se detiene parcialmente al obtenerse la base de Schiff, es ventajoso seguir reduciendo con borohidruro sódico, para reducir la porción aún no reducida de base de Schiff completamente a decahidroquinolina.
- 5.
- 10.

- También se puede hacer reaccionar con amoníaco, o con una amina monosustituída, o con hidroxilamina, una 2-(γ -oxopropil)-4-R''-4-R'-ciclohexanona, en la que R' y R'' tengan el significado indicado, reduciéndola después. En esto se forma con el resto γ -oxopropílico la correspondiente base de Schiff, o bien la oxima, que son reducidas al correspondiente resto γ -aminopropílico. Este se condensa, según la invención, con el grupo oxo aún presente, y el producto de condensación obtenido de esto se sigue reduciendo.
- 15.
- 20.

- Además, se puede partir de un 1-X-2-(γ -X'-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexano, en el que X y X' sean restos migrables, por ej. los nombrados, y hacer reaccionar este con amoníaco o con una amina monosustituída.
- 25.

- Para las reacciones de acuerdo a la invención se emplean principalmente las sustancias de par-
- 30.

317550



-11-

17 SEP 1955

tida que den las reacciones preferidas arriba indicadas.

Las sustancias de partida son ya conocidas, o pueden obtenerse en formas en sí conocidas.

5. Las 2-(γ -aminopropil)-4-R'-4-R''-ciclohexanonas usadas como sustancias de partida pueden, por ejemplo, obtenerse en forma de sus sales, reduciendo una 2-(β -ciano-etil)-4-R'-4-R''-ciclohexanona en presencia de un ácido.
10. También puede obtenerse 2-(γ -aminopropil)-4-R'-4-R''-ciclohexanona si se condensa un 1-Z-4-R'-4-R''-ciclohexano, en el que Z representa un grupo amínico, por ej. un grupo pirrolidínico, como sería un 1-pirrolidino-4-fenil-4-ciano-ciclohexano, con un éster, capaz de reacción, p. ej. un halogenuro, de un γ -aminopropanol, preferentemente en forma de sus sales, tales como halogenuros.
15. Se puede obtener 2-(β -cianoetil)-4-R'-4'-R''-ciclohexanonas, por ej. cuando se condensa un 1-Z-4-R'-4-R''-ciclohexeno, en el que Z es un grupo amino, por ej. un grupo pirrolidínico, como sería un 1-pirrolidino-4-fenil-4-cianociclohexeno con acrílo nitrilo, y se hidroliza el aminociclohexeno obtenido a ciclohexanona, convirtiendo en algunos casos el grupo cianico en posición 4, por ej., según los métodos arriba descritos.
20. Los nuevos compuestos pueden presentarse como mezclas de sus isómeros cis y trans, isómeros puros cis o isómeros puros trans (racematos), o como antípodas ópticos. Las mezclas de las formas cis y trans pueden, a base de las diferencias físico-químicas
- 25.
- 30.



de las partes componentes separarse, en forma en sí conocidas, en las puras cis o trans, por ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- Los productos de partida, intermedios, o
5. resultantes racémicos se pueden separar en los antípodos ópticos según métodos conocidos, por ej. como sigue: se hace reaccionar las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, con un ácido ópticamente activo, y se separan las sales obtenidas,
10. por ej. según sus distintas solubilidades, en las diastereoisómeras, de las que pueden liberarse los antípodos de las nuevas bases por la acción de medios alcalinos. Ácidos ópticamente activos de uso especialmente extendido son las formas D y L de los ácidos:
15. etanoico, di-o-toluil-etanoico, málico, mandélico, canforsulfónico o quinónico. También puede llevarse a cabo la separación, por ej. cristalizando el racemato puro obtenido de un disolvente ópticamente activo. Se aísla preferentemente el más eficaz de los dos antípodos.
- 20.
- Los nuevos compuestos pueden encontrar empleo, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan en forma libre o en la forma de sus sales, en mezcla con un material portador sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Para formar este material portador se deben considerar sustancias que no reaccionen con los nuevos compuestos, como por ej. agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol estearílico, estearato
- 25.
30. de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencí-

317550



17 SEP 1965

-13-

- licos, goma glicoles propilénicos, vaselina u otros portadores conocidos de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tomar la forma de tabletas, grageas, cápsulas, o, en forma líquida, soluciones, suspensiones o emulsiones. En algunos casos, están esterilizados, y/o contienen sustancias auxiliares, tales como preservadores, estabilizadores, humectadores o emulsores, disolventes o sales para regular la presión osmótica, o también tampones químicos. Pueden contener también otras sustancias de gran valor terapéutico. Los preparados farmacéuticos se obtienen por los métodos usuales.

