

417.127

18 NOV. 1975



F.C. 2-12-75

Int. Cl. C04D/AGAK

417.127

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Residencia: WILMINGTON DELAWARE - ESTADOS UNIDOS

Enunciado: " UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
4a-ARIL-TRANS-DECAHIDROISOQUINOLEINAS "

Prioridades: de las solicitudes de Patente estadounidense
nº 273.806 del 20-7-72 y nº 365.843 del
1-6-73.

**POOR
QUALITY**

417127

17 NOV. 1955



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5

Esta invención se refiere a ciertas 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas nuevas y a procedimientos para su manufactura. Estas 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas son útiles como analgésicos y/o como antagonistas narcóticos.

Técnica anterior

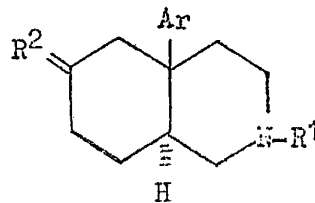
10

Un compuesto estrechamente relacionado, la N-metil-4a-fenil-cis-decahidroisoquinoleina, ha sido citado por Boekelheide y Schilling [J. Am. Chem. Soc. 72, 712 (1950)]. Denominaron al compuesto "N-metil-10-fenildecahidroisoquinoleina" y declararon que poseía escasa actividad analgésica.

Descripción del invento

15

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula



20

I

donde

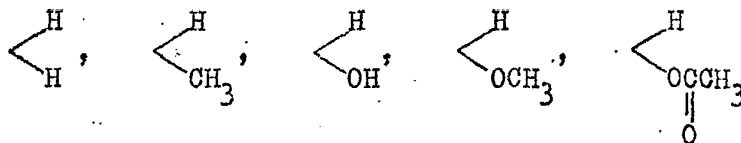
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo (-CH₂C₆H₅), fenetilo (-CH₂CH₂C₆H₅) o cicloalquilmetilo de fórmula -CH₂CH<(CH₂)_n, donde n es un número entero de 2 a 5;

25

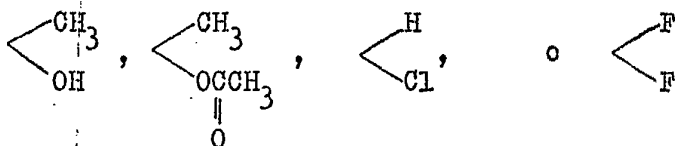
417127



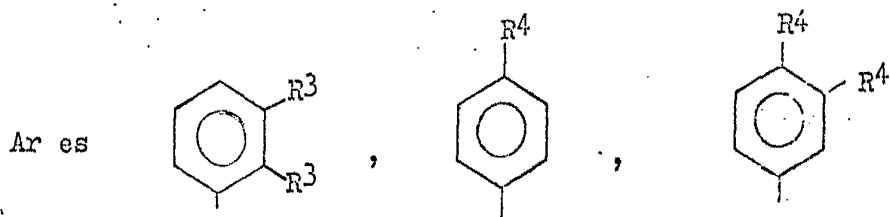
1 R^2 es oxígeno divalente (=O),



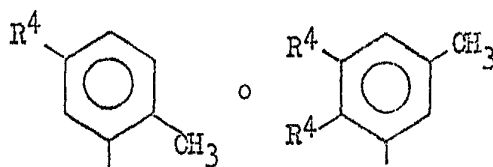
5



10



15



donde

R^3 , iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, metoxilo o acetoxilo;

20

R^4 , iguales o diferentes, representan hidroxilo, metoxilo o acetoxilo;

y unidos dos de los grupos R^3 o de los grupos R^4 situados en átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi (-OCH₂O-) divalente.

25

Los grupos R^1 representativos son metilo, etilo, pro-

417127



1 pilo, butilo, hexilo, ciclopropilmetilo $[-CH_2CH < (CH_2)_2]$,
ciclobutilmetilo $[-CH_2CH < (CH_2)_3]$, y ciclohexilmetilo
25 $[-CH_2CH < (CH_2)_5]$.

5 Los grupos Ar representativos son fenilo, 3-hidroxi-
fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-acetoxifenilo, 2,3-
dihidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo,
2-metil-5-hidroxifenilo, 3-metil-5,6-dimetoxifenilo, 3-hi-
droxi-4-metoxifenilo, 2-metoxi-3-acetoxifenilo y 3,4-(metilen
dioxi)fenilo.

10 Las 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas de fórmula I
incluyen varios isómeros estereoquímicos procedentes de la
sustitución en la posición 6 y de la asimetría óptica de to-
da la estructura. En la posición 6, cuando los sustituyentes
15 R^2 monovalentes son diferentes (v.g. cuando R^2 es $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$),
las consideraciones espaciales exigen la existencia de isóme-
ros axiales y ecuatoriales. En la molécula como un todo, las
consideraciones espaciales exigen la existencia de isómeros
20 ópticos d y l. Estos últimos se encuentran normalmente pre-
sentes como mezclas racémicas que pueden ser resueltas por
métodos conocidos (Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds,
McGraw-Hill, 1962, pág. 31).

25 El procedimiento en múltiples etapas de esta inven-
ción se inicia con los 2-ciano-3-aril-3-carboalcoximetilci-
clohexenos que pueden ser obtenidos por los procedimientos

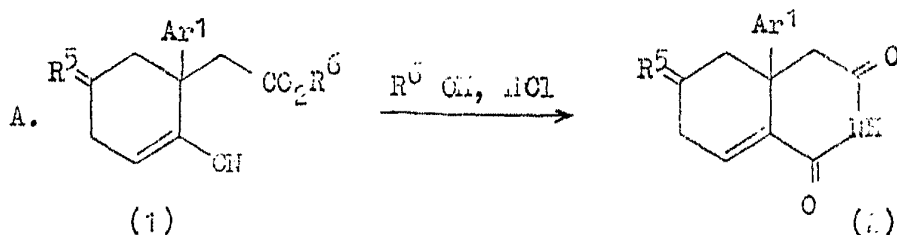
417127



1 descritos por Boekelheide y Schilling (loc. cit.) en rela-
 ción con el 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno
 (véase el Ejemplo 1, Parte A). La etapa clave en estos pro-
 cesos es la nueva reacción de un 2-ciano-3-aril-3-carboal-
 5 coximetilciclohexeno con cloruro de hidrógeno en un alca-
 nol inferior como etanol para formar una 4a-aril-1,3-dice-
 to-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína (véase Ejemplo 1,
 Parte B). Las nuevas 1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-
 isoquinoleínas poseen una disposición conformacional de los
 10 anillos fusionados que requiere la formación de estructuras
 de trans-decahidroisoquinoleína cuando el doble enlace
 8,8a se convierte en un enlace sencillo.

La selección de las etapas preparativas específicas
 después de la formación inicial de una 1,3-diceto-1,2,3,4,
 15 4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína depende del derivado espe-
 cífico de 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleína que se desea.
 Esta secuencia implica por lo menos tres etapas que pueden
 ser ilustradas como sigue:

20



25

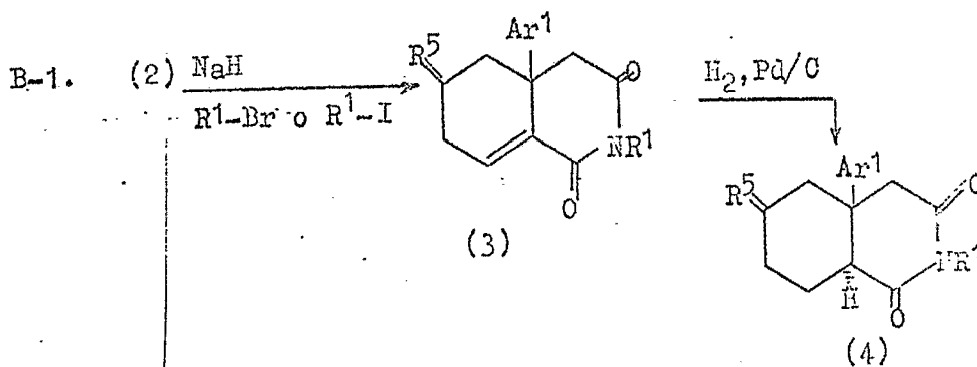
417127

17 NOV 1951



1

5



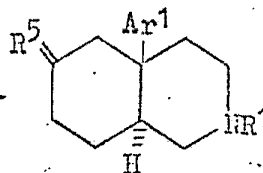
10

15

C-1.

(4)

$\xrightarrow{\text{LiAlH}_4}$



20

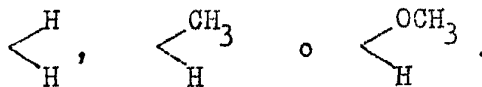
25

417127

17

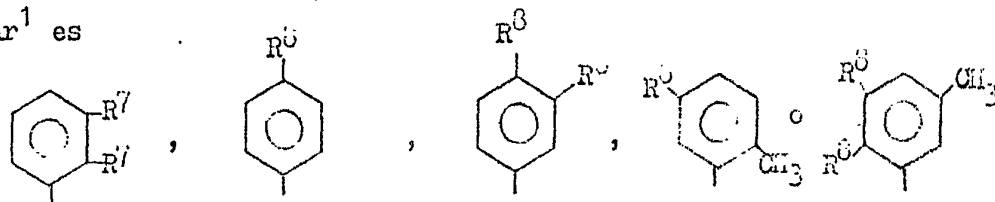


1 En las fórmulas anteriores (1) a (7), los grupos R^1 tienen los significados dados anteriormente. R^5 es



5 R^6 es alquilo C_1 a C_4

Ar^1 es



10

donde R^7 es hidrógeno o metoxilo;

R^8 es metoxilo y unidos dos grupos R^7 o dos grupos R^8 situados en átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi divalente.

15

En la Etapa A, el reactivo R^6OH , que es también el medio de reacción, se utiliza generalmente en exceso para asegurar un rendimiento máximo debe emplearse en una proporción de un mol como mínimo por mol de cianoéster. Análogamente, el reactivo HCl puede utilizarse en exceso pero para asegurar un rendimiento máximo debe encontrarse en una proporción de un mol como mínimo por mol de cianoéster. La reacción se lleva a cabo en fase líquida y en condiciones anhidras. La temperatura de reacción debe estar comprendida entre 50 y 120°C aproximadamente. La presión de reacción no es crítica y habitualmente se usa la presión atmosférica

25

417127



1 por comodidad pero debe estar de acuerdo con la temperatura de reacción que ha de alcanzarse.

