

| |
|------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE <u>C 07</u> |
| SUBCLASE <u>D</u> |

PATENTE DE INVENCION

Case L.P. 1010.

384797

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE HIDROQUINOLINA.-

Solicitante: LONZA S.A., entidad suiza, residente en Gampel/Vallese,
Suiza, (Dirección: Basilea).

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de hidroquinolinas que en caso dado están sustituidas en el átomo de nitrógeno por restos de acilo, metilo o etilo.

5. Ya es sabido que las bases de piridina cuater-

384797



5. narias se pueden reducir con ácido fórmico. Así se describe en Coll. Czech. Chem. Commun. Volumen 19 (1954) la reducción de 1,2,6-trimetilpiridinaformiato mediante ácido fórmico. En la reducción se forman, además de las correspondientes bases de tetrahydro- y hexahidropiridina, también compuestos neutros.

10. Se ha descubierto ahora que, efectuando la reacción en forma correspondiente, a partir de las quinolinas y ácidos carboxílicos inferiores se pueden obtener directamente las hidroquinolinas que están sustituidas en el átomo de nitrógeno por restos de acilo, metilo o etilo.

15. El procedimiento de la invención, para la obtención de hidroquinolinas que, en caso dado, están sustituidas en el átomo de nitrógeno por restos de acilo, metilo o etilo, se caracteriza porque las quinolinas correspondientes se hacen reaccionar a temperaturas de unos 160 a 280°C con ácidos carboxílicos con 1 a 4 átomos de carbono en la molécula o con una mezcla de ácidos carboxílicos con 1 a 4 átomos de carbono en la molécula y sus ésteres inferiores a la presión que se presenta a la temperatura de reacción.

20. Como quinolinas entran en consideración la quinolina, la isoquinolina, las alquiloquinolinas, preferentemente con un sustituyente alquilo inferior, así como sus sales (resumidas aquí brevemente bajo la expresión compuestos quinólinicos).

25. Como ácidos carboxílicos entran en consideración el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico, preferentemente el ácido fórmico y el ácido acético. Además de los ácidos solos, se pueden emplear también las mezclas de los ácidos mencionados con
30.

384797



- sus ésteres inferiores. Al emplear los ésteres se pueden formar estos directamente "in situ" a partir del ácido y del alcohol correspondientes y esto con metanol y etanol. Los alcoholes más elevados no conducen a ningún resultado. Preferentemente se emplean el formiato y el acetato de metilo. También es posible emplear mezclas de los ácidos mencionados, sus anhídridos y ésteres.
- 5.

En este caso se forman mezclas de distintos productos N-sustituídos.

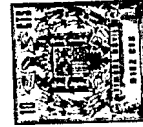
10. Los ácidos carboxílicos o las mezclas con sus ésteres se emplean convenientemente en exceso. Preferentemente se emplean 3 a 30 moles de ácido o éster por mol de base de partida.

15. Si se trabaja con ácidos carboxílicos con 1 a 2 átomos de carbono se forma principalmente el producto N-acílico, con ácidos carboxílicos con 3 a 4 átomos de carbono preferentemente la hidroquinolina insustituída. Si se trabaja con una mezcla de ácido carboxílico y sus ésteres inferiores se forman, además de la hidroquinolina, el producto N-acílico y el producto N-metílico o bien N-etílico. Según la cantidad en ésteres (éster "in situ") se desplaza el producto final hacia el producto N-metílico o bien etílico.
- 20.

25. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas de unos 180 a 240°C. Los tiempos de reacción se encuentran en promedio entre aproximadamente 1 y 10 horas y dependen de la temperatura de reacción seleccionada.