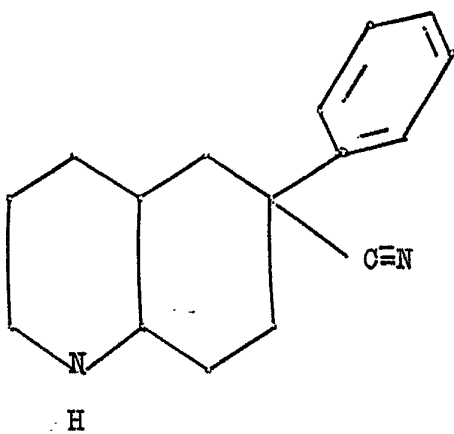
- Los nuevos compuestos pueden ser utilizados también en la veterinaria, por ej. en una de las formas arriba indicadas, o en forma de piensos o aditivos para el alimento de animales. En estos se emplea, por ej. los usuales disolventes y dispersores, o bien alimentos.

- La invención se describe con mayor exactitud en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1 -

- Se hidrogena 27,5 gr (0,11 Mol) de 2-(β -cianoetil)-4-ciano-4-fenil-ciclohexanona en un litro de metanol, en presencia de 10,8 níquel Raney. Después de la absorción de 6770 ml de hidrógeno (92% de la capacidad teórica de absorción), la hidrogenación se detiene. La solución se separa del catalizador por filtración, se evapora, se disuelve el resto en 500 ml de metanol, y se continúa la reducción mediante 25 gr.

- de borohidruro sódico. La solución se vierte sobre 2 lt. de agua, y la solución acuosa resultante se extrae dos veces con 100 ml de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas se lavan con 500 ml de agua,
5. se unen, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan. El aceite amarillo así obtenido se disuelve en 500 ml de tolueno, y se extrae tres veces con 250 ml de ácido clorhídrico 2N. Las soluciones clorhídricas se lavan con tolueno, se tratan con hidróxido de sodio 6N hasta obtener una reacción fuertemente alcalina, y se extraen tres veces con 500 ml de cloroformo.
10. Las soluciones clorofórmicas unidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan. Del resto se obtiene, tras destilación al vacío absoluto,
15. la trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina de la fórmula



- que se transforma a 142-145° (0,045 Torr). El metansulfonato producido del modo usual, funde a 232-234°.
- La 2-(β-cianoetil)-4-ciano-4-fenil-ciclohexanona empleada como material de partida puede pro-
- 20.

317550



-15-

ducirse de la siguiente manera:

- Se disuelve 36 gr. (0,18 Mol) de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanona en 800 ml de benceno absoluto, y se los hace hervir con 30 ml (0,36 Mol) de pirrolidina por espacio de 15 horas bajo reflujo, retirando el agua formada durante la reacción por medio de un separador de agua. A continuación se hace evaporar el benceno, primero bajo presión normal y después al vacío de trompa de agua. El 1-pirrolidino-4-ciano-4-fenil-ciclohexeno, que queda en forma de aceite, se disuelve en 600 ml de dioxano, y se le añaden 75 ml de acrílo nitrilo y 1 gr. de hidroquinona. La solución transparente resultante se hace hervir por espacio de 20 horas bajo reflujo, añadiéndole gota a gota 15 ml de acrílo nitrilo a las 5 horas, y otra vez a las 10 horas.

- Para hidrolizar el 1-pirrolidino-2-(β -cianoetil)-4-ciano-4-fenil-ciclohexeno obtenido, se le añaden 200 ml de agua, se lo hace hervir una hora bajo reflujo, y se evaporan los disolventes al vacío. El resto se disuelve en tolueno. La solución toluénica se lava una vez con 350 ml de ácido clorhídrico 1N, dos veces con hidróxido de sodio 2N frío, usando 350 ml cada vez, y tres veces con agua, usando 350 ml cada vez. Se extraen las fases acuosas con 500 ml de tolueno. Las fases orgánicas se unen, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan al vacío. El aceite de color marrón resultante dá, por destilación fraccionada, la 2-(β -cianoetil)-4-ciano-4-fenil-ciclohexanona de punto de condensación 200-208° (0,01-



0,04 Torr).