En la Etapa B-1, el grupo hidrocarbilo del reactivo bromuro o yoduro de hidrocarbilo corresponde a R^1 en la fórmula general I. Estos bromuros o yoduros de hidrocarbilo son
5 fácilmente asequibles, como se observa en la siguiente tabla.

TABLA I

	R^1	Fuente
	Alquilo C_1 a C_6	Comercial
10	Ciclohexilmetilo	Comercial
	Bencilo	Comercial
	Fenetilo	Comercial
	Ciclopropilmetilo	Kirmse et al. Ber., <u>99</u> , 2855 (1966)
15	Ciclobutilmetilo	Krug et al., J. Am. Chem. Soc., <u>76</u> , 3222 (1954)
	Ciclopentilmetilo	Smith et al., J. Org. Chem., 21, 1448 (1956).

En la preparación de un 2-ciano-3-fenil-3-carboalcoxi
metilciclohexeno, el procedimiento de Boekelheide y Schilling
20 supone fundamentalmente partir de ciclohexanona, como sigue:

- a. Ciclohexanona \longrightarrow 2-clorociclohexanona
(Horning, Organic Syntheses, Coll. Vol. III, 1955
pág. 188)
- 25 b. 2-Clorociclohexanona \longrightarrow 2-fenilciclohexanona

417127

17 NOV. 1953



1 [Newman et al., J., Am. Chem. Soc. 66, 1551 (1944)].

c. 2-Fenilciclohexanona \longrightarrow 2-fenil-2-carbetoxiciclohexanona

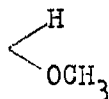
[Newman et al., J. Am. Chem. Soc. 69, 942 (1947)].

5 d. 2-Fenil-2-carbetoxiciclohexanona \longrightarrow 2-ciano-3-fenil-3-carbetoxiciclohexeno.

Estas etapas preliminares pueden contribuir a la producción de diversos equivalentes definidos por los distintos valores de Ar y R² en la fórmula general I partiendo de las ciclohexanonas adecuadamente sustituidas en la Etapa (a) con los bromuros de arilmagnesio apropiadamente sustituidos como intermediarios en la etapa (b). Así, la 4-metilciclohexanona y la 4-metoxiciclohexanona, que son productos comerciales, pueden utilizarse como materias básicas de partida para producir los compuestos de fórmula I donde R²

15 es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I donde R² (R⁵ en la descripción del proceso) es



20 pueden servir como intermediarios para los compuestos de fórmula I donde R² tiene otros valores. La siguiente Tabla II muestra los valores adicionales de R² y los métodos conoci-

25

417127



1 dos por los cuales pueden ser obtenidos.

TABLA II

	R ²	Procedimiento
5	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	Desmetilación del compuesto metoxi
	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Acetilación del compuesto hidroxilo
10	=O	Oxidación del compuesto hidroxilo
	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$	Reacción del compuesto oxo con metil-litio
15	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Acetilación del compuesto $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$
	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{Cl} \end{array}$	Reacción del compuesto hidroxilo con un agente de cloración fuerte, v.g. cloruro de ticiano
20	$\begin{array}{l} \text{F} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{F} \end{array}$	Reacción del compuesto oxo con tetrafluoruro de azufre [(Martin y colaboradores, J. Org. Chem. 27, 3164 (1962))].

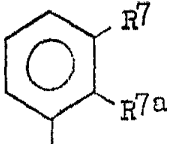
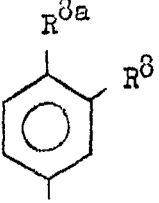
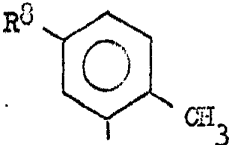
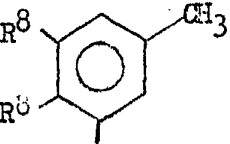
25 Análogamente, el uso de bromuros de fenilo apropiadamente sustituidos en la preparación del reactivo de Grignard bromuro de arilmagnesio para la Etapa (b) puede conducir a los grupos Ar correspondientes (Ar¹ en la descripción del proceso) y en los productos de fórmula I. La siguiente

417127

17 NOV 1975

1 Tabla III muestra los grupos Ar¹ pertinentes con los grupos sustituyentes R⁷ y R⁸ definidos anteriormente.

TABLA III

5	Ar ¹	Fuente
10		<p>Los bromuros donde R⁷ es hidrógeno o metoxilo y R^{7a} es hidrógeno son productos comerciales. El bromuro donde R⁷ es hidrógeno y R^{7a} es metoxilo también es comercial. El bromuro donde R⁷ y R^{7a} son metoxilos se obtiene por el método de Mason, J. Am. Chem. Soc. <u>69</u>, 2241 (1947).</p>
15		<p>Los bromuros donde R⁸ y R^{8a} son ambos metoxilo y donde R⁸ es hidrógeno y R^{8a} es metoxilo son productos comerciales. El bromuro donde R⁸ y R^{8a} están combinados para formar dioximetileno también es un producto comercial.</p>
20		<p>El 3-bromo-4-metilanisol se obtiene por el método de Mueller y colaboradores, Ann. <u>645</u>, 92 (1961).</p>
25		<p>2-Bromo-4-metil-6-metoxifenol, que puede servir por metilación para formar bromuro de 3-metil-5,6-dimetoxifenilo [véase Ueda et al., Chem. Abs. <u>58</u>, 3419 (1963)].</p>

417127

17 NOV 1975



1 Los compuestos donde Ar¹ contiene sustituyentes me-
 toxilo (como en la Tabla III) pueden servir como intermedia-
 rios para los compuestos de Fórmula I donde Ar contiene sus-
 tituyentes hidroxilo o acetoxilo, empleando métodos para la
 5 conversión de los grupos R⁵ en grupos R² como indica la Ta-
 bla II.

REALIZACIONES ESPECIFICAS DE LA INVENCION

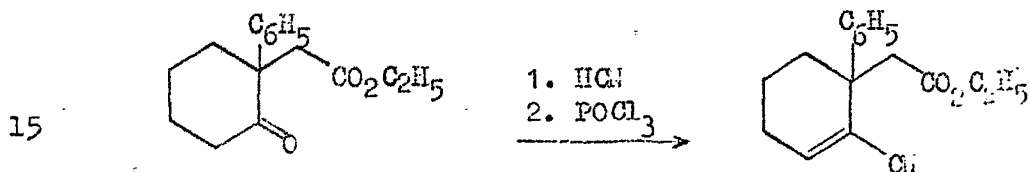
En los siguientes ejemplos ilustrativos, todas las
 partes se dan en peso salvo indicación en contrario.

10

EJEMPLO 1

N-Metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina

A. 2-Ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno



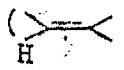
20

25

Se agitan a 0°C, durante la noche, 90 g (0,346 mo-
 les) de 2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona (Boekelheide
 y colaboradores, supra), 200 ml de cianuro de hidrógeno y
 12 gotas de una solución acuosa saturada de cianuro potá-
 sico. Después se añaden 15 gotas de ácido sulfúrico concen-
 trado y se evapora el exceso de cianuro de hidrógeno. La cia-
 nohidrina cruda se recoge en éter y se lava con solución
 fría de ácido sulfúrico al 10 %, después se seca con sulfa-
 to sódico y se evapora. El aceite residual se disuelve en

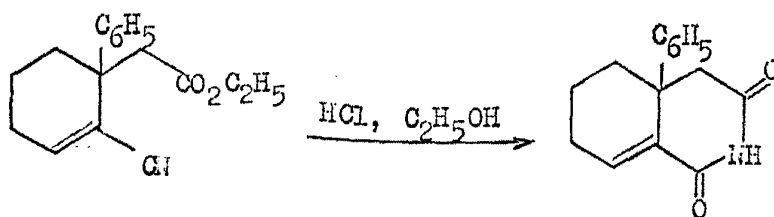
417127

1 500 ml de piridina y se añaden 100 ml de oxocloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a reflujo durante 5 horas y después se deja en reposo a 25°C durante la noche. A continuación se vierte cuidadosamente en una
 5 mezcla de 2 litros de agua de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera y después se seca (Na₂SO₄) y se evapora. Se destila el aceite residual dando 45 g de un líquido amarillo pálido, p.e.
 10 135°C (0,20 mm), identificado como 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno.

15 RMN (CDCl₃)⁽²⁾: triplete a 64, 71, 78 cps, 3H (-OCH₂CH₃); envoltura metilénica desde 70-150 cps, casi 6H; singlete a 178 cps, 2H (-C-CH₂-CO₂-); cuartete a 234, 242, 249, 256, 2H (-OCH₂CH₃); triplete a 406, 419, 414, 1H (); singlete a 436 cps, 5H (H aromático).

IR (neto): 4,50 μ (C=N); 5,5 y 5,85 μ (impureza de lactona); 5,75 μ (-CO₂-).

20 B. 4a-Fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisquinoleína



417127



1 Se añaden 50 g del producto de la Parte A, disueltos en una cantidad mínima de etanol absoluto, sobre 2,5 litros de etanol absoluto previamente saturado con cloruro de hidrógeno anhidro. La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. Después se enfría y concentra hasta unos 300 ml en un evaporador giratorio. Al enfriar, precipita un sólido cristalino blanco que se filtra, se lava con etanol frío y se seca para dar 25 g (56 %) de 4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína, p.f. 241-243°.

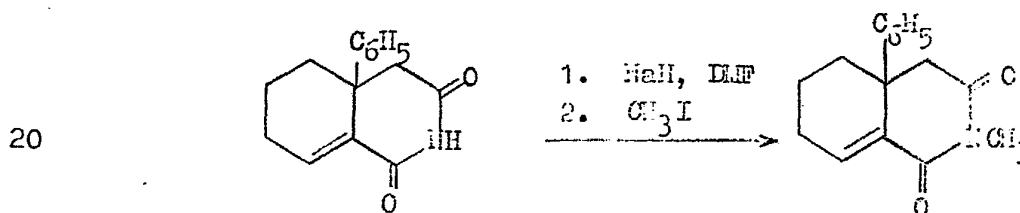
Análisis para $C_{15}H_{15}NO_2$:

Calculado: C, 74,65; H, 6,26; N, 5,81

Encontrado: C, 74,67; H, 6,25; N, 5,65.

15 (2) Picos registrados en cps de tetrametilsilano (TMS).