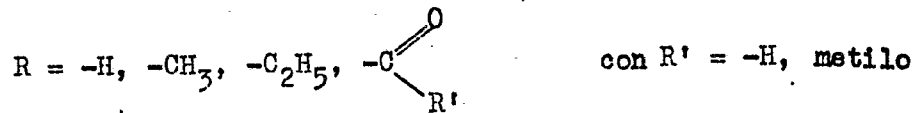
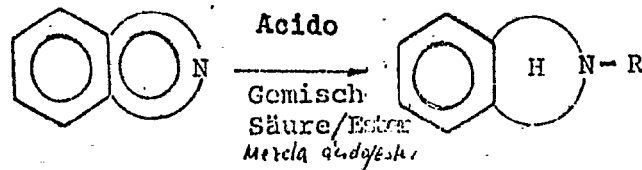
30. En algunos casos, ante todo cuando se trata de sustancias sensibles, es ventajoso efectuar la reacción en presencia de disolventes, por ejemplo, aromatos, cetonas (acetona), benceno, hidrocarburos, alcoholes superiores, és-

384797



teros o agua. El empleo de disolventes tiene también la ventaja de que se inhibe la corrosión que se presenta al trabajar con ácido fórmico.

5. El procedimiento de la presente reacción se puede representar mediante la siguiente ecuación de reacción:



Esta ecuación también para todos los derivados de quinolina y de hidrolina sustituidos.

10. Las tetra-substituidas quinolinas que pueden obtenerse según la presente invención se pueden transformar mediante ulterior reacción con ácido carboxílico en los correspondientes compuestos acílicos.

15. Los compuestos N-acílicos se pueden transformar a su vez, por ulterior reacción con alcoholes de fórmula ROH, en la que R = -CH₃ ó -C₂H₅, en los correspondientes compuestos N-alquílicos.

20. Según el procedimiento de la invención se pueden obtener derivados N-acilados de hidroquinolina que se pueden emplear como disolventes reactivos, compuestos intermedios para la obtención de productos terapéuticos, elementos para la síntesis de alcaloides. Los derivados N-al-

384797



quilados de hidroquinolina se pueden emplear como sustancias catión-activas.

5. Además de los derivados N-sustituídos de hidroquinolina se forman en la mayoría de los casos también derivados de hidroquinolina. Cuando se emplea acetona como disolvente se obtienen los derivados de octahidroquinolina, y con otros disolventes, los derivados de tetrahydroquinolina.

Ejemplos

10. 1). Se introdujeron 6,5 g (0,05 moles) de quinolina junto con 3,7 g (0,05 moles) de ácido propiónico y 45,0 g (0,75 moles) de formiato de metilo en un autoclave de 100 cc de capacidad útil y se calentó durante 7 horas a 240°C. La presión propia ascendió, en el plazo de 5 horas, a 100 atmósferas de sobrepresión de manera que en las últimas 2 horas se hubo de reducir la temperatura primeramente durante 1 hora a 220°C y después durante 1 hora a 200°C.
15. Después de enfriar, la presión restante en el autoclave ascendió a sólo 32 atmósferas de sobrepresión. Al evacuar, soplando, a través de una solución de hidróxido de bario, se precipitó carbonato de bario y el aumento de peso ascendió a 5,2 g equivalente a 0,12 moles de CO₂.
20. Después de separar el formiato de metilo en exceso y el ácido propiónico por destilación, en el evaporador rotativo se obtuvieron 7,2 g de producto en bruto que según el análisis en cromatografía de gas contenía un 59,1 % de tetrahydroquinolina. El rendimiento ascendió a un 64,0 % de la teoría referido a la quinolina empleada.
25. Al efectuar la reacción en un autoclave de
- 30.

384797



alta presión y con mayores cantidades se puede comprobar un rendimiento mayor.

- 2). Se introdujeron 12,9 g (0,1 moles) de quinolina junto con 23,0 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 50 cc de acetona (disolvente) en un autoclave con un volumen útil de 100 cc y se calentó durante 3 horas a 200°C. La presión subió a 50 atmósferas. Después de 3 horas se enfrió a temperatura ambiente. La presión ascendió entonces solo a 16 atmósferas. Después de descomprimir se separó la acetona de la mezcla de reacción por destilación en un evaporador rotativo a 40°C y bajo vacío. En el producto en bruto residual (15,3 g) se encontraba un 16,8 % de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, un 16,45 % de octahydroquinolina y un 66,8 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (determinado en cromatografía de gas). El rendimiento en N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, referido a la quinolina empleada, ascendió a un 63,5 %. Para la obtención de la N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina pura se destiló el producto en bruto en vacío (columna con espirales de acero) y la N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se aisló con un rendimiento del 53,4 % referido a la quinolina empleada. El p.e. a 0,35 mm Hg, era de 94-95°C, y el p.f. de 34-35°C.