EJEMPLO 2 -

- Se disuelven 27,6 gr de 2-(β -cianoetil)-4-ciano-4-fenil-ciclohexanona en un litro de etanol, y
5. se los hidrogena con 10,8 gr. de níquel Raney como catalizador, bajo presión normal y a 40°. Después de unas 38 horas, la hidrogenación se detiene, habiéndose absorbido 92% de la capacidad teórica de hidrógeno. La solución se separa del catalizador por filtración,
10. y se evapora. Se disuelve el aceite amarillo resultante en 500 ml de metanol, y se continúa la reducción con 25 gr. de borohidruro sódico, por espacio de una hora a la temperatura ambiente, y luego por 20 minutos bajo reflujo.
15. Para su preparación, se separan, por destilación al vacío, 250 ml de metanol; se diluye la solución en metanol con 1 lt de agua, se la extrae dos veces con cloroformo, usando 500 ml cada vez, se unen las fases orgánicas, se las seca, se las filtra, y se evapora el filtrado. El resto aceitoso se
20. disuelve en 500 ml de tolueno, se extrae con ácido clorhídrico 1N, se lleva el pH de los extractos clorhídricos, por adición de hidróxido de sodio, a un valor de 13, y se extrae con cloroformo, Los extractos
25. clorofórmicos se secan sobre sulfato de sodio. El aceite que queda, después de evaporarse el cloroformo, se destila al vacío absoluto. Se obtiene de esta manera una mezcla de cis-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina y trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina, punto
30. de condensación 180°-190° (0,2-0,15 Torr).

317550



-17-

5. La mezcla se disuelve en 100 ml de acetona, y se precipita la sal añadiendo, gota a gota, 4,93 ml de ácido metanosulfónico. Se obtiene de esta manera el metanosulfonato de trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina puro de F. 232-234°.

El compuesto es unitario, y libre de la forma cis, en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco; portador; gel de sílice; indicador: iodo).

10. La lejía madre se evapora al vacío, el resto se disuelve en 500 ml de agua, y se extrae dos veces con tolueno, usando 200 ml cada vez. La fase acuosa se trata a una temperatura de 0° con hidróxido de sodio 6N hasta situar el pH en un valor de 13, y la base libre separada se extrae tres veces con cloroformo, usando 300 ml cada vez, los extractos clorofórmicos se lavan dos veces con agua, usando 300 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se evaporar. El resto de la evaporación se disuelve en poco tolueno-hexano 2:1, y se cromatografía sobre 600 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Como disolventes se usan a) un litro de tolueno/hexano 2:1, b) tres litros de tolueno/hexano 2:1, y c) tres litros de tolueno. Las fracciones b) y c) dan cis-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina pura.
15. base libre separada se extrae tres veces con cloroformo, usando 300 ml cada vez, los extractos clorofórmicos se lavan dos veces con agua, usando 300 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se evaporar. El resto de la evaporación se disuelve en poco tolueno-hexano 2:1, y se cromatografía sobre 600 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Como disolventes se usan a) un litro de tolueno/hexano 2:1, b) tres litros de tolueno/hexano 2:1, y c) tres litros de tolueno. Las fracciones b) y c) dan cis-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina pura.
20. tolueno-hexano 2:1, y se cromatografía sobre 600 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Como disolventes se usan a) un litro de tolueno/hexano 2:1, b) tres litros de tolueno/hexano 2:1, y c) tres litros de tolueno. Las fracciones b) y c) dan cis-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina pura.
25. ciano-6-fenil-decahidroquinolina pura.

La base libre así obtenida se disuelve en éster acético, y se precipita el clorhidrato, de F. 249-251° en forma cristalina añadiendo una solución de ácido clorhídrico en éster acético.

30. El espectro YR, de la base en cloruro de



metileno muestra, entre otras, una banda característica a 4,5 μ (banda del $C=N$).

La base libre es unitaria y libre de la forma trans en el cromatograma de capa delgada (sistema:

5. cloroformo saturado con amoníaco, o cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:1; portador: gel de sílice; indicador: iodo).

EJEMPLO 3 -

- Se disuelven 30 gr. de una mezcla de cis-6-
10. fenil-6-ciano-decahidroquinolina y trans-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 670 ml de ácido fórmico al 98%. A esta solución se le añaden, gota a gota, 16,7 ml de solución de formalina al 40%, y se la hace hervir por espacio de 7 horas con flujo de retorno.
15. El exceso de ácido fórmico se evapora al vacío. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. La solución se lleva, añadiéndole hidróxido de sodio en solución acuosa a 0^o, a un pH de 13, y se extrae tres veces con 300 ml de cloro-
20. formo. La solución clorofórmica se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se destila al vacío absoluto, y suministra una mezcla de
25. cis-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina y trans-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, punto de condensación 185^o (0,3 Torr). Esta mezcla se disuelve en 25 ml de isopropanol, y se precipita el clorhidrato de trans-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, F. 241-243^o, añadiéndole, gota
30. a gota, una solución de ácido clorhídrico en éster

317550



-19-

acético. Este clorhidrato es unitario y libre de la forma cis en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:1; portador: gel de sílice; indicador: iodo).