C. N-Metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína



25 Se añaden 7,20 g (29,9 milimoles) del producto de la Parte B en 50 ml de dimetilformamida seca a 1,58 g de una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mineral (36,5 milimoles de NaH), mientras la mezcla de reacción

417127



1 se mantiene a 70°C bajo nitrógeno. Cuando cesa el desprendi-
miento de hidrógeno (alrededor de 1 hora), la mezcla de reac-
ción se enfría a 25°C y se añade gota a gota una solución
de 8,52 g (60 milimoles) de yoduro de metilo en 20 ml de di-
5 metilformamida. Después la mezcla se calienta a 90-100°C du-
rante 2 horas, después de lo cual se enfría, se vierte en
agua de hielo y se extrae con éter. Se evapora el éter y el
residuo se recristaliza de etanol para dar 6,56 g (86 %) de
10 N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroiso-
quinoleina.

Análisis para $C_{16}H_{17}O_2N$:

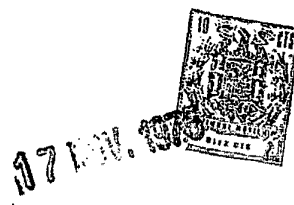
Calculado: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49

Encontrado: C, 75,22; H, 6,71; N, 5,71.

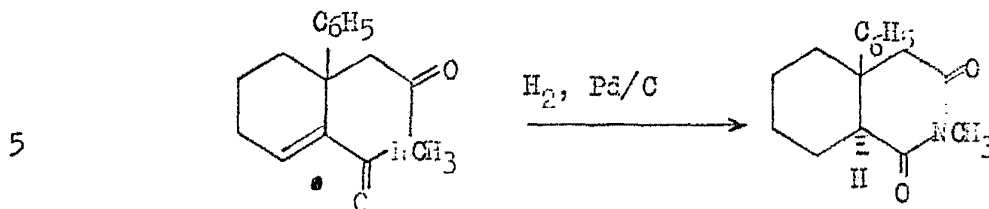
15 Utilizando un procedimiento análogo pero empleando
bromuro de ciclohexilmetilo en lugar de yoduro de metilo,
se prepara N-ciclohexilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a-
5,6,7-octahidroisoquinoleina. Análogamente, sustituyendo el
yoduro de metilo por bromuro de ciclopropilmetilo y bromuro
de ciclobutilmetilo, se preparan respectivamente N-ciclo-
20 propilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-
isoquinoleina y N-ciclobutilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,
4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina.

25

417127



1 D. N-Metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina



Una mezcla de 2,0 g (7,85 milimoles) del producto de la Parte C, 175 ml de etanol absoluto y 300 mg de paladio al 5 % en carbón se sacude durante 24 horas bajo 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora del filtrado. Por recristalización del residuo de etanol se obtienen 1,8 g (90 %) de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina, p.f. 151-153°C.

Análisis para C₁₆H₁₈NO₂:

Calculado: C, 74,66; H, 7,44; N, 5,44

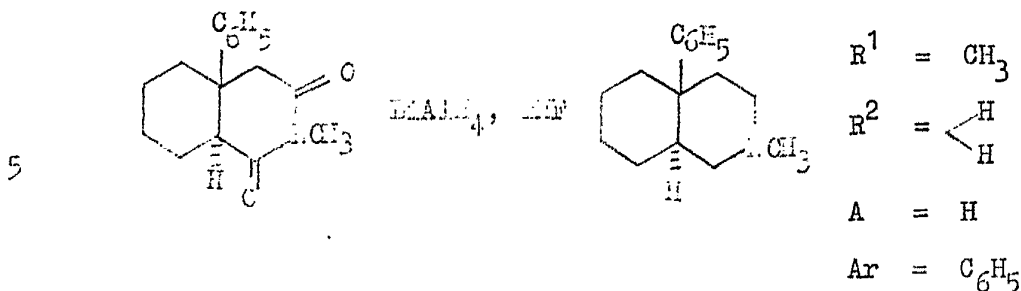
Encontrado: C, 74,74; H, 7,66; N, 5,33.

En un procedimiento análogo, la reducción de las N-hidrocarbíl-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleinas descritas en la Parte C da N-ciclohexilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina, N-ciclopropilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina y N-ciclobutilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina, respectivamente.

417127



1 E. N-Metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina



10 Se tratan 1,34 g (5,2 milimoles) del producto de la Parte D en 40 ml de tetrahidrofurano secado sobre sodio, bajo nitrógeno, con 1,34 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, después se enfría y se apaga por adiciones sucesivas de 1,3 ml de agua, 1,3 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 3,9 ml de agua. Las sales inorgánicas se filtran y se lavan con éter y los filtrados combinados se secan (K_2CO_3) y se evaporan hasta dar un aceite transparente. Este aceite residual se recoge en 10 ml de etanol absoluto y se trata con 30 ml de una solución saturada de ácido pícrico en etanol. El precipitado resultante se filtra y seca y después se recristaliza de etanol, dando 1,80 g del picrato, p.f. 217,5-219,5 (corregido).

15

20

Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$:

Calculado: C, 57,63; H, 5,72; N, 12,42

Encontrado: C, 57,49; H, 5,55; N, 11,91.

25

417127



1 El picrato se cromatografía en una columna de
1" x 6" (2,5 x 15 cm) sobre alúmina neutra Woelm I (relle-
na en cloruro de metileno) y se eluye primero con cloruro
de metileno y después con etanol al 5 % en cloruro de me-
5 tileno, siendo los eluatos 440 mg de un aceite transparente
seguido de 390 mg de una sustancia verde amarillenta. Esta
última porción se recoge en cloruro de metileno y se lava
con hidróxido amónico acuoso y después se seca (K_2CO_3) y se
concentra. El aceite residual se destila por evaporación,
10 p.e. $100^\circ C$ (0,07 mm) para dar 300 mg de un aceite que se
combina con la porción de 440 mg para dar 740 mg (62 % a
partir de la imida). Este aceite solidifica al permanecer
en reposo dando N-metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinolei-
na cristalina blanca, p.f. $72-73^\circ C$.

15

Análisis para $C_{16}H_{23}N$:

Calculado: C, 83,77; H, 10,10; N, 6,11

Encontrado: C, 83,76; H, 10,23; N, 5,84.

20

Análogamente, por reducción con hidruro de litio y
aluminio de las N-hidrocarbíl-4a-fenil-1,3-diceto-trans-de-
cahidroisoquinoleinas de la Parte D se obtiene N-ciclohe-
xilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina, N-ciclopro-
pilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina y N-ciclobu-
tilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina, respectiva-
mente.

25

417127



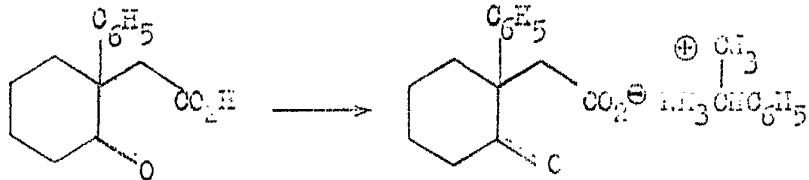
1

EJEMPLO 2

Levo- y dextro-N-metil-4a-fenil-trans-decahidroisouquinoleina

A. Sal de α -fenetilamina de levo- y dextro-2-carboximetil-2-fenilciclohexanona

5



10

1. Se disuelven 40 g (0,154 moles) de 2-carboxime-
 til-2-fenilciclohexanona (Boekelheide y colaboradores, su-
 pra), obtenida por hidrólisis alcalina de 2-carboximetil-
 2-fenilciclohexanona, en 140 ml de etanol caliente y se tra-
 tan con 27 g de (+)- α -fenetilamina. La mezcla se deja cris-
 talizar lentamente para dar 21,8 g de la l-sal, p.f. 130-
 132°, $[\alpha]_D^{25}$ -94. Una segunda recristalización de etanol da
 un material que funde a 137-139° $[\alpha]_D^{25}$ -142°. Otras recris-
 talizaciones no alteran la rotación óptica.

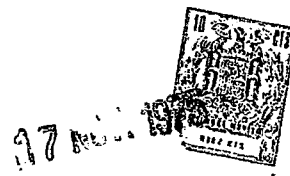
15

20

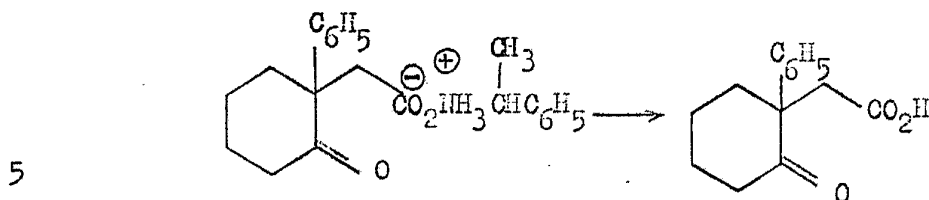
2. Las aguas madres de la etapa anterior se recogen
 en ácido clorhídrico 6 N y el ácido libre se extrae con
 éter. Este material se disuelve en etanol, se trata con (-) α -
 fenetilamina y se deja cristalizar lentamente. La d-sal cris-
 talina blanca tiene un punto de fusión de 136-137,5°,
 $[\alpha]_D^{25}$ +141°.

25

417127



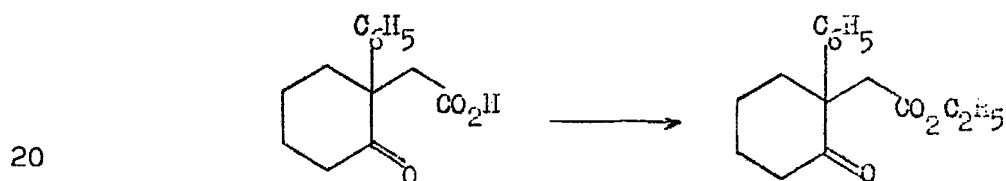
1 B. Levo- y dextro-2-carboximetil-2-fenilciclohexanona



10 1. Una solución de 15,9 g del producto de la Parte A-1 en 250 ml de ácido clorhídrico 6 N frío se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y el éter se evapora para dar 10,0 g del 1-cetoácido, p.f. 94-95°, $[\alpha]_D^{25} +193^\circ$ (c = 1,03, CHCl₃).

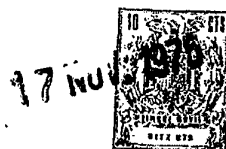
15 2. Una solución de 14,0 g del producto de la Parte A-2 en 250 ml de ácido clorhídrico 6 N frío se extrae con éter y se trata como antes para dar 9,6 g del d-cetoácido, p.f. 94-95°, $[\alpha]_D^{25} -194$ (c = 1,04, CHCl₃).