- 3). Se calentaron 12,9 g (0,1 moles) de quinolina junto con 23,0 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 0,0 g (0,833 moles) de formiato de metilo en un autoclave (100 cc) durante 7 horas a 200°C. La presión subió hasta 90 atmósferas. Después de elaborar el producto de reacción se obtuvieron 15,7 g de producto en bruto que se componía de un 28,7 % de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina y un 71,3 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

384797



5. Mediante destilación en vacío se separaron ambos productos. Se obtuvo así la N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina con un rendimiento del 67,9 %, calculado sobre la quinolina empleada. El p.e., a 0,35 mm Hg, era de 94-95°C; y el p.e. de la N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, a 0,4 mm Hg, era de 57-58°C.

10. 4).- Se hicieron reaccionar 12,9 g (0,1 moles) de quinolina con 23,0 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 50,0 g (0,677 moles) de acetato de metilo durante 7 horas a 200°C, la presión aumentó en este caso a 43 atmósferas. Después de la elaboración se obtuvieron 16,1 g de producto en bruto que se componía de un 7,7 % de tetrahydroquinolina, un 12,3 % de N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina y un 80,0 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. El rendimiento en N-formil-tetrahydroquinolina ascendió a un 80 %.

15. 5). Se calentaron 12,9 g (0,1 moles) de quinolina en el autoclave con 23,0 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 12,2 g (0,12 moles) de anhídrido acético en presencia de 50 g de acetona como disolvente durante 3 horas a 240°C. Después de la elaboración se obtuvieron 1,9 g de producto en bruto de la siguiente composición:

12,9 % de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina
53,4 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
12,9 % de N-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
25. 21,0 % de octahydroquinolina

El rendimiento ascendió a un 49,5 % de N-formil- y a un 11,0 % de N-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

30. 6). Se calentaron 6,5 g (0,05 moles) de isoquinolina con 11,5 g (0,25 moles) de ácido fórmico y 25,0 g (0,416 moles) de formiato de metilo durante 7 horas a 180°C.