5. De manera análoga se obtiene el clorhidrato de trans-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, idéntico al clorhidrato arriba descrito, haciendo reaccionar la trans-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina con ácido fórmico y formalina. La lejía madre de éster acético isopropanol se evapora al vacío. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. La solución acuosa se lleva, por adición de hidróxido de sodio en solución acuosa a 0², a pH 13, y se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo.
10. La solución en cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se disuelve en poco toluol, y se cromatografía sobre 300 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las dos primeras fracciones, eluidas cada una con 500 ml de tolueno, suministran la cis-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina pura. Disolviendo la base en éster acético, y haciéndola reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, se obtiene el clorhidrato de F. 253-254². Este es unitario en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:5; portador: gel de sílice; indicador: iodo).
15. La solución en cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se disuelve en poco toluol, y se cromatografía sobre 300 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las dos primeras fracciones, eluidas cada una con 500 ml de tolueno, suministran la cis-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina pura. Disolviendo la base en éster acético, y haciéndola reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, se obtiene el clorhidrato de F. 253-254². Este es unitario en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:5; portador: gel de sílice; indicador: iodo).
20. Las dos primeras fracciones, eluidas cada una con 500 ml de tolueno, suministran la cis-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina pura. Disolviendo la base en éster acético, y haciéndola reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, se obtiene el clorhidrato de F. 253-254². Este es unitario en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:5; portador: gel de sílice; indicador: iodo).
25. El residuo se disuelve en poco toluol, y se cromatografía sobre 300 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las dos primeras fracciones, eluidas cada una con 500 ml de tolueno, suministran la cis-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina pura. Disolviendo la base en éster acético, y haciéndola reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, se obtiene el clorhidrato de F. 253-254². Este es unitario en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:5; portador: gel de sílice; indicador: iodo).

EJEMPLO 4 -

30. Se hace hervir por espacio de 15 horas, y

317550

-20-



- con reflujo, 37,4 gr de una mezcla de cis-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina y trans-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, disueltos en 350 ml de acetona, con 20,8 g de cloruro de bencilo, 43 gr de potasa y
5. 0,5 gr de ioduro de potasio, y se los separa mediante filtración de las sales inorgánicas. Se evapora el filtrado; el residuo se disuelve en 500 ml de cloroformo, y se lava dos veces con agua, usando 250 ml cada vez; se seca sobre sulfato de sodio, se filtra,
10. y se evapora nuevamente el filtrado. El aceite así obtenido se disuelve en 500 ml de acetona, y se precipita, mediante la adición, gota a gota, de una solución de ácido clorhídrico en éster acético, el clorhidrato de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, F. 276-278° .
- 15.

El compuesto es unitario y libre de la forma cis en el cromatograma de capa delgada (sistema: cloroformo saturado con amoníaco, y tolueno 1:3; portador, gel de sílice; indicador: iodo).

20. Se evapora la lejía madre. El residuo se disuelve en agua y la solución se extrae dos veces con tolueno. La solución acuosa se lleva, mediante adición de solución acuosa de hidróxido de sodio a 0°, a pH 13, y se extrae tres veces con 300 ml de
25. cloroformo. La solución en cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 600 gr de óxido de aluminio
30. (actividad II, neutral). La primera fracción, eluida

317550



-21-

5. con un litro de tolueno, da la cis-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina. Este compuesto se disuelve en éster acético, y se trata con una solución de ácido clorhídrico en éster acético. Se obtiene así el clorhidrato de cis-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, F. 220-221°.

Este compuesto es unitario y libre de la forma trans en el cromatograma de capa delgada.

10. Por bencilación análoga de la cis-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina se obtiene también el clorhidrato de cis-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, idéntico al arriba descrito clorhidrato cis.

15. Por bencilación análoga de trans-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina se obtiene también el clorhidrato de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, idéntico al anteriormente descrito clorhidrato trans.

EJEMPLO 5 -

20. Se disuelven 0,6 gr de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 50 ml de metanol, y se los hidrogena en presencia de 0,3 gr de carbón-paladio al 10%. Después de haber fijado la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra para separar el catalizador, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. La solución acuosa se lleva, mediante adición de hidróxido de sodio en solución acuosa a 0,2 M a pH 13, y se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. La solución en cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. Se obtiene así la trans-6-fenil-6-
- 25.
- 30.



ciano-decahidroquinolina, idéntica en el cromatograma de capa fina al compuesto trans obtenido en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 6 -

5. Se hidrogenan 5,5 gr de cis-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 200 ml de metanol en presencia de 1 gr. de carbón paladio al 10%. Después de haber fijado la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra para separar el catalizador, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. La solución acuosa se lleva, por adición de hidróxido de sodio en solución acuosa a 0°, a pH 13, y se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. Se obtiene así la cis-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, idéntica en el cromatograma de capa fina al compuesto cis obtenido en el ejemplo 2.