C. Levo- y dextro-2-carbetoximetil-2-fenilciclohexanona



25 1. Una solución de 28 g del producto de la Parte B-1 en 700 ml de etanol conteniendo 3 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta a reflujo en un aparato extractor Soxhlet con el dedal relleno de tamices molecula-

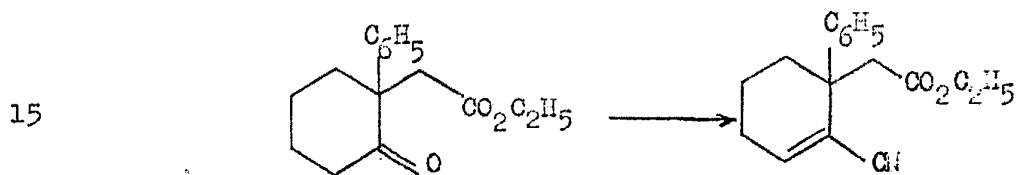
417127



1 res 3A. Después de refluir durante 24 horas, se agrega un
exceso de carbonato potásico. Se filtra la mezcla y se eva
pora la solución. El residuo se destila para dar el 1-ceto-
éster, un aceite transparente, p.e. 125° (0,1 mm), $[\alpha]_D^{25}$
5 -207° (c = 1,5, CHCl₃).

2. Una solución de 40 g del producto de la Parte
B-2 en 1000 ml de etanol conteniendo 8 ml de ácido sulfúri-
co concentrado se trata como antes para dar, después de des-
tillar, el d-cetoéster en forma de aceite transparente, p.e.
10 125° (0,1 mm), $[\alpha]_D^{25}$ +234° (c = 1,00, CHCl₃).

D. Levo- y dextro-2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohe-
xeno



1. Se agitan a 0° durante la noche 36 g (0,138 mo-
les) del producto de la Parte C-1, 200 ml de cianuro de hi-
20 drógeno y 12 gotas de solución acuosa saturada de cianuro
potásico. Se añade ácido sulfúrico concentrado y se evapora
el exceso de cianuro de hidrógeno. El residuo se recoge en
éter, se lava sucesivamente con ácido sulfúrico 0,1 N y
25 salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El aceite residual

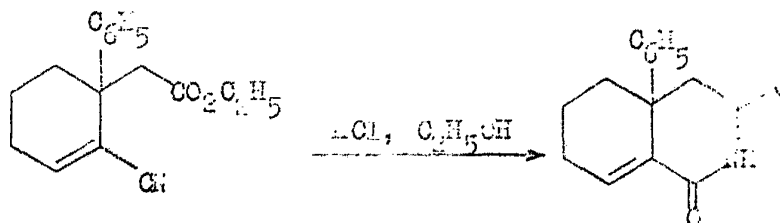
17127



1 se disuelve en 250 ml de piridina y se añaden 50 ml de
oxicloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agita ba-
jo nitrógeno a reflujo durante 5 horas y después se deja en
reposo a 25°C durante la noche. Luego se vierte en una mez-
5 cla de 1 litro de agua de hielo y 200 ml de ácido clorhí-
drico concentrado y la mezcla resultante se extrae con éter.
El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico diluido,
agua y salmuera, después se seca (Na₂SO₄) y se evapora. Se
destila el aceite residual dando 28 g del l-cianoéster.
10 p.e. 130° (0,1 mm).

2. Se tratan 35 g (0,134 moles) del producto de la
parte C-2 como antes para obtener 25 g del d-cianoéster,
p.e. 130° (0,1 mm).

15 E. Dextro- y levo-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4a,5,6,7 -octa-
hidroisquinoleina



20

1. Se disuelven 28 g del producto de la Parte D-1
en 50 ml de etanol absoluto y la solución se agrega sobre
600 ml de etanol absoluto previamente saturado con cloruro
de hidrógeno anhidro. La solución se calienta a reflujo ba-
25 jo nitrógeno durante 48 horas. Después se enfría y concen-

417127

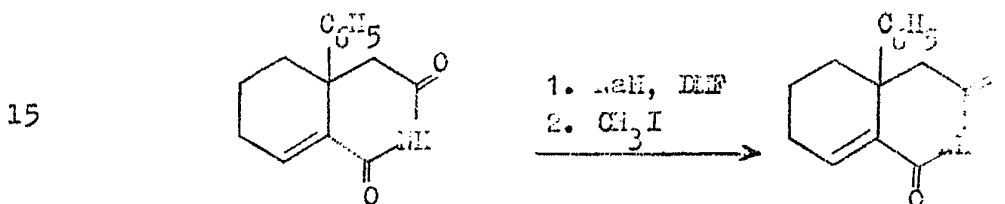


1 tra. Precipita un sólido cristalino blanco que se filtra y
después se recristaliza de etanol para dar 12,0 g de la
d-imida insaturada, $[\alpha]_D^{25} +219$ (c = 1,00, CHCl₃).

2. Se añaden 17 g del producto de la Parte D-2 en
5 40 ml de etanol absoluto sobre 400 ml de etanol absoluto
previamente saturado con cloruro de hidrógeno anhidro y des-
pués se trata como antes para dar 8,9 g de la l-imida insa-
turada, p.f. 169-170°, $[\alpha]_D^{25} -208$ (c = 1,20, CHCl₃).

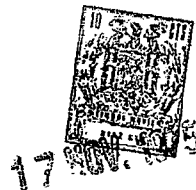
En este ejemplo el signo de rotación cambia durante
10 las reacciones de cierre del anillo.

F. Dextro- y levo-N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,
5,6,7-octahidroisquinoleina



1. Se añaden 7,2 g (29,9 milimoles) del producto de
la Parte E-1 en 50 ml de dimetilformamida seca sobre 1,58 g
20 de una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mi-
neral (36,5 milimoles de NaH) en 50 ml de dimetilformamida,
mientras la mezcla de reacción se mantiene a 70° bajo nitró-
geno. La mezcla se agita y se calienta a 70° durante 1 hora
después de completada la adición y a continuación se enfría
25 y se añaden gota a gota 8,5 g de yoduro de metilo en 20 ml

417127

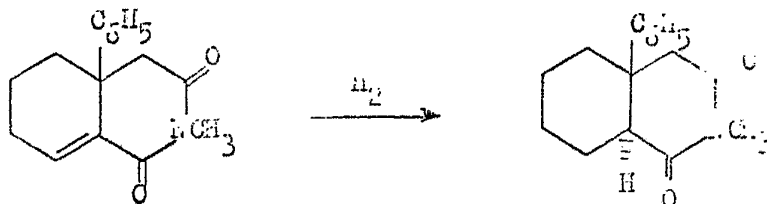


1 de dimetilformamida. La mezcla se calienta a 90° durante
30 minutos y después se deja en reposo durante la noche a
25°. Se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos
etéreos se secan (Na₂SO₄) y se evaporan y el residuo se
5 recristaliza de etanol para dar 6,17 g de la d-N-metilimi-
da insaturada, p.f. 156-158°, [α]_D²⁵ +245° (c = 1,25, CHCl₃).

2. Se añaden 8,94 g (37,1 milimoles) del producto
de la Parte E-2 en 60 ml de dimetilformamida a 1,96 g de
una suspensión al 55,5 % de hidruro sódico en aceite mineral
10 en 50 ml de dimetilformamida como antes para dar, después
de recristalizar en etanol, 6,0 g de la l-N-metilimida in-
saturada, p.f. 149-153°, [α]_D²⁵ -258°.

G. Dextro- y levo-N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-deca-
hidroisoquinoleina.

15



20

1. Una mezcla de 6,1 g (23,9 milimoles) del produc-
to de la Parte F-1, 100 ml de ácido acético glacial y 2 g
de paladio al 5 % en carbón se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/
cm²) de hidrógeno durante 24 horas. Se separa el cataliza-
dor por filtración y se evapora el disolvente. Por recris-
25 talización del residuo en etanol se obtienen 3,7 g de la

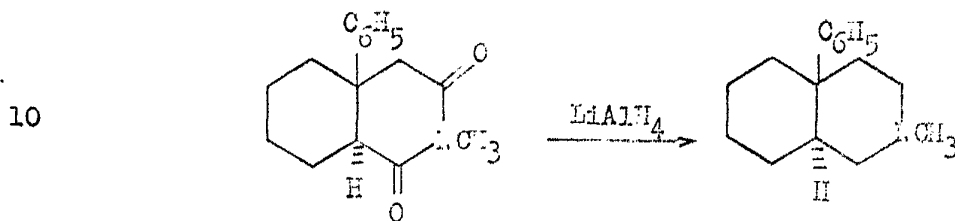
417127



1 d-N-metilimida trans-saturada, p.f. 189-191°, $[\alpha]_D^{25} +81^\circ$.

2. Se tratan 6,0 g (23,5 milimoles) del producto de la Parte F-2 como antes para obtener 4,0 g de la l-N-metilimida trans-saturada, p.f. 156-160°, $[\alpha]_D^{25} -72^\circ$ (c = 1,02, CHCl₃).

H. Levo- y dextro-N-metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina



15 1. Se tratan 3,5 g (13,6 milimoles) del producto de la Parte G-1 en 50 ml de tetrahidrofurano secado sobre sodio, bajo nitrógeno, con 4,0 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, después se enfría y se apaga por adiciones sucesivas de 4,0 ml de agua, 4,0 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 12,0 ml de agua. Las sales inorgánicas se filtran

20 y se lavan con éter y los filtrados combinados se secan (K₂CO₃) y se evaporan para dar 2,75 g de un aceite transparente. Por purificación a través del picrato (p.f. 186,5-188°) se obtiene 1-N-metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina blanca cristalina, p.f. 67,2-67,6°, $[\alpha]_D^{25} +2^\circ$

25 (c = 1,10, CHCl₃), $[\alpha]_{436}^{25} -3^\circ$, $[\alpha]_{405}^{25} -8^\circ$ y $[\alpha]_{365}^{25} -21^\circ$.

417127



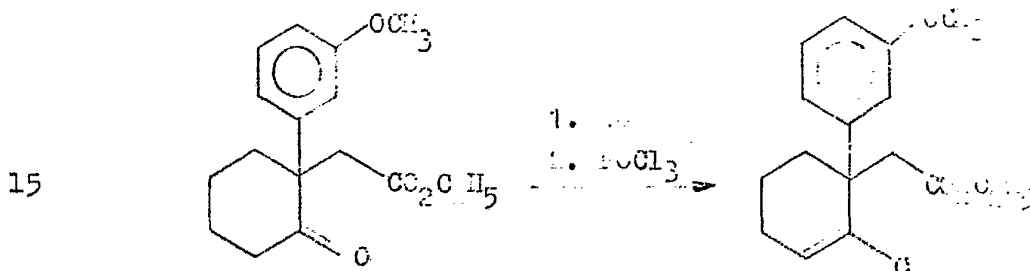
1 2. Se tratan 3,43 g (13,3 milimoles) del producto
de la Parte G-2 como antes para obtener 2,6 g de d-N-metil-
4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina, p.f. 66,5-67^o,
[α]_D²⁵ 0^o, [α]₄₃₆²⁵ +1,3, [α]₄₀₅²⁵ +6,3, [α]₃₆₅²⁵ +17,5.