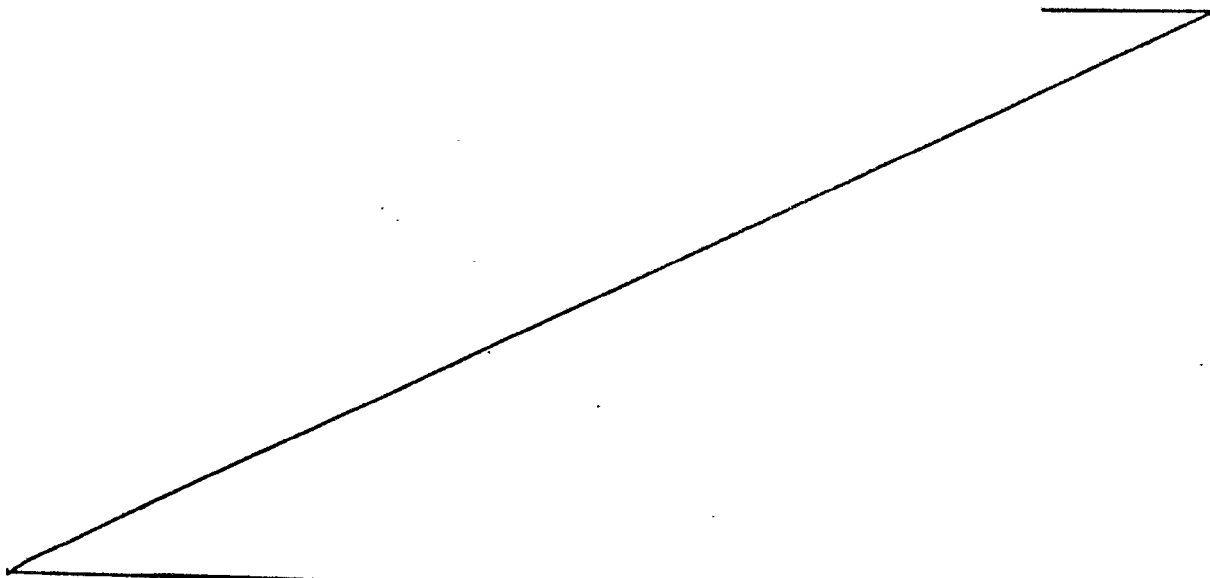
384797



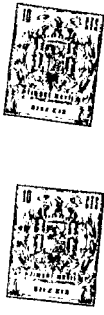
5. La reacción transcurrió bruscamente y mediante enfriamiento ocasional y evacuación de la presión a 90 atmósferas se mantuvo bajo control. Después de la elaboración se obtuvieron 8,9 g de residuo que contenía un 26,7 % de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina y un 71,2 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. El rendimiento en producto N-formílico ascendió a un 79,3 %. El p.e., a 0,4 mm Hg, era de 110°C.

10. 7). Se hicieron reaccionar 14,8 g (0,1 moles) de 8-metilquinolina con 23,0 g (0,5 moles) de ácido fórmico y 50,0 g (0,833 moles) de formiato de metilo a 200°C durante 7 horas. En los 17,4 g de producto en bruto estaban contenidos un 17,6 % de 1,2,3,4-tetrahidro-8-metilquinolina, un 6,5 % de N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metilquinolina y un 75,8 % de N-formil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metilquinolina. El rendimiento en producto N-formílico fué de un 75,3 %; el p.e., a 0,2 mm Hg, era de 91°C.

20. La dependencia de temperatura, tiempo y ácido o bien mezcla de ácido-éster se muestra en la tabla siguiente que como producto de partida empleó cada vez 0,1 moles de quinolina.



384797

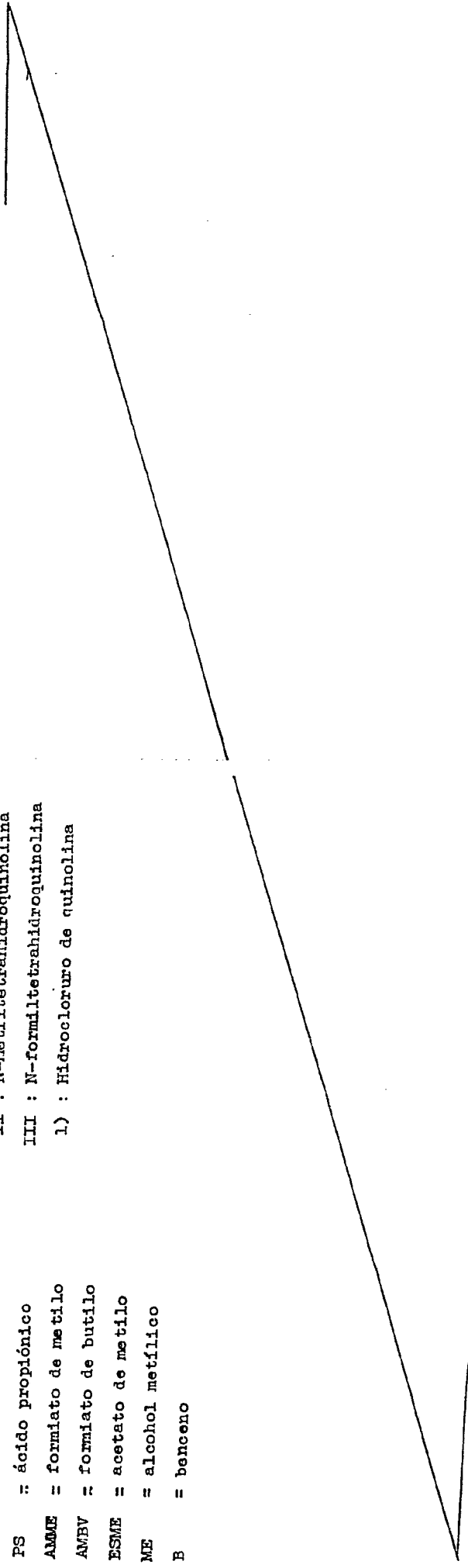


384797

| Acido carboxilico | | Ester inferior | | Disolvente | | Tiempo de reaccion | Temperatura de reaccion | Granos de ducto de reaccion | % Analisis | | |
|-------------------|-------|----------------|-------|------------|------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------|------------|-----|-------|
| Moles | Clase | Moles | Clase | Moles | Clase | | | | I | II | III |
| 0,5 | AS | --- | --- | 0,5 | AMBV | 7 h | 200 | 16,1 | --- | --- | 97,0 |
| 0,5 | AS | --- | --- | 0,5 | B | 7 h | 200 | 16,0 | --- | --- | 95,6 |
| 0,5 | AS | --- | --- | 2,5 | H ₂ O | 7 h | 200 | 15,9 | --- | --- | 89,3 |
| 0,5 | AS | 0,1 | AMME | --- | --- | 3 h | 200 | --- | --- | --- | 56,3 |
| 0,5 | AS | 0,677 | ESME | --- | --- | 7 h | 200 | 16,1 | --- | --- | 80,0 |
| 0,5 | AS | 0,883 | AMME | --- | --- | 7 h | 200 | --- | --- | --- | 60,4 |
| 0,5 | AS | 1,0 | ME | --- | --- | 7 h | 240 | 13,8 | --- | --- | 15,8 |
| 0,1 | PS | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0,1 | AS | 1,5 | AMME | --- | --- | 7 h | 240 | 14,2 | --- | --- | 10,35 |
| 0,1 | ES | 1,5 | AMME | --- | --- | 7 h | 240 | 14,0 | --- | --- | 6,7 |

- AS = ácido fórmico
- ES = ácido acético
- PS = ácido propiónico
- AMME = formiato de metilo
- AMBV = formiato de butilo
- ESME = acetato de metilo
- ME = alcohol metílico
- B = benceno

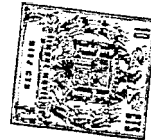
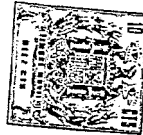
- I : Tetrahidroquinolina
- II : N-metil tetrahidroquinolina
- III : N-formiltetrahidroquinolina
- 1) : Hidrocloruro de quinolina



384797

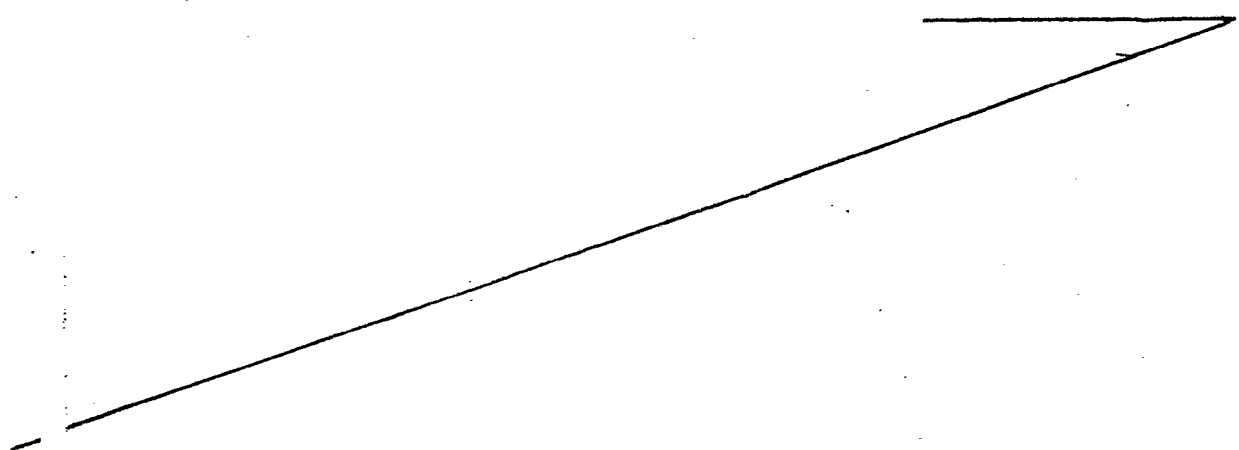
| Acido carboxílico | | Ester inferior | | Disolvente | | Tiempo de reacción |
|-------------------|-------|----------------|-------|------------|------------------|--------------------|
| Moles | Clase | Moles | clase | Moles | Clase | |
| 0,5 | AS | --- | --- | 0,5 | AMBV | 7 h |
| 0,5 | AS | --- | --- | 0,5 | B | 7 h |
| 1) 0,5 | AS | --- | --- | 2,5 | H ₂ O | 7 h |
| 0,5 | AS | 0,1 | AMME | --- | --- | 3 h |
| 0,5 | AS | 0,677 | ESME | --- | --- | 7 h |
| 0,5 | AS | 0,883 | AMME | --- | --- | 7 h |
| { 0,5 | AS | 1,0 | ME | --- | --- | 7 h |
| { 0,1 | PS | | | | | |
| 0,1 | AS | 1,5 | AMME | --- | --- | 7 h |
| 0,1 | ES | 1,5 | AMME | --- | --- | 7 h |

- AS = ácido fórmico
- ES = ácido acético
- PS = ácido propiónico
- AMME = formiato de metilo
- AMBV = formiato de butilo
- ESME = acetato de metilo
- ME = alcohol metílico
- B = benceno
- I : Tetrahydroquinolina
- II : N-metiltetrahydroquinolina
- III : N-formiltetrahydroquinolina
- 1) : Hidrocloruro de quinolina



384797

| se | Tiempo de reacción | Temperatura de reacción | Gramos de producto de reacción | Análisis | | |
|----|--------------------|-------------------------|--------------------------------|----------|-------|-------|
| | | | | % I | % II | III |
| | 7 h | 200 | 16,1 | 1,9 | --- | 97,0 |
| | 7 h | 200 | 16,0 | 2,3 | --- | 95,6 |
| | 7 h | 200 | 15,9 | 10,7 | --- | 89,3 |
| | 3 h | 200 | --- | 15,0 | 3,6 | 56,3 |
| | 7 h | 200 | 16,1 | 7,7 | 12,35 | 80,0 |
| | 7 h | 200 | --- | --- | 39,6 | 60,4 |
| | 7 h | 240 | 13,8 | 2,8 | 81,4 | 15,8 |
| | 7 h | 240 | 14,2 | 22,6 | 59,7 | 10,35 |
| | 7 h | 240 | 14,0 | 7,9 | 84,0 | 6,7 |





384797

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones o mejoras

5. en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza, con el nº. 15801/69 de 23 de octubre de 1969, acogándose por lo tanto a los benefi-

10. cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE HIDROQUINOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de hidroquinolina, que en caso dado estén sustituidos en el átomo de nitrógeno por restos de acilo o metilo o etilo, caracterizado porque los correspondientes compuestos de quinolina se hacen reaccionar a temperaturas de unos
20. 160 a 280°C con un ácido carboxílico que contenga de 1 a 4 átomos de carbono o con una mezcla de ácidos carboxílicos que contengan de 1 a 4 átomos de carbono y sus ésteres inferiores, a la presión que se presenta a la temperatura de reacción.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja con un exceso en ácido carboxílico o mezcla de estos con sus ésteres.

30. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como ácido carboxílico se emplea el ácido fórmico.

M E



- 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como ácido carboxílico se emplea el ácido acético.
5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como éster se emplea el éster metílico.
- 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se trabaja a temperatura de unos 180 a 240 °C.
10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el éster se forma "in situ" de ácido y alcohol.
- 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de disolventes.
15. 9.- Procedimiento para la obtención de derivados de hidroquinolinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
20. Este Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAR. 1973

LONZA, S.A.

me

J. GOMEZ ACEBO Y MORA
p. p. Firmados L. Gasta Fargades