20. EJEMPLO 7 -

25. Se disuelven en 16 ml de etanol 10,2 g de clorhidrato de trans-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, se los hace reaccionar con 14,17 g de ácido sulfúrico al 96%, 1,90 ml de agua y 21,18 gr de cloruro amónico, y se los calienta por espacio de 8 horas a 150° en un autoclave. El aceite resultante, de color marrón oscuro, se disuelve en agua; la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno, usando 100 ml cada vez, y se lleva, mediante adición de solución saturada de carbonato sódico a 0°, a pH 11, y
- 30.

317550



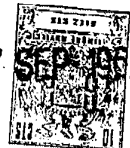
-23-

- se extrae tres veces con cloroformo, usando 400 ml cada vez. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, usando 200 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se evapora el filtrado. El
5. aceite de color marrón así obtenido se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 160 gr. de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Como disolvente se emplean 3,5 lt de tolueno. Esta primera fracción suministra la trans-1-metil-6-fenil-6-carbetoxi-
10. decahidroquinolina.

El clorhidrato se cristaliza en éster acético, y se funde a 189-192°. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada.

EJEMPLO 8 -

15. Se disuelve en 24,4 ml de metanol 12,2 gr. de clorhidrato de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-
20. decahidroquinolina, se los hace reaccionar con 13,71 gr de ácido sulfúrico al 96%, 1,88 ml de agua y 2,09 gr de cloruro amónico, y se lo calienta en el autoda-
25. ve por espacio de 8 horas a 150°. La mezcla de reacción se disuelve en agua, se extrae la solución acuosa dos veces con tolueno, usando cada vez 100 ml, y se lleva, mediante adición de solución saturada de carbonado sódico a 0°, a pH 11; y se extrae tres veces con cloroformo, usando 400 ml cada vez. Se lavan las fases orgánicas dos veces con agua, usando 200 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se fil-
30. tran, y se evapora el filtrado. La base así obtenida se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 500 gr. de óxido de aluminio (actividad II, neutral).



Las primeras fracciones, diluidas con 2,5 lt de tolueno y 4 lt de tolueno/cloroformo 4:1, suministran la trans-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina. Mediante solución en éster acético y

5. reacción con una solución de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene el clorhidrato de trans-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina en forma cristalina, F.248°.

EJEMPLO 9 -

10. Se disuelve 5,1 gr de clorhidrato de trans-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina en 300 ml de metanol, y se los hidrogena en presencia de 1 gr de carbón-paladio al 10%. Se filtra la solución para librarla del catalizador, y se la
15. evapora. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. El pH de la solución acuosa se eleva hasta 13, por adición de hidróxido de sodio en solución acuosa a 0°, y la solución se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo.
20. La solución clorofórmica se lava tres veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se disuelve en éster acético, y se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético.
25. Se obtiene así el clorhidrato de trans-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina, F. 207-209°. El clorhidrato es unitario en el cromatograma de capa delgada.

EJEMPLO 10 -

30. Se disuelve 10,5 gr. de clorhidrato de

317550



-25-

- trans-1-metil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 26,25 ml de metanol, se los hace reaccionar con 14,8 ml de ácido sulfúrico al 96%, 2,07 ml de agua, y 2,28 gr de cloruro amónico, y se los calienta en el autoclave por espacio de 8 horas a 150°. La mezcla de reacción se disuelve en agua, la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno, usando 100 ml cada vez, y se lleva su pH a 11, por adición de solución saturada de carbonato sódico a 0°, y se extrae tres veces con cloroformo, usando 400 ml cada vez. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, usando 200 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado. La base así obtenida se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 200 gr. de óxido de aluminio (actividad 11, neutral). Las primeras fracciones, diluidas con 2 litros de tolueno y 2 litros de tolueno/cloroformo 4:1, suministran la trans-1-metil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina. Por solución en éster acético y reacción con una solución de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene el clorhidrato de trans-1-metil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina, F.219-221°. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa fina.

EJEMPLO 11 -

25. Se disuelven en 10,4 ml de metanol 5,3 gr. de clorhidrato de cis-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina, y se los hace hervir con 5,84 gr de ácido sulfúrico al 96%, 0,8 ml de agua y 0,88 gr de cloruro amónico por espacio de 8 horas a 150°. La mezcla de reacción se disuelve en agua, se extrae la
- 30.