5 Obsérvese que en este ejemplo el signo de rotación
cambia de nuevo durante la reducción con hidruro de litio y
aluminio.

EJEMPLO 3

N-Metil-4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina

10 A. 2-Ciano-3-carbetoximetil-3-(m-metoxifenil)ciclohexeno



20 Una mezcla de 25 g (86,3 milimoles) de 2-carbetoxi-
metil-2-(m-metoxifenil)ciclohexanona [Langlois et al., Tetra-
hedron 27, 5641 (1971)], 100 ml de cianuro de hidrógeno y 4 go-
tas de una solución acuosa saturada de cianuro potásico se
agita a 0^oC bajo nitrógeno durante 24 horas. Transcurrido es-
te tiempo, se añaden 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado y
se evapora el exceso de cianuro de hidrógeno. El aceite resi-
25

417127



1 dual se recoge en éter y se lava con solución acuosa de ácido sulfúrico al 10 % y después con salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se evapora el éter. La cianohidrina cruda así obtenida se
5 recoge en 175 ml de piridina, se añaden 35 ml de oxiclóruo de fósforo y la solución se agita a reflujo, bajo nitrógeno, durante 3 horas. Después se enfría y se vierte en una mezcla de 500 ml de agua de hielo y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se extrae con éter. Después de lavar el extracto etéreo con salmuera, secar y concentrar,
10 se obtienen 22 g de producto crudo. Este se destila en trayectoria corta para dar 16 g, p.e. $166^{\circ}C$ (0,5 mm). El espectro infrarrojo de este producto indica que se trata de 2-ciano-3-carbetoximetil-3-(m-metoxifenil)ciclohexeno con una pequeña cantidad de una impureza, probablemente una lactona,
15 con bandas a $5,50 \mu$ y $5,85 \mu$. El material se considera de pureza suficiente para pasarlo a la siguiente etapa.

Análisis para $C_{18}H_{21}O_3N$:

Calculado: C, 72,20; H, 7,07; N, 4,68

Encontrado: C, 72,22; H, 7,13; N, 4,10.

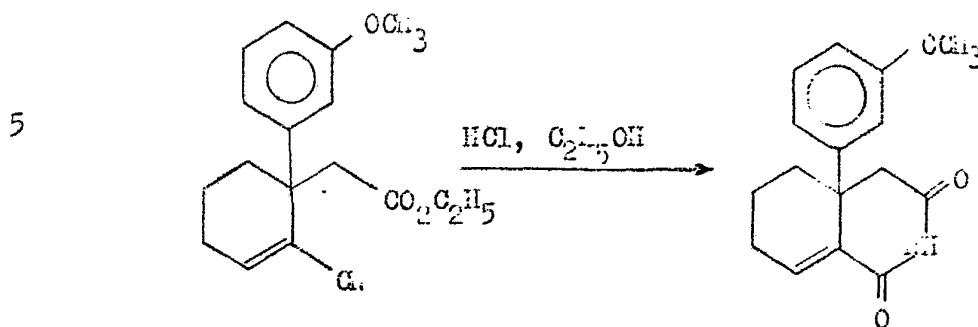
20

25

417127

17 NOV 1975

1 B. 4a-(m-Metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-
isoquinoleina



10 Se añaden 16 g (53,5 milimoles) del producto de la
 Parte A disueltos en metanol absoluto sobre 1,5 litros de
 etanol absoluto previamente saturado con cloruro de hidróge-
 no anhidro. La solución se refluje bajo nitrógeno durante
 48 horas y después se deja en reposo a 25°C durante 24 horas.
 15 Se concentra en un evaporador rotatorio hasta unos 500 ml, se
 enfría en hielo y el precipitado cristalino resultante se
 filtra para dar 8,0 g (55 %) de 4a-(m-metoxifenil)-1,3-dice-
 to-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina, p.f. 230-232°.

20 Análisis para $C_{16}H_{17}NO_3$:

Calculado: C, 70,83; H, 6,31; N, 5,16

Encontrado: C, 70,97; H, 6,33; N, 5,59.

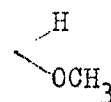
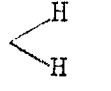
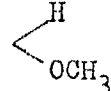
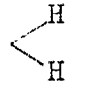
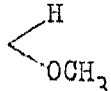
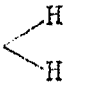
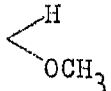
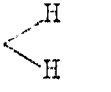
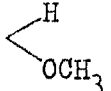
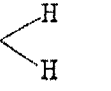
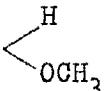
25 En un procedimiento análogo, se preparan diversos
 compuestos 1,3-diceto a partir de los correspondientes 3-car-
 betoximetil-2-cianociclohexenos como se indica en la siguien-
 te tabla, que muestra el sustituyente Ar y los grupos R^2 en

417127



1 cada pareja.

TABLA IV

	<u>Pareja</u>	<u>Ar</u>	<u>R²</u>
5	1	3-Metoxifenilo	
	2	2-Metoxifenilo	
	3	2-Metoxifenilo	
10	4	4-Metoxifenilo	
	5	4-Metoxifenilo	
15	6	2,3-Dimetoxifenilo	
	7	2,3-Dimetoxifenilo	
	8	3,4-Dimetoxifenilo	
20	9	3,4-Dimetoxifenilo	
	10	3,4-(Metilendioxi)fenilo	
25	11	3,4-(Metilendioxi)fenilo	

417127



1

TABLA IV (continuación)

Pareja	Ar	R ²	
12	2-Metil-5-metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$	
5	13	2-Metil-5-metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
	14	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$
10	15	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
	16	Fenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
15	17	3-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	18	2-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
20	19	4-Metoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	20	2,3-Dimetoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
25	21	3,4-Dimetoxifenilo	$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$

417127



1

TABLA IV (continuación)

Pareja	Ar	R ²
22	3,4-(Metilendioxi)fenilo	
23	2-Metil-5-metoxifenilo	
24	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo	

5

10

C. N-Metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoleína

15



20

Se añaden 4,07 g (15 milimoles) del producto de la Parte B en 50 ml de dimetilformamida seca a una mezcla de 790 mg de una suspensión al 55 % de hidruro sódico (18,1 milimoles de NaH) en aceite mineral en 25 ml de dimetilformamida, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 60-70°C bajo nitrógeno. Una vez completada la adi-

25

417127



1 ción, la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 2 ho-
ras, para cuyo tiempo ha cesado el desprendimiento de hidró-
geno. Después se enfría a 30°C y a continuación se añade gota
5 ta a gota una solución de 4,25 g (30 milimoles) de yoduro
de metilo en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se calien-
ta a 90-100°C durante 2 horas, después se enfría, se vierte
en agua de hielo y se extrae con éter. Los extractos etéreos
se lavan con agua, se secan (MgSO₄) y se evaporan. El resi-
duo se recristaliza de etanol para dar 3,8 g (89 %) de
10 N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-
hidroisoquinoleina cristalina, p.f. 139-141°C.

Análisis para C₁₇H₁₉NO₃:

Calculado: C, 71,54; H, 6,71; N, 4,91

Encontrado: C, 71,58; H, 6,93; N, 4,94.

15 Sustituyendo en este procedimiento el yoduro de
metilo por cualquiera de los siguientes reactivos: bromuro
de fenetilo, bromuro de ciclohexilmetilo, bromuro de ciclo-
propilmetilo, bromuro de ciclobutilmetilo, se obtienen las
correspondientes N-fenetil-, N-ciclohexilmetil-, N-ciclopro-
20 pilmetil- o N-ciclobutilmetil- 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-
1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleinas. Análogamente, sus-
tituyendo la 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-
octahidroisoquinoleina por cualquiera de las 4a-aril-1,3-di-
ceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleinas, 4a-aril-6-me-
25 toxi-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleinas o

417127

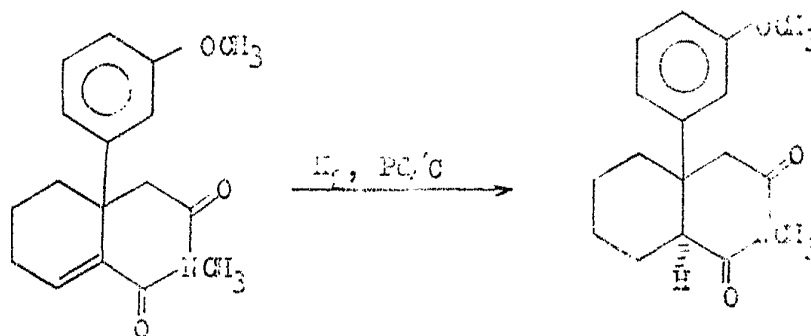
17 NOV 1954

1 4a-aril-6-metil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroiso-
quinoleinas descritas en la Parte B se obtienen las corres-
pondientes N-hidrocarbilo-4a-aril-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-
5 octahidroisoquinoleinas, N-hidrocarbilo-4a-aril-6-metoxi-1,3-
diceto-1,2,3,4,4a-,5,6,7-octahidroisoquinoleinas o N-hidro-
carbilo-4a-aril-6-metil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-
isoquinoleinas.

D. N-Metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroiso-
quinoleina

10

15



20

25

Se sacuden durante 24 horas, bajo 40 psi (2,8 kg/
cm²) de hidrógeno, 3,2 g (11,21 milimoles) del producto de
la Parte C, 100 ml de ácido acético glacial, 50 ml de dioxana
y 700 mg de paladio al 5 % en carbón. Después se filtra
el catalizador y se lava bien con dioxano y los filtrados
combinados se concentran hasta dar un aceite transparente,
rendimiento: 3,2 g (99,4 %). El producto es N-metil-4a-(m-
metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina puro, como
se determina por cromatografía en capa fina (éter al 20 %

417127

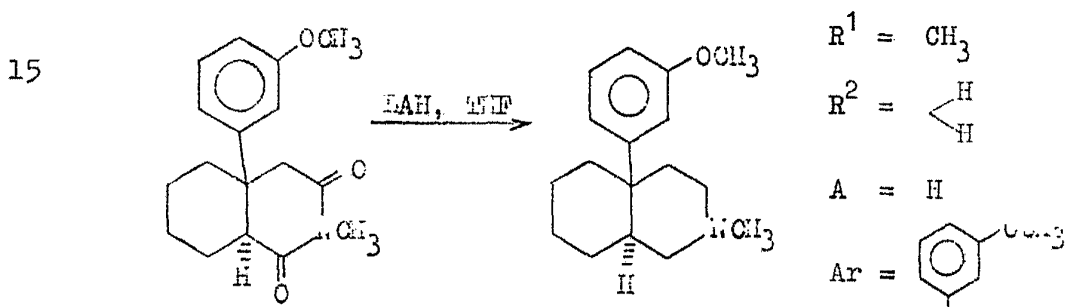


1 en benceno sobre placas de gel de sílice) y por su espectro RMN.

RMN (CDCl_3): multiplete complejo a 50-150 cps de TMS (9H, $-\text{CH}_2-$ y $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{H}$); cuartete a 148-, 163, 173, 189 cps (2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$); singlete a 180 cps (3H, NCH_3); singlete a 220 cps (3H, OCH_3); multiplete a 397-420 cps (4H, Ar-H).

De la misma forma, por reducción catalítica de los productos análogos de la Parte C se obtienen las correspondientes N-hidrocarbíl-4a-aril-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleinas, N-hidrocarbíl-4a-aril-6-metoxi-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleinas y N-hidrocarbíl-4a-aril-6-metil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleinas.

E. N-Metil-4a(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina



20 Se tratan 3,2 g (11,2 milimoles) del producto de la Parte D en 75 ml de tetrahidrofurano secado sobre sodio con 3,2 g (84,2 milimoles) de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se mantiene bajo nitrógeno y se calienta a reflujo durante 20 horas. Después se deja enfriar a 25°C y

25 se trata sucesivamente con 3,2 ml de agua, 3,2 ml de solu-

417127



1 ción acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 9,6 ml de agua.
 Las sales inorgánicas precipitadas se filtran y se lavan
 bien con éter. Los filtrados combinados se secan sobre car-
 bonato potásico anhidro y se evaporan hasta formar un acei-
 5 te. Este aceite se destila evaporativamente para dar 2,0 g
 (69 %) de N-metil-4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoqui-
 noleina en forma de aceite transparente, p.e. 116°C (0,07
 mm).

Análisis para C₁₇H₂₅NO:

10 Calculado: C, 78,71; H, 9,71; N, 5,40

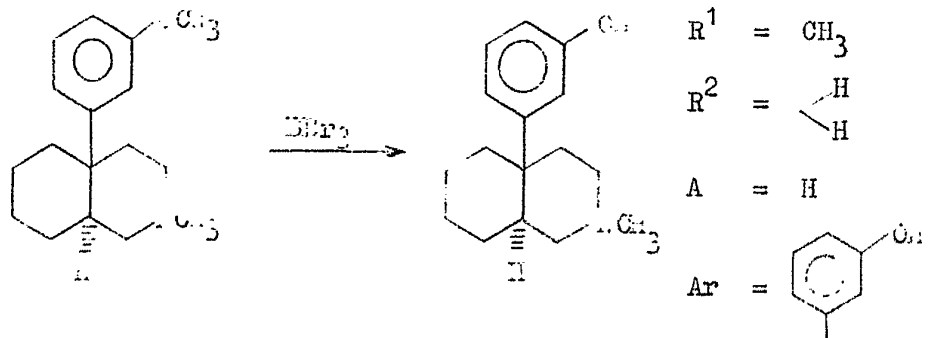
Encontrado: C, 78,14; H, 9,05; N, 5,08.

De forma similar, por reducción con hidruro de li-
 tio y aluminio de los productos análogos de la Parte D se
 obtienen las correspondientes N-hidrocarbíl-4a-aril-trans-
 15 decahidroisoquinoleinas, N-hidrocarbíl-4a-aril-6-metoxi-
 trans-decahidroisoquinoleinas y N-hidrocarbíl-4a-aril-6-
 metil-trans-decahidroisoquinoleinas.

EJEMPLO 4

N-Metil-4a-(m-hidroxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina

20



25

417127



1 Una solución de 800 mg (3,09 milimoles) de N-metil-
4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina en 30 ml de
cloruro de metileno se agrega poco a poco a una solución en
friada con hielo de 0,59 ml (1,55 g, 6,18 milimoles) de tri
5 bromuro de boro en 15 ml de cloruro de metileno. La solu-
ción, protegida bajo nitrógeno, se mantiene durante la no-
che a 25°C. Después se añaden 5 ml de metanol y se evapora
la solución. El residuo se trata con 15 ml de solución acuo-
sa 5 N de hidróxido sódico y la mezcla se agita durante 15
10 minutos. Se añaden 50 ml de éter y la mezcla de dos capas se
agita durante 2 horas. Finalmente se separan las capas acuo-
sa y etérea y la porción acuosa se satura con dióxido de
carbono. El precipitado sólido resultante se extrae con éter
y el extracto se concentra para dar 680 mg de N-metil-4a-
15 (m-hidroxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina, p.f. 195-
205°C.

RMN (CDCl₃): envoltura metilénica desde 60 a 160 cps
de TMS; singlete a 127 cps (3H, NCH₃); multiplete a 127 cps
(3H, NCH₃); multiplete a 383-432 cps (4H, Ar-H).

20 Análisis para C₁₆H₂₃NO:

Calculado: C, 78,30; H, 9,44; N, 5,71

Encontrado: C, 78,05; H, 9,47; N, 5,65.

De forma similar, los productos metoxi-sustituídos
análogos obtenidos como en el Ejemplo 3, Parte E, pueden
25 ser desmetilados a los correspondientes productos hidrox-

417127



1 sustituidos. La siguiente tabla indica los sustituyentes Ar
y R² de estas parejas.

TABLA V

Pareja	Compuesto metoxi		Compuesto hidroxí	
	Ar	R ²	Ar	R ²
5	2-Metoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	2-Hidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$
10	2-Metoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	2-Hidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$
15	4-Metoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	4-Hidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$
20	4-Metoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	4-Hidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$
25	2,3-Dimetoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	2,3-Dihidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$
	2,3-Dimetoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	2,3-Dihidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$
	3,4-Dimetoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	3,4-Dihidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$
	3,4-Dimetoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	3,4-Dihidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$
	2-Metil-5-metoxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$	2-Metil-5-hidroxifenilo	$\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$

417127

17 NOV. 1965

1

TABLA V (continuación)

Pareja	Compuesto metoxi		Compuesto hidroxí	
	Ar	R ²	Ar	R ²
5	10	2-Metil-5-metoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	2-Metil-5-hidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	
	11	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	2,3-Dihidroxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	
10	12	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	2,3-Dihidroxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	
	13	3-Metoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-Hidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
15	14	2-Metoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Hidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	15	4-Metoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4-Hidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	16	2,3-Dimetoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,3-Dihidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
20	17	3,4-Dimetoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3,4-Dihidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	18	2-Metil-5-metoxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Metil-5-hidroxifenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
25	19	2,3-Dimetoxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,3-Dihidroxi-5-metilfenilo $\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

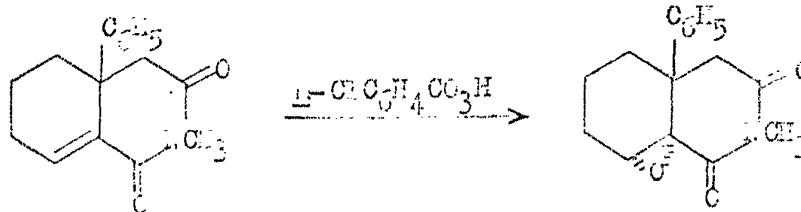
417127



1

EJEMPLO 5N-Metil-4a-fenil-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleinaA. N-Metil-4a-fenil-1,3-diceto-8,8a-epoxidecahidroisoquinoleina

5



10

Una solución de 1,0 g (3,92 milimoles) de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina en 10 ml de cloroformo se trata con una solución de 746 mg de ácido m-cloroperbenzoico al 85 % en 12 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 36 horas, después de lo cual se vierte en hidróxido sódico 5 N. La fase acuosa se extrae dos veces con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavan bien con agua y después con salmuera. Secando con sulfato sódico y evaporando el disolvente se obtienen 0,7 g de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-8,8a-epoxi-decahidroisoquinoleina sólida blanca, p.f. 135-140°C.

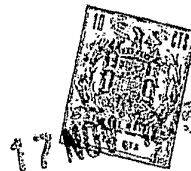
15

20

25

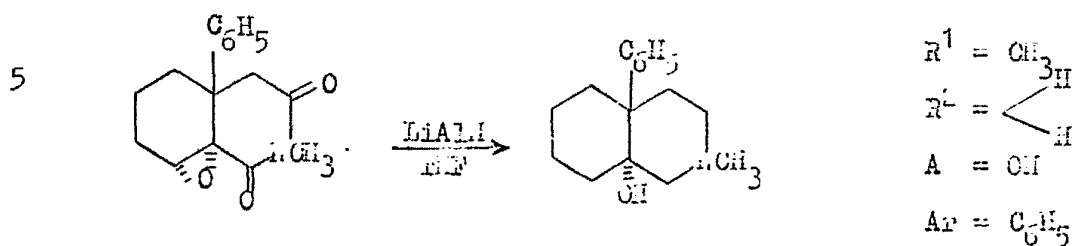
De forma similar, los productos análogos del Ejemplo 3, Parte C, se convierten con ácido m-cloroperbenzoico en la correspondiente N-hidrocarbilo-4a-aril-1,3-diceto-8,8a-epoxi-decahidroisoquinoleina, N-hidrocarbilo-4a-aril-1,3-diceto-6-metoxi-8,8a-epoxi-decahidroisoquinoleina y N-hidrocar-

417127



1 bil-4a-aril-1,3-diceto-6-metil-8,8a-epoxi-decahidroisoqui-
noleina.

B. N-Metil-4a-fenil-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleina



10 Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla
de 0,6 g de N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-8,8a-epoxidecahidro-
isoquinoleina y 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 25 ml
de tetrahidrofurano. Se enfría la mezcla de reacción y des-
pués se añaden sucesivamente 1 ml de agua, 1 ml de solución
acuosa al 15 % de hidróxido sódico y finalmente 3 ml de agua.
15 La mezcla se diluye con 25 ml de éter y se filtra para sepa-
rar las sales inorgánicas. El filtrado se concentra por evapora-
ción de los disolventes, se recoge el residuo en éter y la
solución etérea se seca (K_2CO_3). Por evaporación de la solu-
ción seca y trituración del residuo con etanol se obtiene un
20 compuesto cristalino blanco, p.f. 84-87°, identificado como
N-metil-4a-fenil-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleina.

25 RMN (CDCl_3): envoltura metilénica sobre 55-160 cps
de TMS (12H, $-\text{CH}_2-$); singlete a 132 cps (3H, NCH_3); cuartete
AB a 140, 150, 171, 182 cps (2H, $-\overset{1}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{N}-$); singlete ancho
a 261 cps (1H, OH); multiplete complejo a 427-459 cps

417127



1 (5H, ArH).

Análisis para $C_{16}H_{23}NO$:

Calculado: C, 78,30; H, 9,44; N, 5,71

Encontrado: C, 78,27; H, 9,57; N, 5,48.

5 De forma similar, los productos análogos de la Parte A anterior se tratan con hidruro de litio y aluminio para dar las correspondientes N-hidroxycarbil-4a-aril-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleína, N-hidrocarbil-4a-aril-6-metoxi-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleína y N-hidrocarbil-4a-aril-6-metil-8a-hidroxi-trans-decahidroisoquinoleína.

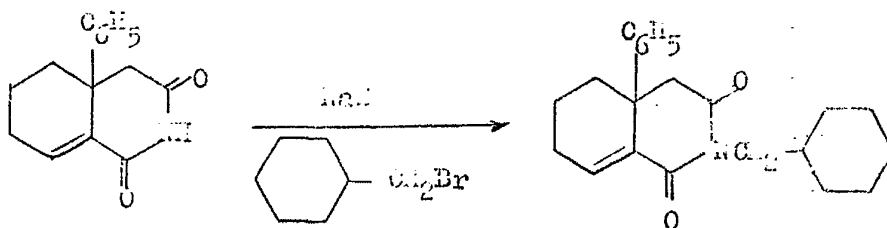
10

EJEMPLO 6

N-Ciclohexilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleína

A. N-Ciclohexilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleína

15

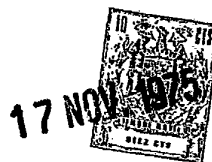


20

Una solución de 2,0 g (8,30 milimoles) de 4a-(fenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a-5,6,7-octahidroisoquinoleína en 15 ml de dimetilformamida seca se agrega gota a gota a 395 mg de una suspensión al 55 % de hidruro sódico en aceite mineral en 15 ml de dimetilformamida a 70°. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 70°C y después se enfría a

25

417127



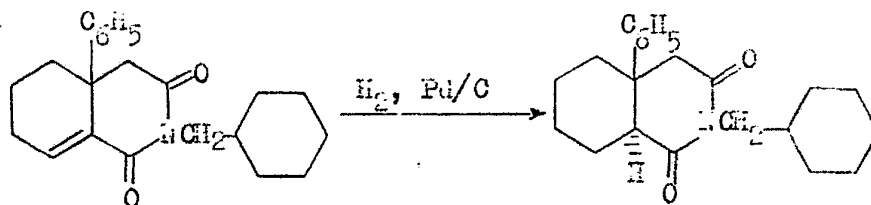
1 25°C. Se añaden gota a gota 1,62 g de bromuro de ciclohe-
xilmetilo en 15 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita
durante la noche a 25°. Después de calentar a reflujo duran-
te 1 hora, se vierte en agua y se extrae con éter. El pro-
5 ducto crudo resultante se tritura con etanol para dar 650 mg
de sólido. Las aguas madres se cromatografían después sobre
100 g de Florisil y se eluyen con mezclas de acetona al 4 %
en hexano para dar 825 mg adicionales, p.f. 111-113°. El
producto se identifica como N-ciclohexilmetil-4a-fenil-1,3-
10 diceto-1,2,3,4,4a-5,6,7-octahidroisoquinoleina.

Análisis para $C_{22}H_{27}NO_2$:

Calculado: C, 78,28; H, 8,06; N, 4,15

Encontrado: C, 78,03; H, 7,80; N, 4,10.

15 B. N-Ciclohexilmetil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroiso-
quinoleina



25 Una mezcla de 858 mg del producto de la Parte A,
75 ml de ácido acético glacial y 200 mg de paladio al 5 %
en carbón se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno
durante 24 horas. El catalizador se separa por filtración y
el disolvente se evapora para dar N-ciclohexilmetilimida

417127

17 NOV 1952

1 cruda.

IR: 5,80 y 5,96 μ (C=O de la imida); 6,25, 6,35 μ
(C=C aromático).

5 C. N-Ciclohexilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina



10 El producto crudo de la Parte B se recoge en 50 ml
de tetrahidrofurano anhidro, se añaden 860 mg de hidruro de
litio y aluminio y la mezcla se calienta a reflujo bajo ni-
trógeno durante la noche. Se deja enfriar y después se trata
15 sucesivamente con 0,9 ml de agua, 0,9 ml de solución acuosa
de hidróxido sódico al 15 % y 2,7 ml de agua. Las sales inor-
gánicas precipitadas se separan por filtración y se lavan
bien con éter. Los filtrados combinados se secan sobre car-
bonato potásico anhidro, se concentran y el aceite residual
se destila, p.e. 110° (0,004 mm). El producto se identifica
20 como N-ciclohexilmetil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina.

Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}$:

Calculado: C, 84,83; H, 10,68; N, 4,50

Encontrado: C, 84,85; H, 10,03; N, 4,74.

25

417127

17

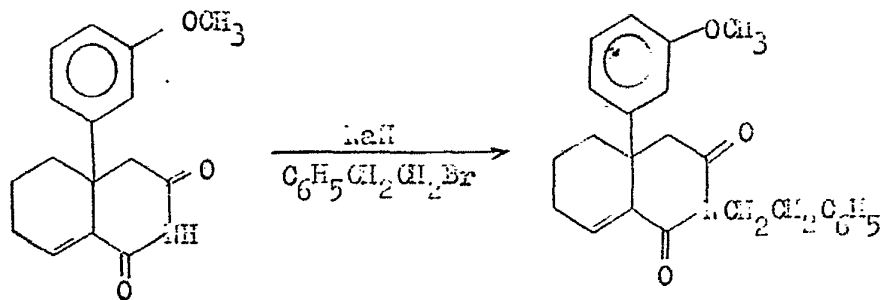
1975



1

EJEMPLO 7N-Fenetil-4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinoleinaA. N-Fenetil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina

5



10

15

20

Una solución de 2,2 g (8,12 milimoles) de 4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina en 15 ml de dimetilformamida seca se añade gota a gota sobre 386 mg de una suspensión al 55 % de hidruro sódico en aceite mineral en 15 ml de dimetilformamida a 70°C. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 1 hora, después se enfría a 0°C y se añaden 1,65 g de bromuro de fenetilo en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a 25° durante 65 horas, después se vierte en agua y se extrae con éter para dar, después de triturar con etanol, 2,32 g de N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina, p.f. 134-135°.

25

Análisis para $C_{24}H_{25}NO_3$:

Calculado: C, 76,76; H, 6,71; N, 3,73

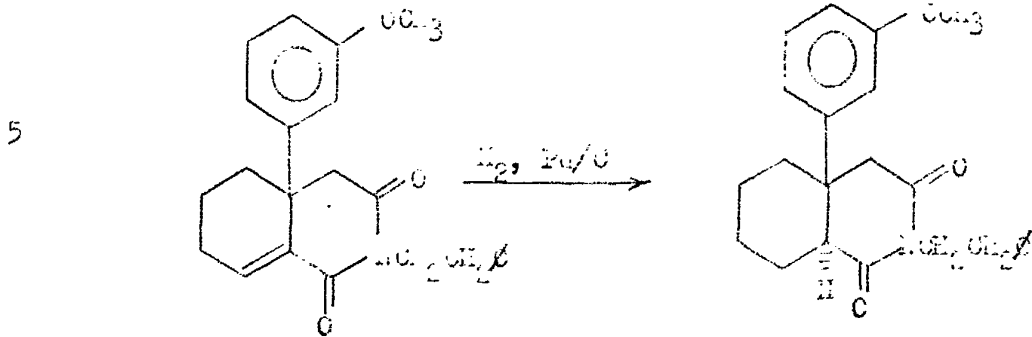
Encontrado: C, 75,94; H, 6,60; N, 3,73

75,97 6,53 3,72.

417127

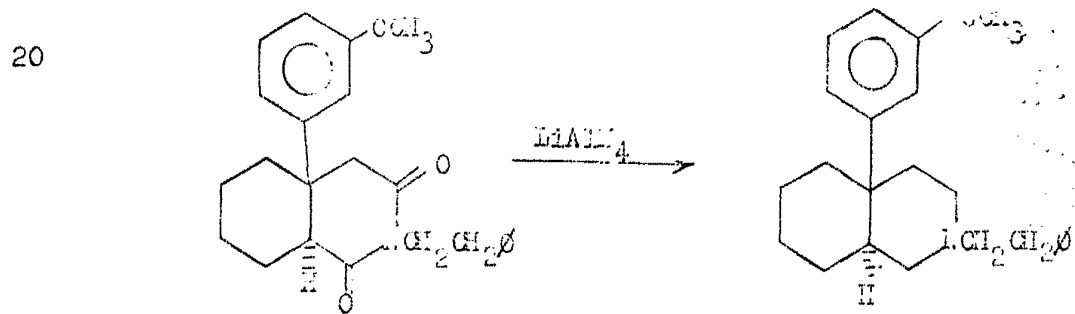


1 B. N-Fenetil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-trans-decahidro-
isoquinoleina



10 Una mezcla de 2,3 g del producto de la Parte A,
 100 ml de ácido acético glacial y 600 mg de paladio al 5 %
 en carbón se sacude bajo 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno
 durante 18 horas. El catalizador se separa por filtración
 y el filtrado se concentra para dar un sólido cristalino,
 15 p.f. 119-122°C, identificado como N-fenetil-4a-(m-metoxife-
 nil)-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina.

C. N-Fenetil-4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquino-
leina



417127



1 El producto de la Parte B se recoge en 100 ml de
éter dimetílico de di-(etilenglicol) seco, se añaden 2,64 g
de hidruro de litio y aluminio y la mezcla se calienta a
110-120°C durante 48 horas. Se enfría a 0°C, después se tra-
5 ta sucesivamente con 3,0 ml de agua, 3,0 ml de solución acuosa
de hidróxido sódico al 15 % y finalmente 9,0 ml de agua.
Se filtran las sales inorgánicas y se evapora el filtrado.
El residuo se recoge en éter, se seca (K₂CO₃) y se evapora el
disolvente. El residuo se destila evaporativamente, p.f.
10 180°C (0,004 mm), dando 1,6 g de N-fenetil-4a(m-metoxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleína.

RMN (COCl₂): envoltura metilénica sobre 40-180 cps
de TMS; singlete a 227 cps (OCH₃); multiplete complejo cen-
trado a 431 cps (ArH).

15 Análisis para C₂₄H₃₁NO:
Calculado: C, 82,47; H, 8,94; N, 4,00
Encontrado: C, 81,92; H, 8,99; N, 3,75.

EJEMPLO 8

N-Fenetil-4a-(m-hidroxifenil)-trans-decahidroisoquinoleína

20 Una solución de 1,25 g (3,58 milimoles) del produc-
to del Ejemplo 7, Parte C, en 30 ml de cloruro de metileno
se agrega a lo largo de 20 minutos a una solución de 0,7 ml
(7,2 milimoles) de tribromuro de boro en 15 ml de cloruro
de metileno a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 2 horas
25

417127



1 y después a 25°C durante la noche. La reacción se lleva a
cabo en la forma indicada en el Ejemplo 4 para dar, después
de destilación evaporativa, un aceite, p.e. 220°C (0,003 mm)
que se tritura con éter dando un sólido cristalino, p.f.
5 184-190°, identificado como N-fenetil-4a(m-hidroxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleina.

RMN (CDCl₃): La ausencia del singlete a 227 cps
(OCH₃) presente en el producto de la Parte C del Ejemplo 7
indica que el éter metílico ha sido desmetilado.

10 Las nuevas 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas de
fórmula I son generalmente útiles como analgésicos que pue-
den ser administrados por cualquier medio que ponga en con-
tacto el compuesto con el punto de acción en el organismo
de un animal de sangre caliente. Estos medios incluyen la
15 administración parenteral (es decir, subcutánea, intraveno-
sa, intramuscular o intraperitoneal) y oral (alternativa o
simultáneamente con la parenteral). La actividad analgésica
de estos compuestos se pone en evidencia por los resultados
indicados en los siguientes ejemplos de los ensayos realiza-
dos con ratones blancos hembra utilizando N-metil-4a-fenil-
20 trans-decahidroisoquinoleina (Ejemplos 1, Parte E y 2, Par-
te H), N-metil-4a-(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinc-
leina (Ejemplo 3, Parte E) y N-metil-4a-(m-hidroxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleina (Ejemplo 4).

25

417127



1

EJEMPLO A

5

10

15

20

25

En la prueba con ratones normal modificada de Siegmund y colaboradores [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957)], un compuesto experimental suspendido en Methocel[®] al 1 % se administra oralmente a unos ratones blancos hembras en ayunas (17-21 horas), empleando de 5 a 20 animales por cada doble ensayo ciego. Se inyecta intraperitonealmente una solución acuosa al 0,01 % de fenil-p-benzoquinona (fenilquinona) después de transcurridos 23 o 30 minutos, empleando 0,25 ml por ratón. Comenzando al cabo de 30 ó 37 minutos, respectivamente, después de la administración oral del compuesto experimental, se observan los ratones durante 10 minutos para determinar si se produce un síndrome característico de estiramiento o contorsiones que es indicativo del dolor inducido por la fenilquinona. Se calcula la dosis analgésica efectiva para el 50 % de los ratones (DE₅₀) por el método del promedio de movimientos de Weil [Biometrics 8, 249 (1952)]. La siguiente tabla indica las dosis orales DE₅₀ de los compuestos ensayados.

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>
Ejemplo 1-E	10
Ejemplo 3-E	3
Ejemplo 4	2,3

417127



1

EJEMPLO B

5

Se determina la actividad analgésica de los isómeros ópticos de la N-metil-4a-fenil-trans-decahidroisoquinoleina (productos del Ejemplo 6H, Partes 1 y 2) por el ensayo de las contorsiones causadas por la fenilquinona descrito en el Ejemplo A. Las siguientes DE_{50} indican que ambas formas dextro y levo son activas, siendo la forma dextro considerablemente más eficaz que la forma levo.

10

<u>Isómero</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>
Dextro (Ej. 6H-2)	3,5
Levo (Ej. 6H-1)	23,0

15

Los otros nuevos productos de esta invención son los compuestos 1,3-diceto de fórmulas 2, 3, 4 y 5 y como se ha demostrado en la descripción del procedimiento y en los ejemplos, todos estos productos son útiles como intermediarios químicos para los nuevos analgésicos de la invención.

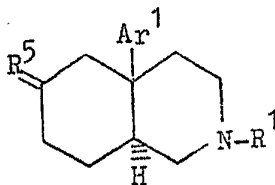
En resumen la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 4a-aril-trans-decahidroisoquinoleinas de fórmula:

25



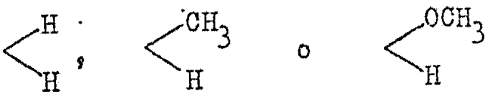
417127



donde

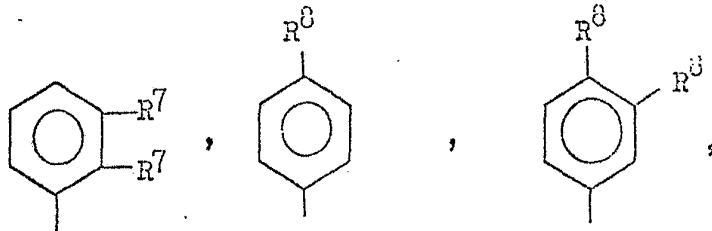
R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, fenetilo, o cicloalquilmetilo de fórmula $-CH_2CH(CH_2)_n$ donde n es un número entero de 2 a 5;

5

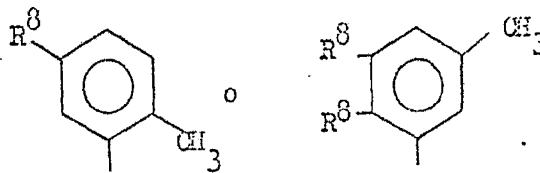
R^5 es  ;

Ar^1 es

10



15



donde

R^7 es hidrógeno o metoxilo,

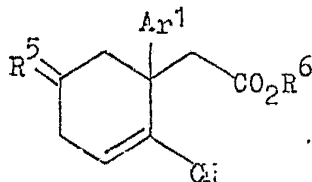
R^8 es metoxilo y unidos dos de los grupos R^7 o de los grupos R^8 situados en átomos de carbono adyacentes pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi divalente,

20

cuyo procedimiento comprende las etapas consecutivas de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula:

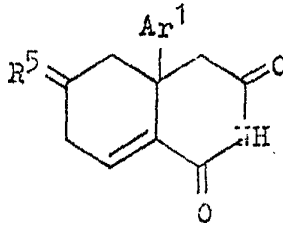
25



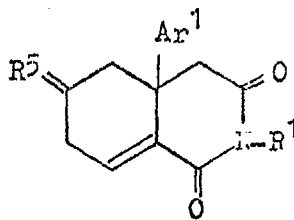
417127



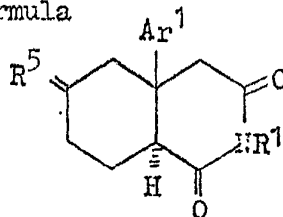
1 con un alcohol anhidro de fórmula R^6OH , donde R^6 es al-
quilo de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de HCl an-
hidro, en condiciones inertes y anhidras, a una tempera-
5 tura comprendida entre 50 y 120°C, para formar el corres-
pondiente derivado diceto de fórmula



(b) calentar el producto diceto de la etapa (a) con hidruro
sódico y un haluro R^1Br o R^1I para formar el correspon-
diente derivado N-sustituído de fórmula



20 (c) poner en contacto el producto N-sustituído de la eta-
pa (b) con hidrógeno, en presencia de un catalizador de
reducción, para formar el correspondiente derivado trans-
diceto de fórmula



417127

17 NOV 1974

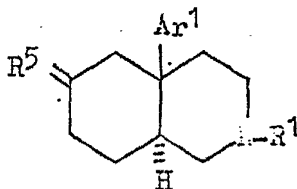


1

y después

(d) calentar a reflujo el derivado trans de la etapa (c) con hidruro de litio y aluminio para formar el producto deseado

5



10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde las sustancias reaccionantes son 2-ciano-3-fenil-3-carbetoximetilciclohexeno y alcohol etílico.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es dextrógiro.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es levógiro.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 a) donde R^1 es H, R^5 es $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{<} \\ \text{H} \end{matrix}$ y Ar^1 es C_6H_5 y el compuesto obtenido es 4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 b) donde R^1 es CH_3 , R^5 es $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{<} \\ \text{H} \end{matrix}$ y Ar^1 es C_6H_5 y el compuesto obtenido es N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina.

25

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 a) donde R^1 es H, R^5 es $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{<} \\ \text{H} \end{matrix}$ y Ar^1 es m-metoxifenilo y el com-



417127

17



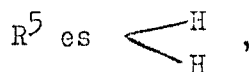
i puesto obtenido es. 4a-(m-metoxi-fenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 b) donde R^1 es CH_3 , R^5 es $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ y Ar^1 es m-metoxifenilo y el
5 compuesto obtenido es N-metil-4a-(m-metoxifenil)-1,3-diceto-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinoleina.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1 c) donde el compuesto obtenido es dextrógiro.

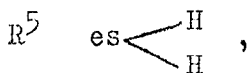
10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 c) donde el compuesto obtenido es levógiro.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 c) donde R^1 es hidrógeno,



15 Ar^1 es C_6H_5 y el compuesto obtenido es 4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1 c) donde R^1 es CH_3 ,



20 Ar^1 es C_6H_5 y el compuesto obtenido es N-metil-4a-fenil-1,3-diceto-trans-decahidroisoquinoleina.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1 d) donde el compuesto obtenido es N-metil-4a(m-metoxifenil)-trans-decahidroisoquinoleina.

25 14. Un procedimiento según la reivindicación 1 d)



417127



1 donde el compuesto obtenido es N-metil-4a-(m-hidroxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleina.

5 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1 d)
donde el compuesto obtenido es N-metil-4a-fenil-8a-hidroxi-
trans-decahidroisoquinoleina.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 1 d)
donde el compuesto obtenido es N-ciclohexilmetil-4a-fenil-
trans-decahidroisoquinoleina.

10 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1 d)
donde el compuesto obtenido es N-fenetil-4a-(m-metoxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleina.

18. Un procedimiento según la reivindicación 1 d)
donde el compuesto obtenido es N-fenetil-4a-(m-hidroxifenil)-
trans-decahidroisoquinoleina.

15 19. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4a-ARIL-TRANS-DECAHIDRO
ISOQUINOLEINAS".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria que consta de cincuenta y cuatro páginas
mecanografiadas.

Madrid, 20 de Julio del 1973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