317550



--26--

- solución acuosa dos veces con tolueno, usando 100 ml cada vez, se lleva al pH, por adición de solución saturada de carbonato sódico a 0^o, al valor 11, y se extrae tres veces con cloroformo, usando 400 ml cada vez.
5. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, usando 200 ml cada vez, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado. La base cruda así obtenida se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 300 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las primeras fracciones diluidas con 1,5 lt de tolueno suministran la cis-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina. Por solución de este compuesto en éster acético y reacción con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, añadiéndole
10. éter, se obtiene el clorhidrato de cis-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina, F. 171-173^o. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada.
- 15.

EJEMPLO 12 -

20. Se disuelve en 300 ml de metanol 5,9 gr. de cis-1-bencil-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina, y, añadiéndole la cantidad calculada de ácido clorhídrico metanólico, se lo convierte en el clorhidrato. A esta solución se agregan 2 gr de carbón-paladio al
25. 10%, y se hidrogena a presión normal. Se filtra para separar el catalizador, y se evapora. El residuo se disuelve en agua, y la solución se extrae dos veces con tolueno. El pH de la solución acuosa se lleva, por adición de hidróxido de sodio en solución acuosa
30. a 0^o, al valor 13, y la solución se extrae tres veces

317550 SEP 1965



-27-

- con 300 ml de cloroformo. La solución en cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se disuelve en acetona, y se le
5. añade la cantidad calculada de ácido metanosulfónico. Se obtiene así el metanosulfonato de cis-6-fenil-6-carbometoxi-decahidroquinolina, F. 261-265°. El metanosulfonato es unitario en el cromatograma de capa delgada.
10. EJEMPLO 13 -
- Se disuelven 21,3 gr de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 34,2 ml de etanol, y se los calienta por 8 horas a 150° en el autoclave, con 26,5 gr. de ácido sulfúrico al 96%, 3,55 ml de
15. agua, y 3,77 gr. de cloruro amónico. La mezcla de reacción se disuelve en agua, la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno, usando 100 ml cada vez, se lleva el pH de la solución al valor 11, por adición de solución saturada de carbonato sódico a 0°, y se
20. extrae la solución tres veces con cloroformo, usando cada vez 400 ml. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, usando cada vez 200 ml, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en poco tolueno, y se
25. cromatografía sobre 500 gr. de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las primeras fracciones, eluidas con 3,5 lt de toluol y 1 lt de toluol/cloroformo 3:1, dan la trans-1-bencil-6-fenil-6-carbetoxi-decahidroquinolina.

EJEMPLO 14 -

- Se disuelven 9,2 gr. de trans-1-bencil-6-fenil-6-carbetoxi-decahidroquinolina en etanol, y se hacen reaccionar con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico. Se añaden entonces 2,5 gr. de carbón-paladio al 10% y se hidrogena a presión normal. Se filtra para separar el catalizador, y se evapora el filtrado. La mezcla de reacción se disuelve en agua, se extrae la solución acuosa dos veces con tolueno, usando 100 ml cada vez, y se lleva su pH al valor 11, por adición de solución saturada de carbonato sódico a 0², y se extrae tres veces con cloroformo, usando cada vez 400 ml. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, usando cada vez 200 ml, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en acetona, y se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico en éster acético. Se obtiene así el clorhidrato de trans-6-fenil-carbetoxi-decahidroquinolina, F. 227-229°.

El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada.

EJEMPLO 15 -

- En una atmósfera de nitrógeno se hacen gotear 13,90 gr (0,126 Mol) de bromuro de etilo, de tal modo, sobre una suspensión de 3,48 gr de limaduras de magnesio en 30 ml de éter absoluto, que la mezcla hierva continuamente un poco bajo reflujo. Después de haber añadido todo el bromuro de etilo, se continúa haciendo hervir por espacio de 30 minutos bajo reflujo.

317550



-29-

- A continuación se añade 18,0 gr. de trans-1-metil-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina, disueltos en 200 ml de tolueno, gota a gota, a la solución etérica. La mezcla de reacción se hace hervir por espacio de 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción, aún caliente, se vierte en 600 ml de ácido clorhídrico 2N, y la mezcla se hace hervir, agitándola intensivamente, por espacio de 2 horas bajo reflujo. Una vez enfriada a la temperatura ambiente, se separan las fases, y la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno. Por adición de solución acuosa de hidróxido de sodio a 0², se eleva el pH de la solución acuosa hasta el valor 13, y se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. La solución de cloroformo se lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío, El residuo se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 500 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las primeras fracciones, diluidas con 7,0 lt de toluol, dan la trans-1-metil-6-fenil-6-propionil-decahidroquinolina.

- Por solución de la base en éster acético, y reacción con una solución de ácido clorhídrico en éster acético, se obtiene el clorhidrato de trans-1-metil-6-fenil-6-propionil-decahidroquinolina, F.233-235².

El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada.

EJEMPLO 16 -

- En una atmósfera de nitrógeno se añaden,



- gota a gota, 15,48 gr. de bromuro de etilo a una suspensión de 84 gr de limaduras de magnesio en 35 ml de éter absoluto, de tal manera, que la mezcla herviera siempre ligeramente bajo reflujo. Después de haber
5. añadido todo el bromuro de etilo, se hace hervir 30 minutos más bajo reflujo. A continuación se añaden, gota a gota, 26,0 gr de trans-1-bencil-6-fenil-6-ciano-decahidroquinolina en 350 ml de tolueno absoluto a la solución etérica. La mezcla de reacción
10. se hace hervir por 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción, aún caliente, se vierte en 600 ml de ácido clorhídrico 2N, y se hierve la mezcla, agitándola intensivamente, por espacio de 2 horas bajo reflujo. Una vez enfriada a la temperatura ambiente,
15. se separan las fases y se extrae la solución acuosa dos veces con tolueno. La solución acuosa se lleva, por adición de hidróxido de sodio en solución acuosa a 0², a un pH de 13, y se la extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se
20. lava dos veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora el filtrado al vacío. El residuo se disuelve en poco tolueno, y se cromatografía sobre 600 gr de óxido de aluminio (actividad II, neutral). Las primeras fracciones di-
25. luidas con 5 lt de toluol dan la trans-1-bencil-6-fenil-6-propionil-decahidroquinolina.

EJEMPLO 17 -

- Se disuelven 15,5 gr de trans-1-bencil-6-fenil-6-propionil-decahidroquinolina en 200 ml de
30. metanol, y se hacen reaccionar con la cantidad calcu-

317550



-31-

- lada de ácido clorhídrico metanólico. Después de añadir 6 gr. de carbón-paladio al 10%, se hidrogena bajo presión normal. Se filtra para separar el catalizador, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en
5. agua, la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno, usando cada vez 100 ml, se lleva, por adición de solución saturada de carbonato sódico a O_2 , a un pH de 11, y se extrae tres veces con cloroformo, usando cada vez 400 ml. Las fases orgánicas se lavan dos
10. veces con agua, usando cada vez 200 ml, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en isopropanol, y se hace reaccionar con ácido clorhídrico isopropanólico. Se obtiene así el clorhidrato de trans-6-fenil-6-propionil-
15. decahidroquinolina, F. 270-272°.

El clorhidrato es unitario en el cromatograma de capa fina.

EJEMPLO 18 -

- Se pueden producir tabletas, con un contenido de 25 mg de metanosulfonato de trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina, con la siguiente composición por ejemplo:
- 20.

	metanosulfonato de trans-6-ciano-6-fenil-decahidroquinolina	25,0 mg
25.	Almidón de trigo	40,0 mg
	Lactosa	45,0 mg
	ácido silícico coloidal	5,0 mg
	almidón de maranta	15,0 mg
	talco	9,0 mg
30.	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		<u>140,0 mg</u>
		=====



Fabricación:

Se mezclan el metanosulfonato de trans-6-ciano-fenil-decahidroquinolina, y parte del almidón de trigo, la lactosa y el ácido silícico coloidal, y se pasa la mezcla por un tamiz. El resto del almidón de trigo se mezcla con la cantidad quintuple de agua, sobre baño de agua, hasta formar un engrudo, y se amasa este engrudo con la mezcla en polvo hasta formar una masa ligeramente plástica.

La masa plástica se pasa a presión por un tamiz de 3 mm de anchura de malla, se seca, y se vuelve a pasar el granulado seco por un tamiz. A continuación se añaden a la mezcla el almidón de maranta, el talco y el estearato de magnesio, y se convierte la mezcla obtenida en tabletas comprimidas de 140 mg de peso.

EJEMPLO 19 -

En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, puede obtenerse a partir de la 2-(β-cianoetil)-4-ciano-4-(m-metoxifenil)-ciclohexanona el clorhidrato de trans-6-ciano-6-(m-metoxifenil)-decahidroquinolina (F.252-253%), como también el clorhidrato de cis-6-ciano-6-(m-metoxifenil)-decahidroquinolina (F. 230-233^a).

N O T A

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

317550



-33-

corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 12180/64 de 18 de septiembre de 1964, y 11398/65 de 13 de agosto de 1.965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios

5. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDI MIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE QUINOLINA"; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1ª - Procedimiento para la producción de derivados de quinolina, de fórmula general 6-R-6-R'-decahidroquinolinas, en que R representa el grupo cianico, un grupo carboxílico esterificado, o un resto acílico, y R' un resto fenílico, caracterizado por-
15. que se condensa intramolecularmente y se reduce una 2-(γ -R-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexanona, en la que R_x es un grupo amínico con, por lo menos, un átomo de hidrógeno, R'' es el arriba definido resto R, o bien un sustituyente convertible en R, y R' tiene el
20. significado indicado; o se condensa intramolecularmente un 1-X-2-(γ -Y-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexano, en que uno de los restos X ó Y representa un resto intercambiable, y el otro un grupo amínico con, por lo menos, un átomo de hidrógeno, R'' representa el
25. resto R definido al principio, o bien un sustituyente convertible en R, y R' tiene el significado indicado; y porque, en los compuestos obtenidos, se convierte en R un sustituyente convertible en R, y, cuando se desea, se introducen, convierten o separan
30. sustituyentes en cualquier etapa, aislándose los com-



puestos obtenidos, y porque, cuando se desea, se separan los racematos obtenidos en los antípodas ópticos, y/o o se convierten bases libres obtenidas en sus sales, o sales obtenidas en sus bases libres.

5. 2ª - Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se lleva a cabo la reducción con dihidruros de metales ligeros, o catalíticamente.
- 3ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se reduce con borohidruro sódico.
10. 4ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se hidrogena en presencia de un catalizador de níquel o de paladio.
15. 5ª - Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de un 1-X-2-(χ -Y-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexano, en el que uno de los restos X o Y representan un grupo hidroxílico esterificado, capaz de reaccionar, y el otro, R'' y R' tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.
20. 6ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 5ª, caracterizado porque se parte de un 1-X-2-(χ -Y-propil)-4-R''-4-R'-ciclohexano, en el que uno de los restos X ó Y representa un átomo de halógeno, y el otro, R'' y R' tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.
25. 7ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª, 5ª y 6ª, caracterizado porque se lleva a cabo la condensación en presencia de medios básicos.
- 30.

317550

17



-35-

- 8^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 7^a, caracterizado porque se parte de compuestos, en los que R" representa el resto R definido en la reivindicación 1^a.
5. 9^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 7^a, caracterizado porque se parte de compuestos en los que R representa un grupo carboxílico transformado funcionalmente libre, o con un grupo oxo, excepción hecha de un grupo carboxílico esterificado,
10. y porque se le convierte, en cualquier etapa, en el resto R definido en la reivindicación 1^a.
- 10^a - Procedimiento según reivindicación 9^a, caracterizado porque se transforma un grupo carboxílico libre, o un grupo halógeno-carbonílico, en un
15. grupo carboxílico esterificado.
- 11^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 10^a, caracterizado porque se substituyen en la posición 1 las decahidroquinolinas no substituídas en la posición 1.
20. 12^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 11^a, caracterizado porque se alquilan o bencilan en posición 1 las decahidroquinolinas no substituídas en la posición 1.
- 13^a - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 12^a, caracterizado porque se convierten, en los compuestos obtenidos, los restos R definidos en la reivindicación 1^a unos en otros.
25. 14^a - Procedimiento según reivindicación 13^a, caracterizado porque, en aquellos compuestos
30. obtenidos que tienen un grupo cianico en posición 6,



se convierte en el grupo carboxílico esterificado correspondiente.

5. 15ª - Procedimiento según reivindicación 13ª, caracterizado porque, en los compuestos con un grupo cianico en posición 6, se convierte éste en un resto acílico.

10. 16ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 9ª y 13ª a 15ª, caracterizado porque se acilan las decahidroquinolinas no substituídas en la posición 1 antes de la conversión, y se vuelve a separar los grupos acílicos después de la conversión.

15. 17ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado porque se hidrogenolizan los compuestos 1-bencílicos obtenidos.

20. 18ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque se parte de un compuesto que puede obtenerse, como producto intermedio, en cualquiera de las etapas del procedimiento, llevándose a cabo los pasos del procedimiento que aún falten, o porque se constituye el material de partida bajo las condiciones de la reacción, o porque se emplean los componentes de la reacción, en algunos casos, en la forma de sus sales.

25. 19ª - Procedimiento para la producción de derivados de quinolina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

317550

-37-

Esta Memoria consta de treinta y siete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 SEP 1965

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO

