

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

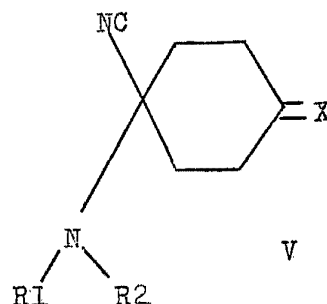
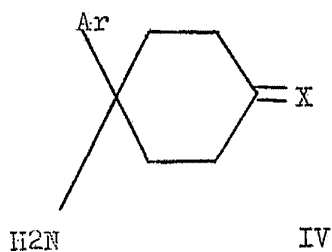
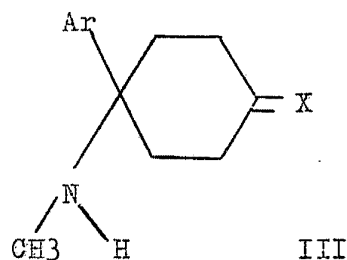
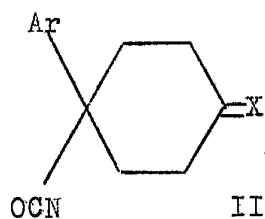
10 ES	11 21	NÚMERO 459429	19 A1
	22	FECHA DE PRESENTACIÓN 2 JUN. 1977	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
PATENTE DE INVENCION

20 OCT. 1978

50 PRIORIDADES:		
51 NÚMERO 692.589	52 FECHA 3-6-1976	53 PAIS EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la preparación de nuevas 4-amino-4-arilciclohexanonas, sus cetales y sus sales de adición de ácido.		
71 SOLICITANTE (S) THE UPJOHN COMPANY. (sociedad de EE.UU.).		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Kalamazoo, Michigan (EE.UU.) 301 Henrietta Street.		
72 INVENTOR (ES) Daniel Lednicer. Súbdito de EE.UU.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.		

1 Este invento pertenece a algunos compuestos químicos orgánicos nuevos, que son activos como analgésicos (Fórmula I) y también a nuevos compuestos útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de la Fórmula I, tales como las Fórmulas II, III, IV y V y sales de adición de ácidos cuando está presente la funcionalidad amino.



25 en que Ar, R₁, R₂ y X son como se definen abajo.

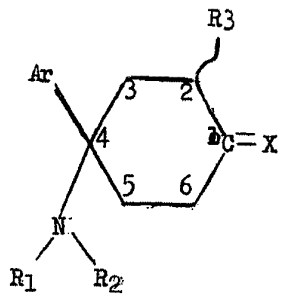
El invento se dirige más particularmente a algunas nuevas 4-amino-4-aryl-ciclohexanonas, sus cetales y sus sales de adición de ácidos, dos procedimientos para prepa-

1

rar los mismos y un método y fórmula para tratar enfermedades en animales y seres humanos.

Las nuevas 4-amino-4-arylcliclohecanonas y cetales se representan por la fórmula general esquemática:

5

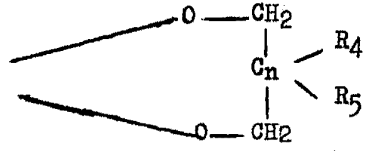


FORMULA 1

10

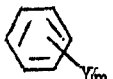
en que X es oxo y

15



en que n es cero o uno y R4 es hidrógeno o metilo; R5 es hidrógeno, fenilo, -CH2-alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; arilo es

20

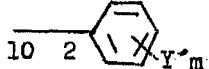
tiofeno o  en que m es cero, uno o dos e Y

es halógeno, CF3, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive,

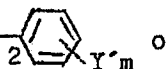
25




hidroxi, cicloalquiloxi de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, alcanoliloxi de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive,

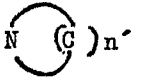
alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive o

-O-(CH2)  en que Y' es halógeno, CF3 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de

30

1 a 4 átomos de carbono, inclusive; R_1 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R_2 es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, $-CH_2$ -alqueniilo, en que alqueniilo es de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive, acetilo, cicloalquilalquilo en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive β -hidroxietilo, carbetoximetilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive $-(CH_2)_2$  Y_m

10 $(CH_2)_2$  Y_m ; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, inclusive y  pueden ser un grupo cicloalquilamino saturado  en que n'es 3, 4, 5 ó 6, o mono- o di-alquil sustituido cicloalquilamino, en que cada alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y sus sales de adición de ácido.

15 R_1 y R_2 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un grupo saturado de cicloalquilamino  en que n'es 3, 4, 5, ó 6 y cicloalquilamino mono- o di-alquil sustituido, en que cada alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono inclusive.

20 La línea ondulada (\sim) denota la posibilidad de cis-trans estereo-isomerismo respecto a la sustitución de la posición 4.

25 Cuando R_3 es alquilo inferior, el átomo de carbono al que está enlazado R_3 ($\neq 2$) se hace asimétrico (posee quiralidad y la ciclohexanona 2-sustituida puede existir como dos enantiómeros, que pueden resolverse por métodos

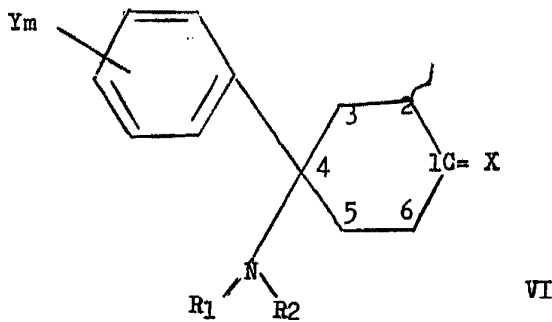
30

1

conocidos.

En que los compuestos de la fórmula

5



10

en que Y_m , R_1 , R_2 , R_3 y X son como se define arriba, pues to que la variable Y puede ser hidroxil, los compuestos obtenidos según el invento incluyen 4-(meta-hidroxifenil)-4-aminociclohexanona, sus cetales y sales de adición de ácidos que son particularmente interesantes y especialmente preferidas. Las mismas presentan excelente actividad antagonista narcótica en adición a su propio efecto analgésico. Por lo tanto, las mismas son prospectivamente útiles para antagonizar los efectos tóxicos de morfina, meperidina y codeina por inhibición de la depresión cardiovascular respiratoria y de conducta causada por estos y otros analgésicos potentes. Estos también poseen la propiedad adicional útil de susceptibilidad de dependencia física baja según se mide por métodos descritos por E.L. Way, y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 167, 1 (1969) J.K. Sealens, y otros (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 190, 213 (1971) y S.E. Smits, *Res. Commun in Che. Path and Pharmac.*, 10 651 (1975).

15

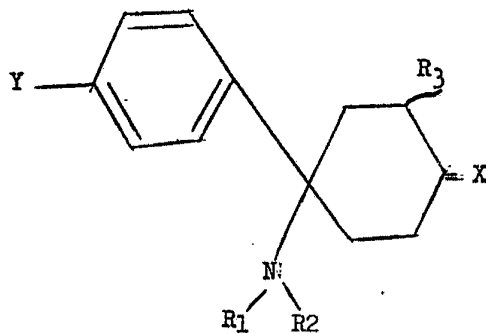
20

25

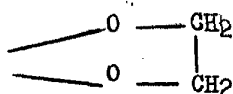
30

Una clase preferida de compuestos para actividad analgés-

1 sica son compuestos de la fórmula:

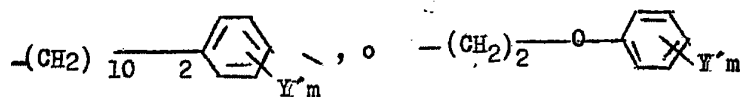


en que X es oxo o



15 R_3 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, Y es halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, hidroxilo o alcanoiloxi de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive y R_1 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R_2 es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono - inclusive, $-CH_2-$ alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive, acetilo, cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono inclusive y el alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, β -hidroxietilo, carboximetilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono inclusive,

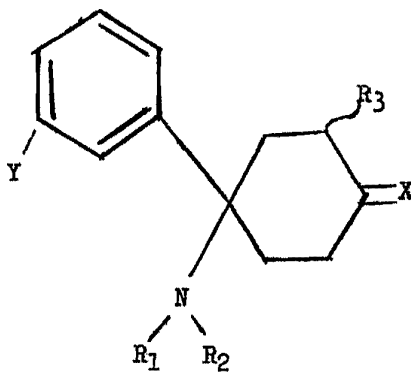
25



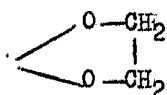
y R_3 es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono inclusive y $\begin{matrix} R_1 \\ N \\ R_2 \end{matrix}$

1 puede ser un grupo cicloalquilamino saturado: $N(C)_n$ en
 que n'es 3, 4, 5 ó 6, o cicloalquilamino di-alquil sus-
 tituido, en que cada alquilo es de 1 a 3 átomos de carbo-
 no, inclusive y sus sales de adición de ácido.

5 Una clase de compuestos especialmente preferida para ac-
 tividad analgésica acoplada con más baja, hasta moderada
 susceptibilidad de dependencia física, por los compuestos
 de la fórmula:

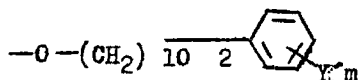


en que X es oxo o



20 R_3 es hidrógeno o alquilo inferior desde 1 a 5 átomos de
 carbono, inclusive, R_1 es alquilo inferior de 1 a 8 átomos
 de carbono inclusive, R_2 es alquilo inferior de 1 a 8 áto-
 mos de carbono inclusive, β -hidroxietilo, cicloalquilal-
 quilo, en que el cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de car-
 bono, inclusive y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono,
 inclusive, acetilo o carboximetilo; e Y es hidroxilo, al-
 canoiloxi de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, alcoxi
 de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o

1



en que m es 0, 1 ó 2 e Y' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

5

Por lo tanto, es un objeto general de este invento procurar agentes analgésicos nuevos y útiles, fórmulas nuevas y apropiadas de los nuevos compuestos destinadas a la administración a seres humanos y animales, por ejemplo, gatos, perros, vacas, caballos que tengan enfermedades y al nuevo método para tratar y aliviar por tratamiento previo el dolor en los animales. Otros objetos más limitados de este invento, tales como las nuevas síntesis de los deseados nuevos compuestos activos e intermediarios resultarán evidentes para los expertos en la materia según esta descripción del invento vaya siendo más detallada.

10

15

20

En la precedente representación esquemática (véase Fórmula I arriba) de las nuevas 4-amino-4-arylclohexanonas y cetales, según este invento, la variable X se define como oxo (=O) cuando se trata de obtener una ciclohexanona misma. De otro modo la variable X representa un cetal de alquileo que es preferentemente un etileno cetal, es decir, un grupo spiro-1,3-dioxolano, pero es también trimetileno cetal. Para propósitos de consistencia y posiblemente de simplicidad, los etileno cetales se denominan como etileno 1-ó 2- sustituido.

25


Cuando el alquileo cetal tiene una cadena de trimetile-

30

1 no, los carbonos de cadena suelen ser similarmente hidrocarbonos, opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, alquelinio inferior, fenilo, bencilo, fenetilo u
5 otros grupos de hidrocarbano no criticos, no interferentes. Este grupo con dos oxigenos y el carbono de ciclohexanona forman un grupo spiro-1,3-dioxano. Estos se designan convenientemente como trimetileno 2-sustituidos. Como se ha mencionado, las nuevas 4-amino-4-aryl ciclohexanonas, cetales y sales de adición de ácido de este invento, representados por la Fórmula I esquemática, arriba citada, según se limitan por variables definidas, son
10 activos como analgésicos. Los compuestos han sido descubiertos, de modo que de algún modo interfieren con la transmisión por nervio o presencia cortical de ataques normalmente dolorosos al cuerpo humano. Ampliamente esta acción de interferencias se ha observado que es fisiológica y no se ha observado ninguna interferencia mayor
15 con otras actividades fisiológicas del cuerpo. Los nuevos compuestos, por lo tanto, pueden usarse para tratar y aliviar el dolor sin hacer caso del origen, en animales y seres humanos.
20 Ciertos compuestos, obtenidos según este invento, son analgésicos extremadamente potentes y deseables. Muchos de ellos son comparables o exceden en potencia al analgésico bien conocido meperidina (N-metil-4-fenil-4-carbetoxipiperidina) y, por lo tanto, se prefieren como analgésicos puros. Entre estos compuestos muchos preferidos, nuevamente preparados y ensayados se encuentran.
25
30

- 1 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 4-(p-fluorofenil)-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 5 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 10 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 4-(p-tolil)-4-dimetilaminociclohexanona;
- 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona; y
- 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona.
- 15 Otros compuestos preferidos según este invento para actividad de baja susceptibilidad de dependencia física y actividad analgésica son.
- 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, etileno cetal;
- 20 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-butilamino) ciclohexano-l-ona, etileno cetal hidrocloreto.
- 4-(m-hidroxifenil)-2-metil-4-dimetilaminociclohexano-l-ona, y sus cetales.
- 25 El sustituyente variable (Y) sobre el anillo 4-fenilo puede ser cualesquiera de una amplia variedad de átomos elementales no interferentes y grupos orgánicos. Ilustrativamente, Y puede ser halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, alcoxi desde 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, alquilo desde 1 a 4 átomos de
- 30

1

carbónico, inclusive, hidroxilo; alcanoxilo de 2 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{10}-2$  según se define arriba.

5

Ejemplos específicos de las clases generales precedentes de átomos elementos y grupos orgánicos incluyen: cloro, bromo, yodo, fluor, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo, metiltio, etiltio, terciario-butiltio, benciloxi y acetoxi.

10

CH_2- alqueno representativos en que alqueno es de 2 a 8 átomos de carbono, incluyen grupos tales como 3-metil-2-butenilo, 4-etil-2-hexenilo, 3-metil-2-hexenilo, alilo, metililo, y semejantes. Cicloalquilalquilo puede ser ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y semejantes. Los precedentes son justamente muestras de tales grupos aceptables.

15

El grupo característico $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ ha sido ampliamente definido arriba y se reconocerá por los expertos en la materia que pueden emplearse cualesquiera de una gran variedad de grupos "amino". Solamente a título de ejemplo se especifican algunos grupos representativos de nitrógeno básico. La ejecución del metilamino fue obtenida en muchos de los intermediarios. Análogamente, un grupo 4-alilmetilamino, un grupo butilmetilamino, un grupo (carbetoximetil) metilamino, un grupo (2-hidroximetil) metilamino y un grupo metil acetamido son ejecuciones

20

25

30

1 efectivamente preparadas en compuestos finales.

Otras ejecuciones representativas (aminos) consistentes con la descripción general, incluyen: alquilamino inferior, alquilamino-diinferior, alquenilamino inferior, cicloalifático-amino de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, 5 (cicloalifático-alquilo) amino de 4 a 9 átomos de carbono, inclusive, alcanamido alquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, L-pirrolidinilo, L-piperidinilo, 4-alquilpiperidinilo, 3-alquilpirrolidinilo y 3,4-dialquilhexametilenoinmino. 10

El nitrógeno básico amino confiere a los nuevos compuestos de este invento la facilidad para la preparación de sales de adición de ácido. Con el fin de efectuar esta transformación, las bases libres se hacen meramente reaccionar con un ácido seleccionado, preferentemente en 15 presencia de un disolvente orgánico, sustancialmente inerte al compuesto básico, el ácido y la sal de adición de ácido que se forma. Se prefieren condiciones anhidras.

La sal usualmente se precipita desde un disolvente orgánico apropiado o puede ser recuperada por evaporación del disolvente hasta que ocurra la cristalización seguido de filtración. 20

25 Sales de adición de ácido, adecuadas para analgesia fisiológica, son necesariamente no tóxicas para el animal, que debe beneficiarse. Por lo tanto, el anión de la sal de adición de ácido será por definición relativamente inocuo para el animal tratado a la dosificación terapéutica administrada. La acción beneficiosa del analgésico 30

1 no será viciada por efectos secundarios adscribibles a un anión evidentemente tóxico.

5 Sales de adición de ácido apropiadas incluyen aquellas preparadas de ácidos minerales adecuados, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y aquellas preparadas de ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos acético, propiónico, butírico, cítrico, láctico, benzóico, palmítico, succínico, glucónico, mícico, tartárico, pamóico, salicílico, 10 ciclohexilsulfámico y p-toluenosulfónico. En ocasiones los compuestos o sus sales de adición de ácido en su estado cristalino se aíslan como solvatos, es decir, con una cantidad discreta de disolventes, por ejemplo, agua, 15 etil acetato y semejantes, asociados físicamente y así eliminables sin alteración efectiva de la entidad química en sí.

20 La referencia al ejemplo 1 de esta descripción del invento revela un procedimiento de pasos múltiples relativamente, comprendidos para hacer nuevas 4-amino-4-arilciclohexanonas y cetales de la Fórmula I. Este procedimiento original consiste en ocho conversiones químicas separadas. Cada etapa se describirá generalmente más abajo y los detalles están disponibles en los varios ejemplos. 25

30 La síntesis comienza con la preparación de dialquil-4-ciano-4-arilpimelato por vía de condensación del tipo de Michael comprendiendo un arilacetonitrilo y metilacrilato. Un medio disolvente, por ejemplo, terciario-

1 butil alcohol, se emplea, y un catalizador básico, por
ejemplo, hidróxido metamólico de tetrametilamonio (Tri-
ton B, marca registrada). La mezcla de reacción es calen-
5 tada a la temperatura de reflujo durante varias horas y
el deseado primer intermediario de dialquil 4-ciano-4-
arilpimelato, aquí formado, es recuperado por técnicas
convencionales, tal como extracción de disolvente y des-
tilación.

10 El segundo intermediario, un alquil 5-ciano-2-oxo-5-aril-
ciclohexanocarboxilato, se prepara calentando un dialquil
4-ciano-4-arilpimelato de la etapa 1, en presencia de
una base fuerte, por ejemplo, un metal de álcali, hidru-
ro de sodio o terciario-butóxido de potasio. Un medio
15 disolvente orgánico tal como tolueno o tetrahidrofurano,
es adecuado y el intermediario deseado es recuperado por
técnicas convencionales de extracción de disolvente y
destilación. Estos intermediarios pueden denominarse co-
mo-2-carbalcoxi-4-ciano-arilciclohexanona en relación
20 con los Ejemplos.

25 El tercer intermediario, una 4-ciano-4-arilciclohexanona
se prepara por convencional hidrólisis y decarboxilación
del segundo intermediario, alquil 5-ciano-2-oxo-5-aril-
ciclohexanocarboxilato. La degradación deseada se reali-
za con un fuerte ácido mineral tal como ácido sulfúrico.
Acido acético acuoso es un medio disolvente apropiado y
conveniente para calentar a la temperatura de reflujo. El
intermediario deseado es recuperado por extracción de di-
30 solventes, seguido de eliminación del disolvente y

1 purificación, por ejemplo, por recristalización.

5 En la siguiente etapa de la síntesis, la función de carbonilos de la 4-ciano-4-arilciclohexanona es protegida por conversión a un cetal. Es adecuado cualquier cetal de alquilenos, pero un cetal de etileno fácilmente obtenible con un etileno glicol en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico y un medio disolvente orgánico, se prefiere en la ejecución del procedimiento. La reacción de cetalización se promueve por 10 calentamiento, convenientemente a la temperatura de reflujo y por eliminación azeotrópica del agua formada. Se obtienen cetales, distintos al etileno cetal, usando, por ejemplo, 1-3-dihidroxipropano. Las cadenas de alquilenos constituyendo la función de cetal, pueden sustituirse con 15 grupos de hidrocarburo no interferentes, tales como alquilo inferior, fenilo, 2-alqueniolo inferior. Estos intermediarios de cetal se recuperan con disolventes orgánicos apropiados, tales como benceno y se purifican con técnicas convencionales.

20 Habiendo protegido la función de carbonilo de la ciclohexanona, el grupo 4-ciano fue convertido al grupo carboxílico (saponificación). Esto se realiza fácilmente calentando el cuarto intermediario, arriba indicado, una 25 4-ciano-4-aril-ciclohexanona, alquilenos cetal con un hidróxido de metal de álcali (preferentemente hidróxido potásico) en presencia de un disolvente de ebullición relativamente alta, tal como etileno glicol, seguido de neutralización de la mezcla de reacción con un ácido 30

1 mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico. El así produci-
do quinto intermediario 4-carboxil-sustituido es fácil-
mente recuperado y purificado por extracción de disol-
vente, eliminación física del disolvente y recristaliza-
5 ción. Es preferible que antes de la saponificación del
etileno cetal de 4-ciano-4-arilciclohexanona, en que el
arilo es sustituido por hidroxil, el grupo hidroxil, se pro-
tege por un grupo fácilmente eliminable, por ejemplo, ben-
cilo. La introducción del grupo protector puede reali-
10 zarse por métodos normalizados usando bencil haluro, por
ejemplo, cloruro de bencilo y base, por ejemplo hidruro
de sodio.

El sexto intermediario, que es una 4-isocianato-4-aril-
ciclohexanona, alquélono cetal, se prepara por una redis-
15 posición modificada de Curtius, utilizando un aciuro (por
ejemplo, aciuro difenil fosfórico $(C_6H_5O)_2PON_3$) en una
modificación del procedimiento descrita por T. Shioiri, K.
Ninemiya and S. Yamada, J. Amer. Chem. Soc., 94, 6203,
20 (1972). Se prefiere el uso de un medio disolvente apró-
tico, por ejemplo, anisol. La mezcla de reacción se ca-
lienta a alrededor de 100°C, pero la reacción puede co-
menzar a ocurrir a temperaturas más bajas con la evolu-
ción de nitrógeno. El deseado isocianato se recupera
25 eliminando componentes volátiles y después procedimiento
cromatográficos seguidos, si fuera necesario, por recris-
talización.

La etapa siguiente en la síntesis procura una ejecución
30 del invento de 4-metilamino de acuerdo con la Fórmula I,


1 en que X es un alquileo cetil. Esta etapa comprende la
reducción del grupo isocianato, puede usarse agentes re-
ductores 5, por ejemplo, hidruro de litio aluminio. La
5 reacción es convencional y se promueve por calentamiento.
El producto deseado es obtenido tratando la mezcla de
reacción con un hidróxido de metal de álcali para obtener
las sales de aluminio inorgánicas como precipitado gela-
tinoso, que es eliminado por filtración. La evaporiza-
ción del filtrado de la amina, que es purificada por
10 métodos convencionales. Alternativamente, el isocianato
puede ser reducido por hidrogenación catalítica.
Otra ejecución del invento, el objeto, amino disustitui-
do, de acuerdo con la Fórmula I, se obtiene añadiendo un
grupo R₂ según se define, sobre el ya descrito grupo me-
15 tilamino. Se realizan por métodos usuales alquilación,
acilación y la reducción de las funciones acilo y seme-
jantes.
Alquilaciones con alil haluro, por ejemplo, alil bromuro,
20 o β -haloéster, por ejemplo, etil bromoacetato, el disol-
vente aprótico solar, por ejemplo, dimetilformamida en
presencia de base inorgánica, por ejemplo, carbonato de
potasio, se efectúan como se describe en la bibliogra-
fía. Cuando se convierte la amina secundaria a la forma
25 de amina terciaria, es necesario primero- proteger la
mitad hidroxil (si estuviera presente) por un grupo pro-
tector fácilmente eliminable, tal como bencilo.
Son agentes osciladores preferidos, cloruros de acilo,
30 (por ejemplo, cloruro de ciclopropanocarbonilo, cloruro

1 de butirilo) y anhídridos de ácido carboxílicos monobásicos (por ejemplo, anhídrido acético y semejantes). La
5 adición de R₃ a la posición 2 de 4-aril-4-amino-ciclohexanona se efectúa por reacción de cantidades equivalentes de la ciclohexanona, objeto del invento y una fuerte base por ejemplo, diisopropilamida de litio a baja temperatura por ejemplo, -10 hasta -40°C, en un disolvente
10 inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, seguido de reacción con el deseado alquil (R₃) haluro, por ejemplo, yoduro metílico, n-propil bromuro y semejantes. El aislamiento del producto se hace usando procedimientos convencionales, tales como lavado, cromatografía y recristalización.

15 La estereo química del sustituyente R₃ con referencia a la funcionalidad 4-amino es no exclusiva; se forman, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E); el isómero cis ha sido observado que se forma predominantemente. La conformación preferencial con el grupo fenilo en posición
20 axial del anillo de ciclohexano se ha encontrado en un estudio de rayos x de ciclohexanos geminalmente-sustituidos (por ejemplo, 1-acetoxi-4-fenil-4-acetoximetilciclohexano), según se describe en D. Lednicer y D.J. Duchamp, J. Org. Chem., 39, 2311 (1974).

25 La reducción del grupo amida, resultante de la acilación puede realizarse por métodos usuales en la bibliografía, por ejemplo usando diborano o hidruro de litio aluminio en disolventes apropiados.

30 La eliminación del grupo protector de un anillo fenilo-

1 benciloxi sustituido, se efectuá por hidrogenolisis, ba-
jo condiciones moderadas, sobre catalizador de metal pre-
cioso, por ejemplo, paladio sobre carbono, en disolven-
tes, que puede contener ácido mineral, por ejemplo, áci-
do clorhídrico. El método es normalizado en la técnica.
5 Cuando una 4-amino-4-arylcliclohexanona, de acuerdo con
la Fórmula I y según el invento, sea deseable, el cetal
es eliminado por acción prolongada del ácido mineral
acuoso, tal como ácido clorhídrico en presencia de metan-
10 nol como un disolvente. "Acción prolongada" significa
tanto como un tiempo de 48 horas.
Si se desea un amino nitrógeno insustituido, la mejor
manera de alcanzar tal objetivo es calentar el interme-
diario de 4-isocianato con un hidróxido de metal de ál-
15 cali, particularmente hidróxido sódico en presencia de
etileno glicol a la temperatura de reflujo, seguido de
breve tratamiento con ácido. Cuando fué usado como medio
disolvente un disolvente de bajo punto de ebullicción,
20 se obtuvo una urea dimérica en lugar de la amina prima-
ria.
Durante el transcurso del desarrollo de este invento se
descubrió un procedimiento mejorado de síntesis. Enton-
ces se encontró que en muchos de los compuestos, obte-
25 nidos según este invento, pueden prepararse fácilmente
por reacción de Grignard entre un reactivo de fenilo de
Grignard del tipo $(Y)_m$  y un 4-dialqui-
30 lamino-4-cianociclohexanona, cetal. En la Fórmula pre-

1 cedente las variables Y y m son como se han definido
anteriormente, excepto que Y no puede ser el hidroxilo
protegido, ni las funcionalidades de alcanoiloxi.
Este procedimiento también puede ser utilizado para pre-
5 parar los 4-dialquil-amino-4-hidroxi-sustituidos fenilci-
clohexanona cetales, si la función hidroxilo es protegida
por un grupo protector, por ejemplo, tetrahidropiraniolo,
que pueden eliminarse bajo moderadas condiciones hidro-
líticas usando ácido acuoso, por ejemplo, clorhídrico,
10 acético y semejantes.
La base para la nueva síntesis fue preparada por las
enseñanzas de Hauser, C.R. y D. Lednicer, J.Org.Chem.24,
p. 46 (1959) y Lednicer, D., y J.C. Babcock, J.Org.Chem.
15 27, p. 2541 (1962). Estos autores demostraron que el gru-
po nitrilo de un α -amino nitrilo es desplazado por el
reactivo organometálico, de modo que se obtiene un resul-
tado diferente que lo enseñado por Whitmore, Frank C.,
Organic Chemistry, en las páginas 852-854 y en la página
20 416 (publicado por D. VanNostrand Co., Inc., New York,
1951) donde se añade el reactivo de Grignard a nitrilo
para producir iminas. En este procedimiento, según el
invento nuevo y mejorado, el anillo de fenilo se enlaza
25 directamente con el 4-carbono del anillo de ciclohexano-
na, al que está enlazado el mismo carbono que el grupo
amino.
La reacción indicada tiene lugar cuando el reactivo de
Grignard seleccionado es calentado a la temperatura de
30 reflujo en un medio disolvente orgánico en presencia de

1 una 4-amino-4-ciano-ciclohexanona cetal. Un medio disol-
vente orgánico adecuado es tetrahidrofurano y es prefe-
rible que sea anhídrido. Pudiera ser necesario un calenta-
5 miento prolongado; aquellos desplazamientos de nitrilo
ya completados con éxito han requerido desde 18 horas
hasta 3 días. En la mayoría de los casos parecen como
tiempos adecuado de reacción de 15 a 24 horas.

Los deseados 4-dialquilamino-4-fenilciclohexanona, cetal
se recuperan de la manera usual por descomposición de la
10 mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso. La capa
orgánica es recuperada y se aplican ulteriores técnicas
de purificación, tales como evaporación de disolventes,
lavado, desecación, cromatografía y recristalización.

15 Los compuestos antecedentes de 4-dialquilamino-4-ciano-
ciclohexanona, cetal, se obtienen de 4-oxociclohexanona,
mono-cetal, por reacción con un cianuro de metal de ál-
cali, por ejemplo, cianuro potásico y una sal de adición
de ácido de amina, como se describe. Esta reacción
20 prosigue fácilmente y no se requiere ningún calentamien-
to. Son adecuadas temperaturas ambientes con agitación.
Los métodos de recuperación-purificación son convencio-
nales.

25 Los 4-oxociclohexanona, monocetales son preparados por
métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, según se
describe, por M. Haslanger and R.G. Lawton, Synthetic
Commun., 4, 155 - (1974).

30 El precedente método mejorado de síntesis procura sín-
tesis más breve a algunos de los compuestos según el in-

1 ventiono. Ilustrativamente los compuestos de cetil 4-(meta-
hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, y 4-(m-hidro-
xi)-4-(n-butilmetilamino) ciclohexanona han sido prepara-
5 dos y encontrados poseyendo actividad antagonista narcó-
tica inesperada, y ventajosamente, baja susceptibilidad
hasta moderada susceptibilidad de dependencia física, así
como la actividad analgésica observada con otros compues-
tos del invento. Procura acceso a muchos compuestos que
de otro modo, requerirían las complicadas múltiples etapas
10 de reacción, que consumen tiempo de la síntesis original.
Preparación A. p-terciario-butilfenilacetónitrilo.
Una solución, consistente en 4 ml. de cloruro de tiónilo
y 10 ml. de benceno se añadieron a una solución consis-
tente en 10,0 gm. (0,061 mol) de p-terciario-butilbencil
15 alcohol y 85 ml. de benceno. La mezcla de reacción se
agitó a 25°C durante 20 minutos y después se calentó a la
temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de en-
friar, el benceno se eliminó por evaporación a presión
20 reducida. El residuo, así obtenido, se destiló a presión
de 0,05 mm. de Hg. y se obtuvo 10,14 gm. (92% del rendi-
miento) de cloruro de bencilo, teniendo un alcance de
ebullición de 62° a 65°C.
Algo de los 9,64 gm. (0,053 mol) de este cloruro de ben-
25 cilo está mezclado con 10,13 gm. de cianuro de potasio
0,10 gm. de yoduro de potasio con 75 ml. de agua y 150 ml.
de metanol y se calentó a la temperatura de reflujo du-
rante 1 hora. Después de eliminar la mayor parte del me-
30 tanol por evaporación a presión reducida, el residuo así

1 obtenido se extrajo con dietil éter y la restante solu-
ción de éter se lavó primero con agua y después con sal-
muera. La solución de éter lavada después se concentró
5 por evaporación del éter y el aceite así obtenido se des-
tiló a presión de 0,03 mm. Así se obtuvieron 6,38 gm.
(70% de rendimiento) del p-terciario-butilfenilacetoni-
trilo, teniendo un alcance de ebullición entre 79° y 84°C.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{15}N$:

10 C, 83,19; H, 8,73; N, 8,09

Hallado: C, 82,56; H, 8,68; N, 7,34

Ejemplo 1. Preparación de 4-(p-clorofenil)-4-dimetil-ami-
nociclohexanona, etileno cetal base libre y su hidroclo-
ruro.

15 Parte A. Preparación del precursor, el dimetil diéster
de ácido 4-(p-clorofenil)-4-cianopimérico.

Una mezcla consistente en 25,0 gm. (0,165 mol) p-cloro-
fenilacetónitrilo, 77 ml. de metil acrilato y 80 ml. de
20 terciario-butil alcohol se calentó a la temperatura de
reflujo. Se separó la fuente de calor y la mezcla con-
sistente en 25 ml. de hidróxido al 40% metanólico de te-
trametilamonio (Triton B, marca registrada) y 37 ml. de
terciario-butil alcohol se añadió rápidamente. Se rea-
25 nudó el calentamiento a la temperatura de reflujo y se
continuó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó
enfriar y después se diluyó en 300 ml. de agua y 100 ml.
de benceno. El disolvente orgánico y las fases acuosas,
30 que se formaron fueron separadas y se eliminó la fase

1 acuosa. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido
clorhídrico 2,5 N, con agua y finalmente con salmuera. (La
solución lavada después se secó sobre Na_2SO_4). El disol-
5 vente orgánico se eliminó por evaporación a presión re-
ducida, y el residuo, así obtenido, se destiló a presión
reducida. La presión inicial es de 40 mm. de mercurio, a
cuya presión se eliminan acrilato de metilo u otros com-
ponentes volátiles. La presión final es de 0,35 mm. de
10 mercurio y 38,06 gm. (71,4% de rendimiento) de dimetil
éster de ácido 4-(p-clorofenil)-4-cianopimélico, se ob-
tiene como un aceite. El compuesto tiene un punto de ebu-
llición a 186° hasta 191°C.

Parte B. Preparación del primer intermediario, 2-carbo-
metoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona.

15 Una mezcla de reacción, consistente en 34,97 gm. (0,108
mol) de dimetil éster de ácido 4-(p-clorofenil)-4-ciano-
pimélico, (preparado en la Parte A, arriba indicada), di-
suelta en 700 ml. de tetrahidrofurano con 24,4 gm. (0,218
20 mol) de potasio terciaria-butóxido añadido se calentó a
la temperatura de reflujo durante 4,5 horas. Después de
enfriar, la mezcla de reacción se refrigeró en un baño
de hielo y se añadieron 175 ml. de ácido acético 2,4 N.
Las fases orgánicas y acuosas se separaron y la fase or-
25 gánica se recuperó. La misma se diluyó con 600 ml. de -
benceno antes de lavar sucesivamente con bicarbonato só-
dico acuoso, agua y salmuera. Los disolventes orgánicos
después se eliminaron por destilación a presión reducida.
30 Así se obtuvo 30,2 g. (96% de rendimiento) de 2-carbome-

1 toxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, teniendo un punto de fusión a 139° hasta 143°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}ClNO_3$:

5 C, 61,75; H, 4,84; N, 4,80

Hallado: C, 61,55; H, 5,02; N, 4,85.

Parte C. Preparación del segundo intermediario 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona.

10 Una mezcla de reacción consistente en 29,8 mg. (0,102 mol) de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona- (preparada en partes B, arriba), 660 ml. de ácido acético glacial y 330 ml. de ácido sulfúrico al 10% se calentó sobre un baño de vapor a alrededor de 100°C durante 24 horas. La mezcla se agitó continuamente. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 1.300 ml. de agua y se extrajo con benceno. La parte de benceno se recuperó y lavó sucesivamente con agua, con bicarbonato sódico acuoso y con salmuera. El benceno se eliminó después por evaporación a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo sólido se recristalizó desde dietil éter para dar 12,13 gm. (82% de rendimiento) de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona teniendo un punto de fusión a 94,5° hasta 92°C.

25 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{12}ClNO$:

C, 66,81; H, 5,18; N, 5,99.

Hallado: C, 67,03; H, 5,16; N, 5,95.

30 Parte D. Preparación del tercer intermediario, 4-(p-clo-

1 rofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal.

5 Una mezcla de reacción, consistente en 19,49 gm. (0,084 mol) de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona (preparada en la parte C, arriba), 4,8 mL. (5,33 gm.) (0,086 mol) de etileno glicol, 0,21 gm. (1,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y 150 mL. de benceno se calentó a la temperatura de reflujo en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean y Stark durante 6 horas. La solución de reacción después se dejó enfriar, antes de

10 lavar la misma sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso, con agua y con salmuera. La solución lavada después se llevó a sequedad por evaporación del benceno. El residuo sólido, así obtenido se cristalizó desde ciclohexano para dar 21,87 gm. (79% de rendimiento) del 4-(p-cloro-fenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal teniendo un punto de fusión a 124° hasta 126,5°C.

15 Análisis:

Calculado para C₁₅H₁₆ClNO₂:

20 C, 64,86; H, 5,81; N, 5,04

Hallado: C, 64,77; H, 5,81; N, 4,92

Parte E. Preparación del cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal.

25 Una mezcla de reacción, consistente en 21,87 mg. (0,079 mol) de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) 22,0 gm. (0,39 mol) de hidróxido potásico y 220 mL. de etileno glicol se calentó a la temperatura de reflujo durante 16

30 horas. Después de enfriar y diluir con agua, la solución

1 se enfrió en un baño de hielo, se estableció en capas con
dietil éter y cuidadosamente se aciduló con ácido clorhídrico
concentrado. La capa de éter se recuperó y la solución acuosa
acidulada se extrajo otras dos veces con éter. Las fracciones
5 de éter se combinaron y lavaron con salmuera antes de eliminar el éter por evaporación. El residuo, así obtenido, se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y hexano técnico para dar 19,26 gm. (82% de rendimiento) de 4-carboxi-4-(p-clorofenil)-ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto de fusión a 162,5° hasta 164,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{17}ClO_4$:

C, 60,71; H, 5,78; Cl, 11,95

15 Hallado: C, 61,01; H, 5,77; Cl, 12,12

Parte F. Preparación del quinto intermediario 4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal.

20 A una mezcla consistente en 15,79 gm. (0,0532 mol) de 4-carboxi-4-(p-clorofenil) ciclohexanona, etileno cetal - (preparado en la parte E, arriba citada) 7,4 ml. (5,36 gm. 0,0532 mol) de dietilamina y 135 ml. de anisol se añadió 14,7 gm. (0,053 mol) de aciduro difenilfosfórico. Esta
25 mezcla de reacción después se calentó a temperaturas de 90° a 100°C en un baño de aceite durante dos horas. Los componentes volátiles después se eliminaron por evaporación reducida y el residuo gomoso, así obtenido, se cromatografió sobre una columna de 1.500 ml. de gel de sílicio. La columna se eluyó con una mezcla de etil acetato
30

1 y hexano técnicos (en la proporción de 1:9) y se recogie-
ron fracciones de 400 m. Después de combinar las fraccio-
nes 14 hasta 29 y eliminar los disolventes por evapora-
ción a presión reducida, se obtuvo 7,75 gm. de productos
5 crudos. Recristalización desde éter de petróleo dió 6,72
gm. (43% de rendimiento) de 4-(p-clorofenil)-4-isocianato-
ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto de fusión
a 76,5° hasta 80°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{15}H_{16}ClNO_3$:

C, 61,33; H, 5,49; N, 4,77

Hallado: C, 61,44; H, 5,50; N, 4,59.

Parte G. Preparación del sexto intermediario, 4-(p-clo-
rofenil)-4-metilamonociclohexanona, etileno cetal.

15 Una solución consistente en 6,62 gm. (0,0226 mol) de
4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal
(preparado en la parte F, arriba citada) en 50 ml. de te-
trahidrofurano, se mezcló con una suspensión de 1,29 gm.
20 (0,045 mol) de hidruro de litio aluminio en 20 ml. de te-
trahidrofurano y la mezcla de reacción resultante se ca-
lentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Des-
pués de refrigeración, seguida por enfriamiento en un
baño de hielo, se añadieron sucesivamente 1,31 ml. de
25 hidróxido sódico al 15% y finalmente otros 3,9 ml. de
agua, se formó un precipitado gelatinoso, que se recogió
en un filtro. El filtro se guardó y los componentes vo-
látiles se eliminaron por evaporación a presión reduci-
da. El residuo, así obtenido, se recristalizó desde éter

30

1 de petróleo para dar 5,79 gm. (91% de rendimiento) del 4-(p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal que tuvo un tiempo de fusión de 63,5° hasta 66,5°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{15}H_{20}ClNO_2$:

C, 63,93; H, 7,15; N, 4,97

Hallado: C, 64,14; H, 7,32; N, 5,15.

10 Parte H. Preparación del compuesto objeto, base libre de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal y su hidrocioruro.

Una solución de reacción, consistente en 5,68 gm.-(0,0201 mol) de 4-(p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte G, arriba citada), 22 ml de formalina al 37% (formaldehido acuoso) y 75 ml. de metanol se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas, después de cuyo calentamiento se dejó enfriar la solución y después refrigeró en un baño de hielo. Pequeñas porciones de borohidruro de sodio se añadieron cuidadosamente con agitación, a un total de 2,89 gm. (0,076 mol). Se continuó la agitación durante 2 horas a 25°C cuando la solución se concentró eliminando la mayoría del disolvente a presión reducida. El concentrado se diluyó con una mezcla de 100 ml. de cloruro de metileno y 20 ml. 25 de agua. La fase acuosa, que se separó fué desechada y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y después con salmuera. El disolvente de cloruro de metileno después se eliminó por evaporación a presión reducida. El 30 residuo así obtenido se disolvió en la formalina y meta-

1 nol como inicialmente, se calentó a la temperatura de
reflujo, se enfrió en un baño de hielo y se trató de nue-
vo con el borohidruro de sodio como previamente. Siguien-
do la misma elaboración, que se ha descrito, la base li-
bre cruda de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona
5 etileno cetal, obtenida después de la eliminación del
cloruro de metileno, se disolvió en una pequeña cantidad
de dietil éter, y la solución de éter se trató con clo-
ruro de hidrógeno 3 N en éter. Se formó un precipitado,
10 que se recristalizó desde cloruro de metileno y acetato
de etilo para dar 3,96 gm. (59% de rendimiento) del com-
puesto objeto, hidrocioruro de 4-(p-clorofenil)-4-dime-
tilaminociclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto
de fusión a 261° hasta 262°C (con descomposición).

15 Análisis:
Calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2NO_2$:
C., 57,83; H, 6,98; N, 4,27.
Hallado: C., 58,10; H, 7,01, N, 4,41.

20 Ejemplo 2.- Preparación de un compuesto objeto, 4-(p-
clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona.
Una solución de reacción consistente en 4,52 gm. (0,0136
mol) de hidrocioruro de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilamino-
ciclohexanona, etileno cetal (preparado en el Ejemplo 1,
25 parte H, arriba citada), 22,5 ml. de ácido clorhídrico
2,5 N y 45 ml. de metanol se ponen a un lado a 25°C du-
rante 48 horas. El medio de metanol se elimina sustan-
cialmente por evaporación a presión reducida para dar un
30 concentrado que se hace fuertemente básico por adiciones

1 de hidróxido sódico acuoso al 50%. Se formó un precipita-
do, que se recogió sobre un filtro y disolvió en dietil
éter. Esta solución de éter se lavó con salmuera para
eliminar el agua residual, y el éter entonces se eliminó
5 por evaporación a presión reducida. El residuo, así ob-
tenido, se res cristalizó desde dietil éter para dar 2,30
gm. (70% de rendimiento) de 4-(p-clorofenil)-4-dimetila-
minociclohexanona teniendo un punto de fusión a 108° has-
ta 111°C.

10 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{18}ClNO$:

C, 66,79; H, 7,21; N, 5,57

Hallado: C, 67,10; H, 7,36; N, 5,42.

15 Ejemplos 3 Preparación de base libre de 4-(p-fluorofe-
nil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal.

Parte A Preparación de precursor, el dimetil diéster
de ácido 4-ciano-4-(p-fluorofenil) pimélico.

Una mezcla de reacción consistente en 25,0 gm. (0,185
20 mol) de p-fluorofenil acetonitrilo, 86 ml. de metil acri-
lato, y 90 ml. de terciario-butil alcohol se calentó a
la temperatura de reflujo. La fuente de calor entonces
se separó y se añadió rápidamente una mezcla consistente
en 28,1 ml. de hidróxido metanólico al 40% de tetrame-
25 tilamonio (tribon B, marca registrada) y 43 ml. de ter-
ciario-butil alcohol. Se reanudó el calentamiento a la
temperatura de reflujo y se continuó durante 4 horas. La
mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó
con una mezcla de 300 ml. de agua y 100 ml. de benceno.

30

1 Cuando se formaron las fases acuosas orgánicas, se dese-
chó la fase acuosa y se guardó la fase orgánica (benceno).
La misma se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2,5
5 N., agua y finalmente con salmuera. El benceno entonces
se separó por evaporación a presión reducida y el resi-
duo, así obtenido, se destiló a presión reducida con el
fin de eliminar cualesquiera productos secundarios de ba-
jo punto de ebullición. La presión inicial fue de 40 mm.
de mercurio y la presión final fue de 0,25 mm. de mercurio.
10 Así se obtuvieron 50,99 gm. (72% de rendimiento) del
dimetil éster de 4-ciano-4-(p-fluorofenil) pimélico, co-
mo un aceite. Su punto de ebullición estaba situado a
179° hasta 181°C.

15 Parte B. Preparación del primer intermediario, 2-carbo-
metoxi-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexanona.

A una solución, consistente en 42,71 gm. (0,139 mol) del
dimetil éster de ácido 4-(p-fluorofenil)-4-cianopimélico
20 (preparado en la parte A, arriba citada) y 900 ml. de
tetrahidrofurano se añadieron 31,3 gm. (0,28 mol) de ter-
ciario-butóxido de potasio. Esta mezcla de reacción se
calentó a la temperatura de reflujo durante 4,5 horas.
Se dejó enfriar. Después se refrigeró en hielo y se aña-
dieron 225 ml. de ácido acético acuoso de 2,5 N. La capa
25 orgánica., que se formó, fue recuperada y diluida con
750 ml. de benceno. La solución de benceno: tetrahidro-
furano se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico, con
agua y finalmente con salmuera. Después los disolventes
30 fueron separados por evaporación a presión reducida para

1 dar 35,6 gm. (93% de rendimiento) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(p-fluorofenil)-ciclohexanona como una goma.

5 Parte C. Preparación de un segundo intermediario, 4-ciano-4-(p-fluorofenil) ciclohexanona. Una mezcla de reacción consistente en 33,9 gm. (0,123 mol) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(p-fluorofenil) ciclohexanona (preparado en la parte B, arriba citada), 900 ml. de ácido acético glacial y 450 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 10% se calentó con agitación sobre un baño de vapor durante 24
10 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se diluyó con 2.000 ml. de agua y se extrajo cuidadosamente con benceno. Los extractos de benceno se combinaron y lavaron intensivamente con agua, con bicarbonato sódico acuoso y finalmente con salmuera. El benceno entonces
15 se separó por evaporación a presión reducida y el residuo sódico así obtenido, se recristalizó desde dietil éter para procurar 16,23 gm. (67% de rendimiento) de 4-ciano-4-(p-fluorofenil) ciclohexanona teniendo un punto
20 de fusión a 84° hasta 88°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{12}FNO$:

C, 71,87; H, 5,57; N, 6,45

Hallado: C, 71,64; H, 5,65; N, 6,30.

25 Parte D. Preparación del tercer intermediario, 4-ciano-4-(p-fluorofenil) ciclohexanona, etileno cetal.

Una mezcla de reacción, consistente en 16,23 mg. (0,075 mol) de 4-ciano-4-(p-fluorofenil) ciclohexanona (preparada en la parte C, arriba citada), 6 ml. de etileno
30

1 glicol. 0,6 gm. de ácido p-toluenosulfónico y 250 ml. de
benceno se calentó a la temperatura de reflujo en un re-
cipiente de reacción, equipado con una trampa de Dean y
5 Stark durante 6 horas. La solución de reacción se dejó
enfriar y después se lavó sucesivamente con bicarbonato
sódico acuoso, con agua y finalmente con salmuera. El ben-
ceno y componentes volátiles entonces se separaron por
evaporación a presión reducida y el residuo sólido, así
10 obtenido, se recristalizó desde hexanos técnicos para dar
18,17 gm. (94% del rendimiento) de 4-ciano-4-(p-fluoro-
fenil)ciclohexanona, etileno cetal teniendo un punto de
fusión a 91° hasta 93,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}FNO_2$:

15 C, 68,95; H, 6,17; N, 5,36

Hallado: C, 68,41; H, 6,05; N, 5,35.

Parte E. Preparación del cuarto intermediario, 4-carbo-
xi-4-(p-fluorofenil)ciclohexanona, etileno cetal.

20 Una mezcla de reacción, consistente en 18,17 gm. (0,070
mol) de 4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexanona, etileno
cetal (preparado en la parte D, arriba citada), 15,0 gm.
(0,38 mol) de hidróxido sódico y 150 ml. de etileno gli-
col se calentó a la temperatura de reflujo durante alre-
25 dedor de 16 horas, antes de dejarse enfriar y después se
diluyó con agua. La solución acuosa entonces se enfrió
en un baño de hielo y se estableció en capas con dietil
éter. La fase acuosa se aciduló con precaución con ácido
30 clorhídrico concentrado. La capa de éter se separó y la

1 capa acuosa se extrajo dos veces con dietil éter. La capa
de éter original y los extractos de éter fueron combina-
dos, lavados una vez con salmuera y el éter se separó por
evaporación a presión reducida. Así se obtuvieron 18,2 gm
5 (93% de rendimiento) de 4-carboxi-4-(p-fluorofenil)ciclo-
hexanona, etileno cetal como un sólido, que no pudo ser
recristalizado satisfactoriamente (alcance de fusión de
117° a 122°C.).

10 Parte F. Preparación de un quinto intermediario, 4-(p-
fluorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal.
A una suspensión consistente en 24,5 gm. (0,0875 mol) de
4-carboxi-4-(p-fluorofenil)ciclohexanona, etileno cetal
(preparado en la parte E, arriba citada), 12,1 ml. (8,8
15 gm., 0,087 mol) de trietilamina y 220 ml. de anisol se
añadieron 24,1 gm. de aciuro difenilfosfónico. Esta mez-
cla de reacción entonces se calentó a temperatura de 90°
a 100°C con agitación en un baño de aceite durante 2 ho-
ras. El medio de reacción y otros componentes volátiles
20 se separaron por evaporación a presión reducida. El re-
siduo gomoso, así obtenido, se cromatografió sobre una
columna de 1000 ml. de gel de silicio. Se efectuó la elu-
ción con un sistema disolvente, consistente en 1% de eti-
le acetato en cloruro de metileno.

25 Se combinaron las fracciones apropiadas y los disolventes
se eliminaron por evaporación a presión reducida, para
dar 8,49 gm. de 4-(p-fluorofenil)-4-isocianatociclohexa-
nona, etileno cetal, que tiene las cualidades de una go-
30 ma.

1 Parte G. Preparación del sexto intermediario, 4-(p-fluorofenil)-4-metilaminociclohexanona, base libre de cetal y su hidrocioruro.

5 Una solución consistente en 10,11 gm. (0,0365 mol) de 4-(p-fluorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte F arriba citada) y 80 ml. de tetrahidrofurano se añadió a una suspensión consistente en 2,08 gm.- (0,055 mol) de hidruro de litio aluminio y 30 ml. de tetrahidrofurano y esta mezcla de reacción se

10 calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla y luego se refrigeró en un baño de hielo. A la mezcla refrigerada se añadió en secuencia: 2,1 ml. de agua, 2,1 ml. de hidróxido sódico acuoso al 15% y otros 6,3 ml. de agua. Se obtuvo

15 un material gelatinoso, que se eliminó por filtración. El filtrado se recuperó y se evaporó a sequedad. El residuo, así obtenido, se disolvió en una pequeña cantidad de dietil éter y suficiente cloruro hidrógeno 3 N en dietil éter se añadió para precipitar toda la base libre de amina como la sal de adición de ácido clorhídrico. El

20 precipitado se recogió sobre un filtro y se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y etil acetato para dar 9,34 gm. (56% de rendimiento) de hidrocioruro de 4-(p-fluorofenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto de fusión a 262,5°, hasta 263,5°C (con descomposición).

25 Análisis:

30 Calculado para $C_{15}H_{21}ClFN_2$:

1 C, 59,69; H, 7,01; N, 4,64.

Hallado: C, 59,27; H, 7,21; N, 4,60.

5 Parte H. Preparación del compuesto objeto, base libre de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-fluorofenil)4-dimetilaminociclohexanona (preparado en la parte G arriba citada), 33 ml. de formalina al 37% y 110 ml. de metanol se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla antes de refrigerar en un baño de hielo y añadiendo lentamente pequeñas porciones de borohidru-
10 ro de sodio hasta que se añadió un total de 4,4 gm. (0,115 mol).- Se continuó la agitación durante 2 horas a alrededor de 25°C. Una parte sustancial de los componentes líquidos volátiles, es decir disolventes, se eliminó por evaporación a presión reducida y el concentrado, así
15 obtenido, se diluyó con 200 ml. de cloruro de metileno y 50 ml. de agua. Cuando las fases orgánicas y acuosas se estabilizaron, la fase orgánica se recuperó, lavó con agua y lavó con salmuera. Después de eliminar el disolvente de cloruro de metileno, el residuo, así obtenido,
20 de nuevo se hizo reaccionar con borohidruro de sodio y se lavó según se describe inmediatamente arriba. Esta vez el residuo de la eliminación del disolvente de cloruro de metileno se recristalizó desde éter de petróleo, para
25 dar 7,29 gm. (89% de rendimiento) de 4-(p-fluorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto de fusión a 79,5° hasta 82°C.

Análisis:

30 Calculado para $C_{16}H_{22}FNO_2$:

1 C, 68,79; H, 7,94; N, 5,02.

Hallado: C, 69,16; H, 7,70; N, 4,91.

Ejemplo 4: Preparación de un compuesto objeto de 4-(p-fluorfenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

5 Una solución consistente en 6,29 gm. (0,0226 mol) de 4-(p-fluorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal - (preparado en el Ejemplo 3, Parte H), 32 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 64 ml. de metanol se pusieron a un lado a 25°C durante 48 horas. Una parte sustancial del
10 metanol entonces se eliminó por evaporación a presión reducida y el concentrado se hizo fuertemente básico con hidróxido sódico al 50%. Se formó un precipitado, que se recogió sobre un filtro y disolvió en etil éter. La solución de éter se lavó con agua y finalmente con salmuera
15 antes de eliminar éter por evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido, se recrystalizó desde dietil éter, para dar 3,97 gm. (rendimiento de 75%) de 4-(p-fluorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona teniendo un
20 punto de fusión a 126° hasta 128°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{18}FNO$:

C, 71,46; H, 7,71; N, 5,95.

Hallado: C, 71,45; H, 7,86; N, 5,83.

25 Ejemplo 5.- Preparación de base libre de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal.

Parte A.- Preparación de un precursor, el dimetil éster de ácido 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil) pimélico.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A, pero

1 sustituyendo 25,0 gm. (0,141 mol) 3,4-dimetoxifenil ace-
tonitrilo, 66 ml. de metil acrilato y 70 ml. de terciario
butil alcohol por 25,0 gm. de p-clorofenil acetoni-
trilo, los 77 ml. de metil acrilato y los 80 ml. de ter-
5 ciario-butil alcohol, usando 21,5 ml. de hidróxido 40%
metanólico de tetrametilamonio y 32 ml. de terciario-bu-
til alcohol y destilación final a 0,20 mm. de presión,
se prepararon 32,22 gm. (65% de rendimiento) del dimetil
éster de ácido 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)pimélico como
10 un aceite teniendo un alcance de ebullicción de 210° a
214°C.

Parte B.- Preparación del primer intermediario, 2-car-
bometoxi-4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-ciclohexanona.
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B,- pero
15 sustituyendo 34,25 gm. (0,98 mol) de dimetil éster de áci-
do 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)pimélico (preparado en la
parte A, arriba indicada) por el dimetil éster de ácido
4-(p-clorofenil)-4-cianopimélico y usando 6,40 ml. del
20 tetrahydrofurano, 22,0 gm. (0,196 mol) de terciario-bu-
tóxido de potasio y 155 ml. del ácido acético acuoso 2,5
N, en lugar de los 700 ml, 24,4 mg. (0,218 mol) y 175 ml.
respectivamente, se prepararon 29,2 gm. (94% de rendi-
miento) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)
25 ciclohexanona, como cristales teniendo un alcance de fu-
sión de 110° a 113°C. Una muestra analítica, recristali-
zada desde una mezcla de etil acetato y ciclohexanona se
fundió en el alcance de 112,5° hasta 114,5°C.

30 Análisis:

1 Calculado para $C_{15}H_{17}NO_3$:
C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40.
Hallado: C, 69,73; H, 6,64; N, 5,16.

5 Parte C. Preparación del segundo intermediario, 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona.

10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte C, pero sustituyendo 29,0 gm. (0,0915 mol) de 2-carbometoxi-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-cianociclohexanona (preparada en la Parte B, arriba citada) por 29,8 mg de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, usando 600 ml. de ácido acético y 300 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 10% en lugar de 660 ml. y 330 ml. respectivamente calentando sobre baño de vapor durante 48 horas en lugar de 24 horas y recristalizado desde una mezcla de etil acetato y hexano, en lugar de dietil éter se obtuvieron 16,83 gm. (67% de rendimiento) de la deseada 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona, que tuvo un punto de fusión a 112,5° hasta 114,5°C.

15

20 Análisis: Calculado para $C_{15}H_{17}NO_3$:
C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40.
Hallado: C, 69,73; H, 6,64; N, 5,16.

25 Parte D. Preparación del tercer intermediario, 4-ciano-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona etileno cetal.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero sustituyendo 15,96 gm. (0,0616 mol) de 4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona (preparada en la Parte C arriba citada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, usando 3,6 ml. de etileno glicol, 0,16 gm.

1 de ácido p-tolueno sulfónico y 110 ml. en lugar de 4,8 ml.
0,21 gm. y 150 ml. respectivamente y recristalizando des-
de dietil éter en lugar del ciclohexano, se obtuvieron
5 16,85 gm. (90% de rendimiento) de 4-ciano-4-(3,4-dimeto-
xifenil)ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un alcan-
ce de fusión a 93,5° hasta 96,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{21}NO_4$:

C, 67,31; H, 6,98; N, 4,62

10 Hallado:

C, 67,29; H, 7,01; N, 4,44.

Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, 4-carbo-
xi-4-(3,4-dimetoxifenil) ciclohexanona, etileno cetal.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte E, pero
sustituyendo 17,54 gm. (0,058 mol) de 4-ciano-4-(3,4-di-
metoxifenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en
la parte D, arriba indicada) por 21,87 gm. de 4-(p-clo-
rofenil)-4-ciano-ciclohexanona, etileno cetal; y usando
20 17,5 gm. (0,31 mol) de hidróxido potásico y 175 ml. de
etileno glicol, en lugar de 22,0 gm. y 220 ml. respec-
tivamente, se obtiene, después de eliminación del éter,
25 19,0 gm. (99% de rendimiento) de 4-carboxi-4-(3,4-dime-
toxifenil)ciclohexanona, etileno cetal, como una goma,
que dá un espectro infrarrojo razonablemente esperado.

Parte F.- Preparación del quinto intermediario, 4-iso-
cianato-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona, etileno ce-
tal.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte F, pero

1 sustituyendo 22,9 gm. (0,0710 mol) de 4-carboxi-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte E, arriba indicada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y usando

5 10,0 ml. (7,26 gm. 0,073 mol) de trietilamina, 215 ml. de anisol, y 19,7 gm. de aciuero difenilfosfónico en lugar de 7,4 ml. 135 ml, y 14,7 gm. respectivamente, se obtiene, después de cromatografiar sobre una columna de

10 2000 ml. de gel de silicio y elución con etil acetato al 30% en hexano técnico 6,44 gm. (28% de rendimiento) de 4-isocianato-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona, etileno cetal, como un sólido céreo.

15 Parte G.- Preparación del sexto intermediario, de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal hidroyoduro.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, Parte G, pero sustituyendo 6,44 gm. (0,020 mol) de 4-isocianato-4-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte F, arriba indicada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, usando 95 ml. de tetrahidrofurano y una suspensión de 1,16 gm.(0,031 mol) de hidruro de litio aluminio en 11 ml. de tetrahidrofurano, en lugar de 50 ml. 1,29 gm y 20 ml. respectivamente y añadiendo 1,2 ml. de agua, 1,2 ml, de hidróxido sódico al 15 por ciento y 3,6 ml. de agua en

25 lugar de 1,3 ml. 1,3 ml. y 3,9 ml. respectivamente, se obtiene un residuo del filtrado, que es cromatografiado sobre una columna de 600 ml. de gel de silicio, usando

30

1 hidrocioruro de metileno saturado, con hidróxido amónico
(NH₄OH), como disolvente.

Después de recoger y combinar las fracciones apropiadas
y de eliminar el disolvente por evaporación a presión re-
ducida, - el residuo es disuelto en cloruro de metileno.

5 Esta solución es acidulada con ácido yodhídrico acuoso
al 10% y los disolventes se eliminan por evaporación a
presión reducida. Así se obtiene, después de recristali-
zación desde una mezcla de cloruro de metileno y dietil
10 éter 5,0 gm. (57% de rendimiento) de hidroyoduro de eti-
leno cetal de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilaminociclohe-
xanona, teniendo un punto de fusión a 200,5° a 201,5°C.

Análisis:

15 Calculado para C₁₇H₂₆INO₄:

C, 46,90; H, 6,02; N, 3,22

Hallado: C, 46,82; H, 6,06; N, 3,27.

Parte H.- Preparación del compuesto objeto, 4-(3,4-dime-
toxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo L, parte H, pero
sustituyendo la base libre de 5,0 gm. (0,0155 mol) de
hidroyoduro de etileno cetal de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-
metilaminociclohexanona (preparado en la parte G arriba
citada) por 5,68 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-metilamino-
25 ciclohexanona, etileno cetal, usando 12,5 mL. de forma-
lina al 37% y 43 mL. de metanol en lugar de 22 mL. y 75
mL. respectivamente y usando 1,75 gm. (0,043 mol) de bo-
rohidruo de sodio en lugar de 2,89 gm. se obtuvo la ba-
se libre deseada, que se recristalizó, por ejemplo, de
30

1 hexano técnico para dar 3,40 gm. (92% de rendimiento) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal, que tiene un alcance de fusión a 95° a 98,5 °C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{18}H_{27}NO_4$:

C, 67,26; H, 8,47; N, 4,36.

Hallado: C, 67,42; H, 8,65; N, 4,34.

10 Ejemplo 6.- Preparación de un compuesto objeto, base libre de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo 2,4 gm. (0,0075 mol) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, base libre de etileno cetal (preparado en el Ejemplo 5, Parte H arriba citada) por el hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, 12 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N por 22,5 ml. y 24 ml. de metanol por 45 ml.- se preparó 1,48 gm. (71% de rendimiento) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona como base libre, 15
20 teniendo un punto de fusión a 97° hasta 98,5°C.

Análisis:

25 Calculado para $C_{16}H_{23}NO_3$:

C, 69,28; H, 8,36; N, 5,05.

Hallado: C, 69,14; H, 8,44; N, 5,07.

Ejemplo 7.- Preparación de base libre de etileno cetal de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona y su hidrocioruro.

30 Parte A.- Preparación del precursor, el dimetil éster de

1 ácido 4-ciano-4-(p-anisil)pimélico.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero
sustituyendo 36,75 gm. (0,25 mol) de p-anisil acetomi-
trilo, 116 ml. de metil acrilato y 120 ml. de terciario-
butil alcohol por 25,0 gm. de p-clorofenil acetronita,
76 ml. de metil acrilato y 80 ml. de terciario-butyl al-
cohol y usando 38 ml. del hidróxido tetrametilamónico 40%
metanólico y 56 ml. de terciario-butyl alcohol, seguido
de destilación final a 0,6 mm. de presión, se prepararon
10 55,90 gm. (70% de rendimiento) del dimetil éster de 4-
ciano-4-(p-anisil)-pimélico, como un aceite, teniendo un
alcance de ebullición de 205° hasta 210°C.

Parte B: Preparación del primer intermediario, 2-carbo-
metoxi-4-ciano-4-(p-anisil)ciclohexanona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
sustituyendo 53,94 gm. (0,169 mol) del dimetil éster de
ácido 4-ciano-4-(p-anisil)pimélico (preparado en la par-
te A, arriba citada) por el dimetil éster de ácido 4-(p-
20 clorofenil)-4-ciano-pimélico y usando 1.100 ml. de tetra-
hidrofurano, 38,0 ml. (0,34 mol) del terciario-butóxido
de potasio y 270 ml. del ácido clorhídrico 2,5 N en lu-
gar de 700 ml. 24,4 gm. (0,218 mol) y 175 ml. respecti-
vamente se prepararon 46,2 gm. (95% de rendimiento) de
25 2-carbometoxi-4-ciano-4-(p-anisil)ciclohexanona, como
una goma.

Parte C.- Preparación del segundo intermediario, 4-cia-
no-4-(p-anisil)ciclohexanona.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero

1 sustituyendo 41,5 gm. (0,145 mol) de 2-carbometoxi-4-cia-
 no-4-(p-metoxifenil)ciclohexanona (igual que 2-carbome-
 toxi-4-ciano-4-(p-anisil) ciclohexanona) (preparado en la
 parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-
 5 (p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, usando 940 ml. de
 ácido acético glacial y 470 ml. de ácido sulfúrico acuoso
 al 10% en lugar de 660 ml. y 330 ml. respectivamente y
 calentando durante 48 horas en lugar de 24 horas, se ob-
 tuvieron 23,6 gm (71% de rendimiento) de la 4-ciano-4-
 10 (p-anisil)-ciclohexanona, cuyo compuesto tiene un alcance
 de fusión a 84° hasta 86,5°C. Una muestra analítica re-
 cristalizó desde dietil éter teniendo un alcance de fu-
 sión a 77,5° hasta 79,5°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$:

C, 73,34; H, 6,59; N, 6,11

Hallado: C, 73,21; H, 6,65; N, 6,00

20 Parte D.- Preparación del tercer intermediario, 4-ciano-
 4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, parte D, pero
 sustituyendo 22,43 gm. (0,098 mol) de 4-ciano-4-(p-anisil)-
 ciclohexanona (preparado en parte C arriba indicada)
 por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona
 y usando 5,6 ml. (6,15 gm., 0,099 mol) etileno glicol
 0,24 gm. de ácido p-tolueno sulfónico y 175 ml. de ben-
 ceno en lugar de 4,8 ml. 0,21 gm. y 150 ml. respectiva-
 mente, se obtuvo un sólido residual que, después de re-
 30 cristalización desde una mezcla de cloruro de metileno

1 y hexano técnico en lugar de ciclohexanona, dió 24,66 gm. (93% de rendimiento) del intermediario esperado, 4-ciano-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal, que tuvo un alcance de fusión a 101° hasta 103,5°C.

Análisis:

5

Calcula para $C_{16}H_{19}NO_3$:

C, 70,20; H, 7,01; N, 5,13

Hallado: C, 70,20; H, 7,01; N, 5,02

10 Parte E.— Preparación del cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, Parte E, pero substituyendo 27,98 gm. (0,103 mol) de 4-ciano-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba indicada) por 27,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona etileno cetal y usando 28,0 gm. (0,50 mol) de hidroxido potásico y 280 ml. de etileno glicol en lugar de 22 gm. y 220 ml. respectivamente, se obtuvieron 22,35 gm. (83% de rendimiento) de 4-carboxi-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal que tuvo un punto de fusión a 154° hasta 155,5°C.

20

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{20}O_5$:

C, 65,74; H, 6,90

25

Hallado: C, 65,42; H, 6,93.

Parte F.— Preparación del quinto intermediario, 4-isocianato-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal.

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte F, pero substituyendo 10,0 gm. (0,034 mol) de 4-carboxi-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal por 10,0 gm. (0,034 mol) de 4-isocianato-4-(p-anisil)ciclohexanona, etileno cetal.

1 sil)-ciclohexanona etileno cetal. (preparado en la parte
E arriba citada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-cloro-
fenil)-ciano-ciclohexanona, etileno cetal y usando 4,75 ml.
5 (3,46 gm. 0,034 mol) de trietilamina, 100 ml. de anisol
y 9,42 gm. de aciuo difenilfosfónico en lugar de 7,4 ml.
135 ml. y 14,7 gm. respectivamente, se obtuvo una goma
residual, que se cromatografió sobre una columna de gel
de sílice de 1000 ml. en lugar de 1500 ml. y la emulsión
se efectuó con un sistema disolvente consistente en 2,5%
10 de etil acetato en cloruro de metileno en lugar de la
mezcla de etil acetato y hexano técnico. Así se obtuvo,
después de eliminación de los disolventes por evaporación
6,42 gm. de producto crudo que, después de recristaliza-
ción desde hexano técnico, produjo 6,11 gm. (62% de ren-
15 dimiento) de 4-isocianato-4-(p-anisil)ciclohexanona, eti-
leno cetal, fundiéndose a 70,5° hasta 72°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{19}NO_4$:
20 C, 66,41; H, 6,62; N, 4,89

Hallado: C, 66,47; H, 6,61; N, 4,77.

Parte G.- Preparación del sexto intermediario, etileno
cetal-p-toluenosulfonato de 4-(p-anisil)-4-metilaminoci-
ciclohexanona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, 1 parte G, pero
sustituyendo 6,8 gm. de 4-isocianato-4-(p-anisil)ciclo-
hexanona, etileno cetal (preparado en la parte F, arriba
citada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatoci-
30 clohexanona, etileno cetal; usando 80 ml. de tetrahidro-

1 furano y 1,22 gm. (0,032 mol) de hidruro de litio alumi-
nio en lugar de 50 ml. y 1,29 gm. respectivamente; y aña-
diendo después 1,22 ml. de agua, 1,22 ml. de hidróxido
5 sódico acuoso al 15% y 3,66 ml. de agua en lugar de 1,3
ml. 1,3 ml. y 3,9 ml. respectivamente, se obtuvo un resi-
duo del filtrado, que se disolvió en una pequeña cantidad
de éter. A la solución de éter se añadieron 4,0 gm. de
ácido p-toluenosulfónico disuelto en éter. La sal de adi-
ción de ácido, que se precipitó, se recogió sobre un fil-
10 tro y recristalizó desde una mezcla disolvente de etil
acetato y cloruro de metileno. Así se obtuvieron 8,30 gm.
(88% de rendimiento) del intermediario deseado 4-(p-anisil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal p-tolueno-
sulfonato, que tuvo un punto de fusión de 206° hasta 208
15 °C.

Análisis:

Calculado para $C_{23}H_{31}NO_6S$:

C, 61,44 ; H, 6,95; N, 3,12

20 Hallado: C, 61,27; H, 6,95; N, 3,06.

Parte H.- Preparación del compuesto objeto, hidrocioruro
de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno ce-
tal.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte E, pero
sustituyendo la base libre obtenida de 8,30 gm. (0,018
mol) de 4-(p-anisil)-4-metilaminociclohexanona, etileno
cetal p-toluenosulfonato (preparado en la parte G, arri-
ba citada) por 5,68 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-metilamino-
30 ciclohexanona, etileno cetal y usando 20 ml. de formalina

1 al 37%, 60 mL. de metanol y 2,44 gm. de borohidruro de sodio en lugar de 22, mL. 75 mL. y 2,89 gm. respectivamente se obtuvo finalmente un precipitado de la sal de adición de ácido clorhídrico, que se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y etil acetato, produciendo así 4,61 gm. (78% de rendimiento) del compuesto objeto 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona, hidroc-
5 cluro de etileno cetal, que tuvo un punto de fusión a 203° hasta 204°C.

10 Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{26}ClNO_3$:

C, 62,28; H, 7,99; N, 4,27.

Hallado: C, 62,41; H, 8,20; N, 4,14.

15 Ejemplo 8.- Preparación de un compuesto objeto, base libre de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo 4,61 gm. (0,014 mol) de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona, hidroccloruro de etileno cetal (preparado en el Ejemplo 7, parte H, arriba citada, por 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, - hidroccloruro de etileno cetal, 18,0 mL. de ácido clorhídrico 2,5 N por 22,5 mL. y 36 mL. de metanol por 45 mL. se preparó (después de recristalización desde hexano técnico en lugar
20 de dietil éter) 2,29 gm. (66% de rendimiento) de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona, como base libre, teniendo un punto de fusión a 89° hasta 91°C.

25 Análisis:

30 Calculado para $C_{15}H_{21}NO_2$:

C, 72,84; H, 8,56; N, 5,66.

Hallado: C, 73,18; H, 8,63; N, 5,55.

Ejemplo 9.- Preparación de hidroyoduro de etileno cetal de 4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

Parte A.- Preparación del precursor, el dimetil éster de ácido 4-(o-clorofenil)-4-cianopimérico.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero substituyendo o-clorofenil acetonitrilo por p-clorofenil acetnitrilo y disminuyendo la presión final de destilación a 0,08 mm. de Hg. se prepararon 39,11 gm. (73% de rendimiento) del dimetil éster de ácido 4-(o-clorofenil)-4-cianopimérico como un aceite teniendo un alcance de ebullición de 170° hasta 183°C.

Parte B.- Preparación del primer intermediario, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(o-clorofenil)ciclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero substituyendo 39,11 gm. (0,121 mol) de dimetil-4-(o-clorofenil)-4-cianopimelato(preparado en la parte A, arriba citada) por el dimetil éter de 4-(p-clorofenil)-4-ácido cianopimérico y usando 780 mL. de tetrahidrofurano 27,4 gm. (0,24 mol) del butóxido terciario de potasio y 195 mL. del ácido acético 2,5 N, en lugar de 700 mL. 24,4 gm. (0,218 mol) y 175 mL. respectivamente, se prepararon 33,4 gm. (95% de rendimiento) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(o-clorofenil)ciclohexanona como un sólido cristalino teniendo un alcance de fusión de 113° hasta 118°C.

Parte C.- Preparación del segundo intermediario, 4-(o-clorofenil)-4-cianociclohexanona.

1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero
sustituyendo 33,4 gm. (0,115 mol) de 2-carbometoxi-4-(o-
clorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la parte
B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-(p-clo-
5 rofenil)-4-cianociclohexanona, usando 730 ml. de ácido
acético gacical y 365 ml. de ácido sulfúrico acuoso al
10% en lugar de 660 ml. y 330 ml. respectivamente y ca-
lentando durante 48 horas en lugar de 24 horas, se ob-
tuvo un sólido residual que se recristalizó desde una
mezcla de cloruro de metileno y hexano técnico, produ-
ciendo así 20,54 gm. (80% de rendimiento) de 4-(o-cloro-
fenil)-4-cianociclohexanona, teniendo un punto de fu-
sión a 106° hasta 108°C.

15 Análisis:

Calculado para C₁₃H₁₂ClNO:

20

25

30

C, 66,81; H, 5,18; N, 5,99

Hallado: C, 66,45; H, 5,13; N, 5,86.

Parte D.- Preparación del tercer intermediario, 4-(o-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero sustituyendo 20,54 gm. (0,092 mol) de 4-(o-clorofenil)-4-cianociclohexanona (preparada en la parte C, arriba citada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, y usando 5,1 ml. (5,66 gm. 0,092 mol) de etileno glicol, 0,25 gm. de ácido p-toluenosulfónico y 160 ml. de benceno en lugar de 4,8 ml. 0,21 gm. y 150 ml. respectivamente, se obtuvieron 22,64 gm. (89% de rendimiento) del compuesto esperado, 4-(o-clorofenil)-4-cianociclohexanona etileno cetal, teniendo un punto de fusión a 98,5° hasta 101°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}ClNO_2$:

C, 64,86; H, 5,81; N, 5,04

Hallado: C, 64,60; H, 5,79; N, 5,20.

Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(o-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero sustituyendo 22,54 gm. (0,081 mol) de 4-(o-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-ciclohexanona, etileno cetal y usando 23,0 gm. (0,41 mol) de hidróxido potásico y 230 ml. de etileno glicol en lugar de 22,0 gm. y 220 ml. respectivamente, se obtuvieron

18,49 gm. (77% de rendimiento) de 4-carboxi-(4-(o-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un punto de fusión de 195° a 197°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{17}ClO_4$:

C, 60,71; H, 5,78

Hallado: C, 61,11; H, 5,96.

Parte F.- Preparación del quinto intermediario, 4-(o-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero substituyendo 18,49 gm. (0,0625 mol) de 4-carboxi-4-(o-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte E, arriba citada por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y usando 8,7 ml. (6,3 gm. 0,063 mol) de trietilamina, 160 ml. de anisol, y 17,4 gm. de aciuo difenilfosfórico en lugar de 7,4 ml. 135 ml. y 14,7 gm. respectivamente, se obtuvieron 15,49 gm. (85% de rendimiento) de 4-(o-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal como un aceite.

Parte G.- Preparación del sexto intermediario, 4-(o-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero substituyendo 15,49 gm. (0,053 mol) de 4-(o-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte F, arriba indicada), por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal, usando 120 ml. de tetrahidrofurano, 3,04 gm. (0,08 mol de hidruro de litio aluminio y 50 ml. de tetrahidrofurano,

1 respectivamente; y añadiendo 3,0 ml. de agua, 3,0 ml. de
hidróxido sódico acuoso al 15% y 9,0 ml. de agua en lugar
de 1,3 ml. 1,3 ml. y 3,9 ml. respectivamente, se obtuvie-
ron 14,27 gm. (96% de rendimiento) de 4-(o-clorofenil)-4-
5 metilaminociclohexanona, etileno cetal como una goma no
cristalina.

Parte H.- Preparación del compuesto objeto, hidroyoduro
de etileno cetal de 4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclo-
hexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero
sustituyendo 14,27 gm (0,051 mol) de 4-(o-clorofenil)-4-
metilaminociclohexanona, etileno cetal preparado en la
parte G, arriba citado, por 5,68 gm. de 4-(p-clorofenil)-
15 -4-metilaminociclohexanona, etileno cetal y usando 55 ml.
de formalina al 37%, 190 ml. de metanol y 7,25 gm. (0,191
mol) del borohidruro de sodio en lugar de 22 ml. 75 ml.
y 2,89 gm. respectivamente, se obtuvo el producto de ba-
se libre, de la supresión final de cloruro de metileno,
20 después de devolver al ciclo. Este entonces es disuelto
en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y lavado
con ácido yodhídrico al 10%. Después de eliminar el clo-
ruro de metileno por evaporación a presión reducida, el
residuo es recristalizado desde una mezcla de metanol y
25 dietil éter para producir 2,7 gm. del compuesto objeto,
4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, hidroyodu-
ro de etileno cetal, teniendo un alcance de fusión de
208° a 213°C.

30 Análisis:

1 Calculado para $C_{16}H_{23}ClNO_2$:

 C, 45,35; H, 5,47; N, 3,31

Hallado: C, 45,58; H, 5,65; N, 3,18.

5 Ejemplo 10.- Preparación del compuesto objeto, 4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, 2 pero sustituyendo 10,0 gm. (0,034 mol) de 4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal (preparado en el Ejemplo 9, parte H, arriba citada) por 4,52 gm. de hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, y usando 50 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 100 ml. de metanol en lugar de 22,5 ml. y 45 ml. respectivamente se preparó 2,25 gm. (26,3% de rendimiento) de 4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona teniendo un punto de fusión a 81° hasta 84°C.

15 Análisis:

 Calculado para $C_{14}H_{17}ClNO$:

 C, 66,79; H, 7,21; N, 5,57

20 Hallado: C, 66,98; H, 7,54; N, 5,81.

Ejemplo 11.- Preparación de hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona.

25 Parte A.- Preparación del precursor, dimetil éster de ácido 4-(m-anisil)-4-cianopimélico.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero sustituyendo 25,0 gm. (0,17 mol) de m-anisil acetronitrilo por 25,0 gm. de p-clorofenil acetonitrilo y usando 79 ml. de metil acrilato, 27 ml. de hidróxido metanólico al 40% de tetrametilamonio con 38 ml. de butil alcohol ter-

1 ciario en lugar de 77 ml., 24 ml. y 37 ml. respectivamen-
te y disminuyendo la presión final de destilación a 0,07
5 mm. Hg. se prepararon 30,34 gm. (56% de rendimiento) del
dimetil éster de ácido 4-(m-anisil)-4-cianopimélico como
un agente teniendo un alcance de ebullición de 180° a
187°C.

Parte B.- Preparación del primer intermediario, 4-(m-anisil)-2-carbometoxi-4-cianociclohexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
sustituyendo 30,34 gm. (0,0951 mol) del dimetil éster de
ácido 4-(m-anisil)-4-cianopimélico (preparado en la parte
A, arriba citada) por 34,97 gm. de dimetil éster de áci-
do 4-(p-clorofenil)-4-ciano-pimélico y usando 620 ml. de
15 tetrahidrofurano, 21,3 gm. (0,19 mol) de butóxido tercia-
rio de potasio y 150 ml. de ácido acético glacial 2,5 N
en lugar de 700 ml. 24,4 gm. (0,218 mol) y 175 ml. res-
pectivamente, se prepararon 29,1 gm. (99% de rendimiento)
de 4-(m-anisil)-2-carbometoxi-4-cianociclohexanona como
20 una goma.

Parte C.- Preparación del segundo intermediario, 4-(m-anisil)-4-cianociclohexanona.

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, par-
te C, pero sustituyendo 21,1 gm. (0,101 mol) de 4-(m-anisil)-2-carbometoxi-4-cianociclohexanona, (preparado en la parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, se obtuvieron 14,93 gm. (64% de rendimiento) de 4-(m-anisil)-4-ciano-
30 ciclohexanona, teniendo un alcance de fusión de 72° a

1 76°C.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$:

C, 73,34; H, 6,59; N, 6,11

Hallado: C, 73,68; H, 6,76; N, 6,21

5 Parte D.- Preparación del tercer intermediario, 4-(m-anisil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero substituyendo 14,93 gm. (0,065 mol) de 4-(m-anisil)-4-cianociclohexanona (preparada en la parte C, arriba señalada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, usando 4,0 ml. de etileno glicol, 0,16 gm. de ácido p-toluenosulfónico y 110 ml. de benceno, en lugar de 4,8 ml. 0,21 gm. y 150 ml. respectivamente y recristalizando desde hexano técnico en lugar de ciclohexano,
15 se obtuvieron 16,24 gm. (92% de rendimiento) de 4-(m-anisil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal fundiéndose a 70° hasta 72°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{16}H_{19}NO_3$:

C, 70,31; H, 7,01; N, 5,13.

Hallado: C, 70,09; H, 7,07; N, 4,96.

25 Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, 4-(m-anisil)-4-carboxiciclohexanona, etileno cetal.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero substituyendo 16,24 gm. (0,059 mol) de 4-(m-anisil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y usando 7,83 gm.

1 (0,19 mol) de hidróxido sódico y 110 ml. de etileno glicol en lugar de 22,0 gm. (0,39 mol) de hidroxido potásico y 220 ml. respectivamente, se obtuvieron sin recristalización 17,31 gm. (99% de rendimiento) de 4-(-anisil)-4-carboxiciclohexanona etileno cetal, teniendo un
5 alcance de fusión de 102° a 107°C.

Parte F.- Preparación del quinto intermediario, 4-(m-anisil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal.

Siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero sustituyendo 17,31 gm. (0,059 mol) de 4-(m-anisil)-4-carboxiciclohexanona, etileno cetal (preparado en la
10 parte E, arriba citada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y usando 6,0 ml. (8,23 gm. 0,059 mol) de trietilamina, 160 ml. de anisol, y 16,31 gm. de aciuero difenilfosfónico en lugar de 7,4 ml. 135 ml. y 14,7 gm. respectivamente, se obtuvieron, después de elución de la columna de gel de sílice, con una mezcla de 1,5% de etil acetato en cloruro de metileno, 4,07 gm. de 4-(m-anisil)-4-isocianatociclohexanona etileno cetal.
15

Parte G.- Preparación del sexto intermediario, hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-metilaminociclohexanona.
20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero sustituyendo 4,07 gm. (0,014 mol) de 4-(m-anisil)-4-isocianato-ciclohexanona, etileno cetal, (preparado en la parte F, arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal y usando 80 ml.
25
30

1 de tetrahidrofurano, 0,76 gm. (0,02 mol) de hidruro de
litio aluminio y 10 ml. de tetrahidrofurano en lugar de
50 ml. 1,29 gm. y 20 ml, añadiendo 0,76 ml. de agua, 0,76
5 ml. de hidróxido sódico acuoso al 15% y 2,28 ml. de agua
en lugar de 1,3 ml. 1,3 ml. y 3,9 ml. respectivamente, se
obtuvo un correspondiente residuo desde el filtrado, que
se disolvió en una pequeña cantidad de dietil éter. La
solución de éter se aciduló, con una cantidad equivalente
10 de cloruro de hidrógeno 3 N en éter. La sal de adición
de ácido clorhídrico, que se precipitó, se recogió sobre
un filtro y recristalizó desde una mezcla de cloruro de
metileno y etil acetato, para producir 3,10 gm. (71% de
rendimiento) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-
15 anisil)-4-metilaminociclohexanona, teniendo un punto de
fusión de 238^oa 239^oc.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{24}ClNO_3$:
C, 61,23; H, 7,71; N, 4,46

20 Hallado: C, 60,07; H, 7,52; N, 4,29.

Parte H.- Preparación del compuesto objeto, hidrocioruro
de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-dimetilamino)ciclohe-
25 xanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero
sustituyendo la parte libre de 3,10 gm. (0,0099 mol) de
hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-metila-
minociclohexanona, (preparada en la parte G, arriba ci-
30 tada) por 5,68 gm. del 4-(p-clorofenil)-4-metilaminoci-
clohexanona, etileno cetal y usando 7,5 ml. de formalina

1 al 37%, 22,5 ml. de metanol y añadiendo 0,91 gm. de bo-
 rohidruro de sodio en lugar de 22 ml. 75 ml. y 2,89 gm.
 respectivamente, se obtuvo un precipitado de hidrocloru-
 5 ro que, después de recristalización desde una mezcla de
 cloruro de metileno y etil acetato, dió 2,21 gm. (68% de
 rendimiento) de hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-
 anisil)-4-(dimetilamino)ciclohexanona teniendo un punto
 de fusión de 184° a 185,5°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{17}H_{25}ClNO_3$:

C, 62,28; H, 7,99; N, 4,27.

Hallado: C, 62,11; H, 8,24; N, 4,21.

Ejemplo 12.- Preparación de un compuesto objeto, 4-(m-
 anisil)-4-dimetilaminociclohexanona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo
 1,71 gm. (0,0052 mol) de hidrocloruro de etileno
 cetal de 4-(m-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona (pre-
 parada en el ejemplo 11, parte H, arriba citada) por hi-
 20 drocloruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dime-
 tilaminociclohexanona, 7,5 ml. de ácido clorhídrico de
 2,5 N por 22,5 ml. y 15 ml. de metanol por 45 ml. se pre-
 paró (después de recristalización desde éter de petró-
 leo en lugar dietil éter) 0,54 gm. (45% de rendimiento)
 25 de 4-(m-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona como base li-
 bre, teniendo un punto de fusión de 57° a 59°C.

Análisis:

30 Calculado para $C_{15}H_{21}NO_2$:

C, 72,85; H, 8,56; N, 5,66.

1 Hallado: C, 72,88; H, 8,47; N, 5,72.

Ejemplo 13.- Preparación de hidrocioruro de etileno ce-
tal de 4-dimetilamino-4-(p-tolil)-ciclohexanona.

Parte A.- Preparación del precursor, dietiléster de -
ácido 4-ciano-4-(p-tolil) pimélico.

5

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte A, pero
sustituyendo 25 gm. (0,191 mol) de p-tolil acetoniitrilo
por 25,0 gm. de p-clorofenil acetoniitrilo y usando 89 ml.
de metilacrilato, - 90 ml. de alcohol butil-terciario,
29 ml. de hidróxido metanólico al 40% de tetrametilamo-
nio y 43 ml. de alcohol butil-terciario en lugar de 77
ml. 80 ml., 25 ml. y 37 ml. respectivamente y disminuyen-
do la presión final de destilación a 0,07 mm. de mercurio,
se prepararon 42,44 gm. (73% de rendimiento) del
dimetil éster del ácido 4-ciano-4-(p-tolil)pimélico, como
un aceite teniendo un alcance de ebullición de 170° a
180°C.

15

Parte B.- Preparación del primer intermediario, 2-carbo-
metoxi-4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona.

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
sustituyendo 42,44 gm. (0,14 mol) del dimetil éster de
ácido 4-ciano-4-(p-tolil)pimélico (preparado en la parte
A, arriba citada) por el dimetil éster de ácido 4-(p-
clorofenil)-4-cianopimélico y usando 900 ml. del tetra-
hidrofurano 31,5 gm. (0,28 mol) del butóxido terciario
de potasio y 225 ml. del ácido acético acuoso 2,5 N, en
lugar de 700 ml. 24,4 gm. (0,218 mol) y 175 ml. respec-
tivamente, se prepararon 39,3 gm. (99% de rendimiento)

25

30

1 de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona como una goma.

Parte C.- Preparación del segundo intermediario, 4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero sustituyendo 39,3 gm. (0,145 mol) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona (preparado en la parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y usando 960 ml. de ácido acético glacial y 480 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 10% en lugar de 660 ml. y 330 ml. respectivamente, se obtuvieron después de recristalización desde una mezcla de dietil éter y éter de petróleo, 22,85 gm. (74% de rendimiento) de 4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona, teniendo

10 de una alcance de fusión a 79° hasta 82°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{15}NO$:

C, 78,84; H, 7,09; N, 6,57

20 Hallado: C, 78,96; H, 7,07; N, 6,53.

Parte D.- Preparación del tercer intermediario, 4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero sustituyendo 22,74 gm. (0,107 mol) de 4-ciano-4-(p-tolil)-ciclohexanona (preparado en la parte C, arriba citada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y usando 6,3 ml.-(7,0 gm. 0,113 mol) de etilenglicol, 0,28 gm. de ácido p-toluenosulfónico y 190 ml. de benceno en lugar de 4,8 ml. 0,21 gm. y 140 ml. res-

30

1 pectivamente, así se obtuvieron 25,29 gm. (92% de rendimiento de 4-ciano-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un alcance de fusión de 107,5° a 110°C.

Análisis:

5 Calculado para C₁₆H₁₉NO₂ :
 C, 74,68; H, 7,44; N, 5,44.

 Hallado: C, 75,04; H, 7,40; N, 5,48.

Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero substituyendo 25,29 gm. (0,0985% mol) de 4-ciano-4-(p-tolil)-ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal y usando 25,0 gm. (0,45 mol) de hidróxido potásico y 250 mL. de etileno glicol en lugar de 22,0 gm. y 220 mL. respectivamente, se

15 obtuvieron 23,04 gm. (85% de rendimiento) del compuesto esperado, 4-carboxi-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un alcance de fusión de 72° a 74°C.

20 Análisis:

 Calculado: para C₁₆H₂₀O₄ :
 C, 69,54; H, 7,30

 Hallado: C, 69,79; H, 7,31.

25 Parte F.- Preparación del quinto intermediario, 4-iso-cianato-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal.

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero substituyendo 22,94 gm. (0,083 mol) de 4-carboxi-4-(p-tolil) ciclohexanona etileno cetal (preparado en la parte

30

1 E, arriba citada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-cloro-
fenil)ciclohexanona, etileno cetal usando 12,6 ml. (9,15
5 gm. 0,092 mol) de trietilamina, 270 ml. de anisol y 24,5
gm. de aciuero difenilfosfórico por 7,4 ml. 135 ml. y 14,7
gm. respectivamente y cromatografiando sobre una columna
de 2.000 ml. en lugar de una columna de 1.500 ml. se ob-
tuvieron 19,0 gm. (84% de rendimiento) de 4-isocianato-
4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal, como un aceite.
10 Parte G.- Preparación del sexto intermediario, 4-metil-
amino-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero
sustituyendo 19,07 gm. (0,0675 mol) de 4-isocianato-4-
(p-tolil)-ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la
parte F, arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-
4-isocianatociclohexanona, etileno cetal, usando 325 ml.
de tetrahidrofurano, 4,0 gm. (0,105 mol) de hidruro de
litio aluminio y 40 ml. de tetrahidrofurano añadiendo
4,0 ml. de agua, 4,0 ml. de hidroxido sódico al 15% y 12
20 ml. de agua en lugar de 1,3 ml. 1,3 ml. y 3,9 ml. respec-
tivamente se obtuvieron 14,65 gm. (57% de rendimiento)
de 4-metilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona, etileno cetal,
teniendo un alcance de fusión de 56° a 60°C.

25 Análisis:
Calculado para $C_{16}H_{23}NO_2$:
C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36
Hallado: C, 73,19; H, 9,01; N, 5,46

30 Parte H.- Preparación de un compuesto objeto, hidroclo-
ruro de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(p-tolil) ci-

1 ciclohexanona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero
sustituyendo 7,0 gm. (0,027 mol) de 4-metilamino-4-(p-
tolil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la par-
te G, arriba citada) por 5,68 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-
metilamino-ciclohexanona, etileno cetal y usando inicial-
mente 29,2 ml. de formalina al 37 por ciento, 100 ml. de
metanol y 3,96 gm. (0,104 mol) de borohidruro de sodio en
lugar de 22 ml. 75 ml. y 2,89 gm. respectivamente, se
10 tuvo la base libre; ésta, después de ulterior tratamien-
to, como en el Ejemplo 1, parte H, dió un precipitado
de sal de adición de ácido clorhídrico, que se recrista-
lizó desde una mezcla de disolvente consistente en clo-
15 ruro de metileno y etil acetato, produciendo así 6,27 gm.
(76% de rendimiento) del deseado compuesto objeto, sal
de hidrocioruro de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(p-
tolil)ciclohexanona, que se fundió a temperaturas de
228° a 229°C.

20 Análisis:
Calculado para C₁₇ H₂₆ ClNO₂ :
 17 26 2
 C, 65,47; H, 8,40; N, 4,49

 Hallado: C, 65,57; H, 8,30; N, 4,60

25 Ejemplo 14.- Preparación de un compuesto objeto, 4-dime-
tilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona.

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustitu-
yendo 6,27 gm. (0,02 mol) de hidrocioruro de etileno ce-
tal de 4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona (prepara-
30

1 do en el Ejemplo 13, parte H, arriba citada) por el hidroclo-
 drocloruro de etileno cetal de 4-p-clorofenil)-4-dimeti-
 5 laminociclohexanona, 31 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N
 por 22,5 ml. y 62 ml. de metanol por 45 ml., se preparó
 (después de recristalización desde éter de petróleo en
 lugar de dietil éter) 2,54 gm. (55% de rendimiento) de
 4-dimetilamino-4-(p-tolil)-ciclohexanona teniendo un pun-
 to de fusión a 65° hasta 67,5°C=.

Análisis:

10 Calculado para C H NO:
 15 21

C, 77,88; H, 9,15; N, 6,06

Hallado: C, 77,72; H, 9,14; N, 6,24

Ejemplo 15.- Preparación de hidroyoduro de etileno cetal
 15 de 4-dimetilamino-4-(o-tolil)-ciclohexanona.

Parte A.- Preparación del precursor, dimetil éster de
 ácido 4-ciano-4-(o-tolil)pimélico.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero
 sustituyendo 25,0 gm. (0,19 mol) de o-tolil acetonitrilo
 por 25,0 gm. de p-clorofenil acetonitrilo y usando 89 ml.
 de metil acrilato, 90 ml. de alcohol butil terciario,
 29,0 ml. de hidróxido de tetrametilamonio metanólico al
 40% y 43 ml. de alcohol butil terciario en lugar de 77
 25 ml. 80 ml. y 24 ml. y 37 ml. respectivamente y disminu-
 yendo la presión final de destilación a 0,03 mm. de mer-
 curio, se prepararon 21,76 gm. (37% de rendimiento) del
 dimetil éster de ácido 4-ciano-4-(o-tolil)pimélico, como
 un aceite teniendo un alcance de ebullición entre 168°

1 hasta 175°C.

Parte B.- Preparación de primer intermediario, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(o-tolil)ciclohexanona.

5 Siguiendo el procedimiento 1, parte B, pero sustituyendo 21,76 gm. (0,0715 mol) del dimetil éster de ácido 4-ciano-4-(o-tolil)pimélico (preparado en la parte A, arriba citada) por 34,97 gm. del dimetil éster de ácido 4-(p-clorofenil)-4-cianopimélico y usando 460 ml. de tetrahidrofurano, 16,3 gm. de butóxido terciario de potasio y 10 115 ml. de ácido acético acuoso 2,5 N en lugar de 700 ml. 24,4 gm. y 175 ml. respectivamente, se prepararon 18,0 gm. (93% de rendimiento) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(o-tolil)ciclohexanona como un sólido cristalino, teniendo un alcance de fusión de 107° a 113°C.

15 Partes C.- Preparación del segundo intermediario, 4-ciano-4-(o-tolil)ciclohexanona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero sustituyendo 18,0 gm. (0,0663 mol) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-(o-tolil)ciclohexanona (preparado en la parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, usando 440 ml. de ácido acético y 220 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 10% en lugar de 660 ml. y 330 ml. respectivamente y calentando durante 25 48 horas en lugar de 24 horas, se preparó 4-ciano-4-(o-tolil)ciclohexanona que, después de recristalización desde una mezcla de dietil éter y hexano técnico, produjo 11,05 gm. del compuesto, teniendo un alcance de fusión de 86,5° a 89°C.

30

1 Análisis:

Calculado para C H NO:
14 15

C, 78,84; H, 7,09; N, 6,57

Hallado: C, 78,85; H, 7,29; N, 6,55.

5 Parte D.- Preparación del tercer intermediario, 4-ciano-4-(σ -tolil) ciclohexanona, etileno cetal.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte D, pero substituyendo 10,95 gm. (0,0513 mol) de 4-ciano-4-(σ -tolil)-ciclohexanona (preparada en la parte C arriba citada) por 19,49 gm. (0,084 mol) de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y usando 3,1 ml. (3,44 gm. 0,044 mol) etileno glicol, 0,14. de ácido p-toluenosulfónico y 90 ml. de benceno, en lugar de 4,7 ml. 0,21 gm. y 150 ml. respectivamente, así se obtuvo un sólido residual, que se re-
15 cristalizó desde una mezcla de dietil eter y éter de petróleo, procurando así 11,22 gm. (85% de rendimiento) de 4-ciano-4-(σ -tolil)ciclohexanona, etileno cetal, teniendo un alcance de fusión de 65,5° a 68,5°C.

20 Análisis:

Calculado para C H NO :
16 19 2

C, 74,68; H, 7,44; N, 5,44

Hallado: C, 74,56; H, 7,50; N, 5,29.

25 Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(σ -tolil)ciclohexanona, etileno cetal.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte E, pero substituyendo 11,22 gm. (0,044 mol) de 4-ciano-4-(σ -tolil)ciclohexanona, etileno cetal (preparada en la parte D,

1 arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-ciano-
 ciclohexanona, etileno cetal y usando 11,0 gm. (0,20 mol)
 de hidróxido potásico y 110 mL. de etileno glicol en lu-
 5 gar de 2,0 gm. y 220 mL. respectivamente, se obtuvieron
 7,70 gm. (63,3% de rendimiento) - de 4-carboxi-4-(o-tolil)
 ciclohexano, etileno cetal, teniendo un alcance de fusión
 de 174° a 177°C.

Análisis:

Calculado para C H O :
 16 20 4

C, 69,54; H, 7,30

Hallado: C, 69,43; H, 7,62

Parte F.- Preparación del quinto intermediario, 4-isocia-
 nato-4-(o-tolil) ciclohexanona, etileno cetal.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero
 sustituyendo 7,70 gm. (0,028 mol) de 4-carboxi-4-(o-to-
 lil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte
 E, arriba citada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-cloro-
 20 fenil)-ciclohexanona, etileno cetal y usando 4,3 mL. (3,12
 gm. 0,031 mol) de trietilamina, 90,0 mL. de anisol y 8,4
 gm. de aciuro difenilfosfónico en lugar de 7,4 mL. 135 mL.
 y 14,7 gm. respectivamente, seguido de separación cromatográfica sobre una columna de gel de sílice de 400 mL.
 25 en lugar de la columna de 1.500 mL. y elución con etil
 acetato al 2% en cloruro de metileno, en lugar de etil
 acetato y hexano técnico, se obtuvieron 6,09 gm. (79,6%
 de rendimiento) de 4-isocianato-4-(o-tolil)ciclohexanona,
 etileno cetal, como una goma.

1

5

10

15

20

25

30

Parte G.- Preparación del sexto intermediario, hidroclo-
ruro de etileno cetal de 4-metil-amino-4-(o-tolil)ciclo-
hexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero
sustituyendo 6,09 gm. (0,022 mol) de 4-isocianato-4-(o-
tolil)ciclohexanona, etileno cetal, (preparado en la par-
te F. arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-
isocianatociclohexanona etileno cetal, usando 105 ml. de
tetrahidrofurano, 1,28 gm. (0,034 mol) de hidruro de li-
tio aluminio y 10 ml. de tetrahidrofurano en lugar de
50 ml. 1,29 gm. y 20 ml. respectivamente, se obtuvo un
residuo correspondiente del filtrado, que se disolvió
en una pequeña cantidad de dietil éter y la solución se
aciduló justamente con suficiente cloruro de hidrógeno
3 N en éter, para precipitar la sal de hidrocloruro, que
se recogió sobre un filtro y recristalizó desde una mez-
cla de cloruro de metileno y etil acetato para procurar
4,03 gm. (59,7% de rendimiento) del deseado hidrocloruro
etileno cetal de 4-metilamino-4-(o-tolil)ciclohexanona,
teniendo un punto de fusión de 231° a 233°C.

Análisis:

Calculado para C₁₆ H₂₄ ClNO .1/2H₂O:
16 24 2 2

C, 62,62; H, 8,21; N, 4,57

Hallado: C, 62,78; H, 8,01; N, 4,72

Parte H.- Preparación del compuesto objeto, hidroyoduro
de etileno cetal de 4-(dimetilamino-4-(o-tolil)ciclohe-
xanona.

1 Una solución de la base libre de 3,93 gm. (0,013 mol) de
hidrocloruro de etileno cetal de 4-metilamino-4-(o-tolil)
ciclohexanona (preparado en la parte G, arriba citada) con
5 14,4 ml. de formalina al 37% en 50 ml. de metanol se ca-
lentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. La solu-
ción, hecha refluir, se dejó enfriar y después se refri-
geró en un baño de hielo. Pequeñas porciones de borohi-
druro de sodio se añadieron con precaución, agitando, a
un total de 1.095 gm. (0,051 mol). Se continuó la agita-
10 ción durante 2 horas a 25°C, después de lo cual la mayor
parte de disolvente se eliminó a presión reducida. El con-
centrado, así obtenido, se dispersó en una mezcla de 200
ml. de cloruro de metileno y 25 ml. de agua. Una fase de
15 cloruro de metileno se separó al discontinuar la agita-
ción. Se recuperó y lavó con agua y salmuera antes de eli-
minarse el cloruro de metileno por evaporación a presión
reducida. El residuo, así obtenido, se devolvió al ciclo
a través de la misma reacción y elaboración. Una porción
20 de (1,78 gr.) de este segundo residuo se disolvió en clo-
ruro de metileno se lavó con ácido yodhídrico al 10%. Se
separó la fase de cloruro de metileno, el disolvente se
separó por evaporación a presión reducida y el residuo,
así obtenido, se recristalizó desde una mezcla de clo-
25 ruro de metileno y éter para procurar 2,03 gm. (37,1% de
rendimiento) del deseado compuesto objeto, hidroyoduro
de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(o-tolil)ciclohexa-
nona, teniendo un punto de fusión de 182° a 183,5°C.

30 Análisis:

1 Ejemplo 17.- Preparación de hidrocloruro de etileno cetal
de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona.

5 Parte A.-Preparación del precursor dimetil éster del áci-
do 4-ciano-4-fenilpimélico.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero
sustituyendo 20,26 gm. (0,25 mol) del fenil acetonitrilo
por 25,0 gm. de p-clorofenil acetonitrilo y usando 116 ml.
de metil acrilato, 120 ml. de alcohol butil terciario, 38
ml. de hidróxido metanólico al 40% de tetrametil amonio
y 56 ml. de alcohol butil terciario en lugar de 77 ml.
80 ml. 24 ml. y 37 ml. de las cantidades mencionadas res-
pectivamente e incrementando la presión final de destila-
ción a 0,45 mm. de mercurio, se prepararon 55,15 gm.(70%
15 del rendimiento) del dimetil éster de ácido-4-ciano-4-
fenilpimélico, como un agente teniendo un alcance de ebu-
llición de 183° a 186°C.

20 Parte B.- Preparación del primer intermediario 4-carbome-
toxi-4-ciano-4-fenilciclohexanona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
sustituyendo 2,0 gm. (0,0069 mol) del dimetil éster de
ácido-4-ciano-4-fenilpimélico (preparado en la parte A
arriba citada) por el importe de 34,97 gm. del dimetil
éster de ácido 4-(p-clorofenil)-4-cianopimélico y usando
30 (45 ml. de tetrahidrofurano, 1,57 gm. (0,014 mol) del
butóxido terciario de potasio y 10 ml. de ácido acético
2,5 N en lugar de los 700 ml. 24,4 gm. y 175 ml. respec-
tivamente, obteniéndose así un residuo que, después de
recristalización desde hexano técnico, dió 1,07 gm.(60%

1 de rendimiento) de la deseada 2-carbometoxi-4-ciano-4-fenilciclohexanona teniendo un punto de fusión a 79,5^o hasta 81,5^oC.

Análisis:

5 Calculado para C H NO :
15 15 3

C, 70,02; H, 5,88; N, 5,44

Hallado: C, 69,77; H, 5,77; N, 5,54

Parte C.- Preparación del segundo intermediario, 4-ciano-4-fenilciclohexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero substituyendo 44,7 gm. (0,174 mol) de 2-carbometoxi-4-ciano-4-fenilciclohexanona (preparada como en la parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de la 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y usando 1.200 ml. de ácido acético glacial y 600 ml. de ácido sulfúrico al 10% en lugar de

15 y 330 ml. respectivamente y recristalizando finalmente el sólido residual desde una mezcla de etil acetato y hexano, se obtuvieron 25,75 gm. (75% de rendimiento) de la deseada 4-ciano-4-fenilciclohexanona, teniendo un alcance de fusión desde 112^o a 115,5^oC.

Parte C.- Preparación del tercer intermediario, etileno cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero substituyendo 10,0 gm. (0,05 mol) de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (preparada en la parte C, arriba citada) por 4-(p-clorofenil)-4-ciclohexanona y usando 2,85 ml. (3,17 gm

30

1 0,051 mol) de etileno glicol, 0,12 gm. de ácido p-toluenosulfónico, y 90 ml. de disolvente de benceno en lugar de 4,8 ml. 0,21 gm. y 150 ml. respectivamente, se obtuvieron 11,27 gm. (92% de rendimiento) de la deseada 4-ciano-4-fenilciclohexanona, etileno cetal como cristales, teniendo un alcance de fusión de 120° a 122,5°C.

5 Análisis:

Calculado para C H NO :
15 17 2

C, 74,05; H, 7,04; N, 5,76

10 Hallado: C, 74,10; H, 6,98; N, 5,77

Parte E.- Preparación del cuarto intermediario, etileno cetal de 4-carboxi-4-fenilciclohexanona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero sustituyendo 11,27 gm. (0,0464 mol) de etilencetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y usando 11,3 gm. (0,2 mol) del hidróxido potásico y 90 ml del etileno glicol en lugar de 22,0 gm. y 220 ml. respectivamente, se obtuvieron 10,51 gm. (86% de rendimiento) del deseado etileno cetal de 4-carboxi-4-fenilciclohexanona como cristales teniendo un alcance de fusión desde 136° a 140,5°C.

20 Análisis:

25 Calculado para C H O :
15 18 4

C, 68,68; H, 6,92

Hallado: C, 68,27; H, 6,90

30 Parte F.- Preparación del quinto intermediario etileno

1 cetal de 4-isocianato de 4-fenilciclohexanona.
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero
sustituyendo 2,62 gm. (0,01 mol) de 4-carboxi-4-fenil-ci-
clohexanona etileno cetal (preparado en la parte E, arri-
5 ba citada) por 15,79 gm. de etileno cetal de 4-carboxi-
4-(p-clorofenil)-ciclohexanona y usando 1,38 ml. (1,01 gm
0,01 mol) de trietilamina 25ml, de anisol 2,75 gm. de
aciuro difenilfosfórico y 400 ml. de columna de gel de
silicio en lugar de 7,4 ml. (5,36 gm. 0,532 mol) 135 ml.
10 14,7 gm. y 1.500 ml. de columna, respectivamente, se ób-
tuvieron 1,94 gm. (75% de rendimiento) del deseado eti-
leno cetal de 4-isocianato-4-fenilciclohexanona que tuvo
un alcance de fusión desde 47° a 50°C.

Análisis:
15 Calculado para C H NO :
15 17 3
C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40
Hallado: C, 69,56; H, 7,01; N, 5,39

Parte G.- Preparación del sexto intermediario, hidroclo-
20 ruro de etileno cetal de 4-metilamino-4-fenilciclohexa-
nona.
Una solución, consistente en 0,96 gm. (0,0037 mol) de
etileno cetal de 4-isocianato-4-fenilciclohexanona (pre-
25 parado en la Parte F arriba citada) y 15 ml. de tetrahi-
drofurano se añadió a una suspensión bien agitada, pre-
parada dispersando 0,20 gm. (0,0053 mol) de hidruro de
litio-aluminio en 5 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla
de reacción resultante se calentó a la temperatura de

30

1 reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla entonces
se dejó enfriar antes de refrigerarla en el baño de hie-
lo. A la mezcla enfriada se añadieron 0,2 ml. de agua, 0,2
5 ml. de hidróxido sódico acuoso al 15% y una cantidad adi-
cional de 0,6 ml. de agua. Se formó un precipitado gela-
tinoso y toda la preparación se vertió sobre un filtro.
El filtrado se recogió y los componentes volátiles se se-
pararon por evaporación a presión reducida. El residuo
así obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de die-
10 til éter y cloruro de hidrógeno 3 N en éter se añadió a
la solución para dar la deseada sal de adición insoluble.
Después de recoger la sal cruda sobre un filtro y recrís-
talizándola desde una mezcla de cloruro de metileno y
15 etil acetato, se obtuvieron 0,82 gm. (78% de rendimiento)
de hidrocioruro de etileno cetal de 4-metil-amino-4-fe-
nilciclohexanona, teniendo un punto de fusión de 243°
hasta 245°C.

Análisis:

20 Calculado para C H ClNO :
15 22 2
C, 63,48; H, 7,82; N, 4,94
Hallado: C, 63,51; H, 7,89; N, 5,00

Parte H.- Preparación del compuesto objeto hidrocioruro
25 de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona.
Una solución de reacción, consistente en la base libre
de 1,0 gm. (0,00354 mol) de hidrocioruro de etileno ce-
tal de 4-metilamino-4-fenilciclohexanona (preparado como
en la Parte G, arriba citada) 3,6 ml. de formalina al

1 37% y 12 mol de metanol, se calentaron a la temperatura
de reflujo durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se
dejó enfriar a temperatura ambiente antes de refrigerarla
5 en un baño de hielo. Pequeñas porciones de borohidruro
de sodio se añadieron cuidadosamente con agitación a una
cantidad total de 0,48 gm. (0,125 mol). Se continuó la
agitación a 25°C durante 2 horas y después los diferen-
tes volátiles se separaron por evaporación a presión re-
ducida. El residuo, así obtenido, se dispersó en una mez-
10 cla de 50 mL. de cloruro de metileno y 10 mL. de agua y
se dejaron separar los líquidos. La fase de cloruro de
metileno se recuperó y lavó con agua y después con sal-
muera. Después de eliminar el disolvente de cloruro de
metileno por evaporación a presión reducida, el residuo
15 se disolvió en una pequeña cantidad de éter. Una solución
de cloruro de hidrógeno en éter (3 N) se añadió para pro-
ducir la sal de adición de ácido de hidrocioruro, que se
precipitó. El precipitado se recogió sobre un filtro y
se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno
20 y etil acetato para dar 0,62 gm. (78% de rendimiento) del
producto final deseado, hidrocioruro de etileno cetal de
4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona teniendo un alcance
de fusión desde 226° a 229°C. Se obtuvo una mezcla ana-
lítica por recristalización desde cloruro de metileno y
25 etil acetato teniendo un alcance de fusión desde 236° a
238°C.

Análisis:

30 Calculado para $C_{16}H_{24}ClNO_2$:

1

C, 64,52; H, 8,12; N, 4,70

Hallado: C, 64,47; H, 7,85; N, 4,92

Ejemplo 18.- Preparación de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona.

5

Siguiendo el procedimiento 2, pero sustituyendo 13,66 gm. (0,052 mol) de etileno acetal de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 17, parte B arriba citada) por 4,52 gm. de hidrocioruro etileno acetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona y usando 70 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 14 ml. de metanol en lugar de 22,5 ml. y 45 ml. respectivamente, se prepararon 7,76 gm. (69% de rendimiento) de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona teniendo un punto de fusión de 98° a 99,5°C. Una muestra analítica tuvo un alcance de fusión de 100° a 103°C.

10

15

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{19}NO$:

C, 77,38; H, 8,81; N, 6,45.

20

Hallado: C, 77,39; H, 8,86; N, 6,41

Ejemplo 19 Parte A.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, 1 parte A, pero sustituyendo el reactivo primario p-bromofenil acetoni-trilo por p-clorofenil acetoni-trilo y modificando otros factores del procedimiento, como se indica en la Tabla A, se preparó el correspondiente precursor dimetil éster de ácido 4-(p-bromofenil)-4-ciano-pimélico como un aceite.

25

Ejemplo 20, parte A.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero

30

1 sustituyendo el reactivo primario m-clorofenil acetoni-
 5 trilo por el p-clorofenil acetonitrilo y modificando otros
 factores del procedimiento, como se ha indicado en la
 Tabla A, se preparó el correspondiente precursor dimetil
 éster de ácido 4-(m-clorofenil)-4-cianopimérico como un
 aceite.

Ejemplo 21 Parte A.-

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero
 10 sustituyendo el reactivo primario 3,4-diclorofenil ace-
 tonitrilo por p-clorofenil acetonitrilo y modificando
 otros factores del procedimiento, según se indica en la
 Tabla A, se preparó el correspondiente precursor dimetil
 éster de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-cianopimérico como
 un aceite.

Ejemplo 22 Parte A.-

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A, pero
 20 sustituyendo el reactivo primero 2,4-diclorofenil aceto-
 nitrilo por el p-clorofenil acetonitrilo y modificando
 otros factores del procedimiento, según se anota en la
 Tabla A, se preparó el correspondiente precursor dimetil
 ester del ácido 4-(2,4-diclorofenil)-4-ciano-pimérico
 como un aceite.

TABLA A

Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejem- plo 20	Ejem- plo 21	Ejemplo 22
Peso del compuesto de partida (gm)	25,0	25,0	25,0	25,0
Cantidad molar	(0,128)	(0,165)	(0,134)	(0,134)

30

	Factor en procedimiento	Ejemplo: 19	Ejemplo: 20	Ejemplo: 21	Ejemplo: 22
1	Metil acrilato (ml.)	60,0	77,0	63,0	63,0
	Terciario-butil alcohol (ml.)	60,0	80,0	66,0	66,0
5	hidróxido de tetrametil amonio metanólico al 40% (ml.)	19,5	25,0	21,5	21,5
	Terciario-butil alcohol (ml.)	29,0	37,0	30,0	30,0
	presión inicial de destilación (mm.Hg)	40	40	40	40
10	Presión final de destilación (mm.Hg.)	0,04	0,04	0,05	0,04
	Peso del producto (gm).	32,77	34,21	33,72	31,83
	Tanto por ciento de rendimiento	69,5	64,0	70,2	66,5
15	Alcance de ebullición (°C)	183 a 193	175 a 181	187 a 196	183 a 189
=====					
	<u>Ejemplo 19 Parte A</u>				
20	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero sustituyendo el precursor, dimetil éster de ácido 4-(p-bromofenil)-4-cianopimérico (preparado en la parte A, arriba citada) por 34,97 gm. del dimetiléster del ácido				
25	4-(p-clorofenil)-4-cianopimérico y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla B, se preparó el correspondiente primer intermediario 4-(p-bromofenil)-2-carbometoxi-4-cianociclohexanona como cristales teniendo un alcance de fusión de 164° a 166°C.				
30	<u>Análisis:</u>				

1 Calculado para C H BrNO
 15 14 3
 C, 53,59; H, 4,20; N, 4,51
Hallado: C, 53,49; H, 4,46; N, 4,29

Ejemplo 20 parte B.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
 sustituyendo el precursor, dimetiléster de ácido 4-(m-clo-
 rofenil)-4-cianopimélico (preparado en la parte A, arriba
 citada) por 34,97 gm. de dimetil éster de ácido 4-(p-clo-
10 rofenil)-4-ciano-pimélico y modificando otros factores
 del procedimiento, según se indica en la Tabla B, se pre-
 paró el correspondiente primer intermediario 2-carbometoxi-
 4-(m-clorofenil)-4-cianociclohexanona, como cristales,
 teniendo un punto de fusión de 123,5° a 125,0°C.

15 Análisis:

 Calculado para C H ClNO
 15 14 3
 C, 61,75; H, 4,84; N, 4,80
Hallado: C, 61,52; H, 4,96; N, 4,86

20 Ejemplo 21 parte B.-

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero
 sustituyendo el precursor, dimetil éster de ácido 4-(3,4-
 diclorofenil)-4-cianopimélico (preparado en la parte A,
 arriba citada) por 34,97 gm. de dimetil éster de ácido
25 4-(p-clorofenil)-4-ciano-pimélico y modificando otros
 factores del procedimiento, según se indica en la Tabla
 B, se preparó el correspondiente primer intermediario, 2-
 carbometoxi-4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona,
30 como cristales, teniendo un alcance de fusión a 82° has-

1	<p>ta 87°C. Una muestra analítica res cristalizó desde dietil éter y tuvo un punto de fusión de 112° hasta 113°C.</p> <p><u>Análisis:</u></p> <p>Calculado para C H Cl NO 15 13 2 3</p>																																													
5	<p>C, 55,23; H, 4,12; N, 4,30</p> <p>Hallado: C, 55,47; H, 4,07; N, 4,48</p> <p><u>Ejemplo 22. Parte B.-</u></p>																																													
10	<p>Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte B, pero substituyendo el precursor, dimetil éster de ácido 4-(2,4-diclorofenil)-4-cianopimélico (preparado en la parte A, arriba citada) por 34,97 gm. del dimetil éster de ácido 4-(p-clorofenil)-4-ciano-pimélico y modificando otros factores del procedimiento, según se indica en la Tabla B, se preparó el correspondiente primer intermediario, 2-carbometoxi-4-(2,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, como una goma.</p>																																													
15	<p style="text-align: center;"><u>TABLA B</u></p>																																													
20	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor en Procedimiento</th> <th>Ejemplo 19</th> <th>Ejemplo 20</th> <th>Ejemplo 21</th> <th>Ejemplo 22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peso del precursor (gm.)</td> <td>32,67</td> <td>34,21</td> <td>33,22</td> <td>31,93</td> </tr> <tr> <td>Cantidad molar</td> <td>(0,089)</td> <td>(0,106)</td> <td>(0,0928)</td> <td>(0,89)</td> </tr> <tr> <td>Tetrahidrofurano(ml)</td> <td>750</td> <td>700</td> <td>600</td> <td>575</td> </tr> <tr> <td>Butóxido terciario de potasio (gm.)</td> <td>20,0</td> <td>23,9</td> <td>21,0</td> <td>20,2</td> </tr> <tr> <td>Cantidad molar</td> <td>(0,178)</td> <td>(0,213)</td> <td>(0,187)</td> <td>(0,187)</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de calentamiento (horas)5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Acido acético 2,5 N(ml.)</td> <td>143</td> <td>170</td> <td>150</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>Disolvente de recristalización</td> <td>Acetona + hexano-técnico</td> <td>Cloruro de metileno+ hexano-técnico</td> <td>Dietil éter</td> <td>-----</td> </tr> </tbody> </table>	Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Peso del precursor (gm.)	32,67	34,21	33,22	31,93	Cantidad molar	(0,089)	(0,106)	(0,0928)	(0,89)	Tetrahidrofurano(ml)	750	700	600	575	Butóxido terciario de potasio (gm.)	20,0	23,9	21,0	20,2	Cantidad molar	(0,178)	(0,213)	(0,187)	(0,187)	Tiempo de calentamiento (horas)5	5	5	5	5	Acido acético 2,5 N(ml.)	143	170	150	140	Disolvente de recristalización	Acetona + hexano-técnico	Cloruro de metileno+ hexano-técnico	Dietil éter	-----
Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22																																										
Peso del precursor (gm.)	32,67	34,21	33,22	31,93																																										
Cantidad molar	(0,089)	(0,106)	(0,0928)	(0,89)																																										
Tetrahidrofurano(ml)	750	700	600	575																																										
Butóxido terciario de potasio (gm.)	20,0	23,9	21,0	20,2																																										
Cantidad molar	(0,178)	(0,213)	(0,187)	(0,187)																																										
Tiempo de calentamiento (horas)5	5	5	5	5																																										
Acido acético 2,5 N(ml.)	143	170	150	140																																										
Disolvente de recristalización	Acetona + hexano-técnico	Cloruro de metileno+ hexano-técnico	Dietil éter	-----																																										
25																																														
30																																														

1	Factor en procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
	Rendimiento del primer intermediario (gm.)	20,18	23,47	31,4	-----
	Tanto por ciento de rendimiento	(67,4)	(75,9)	----	-----
5	=====				
	<u>Ejemplo 19 Parte C.-</u>				
	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero				
	sustituyendo el primer intermediario, 4-(p-bromofenil)-2-				
10	carbometoxi-4-cianociclohexanona, (preparado en la parte				
	B, arriba citada) por 29,8 gm. de la 2-carbometoxi-4-(p-				
	clorofenil)-4-cianociclohexanona y modificando otros fac-				
	tores del procedimiento, según se observa en la Tabla C,				
	se preparó el correspondiente segundo intermediario, 4-				
15	(p-bromofenil)-4-cianociclohexanona, como cristales, te-				
	niendo un alcance de fusión de 110° a 113°C.				
	<u>Análisis:</u>				
	Calculado para C ₁₃ H ₁₂ BrNO:				
20		C, 56,13; H, 4,35; N, 5,04			
	Hallado:	C, 56,35; H, 4,34; N, 5,06			
	<u>Ejemplo 20. Parte C.-</u>				
	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero				
	sustituyendo el primer intermediario, 2-carbometoxi-4-				
25	(m-clorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la par-				
	te B, arriba citada) por 29,8 gm. de la 2-carbometoxi-4-				
	(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y modificando otros				
	factores del procedimiento, según se anota en la Tabla C				
30					

1 se preparó el correspondiente segundo intermediario, 4-(m-clorofenil)-4-cianociclohexanona, como cristal, teniendo un alcance de fusión de 71° a 73,5°C.

Análisis:

5 Calculado para C H Cl NO:
13 12
C, 66,81; H, 5,18; N, 5,99

Hallado: C, 66,91; H, 5,11; N, 5,95

Ejemplo 21. Parte C.-

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C, pero substituyendo el primer intermediario, 2-carbometoxi-4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la parte B, arriba citada) por 28,8 gm. de la 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-ciano-ciclohexanona y modificando
15 otros factores del procedimiento, según se indica en la Tabla C, se preparó el correspondiente segundo intermediario, 4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, como cristales, teniendo un punto de fusión a 156° hasta 157,5°C.

20 Análisis:

Calculado para C H Cl NO:
13 11 2
C, 58,22; H, 4,14; N, 5,22

Hallado: C, 58,61; H, 4,37; N, 5,50

Ejemplo 22 Parte C.-

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte C, pero substituyendo el primer intermediario, 2-carbometoxi-4-(2,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la parte B, arriba citada) por 29,8 gm. de 2-carbometoxi-4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y modificando otros
30

factores del procedimiento según se ha anotado en la Tabla C, se preparó el correspondiente segundo intermedio, 4-(2,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, como cristales, teniendo un alcance de fusión de 119° a 122,5°C.

Análisis:

Calculado para C H Cl NO:
13 11 2

C, 58,22; H, 4,14; N, 5,22

Hallado: C, 58,21; H, 3,95; N, 5,41

TABLA C

Factor de Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Peso del primer intermedio (gm.)	20,18	23,0	30,9	32,0
Cantidad molar	(0,05)	(0,079)	(0,095)	(0,098)
Volúmen de ácido acético glacial (ml.)	380	500	600	620
Volúmen de ácido sulfúrico al 10% (ml.)	190	250	300	310
Extracción de benceno omitida evaporación de disolvente	-----	-----	-----	-----
Disolvente de recristalización	cloruro de metileno + hexano técnico.	éter de petróleo	cloruro de metileno + hexano técnico	cloruro de metileno + hexano técnico
Peso del segundo intermedio (gm.)	11,71	10,05	14,72	14,24
Rendimiento en tanto por ciento	(70,2)	(54,4)	(57,8)	(54,2)

1

5

10

15

20

25

30

Hallado: C, 64,94; H, 5,91; N, 4,81

Ejemplo 21 Parte D.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero sustituyendo el segundo intermediario, 4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la parte C, arriba indicada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla D, se preparó el correspondiente tercer intermediario, 4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal, como cristales teniendo un alcance de fusión de 120,5° a 123°C.

Análisis:

Calculado para C H Cl NO
15 15 2 2

C, 57,51; H, 4,84; N, 4,49

Hallado: C, 57,44; H, 5,05; N, 4,50

Ejemplo 22 parte D.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte D, pero sustituyendo el segundo intermediario, 4-(2,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona (preparado en la parte C, arriba citada) por 19,49 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona y modificando otros factores del procedimiento según se observa en la Tabla D, se preparó el correspondiente tercer intermediario, 4-(2,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal, como cristales, teniendo un alcance de fusión de 109,5° a 112,0°C.

Análisis:

Calculado para C H Cl NO.
15 15 2

1 C, 57,71; H, 4,84; N, 4,49

Hallado: C, 57,70; H, 4,81; N, 4,71

TABLA D

Factor del Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
5 Peso del segundo intermediario (gm.)	11,71	9,95	14,62	14,14
Cantidad molar	(0,042)	(0,0426)	(0,0546)	(0,053)
10 Volúmen de etileno glicol (ml.)	3,0	2,5	3,1	3,0
Peso del ácido p-tolueno sulfónico (gm.)	0,14	0,12	0,15	0,15
Volúmen de benceno (ml.)	120	80,0	95,0	92,0
15 Disolvente de cristalización	ciclohexano	dietil éter de petróleo	ciclohexano	cicru-ro de metileno + hexano técnico.
20 Peso del tercer intermediario (gm.)	13,05	10,78	16,42	15,14
Rendimiento en tanto por ciento	(96,4)	(91,1)	(96,3)	(91,5)

Ejemplo 19 Parte E.-

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte E, pero substituyendo el tercer intermediario, 4-(p-bromofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal, (preparado en la parte D arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal y modificando otros factores del procedimiento, según se observa en la Tabla E, se preparó el correspondiente cuarto intermediario, 4-(p-bromofenil)-4-carboxiciclohexanona, etileno cetal,

30

1 como cristales, teniendo un alcance de fusión de 176° a 178°C.

Análisis:

Calculado C H BrO :
15 17 4

5 C, 52,80; H, 5,02

Hallado: C, 53,40; H, 4,92

Ejemplo 20 parte E.-

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero substituyendo el tercer intermediario, 4-(m-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal, y modificando otros factores del procedimiento según se anota en la Tabla E, se preparó el correspondiente cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(m-clorofenil) ciclohexanona, etileno cetal, como cristales teniendo un punto de fusión de 140° a 141,5°C.

Análisis:

20 Calculado para C H ClO :
15 17 4

C, 60,71; H, 5,78

Hallado: C, 60,51; H, 5,78

Ejemplo 21 Parte E.-

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero substituyendo el tercer intermediario, 4-(3,4-diclorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal y modificando

30

1 otros factores del procedimiento según se anota en la
Tabla E, se preparó el correspondiente cuarto interme-
diario, 4-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)ciclohexanona, eti-
leno cetal, como cristales, teniendo un alcance de fu-
sión de 119° a 121,5°C.

5

Análisis:

Calculado para C H Cl O :
15 16 2 4

C,54,39; H, 4,87

Hallado: C,54,69; H, 5,11

10

Ejemplo 22 Parte D.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte E, pero
sustituyendo el tercer intermediario, 4-(2,4-diclorofe-
nil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal (preparado en
15 la parte D, arriba citada) por 21,87 gm. de 4-(p-cloro-
fenil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal y modificando
otros factores del procedimiento, según se anota en la
Tabla E, se preparó el correspondiente cuarto interme-
diario, 4-carboxi-4-(2,4-diclorofenil)ciclohexanona, eti-
leno cetal, como cristales, teniendo un alcance de fu-
sión de 192° a 195,5°C.

15

20

Análisis:

Calculado para C H Cl O :
15 16 2 4

C,53,39; H, 4,87

Hallado: C,54,63; H, 5,03

25

30

TABLA E

Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Peso del tercer inter- mediario (gm.)	13,05	10,78	16,32	15,04
Cantidad molar	(0,04)	(0,045)	(0,052)	(0,048)
Peso del hidróxido po- tásico (gm.)	Hidróxi- do sódi- co 2,0	2,23	16,3	15,0
Volumen de etileno glicol (ml.)	10	10	175	150
Disolvente de extra- cción	dietil éter	dietil éter	Cloruro de meti- leno	Cloruro de meti- leno.
Disolvente de recris- talización.	Cloruro de meti- leno + hexano técnico	Cloruro de meti- leno + hexano técnico	dietil éter + éster de petró- leo	etil aceta- to.
Peso del cuarto in- termediario (gm.)	12,56	10,49	13,66	11,25
Tanto por ciento de rendimiento	(92,0)	(78,6)	(79,5)	(70,8)
<u>Ejemplo 19 Parte F.-</u>				
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero sustituyendo el cuarto intermediario 4-(p-bromofenil)-4- carbociclohexanona etileno cetal, preparado en la parte E, arriba señalada) por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(p-clo- rofenil) ciclohexanona, etileno cetal y modificando otros factores del procedimiento según se observa en la Tabla F, se preparó el correspondiente quinto intermediario, 4-(p-bromofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal				

1 como cristales, teniendo un alcance de fusión de 87° hasta 89°C.

Análisis:

Calculado para C H BrNO :
15 16 3

5 C, 53,27; H, 4,77; N, 4,14

Hallado: C, 53,43; H, 4,89; N, 4,02

Ejemplo 20 parte F.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero sustituyendo el cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(m-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte E, arriba citada por 15,79 gm. del 4-carboxi-4-(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla F, se preparó el correspondiente quinto intermediario, 4-(m-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal, como una goma, teniendo un I.R. máximo al alrededor de 2290 cm.⁻¹.

Ejemplo 21 Parte F.-

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero sustituyendo el cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte E, arriba citada, por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-(clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla F, se preparó el correspondiente quinto intermediario, 4-(3,4-diclorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal como un agente teniendo un I.R.

25

30

1 máximo a alrededor de 2250 cm^{-1} .

Ejemplo 22 Parte F.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte F, pero
sustituyendo el cuarto intermediario, 4-carboxi-4-(2,4-
diclorofenil)ciclohexanona, etileno cetal (preparado en
la parte E, arriba citada), por 15,79 gm. de 4-carboxi-4-
(p-clorofenil)ciclohexanona, etileno cetal y modificando
10 otros factores del procedimiento según se anota en la Ta-
bla F, se preparó el correspondiente quinto intermedia-
rio, 4-(2,4-diclorofenil)-4-isocianatociclohexanona, eti-
leno cetal como cristales, teniendo un alcance de fusión
de 85° hasta 89,5°C.

Análisis:

15 Calculado para C H Cl NO :
15 15 2 3
C, 54,89; H, 4,61; N, 4,27
Hallado: C, 55,02; H, 4,61; N, 4,36

TABLA F

20	Factor en el Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejem- plo 21	Ejem- plo 22
	Peso del cuarto interme- diario (gm.)	12,56	10,49	13,59	11,15
	Importe molar	(0,038)	(0,035)	(0,041)	(0,034)
25	Volúmen de trietilami- na (ml.)	5,26	4,92	5,7	4,7
	Volúmen de anisole(ml.)	100	100	105	85
	Peso de aciuo difenil- fosfónico (gm.)	10,46	9,76	11,45	9,40
30	Volúmen de gel de sílice en columna (ml.)	600	600	1000	600

1	Factor en el Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
5	Disolvente revelador	Cloruro de metileno	cloruro de metileno	Etil acetato 1 pt. 3 pts. de cloruro de metileno	1,5% de etil acetato en cloruro de metileno
10	Disolvente de recristalización	Dietil éter + éter de petróleo	-----	-----	Dietil éter + éter de petróleo
15	Peso del quinto intermedio (gm.)	6,25	10,0	9,51	8,64
15	Rendimiento en tanto por ciento	-----	(97,3)	(70,7)	(77,4)
20	<u>Ejemplo 19 Parte G.-</u>				
20	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero sustituyendo el quinto intermediario 4-(p-(p-bromofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal (preparado en la parte F arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal, modificando otros factores del procedimiento según se anota en la Tabla G, e incluyendo la etapa adicional de disolver el residuo desde el filtrado con una pequeña cantidad de dietil éter y tratando esta solución con suficiente cloruro de hidrógeno 3 N en éter para formar la sal de adi-				
25					
30					

1 ción de ácido de hidrocioruro, se preparó el correspon-
diente sexto intermediario, hidrocioruro de etileno ce-
tal de 4-(p-bromofenil)-4-metilaminociclohexanona, como
cristales teniendo un punto de fusión de 266° hasta 267
5 °C.
Análisis:
Calculado para C H BrClNO :
15 21 2
C, 48,99; H, 5,76; N, 3,81
Hallado: V, 48,59; H, 5,46; N, 3,63
10 Ejemplo 20 Parte G.-
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte G, pero
sustituyendo el quinto intermediario, 4-(2,4-diclorofe-
nil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal (prepara-
15 do en la parte F, arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-
clorofenil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal,
modificando otros factores del procedimiento según se
anota en la Tabla G, e incluyendo la etapa adicional de
20 disolver el residuo desde el filtrado en una pequeña can-
tidad de dietil éter y tratando esta solución con sufi-
ciente cloruro de hidrógeno 3 N en éter para formar la
sal de adición de ácido de hidrocioruro, se preparó el
25 correspondiente sexto intermediario, 4-(m-clorofenil)-4-
metilaminociclohexanona, etileno cetal hidrocioruro como
cristales teniendo un alcance de fusión de 252° a 254°C.
Análisis:
Calculado para C H Cl NO :
15 21 2 2
30 C, 56,71; H, 6,65; N, 4,40

1 Hallado: C, 56,74; H, 6,68; N, 4,64

Ejemplo 21 Parte G.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte G, pero
sustituyendo 4-(3,4-diclorofenil)-4-isocianatociclohexa-
nona, etileno cetal (preparado en la parte G, arriba se-
ñalada) por 6,62 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-isocianatoci-
clohexanona, etileno cetal, modificando otros factores
del procedimiento según se observa en la Tabla G, e in-
cluyendo la etapa adicional de disolver el residuo desde
10 el filtrado en una pequeña cantidad de dietil éter y tra-
tando esta solución con suficiente cloruro de hidrógeno
3. N en éter para formar la sal de adición de ácido de hi-
drocloruro, se preparó el correspondiente sexto interme-
diario, etileno cetal hidrocioruro de 4-(3,4-diclorofe-
15 nil)-4-metilaminociclohexanona como cristales, teniendo
un alcance de fusión de 225° a 227°C.

Análisis:

Calculado para C H Cl NO :
15 20 3 2
C, 51,08; H, 5,72; N, 3,97

Hallado: C, 51,49; H, 5,91; N, 4,20

Ejemplo 22 Parte G.-

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte G, pero
sustituyendo el quinto intermediario, 4-(2,4-diclorofe-
nil)-4-isocianatociclohexanona, etileno cetal (prepara-
do en la parte F, arriba citada) por 6,62 gm. de 4-(p-
clorofenil)-4-isocianatociclohexanona etileno cetal, mo-
dificando otros factores del procedimiento según se ano-
30

1 ta en la Tabla G, e incluyendo la etapa adicional de di-
 5 solver el residuo desde el filtrado en una pequeña can-
 tidad de dietil éter y tratando esta solución con sufi-
 ciente cloruro de hidrógeno 3 N en éter para formar la
 sal de adición de ácido de hidrocioruro, se preparó el
 correspondiente sexto intermediario, etileno cetal hidro-
 cloruro de 4-(2,4-diclorofenil)-4-metilaminociclohexa-
 nona, como cristales, teniendo un alcance de fusión de
 201° a 2.305°C.

10 Análisis:

Calculado para C₁₅ H₂₀ Cl₃ NO.₁/3H₂O:

C, 50,22; H, 5,62; N, 3,81

Hallado: C, 50,42; H, 5,92; N, 3,80

15 TABLA G

Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
Peso del quinto inter- mediario (gm.)	6,25	10,0	9,51	8,54
Cantidad molar	(0,018)	(0,034)	(0,029)	(0,026)
Volumen de tetra- hidrofurano (ml.)	80	150	135	120
Hidruro de litio alumi- nio (gm.)	1,0	1,05	1,67	1,5
Segundo volumen de te- trahidrofurano (ml.)	20	20	13	12
Primer volumen de agua (ml.)	1,0	1,5	1,7	1,5
Volumen de 15% de hi- dróxido de sodio (ml.)	1,0	1,5	1,7	1,5
Segundo volumen de agua (ml.)	3,0	1,5	5,1	4,5

1	Factor en Procedimiento	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
5	Disolvente de recristalización	Cloruro de metileno ‡ etil acetato	Cloruro de metileno ‡ etil acetato	Meta-nol ‡ dietil eter	Cloruro de metileno ‡ etil acetato.
	Peso del sexto intermediario (gm:)	4,30	6,09	4,70	6,25
	Rendimiento en %	(68,5)	(56,3)	(46,0)	(68,2)
10	<u>Ejemplo 19 Parte H.-</u>				
15	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero substituyendo la base libre del sexto intermediario, 4-(p-bromofenil)-4-metilaminociclohexanona, etileno cetal hidrocioruro (preparado en la parte G) arriba citado, por				
20	4,68 gm. de base libre de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona, y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla H, se preparó el correspondiente compuesto objeto, hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, como cristales, teniendo un punto de fusión de 254° a 255,5°C.				
	Análisis:				
25	Calculado para C H BrClNO :				
		16	23	2	
		C, 51,01; H, 6,14; N, 3,72			
	Hallado:	C, 51,29; H, 6,30; N, 3,85			
30	<u>Ejemplo 20 Parte H.-</u>				
	Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero substituyendo la base libre del sexto intermediario, hi-				

1 dracloruro de etileno cetal de 4-(m-clorofenil)-4-metila-
 minociclohexanona, (preparado en la parte G, arriba ci-
 tada) por 5,68 gm. de base libre de etileno cetal de 4-
 5 (p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona y modificando
 otros factores del procedimiento, anotado en la Tabla H,
 se preparó el correspondiente compuesto objeto, hidroclo-
 ruro de etileno cetal de 4-(m-clorofenil)-4-dimetilamino-
 ciclohexanona, como cristales, teniendo un alcance de fu-
 sión de 224° hasta 227°C.

10 **Análisis:**
 Calculado para C₁₆ H₂₃ Cl₂ NO₂ :
 C, 57,83; H, 6,98; N, 4,22
 Hallado: C, 57,71; H, 7,03; N, 4,31

15 Ejemplo 21 Parte H.-
 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte H, pero
 sustituyendo la base libre del sexto intermediario, eti-
 leno cetal hidrocioruro de 4-(3,4-diclorofenil)-4-meti-
 20 laminociclohexanona, (preparado en la parte G, arriba ci-
 tada) por 5,68 gm. de base libre de etileno cetal de 4-
 (p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona y modificando
 otros factores del procedimiento según se anota en la Ta-
 25 bla H, se preparó el correspondiente compuesto objeto,
 4-(3,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno
 cetal, como cristales, teniendo un alcance de fusión de
 77° hasta 81°C.

30 **Análisis:**
 Calculado para C₁₆ H₂₁ Cl₂ NO₂ :

1	<p>C, 58,19; H, 6,41; N, 4,24</p> <p>Hallado : C, 58,30; H, 6,38; N, 4,48</p> <p><u>Ejemplo 22 Parte H.-</u></p>																																													
5	<p>Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, parte H, pero sustituyendo la base libre del sexto intermediario, etileno cetal hidrocioruro de 4-(2,4-diclorofenil)-4-metilaminociclohexanona (preparado en la parte G, arriba citada) por 5,68 gm. de base libre de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-metilaminociclohexanona y modificando otros</p>																																													
10	<p>factores del procedimiento según se anotó en la Tabla H, se preparó el correspondiente compuesto, objeto etileno cetal hidrocioruro de 4-(2,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, como cristales, teniendo un alcance de fusión de 229,5° hasta 232°C.</p>																																													
15	<p><u>Análisis:</u></p> <p>Calculado para $C_{16}H_{22}Cl_3NO_2 \cdot 1/2H_2O$:</p> <p style="padding-left: 40px;">C, 51,14; H, 6,17; N, 3,73</p> <p>Hallado : C, 51,47; H, 6,28; N, 3,99</p>																																													
20	<p style="text-align: center;"><u>TABLA H</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Factor en Procedimiento.</th> <th style="text-align: center;">Ejemplo 19</th> <th style="text-align: center;">Ejemplo 20</th> <th style="text-align: center;">Ejemplo 21</th> <th style="text-align: center;">Ejemplo 22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">25</td> <td colspan="4">Peso del sexto intermediario (gm.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">4,30</td> <td style="text-align: center;">6,09</td> <td style="text-align: center;">4,6</td> <td style="text-align: center;">6,15</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4">Importe molar</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">(0,013)</td> <td style="text-align: center;">(0,019)</td> <td style="text-align: center;">(0,013)</td> <td style="text-align: center;">(0,017)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4">Volumen de formalina al 37% (ml.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">27</td> <td style="text-align: center;">14,2</td> <td style="text-align: center;">18,9</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">30</td> <td colspan="4">Volumen de metanol (ml.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">54</td> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">48</td> <td style="text-align: center;">64</td> </tr> </tbody> </table>	Factor en Procedimiento.	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	25	Peso del sexto intermediario (gm.)					4,30	6,09	4,6	6,15		Importe molar					(0,013)	(0,019)	(0,013)	(0,017)		Volumen de formalina al 37% (ml.)					18	27	14,2	18,9	30	Volumen de metanol (ml.)					54	80	48	64
Factor en Procedimiento.	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22																																										
25	Peso del sexto intermediario (gm.)																																													
	4,30	6,09	4,6	6,15																																										
	Importe molar																																													
	(0,013)	(0,019)	(0,013)	(0,017)																																										
	Volumen de formalina al 37% (ml.)																																													
	18	27	14,2	18,9																																										
30	Volumen de metanol (ml.)																																													
	54	80	48	64																																										

1	Factor en Procedimiento.	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22
	Peso de borohidru- ro de sodio (gm.)	2,86	3,83	1,93	2,57
5	Disolvente de re- cristalización	Cloruro de meti- leno † etil ace- tato	Cloruro de meti- leno † etil ace- tato	Eter‡ Eter de pe- tró- leo	Cloruro de meti- leno - etil acetato
	Peso del compues- to objeto (gm.)	2,40	3,29	2,22	2,51
	Rendimiento en tanto por ciento	(50,9)	(52,1)	(51,3)	(40,3)
10	<p>\bar{x} = Este compuesto no fue preparado como sal de adición de ácido de hidrocioruro.</p>				
	<p>El procedimiento se modificó omitiendo meramente la etapa de añadir cloruro de hidrógeno 2,5 N en éter.</p>				
15	<p><u>Ejemplo 23.-</u></p>				
20	<p>Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero sustituyendo separadamente el compuesto objeto, etileno cetal hidrocioruro de 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona (preparado en el ejemplo 19, parte H, arriba citado) por 4,52 gm. de etileno cetal de hidrocioruro de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla J, se preparó el correspondiente otro compuesto objeto, 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona como cristales, teniendo un alcance de fusión de 115° a 118°C.</p>				
25	<p><u>Análisis:</u></p>				
30	<p>Calculado para C H BrNO: 14 18</p>				

1

C, 56,76; H, 6,12; N, 4,73

Hallado : C, 56,79; H, 6,14; N, 4,91

Ejemplo 24.-

5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero sustituyendo el compuesto objeto, hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona (preparado en el Ejemplo 20, parte H, arriba citada) por 4,52 gm. de la 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, hidrocioruro de etileno cetal y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla J, se preparó el correspondiente otro compuesto objeto, 4-(m-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, como cristales teniendo un alcance de fusión de 93° a 95°C.

10

Análisis:

15

Calculado para C H ClNO:
14 18

C, 66,79; H, 7,21; N, 5,59

Hallado : C, 67,35; H, 7,33; N, 5,87

Ejemplo 25.-

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero sustituyendo el compuesto objeto, etileno cetal hidrocioruro de 4-(3,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona (preparado en el Ejemplo 21, parte H, arriba citada) por 4,52 gm. de etileno cetal hidrocioruro de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla J, se preparó el correspondiente otro compuesto objeto, 4-(3,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona

25

30

1 como cristales, teniendo un alcance de fusión de 88,5º hasta 91ºC.

Análisis:

Calculado para C H Cl NO:
14 17 2

5 C, 58,75; H, 5,99; N, 4,99

Hallado: C, 59,02; H, 6,14; N, 5,22

Ejemplo 26.-

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero sustituyendo el compuesto objeto, 4-(2,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona de etileno cetal hidroclo-
15 ruro (preparado en el Ejemplo 22, parte H, arriba citada) por 4,52 gm. de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal hidrocloreuro y modificando otros factores del procedimiento, según se anota en la Tabla J se preparó el correspondiente otro compuesto objeto, 4-(2,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, como cristales teniendo un punto de fusión a 116,5º hasta 120ºC.

20 Análisis:

Calculado para C H Cl NO:
14 17 2

C, 58,75; H, 5,99; N, 4,90

25 Hallado : C, 58,84; H, 6,25; N, 4,87

TABLA J

Factor en Procedi- miento.	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
-------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Peso del compuesto de partida (gm.)	1,40	2,28	1,72	1,76
--	------	------	------	------

1	Factor en Procedi- miento	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
	Importe molar	(0,0039)	(0,0069)	(0,0052)	(0,0048)
	Volumen de ácido clorhídrico 2,5 N (ml.)	7,0	11,5	8,5	9,0
5	Volumen de meta- nol (ml.)	14	23	17	18
	Disolvente de re- cristalización	acetona + hexa- no téc- nico	dietil éster + eter de pe- tróleo	dietil éter + eter de petró- leo	dietil éter
10	Peso del compuesto objeto (gm.)	0,80	1,41	1,00	0,94
	Rendimiento en tanto por ciento	(69)	(81,2)	(71,7)	(68,4)
15	<u>Ejemplo 27.-</u> Preparación de 4-(dimetilamino-4-(2-tienil)- ciclohexanona, etileno cetal.				
	Parte A.	Preparación de dimetil 4-(2-tienil)-4-cia- nopimelato.			
20	Se llevó a refluir una mezcla de 5,0 g (0,406 mol) de 2-tiofeno acetonitrilo y 19 ml. de metil acrilato en 20 ml. de t-butil alcohol. El calor se suprimió y se añadió rápídamente 6,5 ml. de Tritón B (marca registrada) metanólico al 40% en 9 ml. de t-butil alcohol. Después				
25	de calentamiento durante 4 horas a reflujo, la mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua y benceno. Se separó la capa orgánica, se lavó por turnos con ácido clorhídri- co, 2,5 N, agua y salmuera y se llevó a sequedad. El re- siduo se destiló primero a 40 mm. de Hg. para separar productos secundarios de bajo punto de ebullición y des- pués a 0,05 mm. de Hg. para obtener el producto como un				
30					

1 aceite. Se obtuvieron 7,70 g. (73%) de pimelato, punto de ebullición 162-180°C.

Parte B.- Preparación de 4-(2-tienil)-4-ciano-2-carbome-
toxiciclohexanona.

5 A una solución de 8,80 gr. (0,0298 mol) de dimetil-4-(2-tienil)-4-cianopimelato (preparado en la Parte A, arriba citada) en 200 ml. de THF, se añadieron 6,70 gr. (0,06 mol) de butóxido terciario de potasio. Después de 4,5 ho-
10 ras de calentamiento a reflujo se enfrió la mezcla en hielo y se trató con 47 ml. de ácido acético de 2,5 N. La capa orgánica se separó y diluyó con benceno. Aquella solución se lavó en turnos con bicarbonato sódico acuoso (NaHCO₃), agua y salmuera y se llevó a sequedad. Se ob-
15 tuvieron ³ 8,0 gr. (99%) de 4-(2-tienil)-4-ciano-2-carbome-
toxiciclohexanona como un material cristalino. Punto de fusión 76-78°C.

Análisis:

Calculado para C H NO S:
13 13 3

20 C, 59,30; H, 4,98; N, 5,32

Hallado : C, 59,16; H, 5,13; N, 5,19

Parte C.- Preparación de 4-(2-tienil)-4-cianociclohexa-
nona.

25 Una mezcla de 8,0 g. (0,0304 mol) de 4-(2-tienil)-4-cia-
no-2-carbometoxiciclohexanona en 200 ml. de ácido acéti-
co y 100 ml. de ácido sulfúrico acuoso al 10% se calentó
sobre baño de vapor con agitación mecánica durante 24 ho-
ras. Después se dejó enfriar la mezcla, se diluyó con

1 agua y se extrajo cuidadosamente con benceno. La capa orgánica se lavó por turnos con agua, bicarbonato sódico y salmuera y se llevó a sequedad. El sólido residual se
 5 recristalizó desde cloruro de metileno: Skellysolve B para producir 4,10 gm. (66% de rendimiento) de 4-(2-tienil)-cianociclohexanona, punto de fusión 117,5-119°C.

Análisis:
 Calculado para C₁₁ H₁₁ NOS.
 C, 64,36; H, 5,40; N, 6,82
 10 Hallado : C, 64,75; H, 5,49; N, 6,85

Parte D.- Preparación de 4-(2-tienil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal.

15 Una mezcla de 4,0 g. (0,0195 mol) de 4-(2-tienil)-4-cianociclohexanona, 1,2 ml. (1,32 g., 0,02 mol) de etileno glicol y 0,05 g. de ácido p-toluenosulfónico en 35 ml. de benceno se calentó a reflujo bajo una trampa de Dean-Stark durante 6 horas. Después se dejó enfriar la solución, se lavó por turnos con bicarbonato sódico acuoso,
 20 agua y salmuera y se llevó a sequedad. El sólido residual se recristalizó desde benceno para dar 4,38 gr. (90% de rendimiento) de 4-(2-tienil)-4-cianociclohexanona, etileno cetal, punto de fusión 90,5-92°C.

25 Análisis:
 Calculado para C₁₃ H₁₅ NO₂S:
 C, 62,62; H, 6,06; N, 5,62
 30 Hallado : C, 62,47; H, 5,99; N, 5,71

1 Parte E.- Preparación de 4-carboxi-4-(2-tienil)ciclohexanona, etileno cetal.

5 Una mezcla de 4,98 g. (0,02 mol) de 4-ciano-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal y 0,70 g. (0,02 mol) de hidróxido sódico en 40 ml. de etileno glicol se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua. La solución después se enfrió en hielo, se cubrió con éter y se aciduló cuidadosamente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces más
10 con éter. Se combinaron los extractos, se lavaron una vez con salmuera y se llevaron a sequedad. El sólido residual se recristalizó desde cloruro de metileno: Skellysolve B para producir 4,64 g. (82% de rendimiento) de 4-carboxi-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal, punto de fusión 125-127°C.
15

Análisis:

Calculado para C H O S:
13 16 4

C, 58,19; H, 6,01

20 Hallado : C, 58,38; H, 5,93

Parte F.- Preparación de 4-isocianato-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal.

25 A una mezcla de 4,64 g. (0,017 mol) de 4-carboxi-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal y 2,4 ml. (1,75 g., 0,017 mol) de trimetil amina en 60 ml. de anisol se añadieron 4,68 g. de aciuero difenilfosfónico. La mezcla se agitó después de un baño de aceite a 90-100°C durante 2 horas; el disolvente se separó bajo vacío de bomba de
30

1 aceite. La goma residual se cromatografió sobre gel de sílice de 400 mL. (elución, 5% de etil acetato: Skellysolve B). Se combinaron las fracciones apropiadas para dar 11,28 g. (28%) de isocianato crudo como un agente móvil: (absorción infrarroja: ν_{max} 2280 cm^{-1}).

5 Parte G.- Preparación de 4-metilamino-4-(2-tienil)-ciclohexanona, etileno cetal hidrocioruro.

Una solución de 2,21 g (8,3 mmol) de 4-isocianato-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal en 40 mL de tetrahidrofurano (THF) se añadió a una suspensión de 0,32 g. (8,4 mmoles) de hidruro de litio aluminio (LAH) en 5 mL de THF. Después de 4 horas de agitación a reflujo la mezcla se enfrió en hielo. Después se añadieron en turno 0,32 mL de agua, 0,32 mL de NaOH al 15% y 0,96 mL de agua. El gel inorgánico se recogió sobre un filtro y el filtrado se llevó a sequedad. Una solución de residuo en una pequeña cantidad de éter se trató con una cantidad justamente suficiente de cloruro de hidrógeno 3 N en éter. La sal precipitada se recristalizó desde cloruro de metileno: etil acetato para producir 0,84 gr. (35% de rendimiento) de 4-metilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal hidrocioruro, punto de fusión 211-214°C.

25 Análisis:

Calculado para C H CINO S:
13 20 2

C, 53,87; H, 6,96; N, 4,83

Hallado : C, 53,47; H, 6,81; N, 5,04

1

5

10

15

20

25

30

Parte H.- Preparación de compuesto objeto, 4-dimetilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal.

Una solución de la base libre de 0,84 g. (2,9 mmoles) de 4-metilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal hidrocioruro y 2,2 ml. de formalina al 37% en 6,6 ml. de metanol se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió en hielo y se trató precavidamente en pequeña porción con 0,27 gr. (7,1 mmol) de borohidruro de sodio. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente el grueso del disolvente se separó al vacío. El residuo se recogió en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se llevó a sequedad. El residuo se devolvió al ciclo dos veces con las mismas condiciones de reacción y de elaboración. El sólido que se obtuvo finalmente se recristalizó dos veces desde éter (enfriando en hielo seco: acetona) para producir 0,14 gr. (18% de rendimiento) de 4-dimetilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona, etileno cetal, punto de fusión 99-103°C.

Análisis:

Calculado para C H NO S:
14 21 2

C, 62,88; H, 7,92; N, 5,24

Hallado : C, 62,75; H, 8,21; N, 5,49

Ejemplo 28.- Preparación de 4-dimetilamino-4-(2-tienil)-ciclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo la cantidad apropiada de 4-dimetilamino-4-(2-tienil)-ciclohexanona etileno cetal (preparado arriba en

1 el Ejemplo 27H), por etileno cetal hidrocioruro de 4-(p-
clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, se preparó (des-
pués de recristalización desde metanol-agua) el compues-
to del título en 64% de rendimiento, punto de fusión 102-
103°C.

5 Análisis:
Calculado para C₁₂H₁₇NOS:
C, 64,53; H, 7,67; N, 6,27
Hallado: C, 64,41; H, 7,76; N, 5,94

10 Ejemplo 29.- Preparación alternativa de hidrocioruro de
etileno cetal de 4-metilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona.
Parte A.- Preparación del precursor, 4-(2-tienil)-4-eto-
xicarbonilaminociclohexanona etileno cetal.

15 A una solución de 2,68 g. (0,010 mol) de 4-carboxi-4-
(2-tienil)ciclohexanona etileno cetal y 1,39 ml. de trie-
tilamina en 40 ml. de etanol se añadieron 2,75 gr. de
ácido difenilfosfónico. Después de 5 horas de calenta-
20 miento a reflujo la mayor parte del disolvente se elimi-
nó al vacío. El residuo se disolvió en agua y éter: ben-
ceno. La capa orgánica se lavó por turnos con agua, áci-
do clorhídrico 2,5 N enfriado en hielo, agua, bicarbo-
nato sódico saturado y salmuera y se llevó a sequedad.
25 El sólido residual se recristalizó desde ciclohexanona
para dar 1,58 gr. (51% de rendimiento) de 4-(2-tienil)-
4-etoxicarbonilaminociclohexanona etileno cetal, punto
de fusión 113-117°C.

30 Análisis:

1 Calculado para C H NO S:
15 21 4

C, 57,85; H, 6,80; N, 4,50

Hallado : C, 57,50; H, 6,79; N, 4,55

5 Parte B.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal
de 4-metilamino-4-(2-tienil)-ciclohexanona.

A una suspensión de 2,0 g. de hidruro de litio aluminio en 50 ml. de THF (tetrahidrofurano) se añadió una solución de 11,58 g. (0,037 mol) de 4-(2-tienil)-4-etoxicarbonilaminociclohexanona etileno cetal (preparado en la parte A, arriba citada) en 150 ml. de THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas y después se enfrió. A esta mezcla de reacción enfriada se añadieron sucesivamente 2 ml. de H₂O, 2 ml. de NaOH al 15% y 6 ml. de H₂O. El gel inorgánico, que se acumuló, fue filtrado para ser separado y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo se disolvió en éter y se añadió un volumen justamente suficiente de HCl 2,5 N en éter para dar el compuesto del título.

20 Se efectuó recristalización desde cloruro de metileno-etil acetato para dar 7,25 gr. del hidrocioruro de etileno cetal de 4-metilamino-4-(2-tienil)ciclohexanona, punto de fusión 212-214°C.

25 Ejemplo 30.- Preparación de 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

Parte A.- 4-p-t-butilfenil-4-isocianatociclohexanona etileno cetal.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A-F, pero

1 sustituyendo inicialmente p-t -butilfenilacetomitrilo
(preparado como en la "Preparación" arriba citada) por
p-clorofenilacetomitrilo y sustituyendo cantidades apro-
piadas de cada intermediario correspondiente apropiado,
5 subsiguientemente en cada etapa, se obtuvo un rendimiento
de 71% de 4-p-t-butilfenil-4-isocianatociclohexanona etileno
cetal, después de elución desde una columna de gel
de sílice con una mezcla en la proporción de 2:1 de etil
acetato y en cloruro de metileno y recristalización desde
10 Skellysolve B, punto de fusión 103-105,5°C.

ANALISIS:

Calculado para C H NO :
 19 25 3
 C, 72,35; H, 7,99; N, 4,44

15 Hallado: C, 72,66; H, 8,03; N, 4,50

Parte B.- Preparación de 4-(p-t-butilfenil)-4-metilami-
nociclohexanona etileno cetal.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte G, pero
sustituyendo una cantidad apropiada de 4-(p-t-butilfenil)-
4-isocianatociclohexanona etileno cetal por 4-(p-cloro-
fenil)-4-isocianatociclohexanona se obtuvo 4-(p-t-butil-
fenil)-4-metilaminociclohexanona etileno cetal que tuvo
un punto de fusión de 118,5-121°C. (94% de rendimiento).

Análisis:

25 Calculado para C H NO:
 19 29
 C, 75,20; H, 9,63; N, 4,62

Hallado : C, 75,32; H, 9,92; N, 4,15

30 Parte C.- Preparación de 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetil-

1 aminociclohexanona etileno cetal.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte H, pero sustituyendo 4-metilamino-4-(p-t-butilfenil)ciclohexanona etileno cetal (parte B, arriba citada) por 4-(p-clorofenil-4-metilaminociclohexanona etileno cetal se obtuvo 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal en 90% de rendimiento, punto de fusión 103,5-107°C.

Análisis:

10 Calculado para C H NO :
20 31 2

C, 75,66; H, 9,84; N, 4,41

Hallado : C, 75,49; H, 9,73; N, 4,68

15 Parte D.- Preparación de 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal (Parte C, arriba citada) por hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, se obtuvo un rendimiento de 60% de 4-(p-t-butilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona después de recristalización desde eter de petróleo, punto de fusión 82,5-87°C.

25 Análisis:

Calculado para C H NO.
18 27

C, 9,07; H, 10,05; N, 5,12

Hallado : C, 78,85; H, 10,05; N, 4,85

30 Ejemplo 31.- Preparación de 4-(m-tolil)-4-dimetilamino-

1 ciclohexanona.

Parte A.- Preparación de 4-(m-tolil)-4-isocianatociclohexanona etileno cetal.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, parte A-F, pero substituyendo inicialmente m-tolilacetomitrilo por o-tolilacetomitrilo y substituyendo subsiguientemente cada intermediario apropiadamente en cantidades convenientes, se obtuvo un rendimiento del 90% de 4-(m-tolil)-4-isocianatociclohexanona etileno cetal como un aceite. (Absorción infrarroja $\tilde{\nu}$ a 2250-2270 cm^{-1}) eluido desde columna de gel de sílice con cloruro de metileno en lugar de acetato de etilo al 2% en cloruro de metileno.

10 Parte B.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-tolil)-4-metilaminociclohexanona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, Parte G, pero substituyendo 4-isocianato-4-(m-tolil)ciclohexanona etileno cetal por 4-isocianato-4-(o-tolil)ciclohexanona etileno cetal se obtuvo un rendimiento de 58% de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-tolil)-4-metilaminociclohexanona, punto de fusión 219-221°C.

20 Análisis:

Calculado para C H ClNO :
16 24 2

25 C, 64,52; H, 8,12; N, 4,70

Hallado : C, 64,35; H, 8,18; N, 4,93

Parte C.- Preparación de hidroyoduro de etileno cetal de 4-(m-tolil)-4-dimetilaminociclohexanona.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, Parte H, pero

1 sustituyendo hidrocioruro de etileno cetal 4-(m-tolil)-4-
 metilaminociclohexanona por hidrocioruro de etileno cetal
 de 4-(o-tolil)-4-metilaminociclohexanona se obtuvo un ren-
 dimiento de 85% de hidroyoduro de etileno cetal de 4-(m-
 5 tolil)-4-dimetilaminociclohexanona, punto de fusión 214-
 215,5°C.

Análisis:

Calculado para C H INO :
 17 26 2

C, 50,62; H, 6,50; N, 3,47

10

Hallado : C, 50,60; H, 6,58; N, 3,59

Parte D.- Preparación del compuesto objeto, sal de hi-
 droyoduro de 4-(m-tolil)-4-dimetilaminociclohexanona.

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, pero sustitu-
 yendo hidroyoduro de etileno cetal de 4-(m-tolil)-4-di-
 metilaminociclohexanona por el hidroyoduro de etileno ce-
 tal de 4-(o-tolil)-4-dimetilaminociclohexanona, se obtu-
 vo la sal de hidroyoduro de 4-(m-tolil)4-dimetilaminoci-
 clohexanona en 75% de rendimiento después de recristali-
 zación desde el cloruro de metileno: acetato de etilo:
 20 punto de fusión 172-174,5°C.

Análisis:

Calculado para C H INO :
 15 22

25

C, 50,15; H, 6,17; N, 3,90

Hallado : C, 49,91; H, 6,22; N, 4,14

Ejemplos 32.- Preparación de hidrocioruro de 4-amino-4-
 fenilciclohexanona, etileno cetal.

30

Una mezcla de reacción, consistente en 21,9 gm. (0,085

1 mol) de 4-isocianato-4-fenilciclohexanona etileno cetal
(preparado como en el Ejemplo 17, parte G), 10,9 gm. de
hidróxido sódico, y 210 ml. de etileno glicol, se calen-
5 tó a la temperatura de reflujo durante 66 horas. Resultó
una solución, que se enfrió en un baño de hielo-agua. Una
pequeña cantidad de hielo se añadió a la solución, segui-
do de 23 ml. de ácido clorhídrico concentrado, que se
añadió a gotas con agitación. Después de 5 minutos, la
solución acidulada se hizo fuertemente básica añadiendo
10 hidróxido sódico acuoso al 50%. La solución básica se
diluyó con 800 ml. de agua. La solución acuosa diluida,
fuertemente básica, después se extrajo cuatro veces con
porciones de 200 ml. de dietil éter. Los extractos se
15 combinaron y lavaron con agua y con salmuera, antes de
separar el éter por evaporación a presión reducida. El
residuo, así obtenido, se disolvió en 50 ml. de dietil
éter y la solución oleosa se trató con un equivalente
de 3 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Se formó
20 un precipitado, que se recogió sobre un filtro y se re-
cristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y etil
acetato. Así se obtuvieron 12,2 gm. (rendimiento del 52%)
del hidrocioruro de etileno cetal de 4-amino-4-fenilci-
ciclohexanona que tubo un punto de fusión de 226° a 228°C
25 (con descomposición). Una segunda cosecha de cristales
pesó 1,60 gm. y tuvo un alcance de fusión desde 22° a
226°C. Una muestra analítica tuvo un punto de fusión a
temperaturas de 248° hasta 249°C.

30 Análisis:

1 Hallado: C, 65,33; H, 7,93; N, 4,03

5 Ejemplo 34.- Preparación de hidroyoduro de 4-(N-alil-N-metilamino)-4-fenilciclohexanona.

Una solución de reacción consistente en 1,82 gm.-(de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(N-alil-N-metilamino)-4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 33, arriba citado), 8,0 ml. de ácido clorhídrico 2,05 N y 16,0 ml. de metanol se pusieron a un lado en un recipiente de reacción taponado, a 25°C durante 66 horas. Después de eliminar la mayoría del disolvente por evaporación a presión reducida, el concentrado, así obtenido, se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó primeramente con bicarbonato sódico, acuoso saturado, después con agua y finalmente con ácido yodhídrico al 10%. El disolvente de cloruro de metileno después se separó por evaporación y el residuo obtenido se re-cristalizó dos veces desde una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo. Así se obtuvo 0,88 gm. (42% de rendimiento) de hidroyoduro de 4-(N-alil-N-metilamino)-4-fenilciclohexanona, teniendo un punto de fusión de 182° hasta 183°C.

15 Análisis:

25 Calculado para C H INO:
16 22
C, 51,76; H, 5,97; N, 3,77

Hallado: C, 51,73; H, 5,96; N, 3,84

Ejemplo 35.- Preparación de p-toluenosulfonato de etileno cetal de 4-II (etoxicarbonil) metil]-metilamino]-

30

1 4-fenilciclohexanona.

5 Una mezcla de reacción consistente en 8,77 gm. (0,031 mol de hidrocloreuro de etileno cetal de 4-metilamino-4-fenilciclohexanona, (preparado como en el Ejemplo 17, parte G, arriba señalada), 5,16 gm. (3,42 ml). etil bromoacetato, 4,29 gm. de carbonato de potasio y 120 ml. de dimetil formamida se calentó en un baño de aceite a 100°C y después se mantuvo a aquella temperatura con agitación durante 18 horas.

10 Después de separar el medio disolvente, por evaporación a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en una mezcla de 25 ml. de agua y 150 ml. de benceno. Se dejó separar la capa de benceno del agua y se recuperó. Se lavó con agua y después con salmuera. El benceno entonces se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en dietil éter y a la solución de éter se añadieron 5,9 gm. de ácido p-tolueno-sulfónico disuelto en la cantidad mínima posible de dietil éter. Se formó un precipitado gomoso, que se recristalizó dos veces desde una mezcla de cloruro de metileno y etil acetato. Así se obtuvieron 10,0 gm. (63% de rendimiento) de 4-[(etoxicarbonyl)metil]metilamino-4-fenilciclohexanona, etileno cetal, p-tolueno-sulfonato, teniendo un alcance de fusión desde 108° a 115°C. Una muestra analítica se fundió desde 115° a 117°C.

25 Análisis:

30 Calculado para C H NO S:
26 35 8

C, 59,86; H, 6,76; N, 2,68

Hallado: C, 60,90; H, 7,16; N, 2,58

Ejemplo 36.— Preparación de hidrocioruro de etileno cetal de 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-hidroxietyl)metilamino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -4-fenilciclohexanona.

Una solución consistente en 4,52 gm. (0,0136 mol.) de p-toluenosulfonato de etileno cetal de 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (etoxicarbonyl) metil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ metilamino $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 35 arriba citado) y 100 ml. de tetrahidrofurano se añadió a una suspensión de 0,52 gm. de hidruro de litio-aluminio en 10 ml. de tetrahidrofurano. Esta mezcla de reacción de calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas, después de cuyo calentamiento se dejó enfriar y se refrigeró en un baño de hielo. A la solución refrigerada se añadió 0,52 ml. de agua, seguido de 0,52 ml. de hidróxido sódico acuoso al 15% y finalmente seguido de otros 1,56 ml. de agua. Se formó un gel y el líquido gelatinoso se vertió a través de un filtro. Se recogió el filtrado y los líquidos se eliminaron por evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido, se cromatógrafió sobre una columna de 400 ml. de gel de sílice y el cromatograma se reveló por elución con una solución de 3% de metano en cloruro de metileno, que se había saturado con amoníaco. Las fracciones conteniendo el producto esperado, según se determinó por cromatografía de capa delgada, se combinaron, y los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido, se disolvió en dietil éter y después se añadió dietil éter saturado con cloruro de hidrógeno. Se

1
5
10
15
20
25
30

1 formó un precipitado, que se recogió sobre un filtro y
 se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno
 y etil acetato. Así se obtuvieron 2,56 gm. (58% de ren-
 5 dimiento) de hidrocioruro de etileno cetal de 4- \sphericalangle (2-hi-
 droxietyl)metilamino \sphericalangle -4-fenilciclohexanona, teniendo un
 alcance de fusión de 184° a 186°C. Se obtuvo una segunda
 cosecha de cristales eliminando algo de la mezcla disol-
 vente desde los licores madre por evaporación a presión
 reducida pesando 0,56 gm. y teniendo un alcance de fu-
 10 sión desde 176° a 182°C.

Análisis:

Calculado para C₁₇ H₂₆ ClNO :
 17 26 3

C, 62,28; H, 7,99; N, 4,27

15 Hallado : C, 62,14; H, 8,21; N, 4,10

Ejemplo 37.-Preparación de 4- \sphericalangle (2-hidroxietyl)metilami-
 no \sphericalangle -4-fenilciclohexanona.

Una mezcla de reacción, consistente en 1,50 gm. (0,0046
 mol) de hidrocioruro de etileno cetal de 4- \sphericalangle (2-hidroxietyl)metilamino \sphericalangle -4-fenilciclohexanona (preparado en el
 20 Ejemplo 36, arriba citado) 3 mL. de ácido clorhídrico
 2,5 N y 30 mL. de acetona, se agitó a 25°C durante 18
 horas. Después de separar la mayoría de la acetona por
 25 evaporación a presión reducida, el concentrado, así ob-
 tenido, se hizo básico con bicarbonato sódico. La mezcla
 básica entonces se extrajo tres veces con porciones de
 25 mL. de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro
 de metileno se combinaron y el disolvente se separó por
 30

1 evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido se recristalizó dos veces desde una mezcla de acetona y de hexano técnico para dar 0,71 gm. (62% de rendimiento) de 4-[(2-hidroxietil)-metilamino]-4-fenilciclohexanona teniendo un alcance de fusión de 139° a 141°C.

5 Análisis:

Calculado para C H NO :
15 21 2

C, 72,84; H, 8,56; N, 5,66

Hallado: C, 72,80; H, 8,68; N, 5,56

10 Ejemplo 38.- Preparación de 4-metilacetamido -4-fenilciclohexanona, etileno cetal.

Una solución de reacción, consistente en la base libre de 1,08 gm. (0,0038 mol) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-metilamino-4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 17, Parte G, arriba citada) 6,0 ml. de piridina y 2,0 ml. de anhídrido acético se puso a un lado durante 18 horas a 25°C y después se vertió en hielo: agua. La mezcla de hielo: agua, después se extrajo tres veces con porciones de 25 ml. de cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno, primero se lavaron con ácido clorhídrico 2,5 N frío con hielo, seguido de lavado con agua y finalmente un lavado con bicarbonato sódico acuoso saturado. El cloruro de metileno después se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo, así obtenido, se cromatografió sobre una columna de gel de sílice de 100 ml. El cromatograma se reveló con una mezcla disolvente consistente en etil ace-

1 tato al 15% en cloruro de metileno. Se combinaron las
fracciones apropiadas y los disolventes se eliminaron
por evaporación a presión reducida. El residuo, así ob-
tenido, se recristalizó desde una mezcla de cloruro de
5 metileno y hexano técnico para dar 0.57 gm. (52% de ren-
dimiento) de un 4-metil-acetamido-4-fenilciclohexanona,
etileno cetal, teniendo un punto de fusión a 98° hasta
99,5°C.

Análisis:

10 Calculado para C H NO :
 17 23 3

 C, 70,56; H, 8,01; N, 4,84

Hallado: C, 70,78; H, 7,93; N, 4,98

Ejemplo 39.— Preparación de hidrocioruro de 4-metilamino-
15 4-fenilciclohexanona.

Una mezcla de reacción, consistente en 1,0 gm. (0,0035
mol) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-metilamino-4-
fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 17, parte G,
arriba citada) 2,0 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 20
20 ml. de acetona se agitó continuamente durante 18 horas
a 25°C. La mezcla de reacción después se hizo básica aña-
diendo bicarbonato sódico sólido y la mayoría del disol-
vente se eliminó por evaporación a presión reducida. El
25 material concentrado, así obtenido, se extrajo cuatro
veces con porciones de 20 ml. de cloruro de metileno.
Los extractos se combinaron y el cloruro de metileno se
separó por evaporación a presión reducida. Se obtuvo
un residuo gomoso que se disolvió en dietil éter. La so-

30

1 Calculado para C H NO :
 13 13 2

 C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51

Hallado : C, 72,50; H, 6,14; N, 6,35

Parte B.- 4-ciano-4-(m-hidroxifenil)ciclohexan-1-ona,
5 etileno cetal.

Una mezcla de 8,80 g. (0,041 mol) de 4-ciano-4-(m-hidro-
xifenil)ciclohexan-1-ona, 2,50 ml. de etileno glicol y
0,26 g. de ácido p-toluenosulfónico en 170 ml. de ben-
10 ceno se calentó a reflujo bajo una trampa de Deane-Stark
durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se lavó con
bicarbonato sódico acuoso y se llevó a sequedad. El só-
lido residual se recristalizó desde cloruro de metileno +
Skellysolve B para dar 9,85 gr. de 4-ciano-4-(m-hidroxif-
15 fenil) ciclohexan-1-ona, etileno cetal, punto de fusión
109-110°C.

Análisis:

20 Calculado para C H NO :
 15 17 3

 C, 69,48; H, 6,61; N, 5,32

Hallado : C, 59,23; H, 6,69; N, 5,32

Parte C.- 4-ciano-4-(m-benciloxifenil)ciclohexan-1-ona,
25 etileno cetal.

A una solución de 9,85 gr. de 4-ciano-4-(m-hidroxifenil)
25 ciclohexan-1-ona, etileno cetal (preparado en la Parte
B, arriba señalada) en 40 ml. de DMF y 80 ml. de benceno,
se añadió 1,85 gr. de una dispersión al 50% de hidruro
sódico en aceite mineral. La mezcla se agitó durante 15
30 minutos a temperatura ambiente y 1 hora a reflujo. En-

1 tonces se añadió cloruro de bencilo (6,53 gr.) la mezcla
se calentó durante 4 horas adicionales y se dejó enfriar.
La mezcla de reacción se lavó en turnos con agua y sal-
muera y se llevó a sequedad. El sólido residual se recri-
5 talizó desde éter, éter de petróleo para dar 11,70 gr. de
4-ciano-4-(m-benciloxifenil)ciclohexan-1-ona, etileno ce-
tal, punto de fusión 67,69°C.

Análisis:

Calculado para C H NO :
22 23 3

10 C, 75,62; H, 6,63; N, 4,01

Hallado : C, 75,34; H, 6,66; N, 4,01

Parte D.- Etilenocetal de ácido 4-(m-benciloxifenil)ci-
clohexan-1-ona-4-carboxílico.

15 Una mezcla de 7,00 gr. (0,020 mol) de 4-ciano-4-(m-ben-
cilo-xifenil)ciclohexan-1-ona, etileno cetal (preparado
en la parte C, arriba citada) y 1,20 gr. de hidróxido
sódico en 50 ml. de etileno glicol se calentó a reflujo
20 durante 17 horas. Se dejó enfriar la solución, se diluyó
a 300 ml. con agua y se cubrió con 100 ml. de éter. La
capa acuosa se aciduló con 5 ml. de ácido clorhídrico
concentrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa
25 entonces se extrajo con porciones de 100 ml. de éter y
cloruro de metileno. La capa orgánica y los extractos se
combinaron, lavaron con agua y salmuera y se llevaron a
sequedad. Se obtuvo 7,22 gr. de etileno cetal de ácido
4-(m-benciloxifenil)ciclohexan-1-ona-4-carboxílico, pun-
30 to de fusión 108-110,5°C. Una pequeña muestra se recri-

1 talizó desde éter para dar la muestra analítica, punto de fusión 118,5-120,5°C.

Análisis:

Calculado para C H O :
22 24 5

5 C, 71,72; H, 6,57

Hallado: C, 71,80; H, 6,89

Parte E.- 4-(m-benciloxifenil)-4-(metilamino)ciclohexan-
l-ona.

10 Una mezcla de 7,22 gr. (0,020 mol) de etileno cetal de ácido 4-(m-benciloxifenil)ciclohexan-l-ona-4-carboxílico, (preparado en la parte D, arriba citada) 5,52 gr. de aciuero de difenilfosforilo y 2,8 ml. de trietilamina en 50 ml. de anisol se calentó en un baño de aceite a 90°
15 durante 2 horas. La mayor parte del disolvente entonces se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió sobre 600 ml. de gel de sílice. La columna se eluyó con etil acetato al 2% en cloruro de metileno y se combinaron aquellas fracciones que contenían productos según se de-
20 terminó por tlc. Se obtuvieron 4,97 gr. de isocianato intermediario como un aceite.

25 Se añadió una solución de este aceite (isocianato) en 80 ml. de THF se añadió a una suspensión de 0,78 gr. de hidruro de litio aluminio en 10 ml. de THF. Después de 6 horas de calentamiento a reflujo la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató en turnos con 0,7 ml. de agua, 0,7 ml. de hidróxido sódico al 15% y 2,4 ml. de agua. El gel orgánico se separó por un filtro y el fil-
30

1 trado se llevó a sequedad. El sólido residual se recris-
talizó desde éter de petróleo para procurar 3,31 gr. de
4-(*m*-bencil-oxifenol)-4-(metilamino)ciclohexan-1-ona, eti-
leno cetal, con un punto de fusión de 64,66°C.

5 Análisis:
Calculado para C H NO :
 22 27 3
 C, 74,75; H, 7,70; N, 3,96

 Hallado: C, 75,03; H, 7,53; N, 3,93

10 Parte F.- 4-(metil-*n*-butilamino)-4-(*m*-benciloxifenil)ci-
clohexan-1-ona, etileno cetal.

15 A una solución fría en hielo de 3,31 g. (9,4mmol) de 4-
metilamino-4-(*m*-benciloxifenil)ciclohexan-1-ona, etileno
cetal (preparado en la parte E arriba citada) y 1,30 ml.
de trietilamina en 40 ml. de THF se añadió a gotas 1,0
gr. (1,10 ml.) de cloruro de butirilo. Después de 6 ho-
ras se reposa en frío, la mayor parte del disolvente se
elimina al vacío. El residuo se diluyó con hielo-agua y
éter. La capa orgánica se separó y se lavó por turnos
20 con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera. La so-
lución se llevó a sequedad para dar la amida, como una
goma. El espectro infrarrojo es consistente con la es-
tructura asignada (absorción a 1.660 cm⁻¹). Una solución
25 de la amina cruda, así obtenida, en 80 ml. de THF, se
añadió a una suspensión de 0,50 gr. de hidruro de alu-
minio líquido en 10 ml. de THF. Después de 6 horas de
calentamiento a reflujo la mezcla se refrigeró en hielo
y se trató en turnos con 0,50 ml. de agua, 0,50 ml. de
30

1 hidróxido sódico al 15% y 1,5 mL. de agua. El gel inor-
gánico se recogió sobre un filtro y el filtrado se llevó
a sequedad. Se obtuvieron 3,50 gr. de 4-(metil-n-butila-
mino)-4-(m-benciloxifenil)ciclohexan-1-ona, etileno cetal
5 como una goma amorfa, que mostró una sola mancha sobre
cromatografía de capa delgada (tlc.).

Parte G.- Hidrocloruro de etileno cetal de 4-(metil)-n-
butilamino(-4-(m-hidroxifenil)-ciclohexan-1-ona.

Una mezcla de 3,56 gr. de la amina terciaria cruda (pre-
10 parada en la parte F arriba citada), 3,6 mL. de cloruro
de hidrógeno etéreo 3 N y 1,78 gr. de 10% de paladio so-
bre carbón vegetal en 150 mL. de etil acetato se sacudie-
ron en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El
15 catalizador y algún producto precipitado, entonces se
recogieron sobre un filtro. El sólido recogido se lavó
cuidadosamente con cloroformo. El filtrado y las lavadu-
ras combinadas se llevaron a sequedad. El sólido resi-
dual se recristalizó desde cloruro de metileno: acetona
20 para dar 2,00 gr. de hidrocloruro de etileno cetal de
4-(metil-m-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)-ciclohexan-1-
ona, punto de fusión 208-210°C (Punto de fusión mixto)
con material auténtico (preparado en el ejemplo 42) 208-
210°C.

25 Parte H.- Preparación de 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-
butilamino)ciclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero susti-
tuyendo hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxi-
30 fenil)-4-(metil-n-butilamino)ciclohexan-1-ona (preparado

1 en la parte G arriba citada) por el hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona se obtuvo el compuesto objeto, 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-m-butilamino)ciclohexanona. La recristalización desde éter: éter de petróleo dió una muestra analítica.
5 Punto de fusión 89-91°C.

Análisis:

Calculado para C H NO :
17 25 2

C, 74,14; H, 9,15; N, 5,08

10 Hallado: C, 74,32; H, 9,04; N, 4,26

Ejemplo 41.- Preparación alternativa de un compuesto preferido, base libre de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona y su hidrocioruro.

15 Parte A.- Preparación del precursor ciclohexano-1,4-diona, etileno monocetal.

Una mezcla de reacción, consistente en 10 gm. (0,085 mol) de 4-hidroxiciclohexanona, 4,75 ml. de etileno glicol, 0,20 gm. de ácido p-tolueno sulfónico y 100 ml. de benceno se calentaron a la temperatura de reflujo en un recipiente de reacción provisto de una trampa de Dean y Stark durante 2 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción, se lavó primeramente con agua y después con salmuera. El benceno entonces se eliminó por evaporación a presión reducida, dando el intermediario, 4-hidroxiciclohexanona etileno monocetal, como un aceite viscoso, pesando 14,12 gm. El 4-hidroxiciclohexanona etileno monocetal se disolvió en 100 ml. de cloruro de metileno

1 y se añadió con agitación a una suspensión consistente
en 55,0 gm. de trióxido de cromo (presecado durante 24
horas a presión reducida sobre pentóxido de fósforo) 1
litro de cloruro de metileno seco y 52,8 gm. de 3,5-di-
5 metilpirazol. Después de agitación continuada durante 10
minutos esta mezcla de reacción oscura se vertió sobre
una columna de 2 litros de gel de sílice. Cuando la mez-
cla de reacción se había absorbido completamente, se re-
veló el cromatograma con una mezcla de 1:1 de etil ace-
10 tato y hexano técnico (Skellysolve B - una mezcla de he-
xanos isómeros teniendo un alcance de ebullición entre
60° y 70°C). Las fracciones apropiadas, según se deter-
minó por TLC, se recogieron y combinaron, después de lo
cual se eliminaron los disolventes por evaporación a
15 presión reducida. Los cristales, así obtenidos, se re-
cristalizaron por hexano técnico y así se obtuvieron
10,82 gm. (91% de rendimiento) del deseado ciclohexano-
1,4 diona, etileno monocetal, teniendo un punto de fu-
sión de 68° hasta 69°C (El valor bibliográfico es de
20 71,5° hasta 72,5°C.

Parte B.- Preparación del primer intermediario 4-ciano-
4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal.

25 Una mezcla de reacción, consistente en 3,0 gm. (0,019
ml) de ciclohexanona-1-4-diona, etileno monocetal, pre-
parado en la fase A arriba citada 3,0 gm. de cianuro de
potasio, 4,5 gm. de hidrocloreuro de dimetil amino, 3,0
ml. de metanol y 2,5 ml. de dimetilamina acuosa saturada
se agitaron a 25°C durante 48 horas. La mezcla de rea-
30

1 cción entonces se extrajo sucesivamente con 5 porciones
de 40 ml. de dietil éter. Los extractos de éter se com-
binaron y se eliminó el éter por evaporación a presión
reducida. El residuo así obtenido, se disolvió en clo-
5 ruro de metileno. Una pequeña cantidad de agua presente
se separó, y la porción de disolvente orgánico se con-
servó para la eliminación del cloruro de metileno por
evaporación a presión reducida. El sólido residual, así
10 obtenido, se recristalizó desde hexano técnico para dar
3,6 gm. (78% de rendimiento) del intermediario deseado,
4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal, te-
niendo un punto de fusión a 79° hasta 81°C.

Análisis:

15 Calculado para C H N O :
11 17 2 2
C, 62,83; H, 8,63; N, 13,33
Hallado: C, 62,92; H, 8,66; N, 13,58

20 Parte C.- Preparación del compuesto objeto, hidrocioruro
de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclo
hexanona.

25 A un reactivo de Grignard de 2,73 gm. de p-clorobromo-
benceno, 0,35 gm. de magnesio y 30 ml. de tetrahidrofu-
rano (THF) se añadieron 1,50 gr. (0,071 mol) de 4-ciano-
4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal (preparado en
la parte B) en 40 ml. de THF. La mezcla de reacción se
calentó durante 3 días a la temperatura de reflujo. La
misma entonces se enfrió, refrigeró en un baño de hielo
y se añadieron 20 ml. de cloruro de amonio saturado en

1 benceno. Se separó la fase orgánica. Se lavó inicialmen-
te con agua y después con salmuera. Finalmente, los di-
solventes se eliminaron por evaporación a presión redu-
cida. El residuo, así obtenido, se disolvió en dietil
5 éter y se añadió cloruro de hidrógeno etéreo 4 N hasta
que fue completa la precipitación. La sal así obtenida
se recogió en un filtro como material gomoso. La misma
se suspendió en cloruro de metileno y se añadió hidróxido
10 sódico acuoso 1 N. La capa orgánica se separó y el clo-
ruro de metileno se eliminó por evaporación a presión
reducida. El residuo así obtenido se añadió sobre una
columna de 200 ml. de gel de sílice, el cromatograma se
reveló con cloruro de metileno conteniendo 4% de meta-
15 nol y se recogieron fracciones de 20 ml. El disolvente
se eliminó por evaporación a presión reducida y el re-
siduo se disolvió en dietil éter. La solución de éter se
trató con cloruro de hidrógeno etéreo 4 N hasta que se
completó la precipitación del deseado hidrocioruro de
20 etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohe-
xanona. El precipitado se recogió sobre un filtro y se
recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y
acetato de etilo para dar 0,80 gm. (34% de rendimiento)
de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-
25 dimetilaminociclohexanona puro, teniendo un punto de fu-
sión a 252° hasta 254°C.

Ejemplo 42.- Preparación alternativa para un compuesto
preferido hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxi-
30 fenil)-4-(metil-n-butilamino) ciclohexanona.

1 Parte A.- 4-(metil-n-butilamino)-4-cianociclohexan-1-
ona, etileno cetal.
Una mezcla de 2,05 g. (15 mmoles) de 1,4-ciclohexanodio-
na etileno monocetal (preparado como en el ejemplo 41,
5 parte A), 2,05 g. de cianuro potásico, 5,40 gm. de metil-
n-butilamina en 8 ml. de agua y 12 ml. de ácido clorhí-
drico 2,5 N se agitó a temperatura ambiente durante 5
días. La mezcla entonces se extrajo cuidadosamente con
5 porciones, cada una de 40 ml. de cloruro de metileno.
10 Los extractos se combinaron y se llevaron a sequedad. A
una solución de la goma residual en 50 ml. de éter se
añadió suficiente cloruro de hidrógeno etéreo 3 N para
precipitar todo el material básico. Aquél precipitado se
recristalizó desde cloruro de metileno + etil acetato
15 para dar 2,65 gr. de 4-(metil-n-butilamino)-4-cianociclo-
hexan-1-ona, etileno cetal (sal de hidrocioruro). Punto
de fusión 114-120°C.

Análisis:

20 Calculado para C₁₄ H₂₅ ClNO₂ . 11/2H₂O:
C, 53,23; H, 4,93; N, 8,87
Hallado: C, 53,62; H, 8,67; N, 8,71

Una suspensión de la sal en 50 ml. de cloruro de metile-
no se agitó con 40 ml. de hidróxido sódico 1 N. La capa
25 orgánica se separó y llevo a sequedad para dar 2,49 gr.
del 4-(metil-n-butilamino)-4-cianociclohexan-1-ona, eti-
leno cetal, como un aceite.

30 Parte B.- Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(metil-n-

1 butilamino)-4-(m-hidroxifenil)-ciclohexan-1-ona.

Al reactivo de Grignard, preparado del tetrahidropiraniil éter de 4,80 g. de m-bromofenol, 0,81 gr. de magnesio y 60 mL. de THF se añadió una solución de 2,49 g. de 4-(me-
5 til-n-butilamino)-4-cianociclohexan-1-ona, etileno cetal (preparado en la parte A, arriba citada) en 25 mL. de THF. Después de 24 horas de calentamiento a reflujo la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató con 25 mL., saturado, cada uno, de cloruro amónico acuoso y ben-
10 ceno. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se llevó a sequedad. El residuo se disolvió en 25 mL. de éter y se trató con una cantidad justamente suficiente de cloruro de hidrógeno etéreo 3 N para precipitar el material básico. Esta goma se disolvió en 40 mL. de agua.
15 Después de 5 minutos de reposo a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con bicarbonato sódico sólido. La mezcla entonces se extrajo con tres porciones (40 mL. cada una) de cloruro de metileno. Los extractos entonces se llevaron a sequedad. La goma residual se cromatogra-
20 fió sobre una columna de 1" x 48" de gel de sílice del grado Tlc (elución con 7,5% de metanol en cloroformo). Aquellas fracciones, que contenían producto (según se determinó por análisis tlc) se combinaron y llevaron a
25 sequedad. La goma residual se convirtió en la sal de hidrocioruro y ésta se recristalizó desde cloruro de metileno: acetona. Se obtuvieron 152 mg de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidro-
30 xifenil)ciclohexan-1-ona, punto de fusión 206-208°C.

Análisis:

Calculado para C H ClNO :
19 30 3

C, 64,11; H, 8,51; N, 3,94

Hallado: C, 64,46; H, 8,44; N, 3,75

Ejemplo 43.— Preparación de 4-(*m*-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal.

Una solución de reacción consistente en 5,0 g. (0,029 mol) *m*-bromofenol, 5,0 gm. de dihidropirano, 0,30 gm. de ácido *p*-toluenosulfónico y 80 ml. de dietil éter anhidro se agitaron a 25°C durante 4 horas. La mezcla se lavó sucesivamente con porciones de 25 ml. de hidróxido sódico acuoso 1 N con agua y con salmuera. La capa orgánica, así lavada, se llevó a sequedad eliminando el disolvente por evaporación a presión reducida. Así se obtuvieron 7,42 gm de *m*-(tetrahidropiranyl-2-oxi)-bromobenceno, que fue convertido al correspondiente reactivo de Grignard disolviendo en 60 ml. de tetrahidrofurano y añadiendo la solución a 0,70 gm. de magnesio. A este reactivo de Grignard se añadió 1,50 gm. (0,0071 mol) de 4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal (preparado en el Ejemplo 41, parte B, arriba citada) disuelto en 30 ml. de tetrahidrofurano. Esta mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con 10 ml. de cloruro de amonio saturado en benceno. La porción de disolvente orgánico se lavó inicialmente con agua y después con salmuera. El disolvente orgánico después se eliminó por evaporación a pre-

1 sión reducida. El residuo, así obtenido, se disolvió en
dietiléter y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo 4
N hasta que se completó la precipitación de la sal de
5 hidrocioruro. La sal se recogió sobre un filtro y después
se suspendió en 25 ml. de agua conteniendo 1 ml. de áci-
do clorhídrico 2,5 N. La mezcla acidulada se agitó a 25°C
durante 1 hora cuando se añadió bicarbonato sódico (sólido)
hasta que el pH fue de 8. Esta mezcla ligeramente
10 básica se extrajo cuidadosamente con dietil éter. Los
extractos de éter se combinaron y el éter se eliminó por
evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido,
fue transferido a una columna del grado de gel de sílice
1" en sección transversal por 48" de longitud. El cromato-
15 gramama se reveló con un disolvente consistente en 0,5%
de amoniaco y 7,5% de metanol en cloroformo y se reco-
gieron fracciones de 20 ml. Aquellas fracciones, que
contenían producto (según se determinó por análisis de
20 tlc) fueron combinadas. El disolvente se eliminó por eva-
poración a presión reducida para dar 0,96 gm. (rendimien-
to de 48%) de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohe-
xanona, etileno cetal crudo, teniendo un punto de fusión
de 169° a 175°C. Se obtuvo una muestra analítica por re-
25 cristalización desde una mezcla de etil acetato y ciclo-
hexano. El punto de fusión fue de 175° a 177°C.

Análisis:

Calculado para C H NO :
16 23 3

C, 69,28; H, 8,36; N, 5,05

30

1 Hallado : C, 59,08; H, 8,13; N, 5,02

5 Ejemplo 44.- Preparación de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona.

Una mezcla de reacción, consistente en 1,92 gm. (0,0069) mol de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal (preparado en el ejemplo 43 arriba citado) 15 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 30 ml. de metanol se agitaron continuamente durante 3 días (72 horas). La mayor parte del disolvente entonces se eliminó por evaporación a presión reducida y se añadió bicarbonato sódico sólido hasta que el pH se llevó a 8. Esta mezcla básica entonces se extrajo con seis porciones de 20 ml. de cloroformo. Los extractos fueron combinados y el cloroformo eliminado por evaporación a presión reducida. El residuo, así obtenido, se recriсталizó desde una mezcla de acetona y hexano técnico para dar 0,48 gm (30% de rendimiento) de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona teniendo un punto de fusión a 127° hasta 130°C.

15

20 Análisis:
Calculado para C H NO :
14 19 2
C, 72,07; H, 8,21; N, 6,01
Hallado: C, 72,07; H, 8,13; N, 5,87

25 Ejemplo 45.-
Parte A
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte F, pero sustituyendo: separadamente cloruro de acetilo, cloruro de 2,2-dimetilpropionilo, cloruro de ciclohexanocarboni-

30

1 lo, cloruro de ciclopentanocarbonilo y cloruro de 2-ciclo
pentilacetilo por cloruro de m-butirilo, se prepararon
los correspondientes:

4-(m-benciloxifenil)-4-(etilmetilamino)ciclohexanona etileno cetal.

5 4-(m-benciloxifenil)-4-(pivalilmetilamino)ciclohexanona
etileno cetal.

4-(m-benciloxifenil)-4-(N-ciclohexilmetil-N-metilamino)
ciclohexanona etileno cetal y

10 4-(m-benciloxifenil)-4-(N-ciclopentilmetil-N-metil-ami-
no)ciclohexanona etileno cetal, respectivamente.

Parte B.-

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte G, pero
sustituyendo los compuestos obtenidos en la parte A (arri-
ba citada) por

4-(metil-n-butilamino)-4-(m-benciloxifenil)ciclohexano-
na etileno cetal, se obtuvieron

20 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-
(etilmetilamino)ciclohexanona,

hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-
(pivalilmetilamino)ciclohexanona,

25 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-
(n-ciclohexilmetil-N-metilamino) ciclohexanona y el

hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-
(N-ciclopentilmetil-N-metilamino)ciclohexanona, respec-
tivamente.

Parte C.-

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, pero susti-

1 tuyendo los compuestos preparados en la parte B, (arriba
citado) por el 4-(m-hidroxifenil)-4-(dimetilamino)ciclo-
hexanona etileno cetal, se prepararon los compuestos ob-
jeto:

5 4-(m-hidroxifenil)-4-(etilmetilamino)ciclohexanona,
4-(m-hidroxifenil)-4-(pivalilmetilamino)ciclohexanona,
4-(m-hidroxifenil)-4-(n-ciclohexilmetil-N-metilamino) y
ciclohexanona y
4-(m-hidroxifenil)-4-(n-ciclopentilmetil)-N-metilamino)
10 ciclohexanona, respectivamente.

Ejemplo 46.- Preparación de 4-(p-hidroxifenil)-4-(metil-
m-butilamino)ciclohexanona.

Parte A.-

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, partes A-E,
pero sustituyendo inicialmente 4-p-anisil-4-cianociclo-
hexanona (preparada en el Ejemplo 7, parte C) por la 4-
m-anisil-4-ciano-ciclohexanona y sustituyendo subsiguien
temente los intermediarios apropiados en cantidades ade-
20 cuadas, se obtuvo 4-metilamino-4-(p-benciloxifenil)ciclo-
hexanona etileno cetal.

Parte B.-

25 Siguiendo el procedimiento 40, parte F, pero sustituyen-
do la cantidad apropiada de 4-(p-benciloxifenil)-4-meti-
laminociclohexanona etileno cetal por 4-(m-benciloxife-
nil)-4-metilaminociclohexanona etileno cetal se obtuvo
4-(n-butilmetilamino)-4-(p-benciloxifenil)ciclohexanona
etileno cetal.

30 Parte C.-

1 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, parte G, pero
sustituyendo 4-(p-benciloxifenil)-4-(n-butilmetilamino)-
ciclohexanona etileno cetal (preparado en la parte B, arriba
5 ba citada) por 4-(m-benciloxifenil)-4-(n-butilmetilamino)
ciclohexanona etileno cetal se obtuvo hidrocioruro de 4-
(p-hidroxifenil)-4-(n-butilmetilamino)ciclohexanona.

Parte D.-

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44 pero sustituyendo
hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-hidroxifenil)-
4-(n-butilmetilamino)ciclohexanona (preparado en la parte
C, arriba citada) por el 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona,
etileno cetal, se obtuvo 4-(p-hidroxifenil)-4-(n-butilmetilamino) ciclohexanona.

Ejemplo 47.-

15 Parte A

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte A, pero
sustituyendo una cantidad apropiada de dietilamino por n-
butilmetilamina, se obtuvo 4-ciano-4-dietilaminociclohexanona
etileno cetal.
20

Parte B.-

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 42, parte B, pero
sustituyendo las cantidades apropiadas del compuesto arriba
preparado en la parte A por 4-(metil-n-butilamino)-4-
cianociclohexanona, etileno cetal y el tetrahidropiramil
éter de p-bromofenol por el correspondiente éter de m-bro-
mofenol se obtuvo hidrocioruro de etileno cetal de 4-(hi-
droxifenil)-4-dietilaminociclohexanona.

30 Parte C.-

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44., pero sustituyendo una cantidad apropiada del compuesto arriba preparado (parte B) por 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona etileno cetal, se obtuvo 4-(p-hidroxifenil)-4-dietilaminociclohexanona.

5 Ejemplo 48.-
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1., parte A; Ejemplo 3, Parte A; y Ejemplo 17., parte A, pero substituyendo separadamente

10 (2-bromo-5-metoxifenil)acetoni-trilo,
(3-bromo-4-fenetil)acetoni-trilo,
(5-bromo-4-anisil)acetoni-trilo,
(5-bromo-3-(n-propoxi)fenil)acetoni-trilo,
15 (3-cloro-4-fluorofenil)acetoni-trilo,
(3-cloro-6-metoxifenil)acetoni-trilo,
(2,5-diclorofenil)acetoni-trilo,
(3,5-diisopropilfenil)acetoni-trilo,
(4,5-dimetoxifenil)acetoni-trilo,
20 (o-etilfenil)acetoni-trilo, por (p-clorofenil)-acetoni-trilo se preparó el correspondiente dimetiléster de ácido 4-(2-bromo-5-metoxifenil)-4-cianopimélico.
ácido 4-(3-bromo-4-fenetil)-4-cianopimélico,
4-(5-bromo-4-anisil)-4-cianopimélico,
25 ácido 4-(5-bromo-6-n-propoxifenil)-4-cianopimélico,
ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-cianopimélico,
ácido 4-(3-cloro-6-metoxifenil)-4-cianopimélico,
ácido 4-(2,6-diclorofenil)-4-cianopimélico,
30 ácido 4-(3,5-diisopropilfenil)-4-cianopimélico,

1 ácido 4-(4,5-dimetoxifenil)-4-cianopimélico,
ácido 4-(o-etilfenil)-4-cianopimélico, respectivamente.
Ejemplo 49.--
Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1,4 y 17 par-
5 te B, C, D, E, F, G y H, pero sustituyendo como se ha in-
dicado previamente, los intermediarios preparados en el
Ejemplo 48, arriba citados y aquellos intermediarios pre-
parados aquí en secuencia, se prepararon finalmente los
correspondientes:
10 base libre de etileno cetal de 4-(2-bromo-5-epoxifenil)
-4-dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(3-bromo-4-fenil)-4-
dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
15 base libre de etileno cetal de 4-(5-bromo-4-anisil)-4-
dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(5-bromo-3-n-propoxife-
nil)-4-dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(3-cloro-4-fluorofenil)
20 -4-dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(3-cloro-5-metoxi-fenil)
-4-dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(2,6-diclorofenil)-4-
dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
25 base libre de etileno cetal de 4-(3,5-diisopropilfenil)-
4-dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
base libre de etileno cetal de 4-(4,5-dimetoxifenil)-4-
dimetilaminociclohexanona y su sal de HCl,
30 base libre de etileno cetal de 4-(o-etilfenil)-4-dimeti-

1 laminociclohexanona y su sal de HCl.

Ejemplo 50.-

Parte A.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41, parte A, pero
sustituyendo separadamente trimetileno glicol (1,3-propa-
nodiol), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (preparado según se
describe en J. Amer. Chem. Soc. 70, 946 (1948), 2-fenil-
1,3-propanodiol, 2-alil-1,3-propanodiol, por el etileno
glicol, se prepararon los correspondientes precursores:
10 ciclohexanodiol-1,4-diona, ciclohexanodiol-1,4-diona, tri-
metilenomocetal, ciclohexano-1,4-diona, (2,2-dimetil-
trimetileno)monocetal,
ciclohexano-1,4-diona, (2-feniltrimetileno)monocetal, ci-
clohexano-1,4-diona, (2-aliltrimetileno)monocetal, res-
15 pectivamente.

Parte B.-

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41, parte B, pero
sustituyendo ciclohexano-1,4-iona, trimetenomocetal,
ciclohexano-1,4-iona, (2,2-dimetiltrimetileno)monocetal,
ciclohexano-1,4-iona, (2-feniltrimetileno)monocetal y
ciclohexano-1,4-iona, (2-aliltrimetileno)monocetal por
el ciclohexano-1,4-iona, etileno monocetal, se prepararon
los correspondientes intermediarios:
25 4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, trimetileno cetal,
4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, (2,2-dimetiltrime-
tileno)cetal,
4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, (2-feniltrimete-
30 mo)cetal y

1 4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, (2-aliltrimetileno) cetal, respectivamente.

Parte C.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41, parte C, pero sustituyendo separadamente al intermediario preparado en la parte B arriba citada por el 4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, etileno cetal, se prepararon los siguientes compuestos objetos:

10 hidrocioruro de trimetileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona,

hidrocioruro de (2,2-dimetiltrimetileno) cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona,

15 hidrocioruro de (2-feniltrimetileno) cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona,

y el hidrocioruro de (2-aliltrimetileno) cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona, respectivamente.

Ejemplo 51.-

Parte A.-

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte A, pero sustituyendo separadamente cada intermediario preparado en el Ejemplo 50, parte A, por el etileno monocetal de ciclohexano-1-,4-diona, se prepararon los correspondientes intermediarios:

25 4-ciano-4-n-butilmetilamonociclohexanona, trimetileno cetal,

4-ciano-4-n-butilmetilaminociclohexanona, (2,2-dimetil-trimetileno)cetal,

30 4-ciano-4-n-butiletilaminociclohexanona, (2-feniltrime-

1 tileno) cetal y

4-ciano-4-n-butilmetilaminociclohexanona, (2-aliltrimetileno) cetal, respectivamente.

Parte B.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte B, pero sustituyendo separadamente cada intermediario preparado en la parte A (arriba citada) por 4-ciano-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona, etileno cetal, se prepararon los correspondientes compuestos objetos:

10 hidrocioruro de trimetileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-n-butilmetilaminociclohexanona,

hidrocioruro de (2,2-dimetiltrimetileno) cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-n-butilmetilaminociclohexanona,

15 hidrocioruro de (2-feniltrimetileno) cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-n-butilmetilaminociclohexanona y

hidrocioruro de (2-aliltrimetileno) cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-n-butiletilaminociclohexanona, respectivamente.

20 Ejemplo 52.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte A, pero sustituyendo separadamente dietilamina, d-n-propilamina, N-alil-N-etilamina, di-n-butilamina, n-butiletilamina y N-metil-N-ciclopropilamina, por n-butilmetilamina, se prepararon los correspondientes intermediarios:

4-ciano-4-dietilaminociclohexanona, etileno cetal,

4-ciano-4-di-n-propilaminociclohexanona, etileno cetal,

25 4-ciano-4-(N-alil-N-etilamino)ciclohexanona, etileno cetal,

1 4-ciano-4-di-n-butilaminociclohexanona, etileno cetal,
4-ciano-4-(n-butiletilamino)ciclohexanona, etileno cetal
y
4-ciano-4-(N-metil)-N-ciclopropilamino)ciclohexanona etileno cetal, respectivamente.

5 Ejemplo 53.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte B, pero sustituyendo separadamente cada intermediario preparado como en el Ejemplo 52, por el 4-ciano-4-n-butilmetilaminociclohexanona, etileno cetal, se prepararon los siguientes compuestos objetos:

10 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona,

15 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-di-n-propilaminociclohexanona,

hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-alil-N-etilamino)ciclohexanona,

20 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-di-n-butilaminociclohexanona,

hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(n-butiletilamino) ciclohexanona y

25 hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-metil-N-ciclopropilamino)ciclohexanona, respectivamente.

Ejemplo 54.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, pero sustituyendo separadamente cada compuesto preparado en el Ejemplo 53, por el 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohe-

30

1 xanona, etileno cetal, se prepararon las correspondientes
4-(*m*-hidroxifenil)-4-dietilaminociclohexanona.
4-(*m*-hidroxifenil)-4-di-*m*-propilaminociclohexanona,
4-(*m*-hidroxifenil)-4-di-*n*-propilaminociclohexanona,
5 4-(*m*-hidroxifenil)-4-(*N*-alil-*N*-etilamino) ciclohexanona
4-(*m*-hidroxifenil)-4-di-*n*-butilaminociclohexanona,
4-(*m*-hidroxifenil)-4-(*m*-butiletilamino)ciclohexanona y
4-(*m*-hidroxifenil)-4-(*N*-metil-*N*-ciclopropilamino)-ciclo-
hexanona, respectivamente.

10 Ejemplo 55.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal
de 4-(*m*-trifluorometilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona.
Un reactivo de Grignard se preparó usando 4,79 gm.-(0,024
mol) de *m*-trifluorometilbromobenceno, 0,59 gm. de magne-
sio y 50 ml. de tetrahidrofurano; a esto se añadió 1,50
15 gm.-(0,0071 mol) de etileno cetal de 4-ciano-4-dimetila-
minociclohexanona (preparado en el Ejemplo 41, parte B)
disuelto en 40 ml. de tetrahidrofurano. Esta mezcla de
reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante
20 17 horas. Después se enfrió, refrigeró en hielo y se aña-
dieron 20 ml. de cloruro amónico acuoso saturado y ben-
ceno. La solución orgánica se separó después, se lavó ini-
cialmente con agua y después se lavó con salmuera. Los
25 disolventes después se separaron por evaporación a pre-
sión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en die-
til éter y se añadió cloruro de hidrógeno etéreo 4 N has-
ta que fue completa la precipitación de la sal de hidro-
cloruro como una goma. El líquido, que sobrenadaba, se
30 decantó y la goma restante se disolvió en cloruro de me-

1 tileno. Se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N. La capa
 orgánica después fue separada y el cloruro de metileno se
 eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo
 así obtenido fue transferido sobre una columna de 200 ml.
 5 de gel de sílice y el cromatograma se reveló con cloruro
 de metileno conteniendo 3% de metanol. Las fracciones
 apropiadas según se determinaron por TLC, fueron recogidas
 y combinadas. El disolvente fue eliminado por evapora-
 10 ción a presión reducida y el residuo gomoso, así obte-
 nido, se disolvió en dietil éter. La solución de éter se
 trató con cloruro de hidrógeno etéreo 4 N, hasta que se
 completó la precipitación de la sal de hidrocioruro. El
 precipitado se recogió sobre un filtro y después recrista-
 15 lizó desde una mezcla de cloruro de metileno y acetato
 de etilo para dar 0,63 gm.(rendimiento 24%) de hidroclo-
 ruro de etileno cetal de 4-(m-trifluorometilfenil)-4-di-
 metilaminociclohexanona, teniendo un punto de fusión de
 231º a 232ºC.

20 Análisis:

Calculado para C H ClF NO
 17 23 3 2
 C, 55,81; H, 6,33; N, 3,83
 Hallado: C, 55,63; H, 6,66; N, 3,94

25 Ejemplo 56.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal
 de 4-(p-trifluorometilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona.
 Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento descri-
 to en el Ejemplo 55, pero sustituyendo 4,79 gm. (0,024
 30 mol) de p-trifluorometilbromobenceno por 4,79 gm.(0,024

1 mol) de m-trifluorometilbromobenceno, se preparó 0,90 gm. (34% de rendimiento) de hidrocloruro de etileno cetal de 4-(p-trifluorometilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona, teniendo un punto de fusión de 243° a 244°C.

Análisis:

5 Calculado para C₁₇ H₂₃ ClF₃ NO . 1/2H₂O:

C, 54,47; H, 6,45; N, 3,74

Hallado : C, 54,56; H, 6,24; N, 4,13

10 Ejemplo 57.- Preparación de 4-(p-clorofenil)-2-metil-4-dimetilaminociclohexanona.

Una solución, consistente en 0,51 gm. (0,005 mol) de diisopropilamina en 10 ml. de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo: metanol y se añadieron 3 ml. de 1,78 N de butillitio en pentano. A esta mezcla después se añadió una solución consistente en 1,25 gm. (0,005 mol) de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona (preparado en el Ejemplo 2) en 20 ml. de tetrahidrofurano. Después de 5 minutos de agitación se añadieron 1,42 gm. de yoduro de metilo. Esta reacción se agitó durante otros 30 minutos en frío y después se dejó recalentar hasta 25°C. Se continuó la agitación durante 2 1/2 hora cuando se añadieron 20 ml. de cloruro amónico acuoso saturado. También se añadió benceno. Los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido fue transferido a una columna cromatográfica conteniendo 200 ml. de gel de sílice. El cromatograma se reveló con 2 litros de una mezcla de 3% de metanol en

1 4-(p-clorofenil)-4-dimetilamino-2-n-propilciclohexanona,
2-n-butil-4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona,
4-(p-clorofenil)-4-dimetilamino-2-n-pentilciclohexanona,
respectivamente.

5 Ejemplo 58.- Preparación de 2-metil-4-dimetilamino-4-(p-
polivinil)ciclohexanona.

Una solución, consistente en 1,02 gm (0,010 mol) de diisopropilamina en 20 ml. de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo: metanol antes de añadir 6 ml. de butil-litio 1,68 N en pentano. A esta mezcla entonces se añadió una solución consistente en 2,31 gm. (0,010 mol) de 4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexona (preparado en el Ejemplo 14) y 40 ml. de tetrahidrofurano.

15 5 minutos para tarde se añadió 2,82 gm. de yoduro de metilo y la mezcla se agitó durante 45 minutos en frío. Se dejó calentar hasta 25°C y se continuó la agitación durante 5 horas cuando la mezcla de reacción fue diluida en una mezcla de agua y benceno. La capa orgánica fue separada y lavada primero con agua y después con salmuera. Los disolventes orgánicos fueron eliminados por evaporación a presión reducida y el sólido ceroso residual, así obtenido, fue transferido a una columna de gel de sílice de grado, de 1" por 48". El cromatograma se reveló por un medio disolvente, consistente en 7,5% de metanol en cloroformo y se recogieron fracciones de 20 ml. Las fracciones, que contenían producto (según se determinó por TLC) fueron combinadas. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo así obtenido

20

25

30

1 se recristalizó desde dietil éter. Así se obtuvieron 1,01 gm. (39% de rendimiento) del compuesto objeto, 2-metil-4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona, teniendo un punto de fusión de 102° hasta 104,5°C. El NMR sugiere la asignación de reacción cis de 2-metilo a 4-N(CH₃)₂.

5 Análisis:
Calculado para C H NO:
16 23
C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71
Hallado: C, 78,03; H, 9,51; N, 5,65

10 Ejemplo 59.— Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58, pero sustituyendo separadamente 4-(p-clorofenil)-4-dietilaminociclohexanona,
4-(p-clorofenil)-4-dipropilaminociclohexanona,
15 4-(p-clorofenil)-4-di-n-butilaminociclohexanona, y
4-(p-clorofenil)-4-(N-metil)-N-ciclopropilamino)-ciclohexanona por 4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona, se prepararon los correspondientes compuestos objetos:
20 4-(p-clorofenil)-4-dietilamino-2-metilciclohexanona,
4-(p-clorofenil)-dipropilamino-2-metilciclohexanona,
4-(p-clorofenil)-4-di-n-butilamino-2-metilciclohexanona y
4-(p-clorofenil)-4-(N-metil-N-ciclopropilamino)-2-metilciclohexanona, respectivamente.

25 Ejemplo 60.— Preparación de hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-n-propilmetilaminociclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, partes F y G, pero sustituyendo la cantidad apropiada de cloruro de
30

1 propionilo por cloruro de butirilo, y el intermediario apropiado, subsiguientemente se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino (punto de fusión 204-20 - °C).

Análisis:

5

Calculado para C H O NCl:
18 28 3

C, 63,23; H, 8,25; N, 4,10

Hallado: C, 63,13; H, 8,42; N, 3,95

10

Ejemplo 61.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetá de 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-pentilamino)ciclohexano-na.

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, partes F y G, pero substituyendo la cantidad apropiada de cloruro de valerilo (cloruro de pentancilo) por cloruro de butirilo y el intermediario apropiado, subsiguientemente se obtuvo el compuesto del título como una goma.

Análisis:

20

Calculado para C H O NCl. 1/2 O:
20 32 3 2

C, 63,68; H, 8,78; N, 3,70

Hallado: C, 63,61; H, 8,92; N, 3,50

25

Ejemplo 62.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetá de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-metil-N- β -feniletilamino)ciclohexanona.

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, partes F y G, pero substituyendo la cantidad apropiada de cloruro de fenil acetilo por cloruro de n-butirilo y el intermediario apropiado subsiguientemente, se obtuvo el compuesto

1 del título, como un sólido amorfo. El NMR y los espectros de masa son consistentes con la estructura asignada:

Análisis:

Calculado para C N O NCl:
23 30 3

5 C, 71,20; H, 7,80; N, 3,61

Hallado: C, 66,64; H, 7,47; N, 3,46

Ejemplo 63.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(*m*-hidroxifenil)-4-(*i*-butilmetilamino)ciclohexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, partes F y G, pero sustituyendo la cantidad apropiada de 2-metilpropanoilcloruro por cloruro de *n*-butirilo y el apropiado intermediario, subsiguientemente, se obtuvo el compuesto del título, como un sólido cristalino (punto de fusión 203-204°C).

Análisis:

Calculado para C H O NCl:
19 30 3

20 C, 64,12; H, 8,57; N, 3,94

Hallado: C, 64,14; H, 8,66; N, 4,30

Ejemplo 64.- Preparación de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(*m*-hidroxifenil)-4-(*N*-metil-*N*-ciclopropilmetilamino)ciclohexanona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, partes F y G, pero sustituyendo la cantidad apropiada de cloruro de ciclopropano carbonilo por cloruro de *n*-butirilo y el intermediario apropiado, subsiguientemente se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino (punto de

30

1 fusión 214-215°C).

Análisis:

Calculado para C H O NCl:
19 28 3

C, 64,48; H, 7,97; N, 3,96

5 Hallado: C, 64,21; H, 8,08; N, 3,86

Ejemplo 65.-

Parte A.- hidroyoduro de etileno cetal de 4-(m-bencilo-
xifenil)-4-(N-metil-N-etilamino)-ciclohexanona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte F, pero
sustituyendo la cantidad apropiada de cloruro de acetilo
por cloruro de n-butilo, se obtuvo el material, que fue
disuelto en cloruro de metileno y esta solución fue la-
vada con yoduro de hidrógeno acuoso al 20%. El sólido,
15 que permaneció cuando la solución se llevó a sequedad,
fue recristalizado desde cloruro de metileno: etil ace-
tato para dar hidroyoduro de etileno cetal cristalino
de 4-(m-benciloxifenil)-4-(N-metil-N-etilamino)ciclohe-
xanona, punto de fusión 195-196,5°C.

20 Análisis:

Calculado para C H INO:
24 32

C, 56,60; H, 6,33; N, 2,75

25 Hallado: C, 56,53; H, 6,48; N, 2,93

Parte B.-

Hidrogenolisis del compuesto preparado en la parte A,
sobre catalizador inerte dió el correspondiente etileno
cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-metil-N-etilamino)ci-
clohexanona.
30

Ejemplo 66.-

Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-benciloxifenil)-4-(N-metil-N- β -fenoxietilamino)ciclohexanona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte F, pero sustituyendo cloruro de fenoxiacetilo por cloruro de n-butirilo se obtuvo el compuesto del título. Recristalización desde cloruro de metileno-etil acetato dió el producto, Punto de fusión 173-174°C.

Análisis:

Calculado para C H ClNO :
30 34 4

C, 70,92; H, 6,75; N, 2,76

Hallado: C, 70,81; H, 7,08; N, 2,62

Parte B.-

Hidrogenólisis del compuesto preparado en la parte A, sobre catalizador inerte, dió el correspondiente etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-metil-N- β -fenoxietilamino)ciclohexanona.

Ejemplo 67.- 4-(m-acetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexan-1-ona.

A una solución de 0,96 g. (4,1 mmol) de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexan-1-ona (preparada en el Ejemplo 44) en 20 mL. de THF, se añadió 1,46 g. (0,63 mL.) de trietilamina y 0,46 g. (0,42 mL.) de anhídrido acético. Después de 6 horas de reposo a temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con hielo: agua. La goma precipitada se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con

1 bicarbonato sódico saturado y salmuera y se llevó a se-
 quedad. El residuo se cromatografió sobre una columna de
 1" x 48" de gel de sílice de grado TIC. Estas fracciones
 mostradas por TIC como conteniendo producto, fueron reco-
 5 gidas y llevadas a sequedad. El sólido, que quedó, fue
 recristalizado desde éter de petróleo para dar 0,30 gr.
 de 4-(m-acetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexan-1-ona,
 punto de fusión 51-53°C.

Análisis:

10 Calculado para C H NO :
 16 21 3

C, 69,79; H, 7,69; N, 5,09

Hallado: C, 69,47; H, 7,89; N, 5,21

Ejemplo 68.-

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67, pero sustituyendo
 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona,
 (preparado en el Ejemplo 40, parte H) por 4-(m-
 hidroxifenil)-4-(dimetilamino)ciclohexanona, se obtuvo
 la deseada 4-(m-acetoxifenil)-4-(metil-n-butilamino)ci-
 20 clohexanona como el hidrocloreuro.

Análisis:

25 Calculado para C H NO .HCL. 2/3H O:
 19 27 3 2

C, 62,36; H, 8,17; N, 3,82

Hallado: C, 62,07; H, 7,81; N, 3,80

Ejemplo 69.- Preparación de hidrocloreuro de etileno ce-
 tal de 4-fenil-4-(1-pirrolidimil)-ciclohexanona.

Una mezcla de reacción, consistente en la base libre de
 30 2,69 gm. (0,01 mol) de hidrocloreuro de etileno cetal de

1 4-amino-4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 32,
arriba citado), 2,16 gm. de 1,4-dibromobutano, 2,76 gm.
de carbonato de potasio y 15,0 ml. de etanol se calenta-
ron a la temperatura de reflujo, con agitación, durante
5 18 horas. Los componentes volátiles entonces se elimina-
ron sustancialmente por evaporación a presión reducida
y el concentrado, así obtenido, fue diluido con agua. Se
formó un precipitado, que fue recogido sobre un filtro
y disuelto en dietil éter. La solución de éter fue trata-
10 da por un equivalente de cloruro de hidrógeno 3 N en die-
til éter. El precipitado, que se formó, fue recogido por
un filtro y recristalizado desde una mezcla de cloruro
de metileno y etil acetato. Así se obtuvo 1,57 gm. (49%
de rendimiento) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-fe-
15 nil-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona, teniendo un alcance
de fusión desde 238° a 239,5°C.

Análisis:

Calculado para C H ClNO :
18 26 2

20 C, 66,75; H, 8,09; N, 4,33

Hallado: C, 66,38; H, 8,25; N, 4,30

Ejemplo 70.- Preparación de 4-fenil-4-(1-pirrolidinil)
ciclohexanona.

25 Una solución de reacción consistente en 1,57 gm. (0,0049
mol) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-(1-
pirrolidinil) ciclohexanona (preparado en el Ejemplo 69,
arriba citado) 7,0 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 14,0
ml. de metanol se puso a un lado a 25°C durante 66 ho-

1 ras. Después de enfriar y eliminar la mayoría del líquido
y volátiles por evaporación a presión reducida, el resi-
duo se hizo fuertemente básico con solución acuosa al 50%
5 de hidróxido sódico. El precipitado, que se formó, fue
recogido sobre un filtro y después fue recristalizado des-
de éter de petróleo. Así se obtuvieron 0,77 gm. (65% de
rendimiento) de 4-fenil-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona
teniendo un punto de fusión de 75° a 76,5°C.

Análisis:

10 Calculado para C H NO:
16 21

C, 78,97; H, 8,70; N, 5,76

Hallado: C, 79,03; H, 8,73; N, 5,75

Ejemplo 71.— Preparación de hidrocioruro de etileno ce-
15 tal de 4-fenil-4-(1-piperidinil) ciclohexanona.

Una mezcla de reacción consistente en la base libre de
2,88 gm. (0,011 mol) de hidrocioruro de etileno cetal de
4-amino-4-fenilciclohexanona (preparado en el Ejemplo 32
arriba citado), 3,47 gm. de 1,5-diiodopentano 2,95 gm. de
20 carbonato potásico y 25 ml. de etanol se calentó a tem-
peratura de reflujo con agitación, durante 18 horas. Des-
pués de enfriar y eliminar la mayoría de líquido y volá-
tiles por evaporación a presión reducida, el residuo así
obtenido se dispersó en una mezcla de 100 ml. de dietil-
25 éter y 10 ml. de agua. La capa de éter se dejó separarse
y se recuperó. La misma se lavó con agua y con salmuera
antes de eliminar el éter por evaporación a presión re-
ducida. El residuo, así obtenido, se disolvió en dietil

30

1 éter, y una cantidad de cloruro de hidrógeno 3 N en dietil éter se añadió para formar la sal de adición de ácido clorhídrico, que se precipitó. La sal se recogió sobre un filtro y después se recristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno y etil acetato. Así se obtu-

5 wieron 2,26 gm. (61% de rendimiento) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-(1-piperidinil)ciclohexanona teniendo un alcance de fusión desde 228° a 231°C. Una muestra analítica tuvo un punto de fusión de 234° a 235,

10 5°C.

Análisis:

Calculado para C₁₉ H₂₈ ClNO₂ :

C, 67,54; H, 8,35; N, 4,14

15 Hallado: C, 67,24; H, 8,12; N, 3,97

Ejemplo 72.- Preparación de 4-fenil-4-(1-piperidinil)ciclohexanona.

Una solución de reacción consistente en 2,26 gm. (0,0067 mol) de hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-(1-piperidinil)ciclohexanona (preparado en el Ejemplo 71, arriba citado), 10 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N y 20 ml. de metanol se pusieron a un lado en un recipiente de reacción taponado, a 25° durante 4 días. Después de

20 eliminar la mayoría del disolvente por evaporación a presión reducida, el residuo se hizo fuertemente básico con hidróxido sódico acuoso al 50%. Se formó un precipitado, que fue recogido por un filtro y recristalizado dos veces desde una mezcla de acetona y hexano técnico.

25

30

1 Así se obtuvo 0,94 gm. (55% de rendimiento) de 4-fenil-4-(l-piperidinil) ciclohexanona, teniendo un alcance de fusión desde 114° a 117°C.

Análisis:

5 Calculado para C H NO:
17 23

C, 79,33; H, 9,01; N, 5,44

Hallado: C, 79,16; H, 9,15; N, 5,31

Ejemplo 73.-

Parte A.-

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32, pero sustituyendo la cantidad apropiada de etileno cetal de 4-isocianato-4-(m-metoxifenil)ciclohexanona (preparado en el Ejemplo 11, parte F, arriba citada) por etileno cetal de 4-fenil-4-isocianato-ciclohexanona, se obtuvo hidrocioruro de etileno cetal de 4-amino-4-(m-metoxifenil)ciclohexanona (nombre alternativo: hidrocioruro de etileno cetal de 4-amino-4-(m-anisil) ciclohexanona.

Parte B.-

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 69, pero sustituyendo la cantidad apropiada de hidrocioruro de etileno cetal de 4-amino-4-(m-metoxifenil)ciclohexanona (preparado en la parte A, arriba citada) por el hidrocioruro de etileno cetal de 4-amino-4-fenilciclohexanona, se obtuvo hidrocioruro de etileno cetal de 4-(l-pirrolidinil)-4-(m-metoxifenil)ciclohexanona.

Parte C.-

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 70, pero sustituyendo

1 yendo una cantidad apropiada de hidrocioruro de etileno
cetal de 4-(m-anisil)-4-(l-pirrolidinil)ciclohexanona
(preparado en la parte B, arriba citada) por hidroclo-
ruro de etileno cetal de 4-fenil-4-(l-pirrolidinil)ciclo-
5 hexanona se obtuvo 4-(m-anisil)-4-(l-pirrolidinil)ciclo-
hexanona.

Parte D.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte A, pero
sustituyendo una cantidad apropiada de 4-(m-anisil)-4-
10 (l-pirrolidinil) ciclohexanona (preparada en la parte C,
arriba citada) por 4-ciano-4-(m-anisil)ciclohexanona
se obtuvo 4-(m-hidroxifenil)-4-(l-pirrolidinil) ciclo-
hexanona.

Parte E.-

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, parte B, pero
sustituyendo una cantidad apropiada de 4-(m-hidroxife-
nil)-4-(l-pirrolidinil)ciclohexanona (preparado en la par-
te B, arriba citada) por etileno cetal de 4-ciano-4-(m-
20 hidroxifenil)ciclohexanona, se obtuvo etileno cetal de
4-(m-hidroxifenil)-4-(l-pirrolidinil)ciclohexanona.

Parte F.-

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67, parte A, pero
sustituyendo una cantidad apropiada de 4-(m-hidroxifenil)-
4-(l-pirrolidinil)ciclohexanona, (preparado en la parte
D, arriba citada) por 4-(m-hidroxifenil)-4-(dimetilami-
no)ciclohexanona, se obtuvo 4-(m-acetoxifenil)-4-(l-pi-
rrolidinil)ciclohexanona.

30 Ejemplo 74.-

1 Parte A.-

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32, pero sustituyendo separadamente la cantidad apropiada de cada uno de los intermediarios de 4-isocianato, preparados en los Ejemplos 1-27, partes F) y Ejemplo 3L, parte A, por etileno cetal de 4-isocianato-4-fenilciclohexanona se obtuvieron respectivamente cada uno de los correspondientes hidrocioruro de etileno cetal de 4-aryl-4-aminociclohexanona.

10 Parte B.-

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 69, pero sustituyendo separadamente cada compuesto amino, preparado en la parte A, arriba citada, por hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-aminociclohexanona y 2-metil-1,4-dibromobutano por 1,4-dibromobutano, se preparó respectivamente cada uno de los hidrocioruros de etileno cetal correspondientes de 4-aryl-4-(3-metil-1-pirrolidinil)ciclohexanona.

20 Parte C.-

25 Cada compuesto producto preparado en la parte B., arriba citada, puede ser hidrolizado a la correspondiente cetona, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 70, pero sustituyendo una cantidad apropiada de cada hidrocioruro de etileno cetal (parte B, arriba citada) por hidrocioruro de etileno cetal de 4-(fenil)-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona.

Ejemplo 75.-

30 Parte A.-

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71, pero sustituyendo separadamente cantidades apropiadas de cada compuesto amino, preparado en el Ejemplo 64, parte A, por hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-aminociclohexanona y 3-etil-1,5-diyodopentano por 1,5-diyodopentano, se prepararon respectivamente los correspondientes hidrocioruros de etileno cetal de 4-aryl-4-(4-etil-1-piperidinil)ciclohexanona.

5 Parte B.-

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 72, pero sustituyendo separadamente una cantidad apropiada de cada cetal preparado en la parte A, arriba citada, por hidrocioruro de etileno cetal de 4-fenil-4-(1-piperidinil)ciclohexanona, se obtuvieron respectivamente las correspondientes 4-aryl-4-(4-etil-1-piperidinil)ciclohexanonas.

15 Ejemplo 76.-

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte B, pero sustituyendo separadamente la cantidad apropiada de cada intermediario preparado en el Ejemplo 50, parte B, por el etileno cetal de 4-ciano-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona, se prepararon los correspondientes compuestos.

25 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona trimetileno cetal (punto de fusión 147-150°C).

Análisis:

Calculado para C H NO :
17 25 3

1 C, 70,07; H, 8,65; N, 4,81

Hallado: C, 69,67; H, 8,45; N, 5,07

4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona (2,2-dimetiltrimetileno)cetal.

Análisis:

5

Calculado para C H NO :
19 29 3

C, 71,44; H, 9,15; N, 4,39

Hallado: C, 70,76; H, 9,22; N, 4,57

10

4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, (2-feniltrimetileno)cetal.

Análisis:

Calculado para C H NO :
23 29 3

15

C, 75,17; H, 7,95; N, 3,81

Hallado: C, 74,79; H, 8,04; N, 4,09

4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona (2-aliltrimetileno)cetal.

Análisis:

20

Calculado para C H NO :
29 29 3

C, 72,47; H, 8,82; N, 4,23

Hallado: C, 72,15; H, 9,01; N, 4,42

Ejemplo 77.-

25

Parte A.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte A, pero sustituyendo la cantidad apropiada de alilmetilamino por metil-n-butilamino, agitando a temperatura ambiente durante 2 días y extrayendo la mezcla de reacción con die-

30

1 til éter, se obtuvo, después de recristalización desde éter de petróleo, el producto cristalino, etileno cetal de 4-ciano-4-(N-metil-N-alilamino)ciclohexanona, punto de fusión 47-50°C (espectro de masa m/e \pm (M^+) = 236).

5 Análisis:

Calculado para C H N O :
13 20 2 2

C, 66,07; H, 8,53; N, 11,86

Hallado: C, 66,85; H, 8,65; N, 11,69

10 Parte B.-

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte B, pero sustituyendo etileno cetal de 4-ciano-4-(N-metil-N-alilamino)ciclohexanona (preparado en la parte A) por etileno cetal de 4-ciano-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona y purificando por cromatografía líquida de alta presión seguido de recristalización, se obtuvo el compuesto objeto etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(N-alil-N-metilamino) ciclohexanona.

20 Análisis:

Calculado para C H N O .2/3H O:
18 25 3 2

C, 68,54; H, 8,40; N, 4,44

Hallado: C, 68,62; H, 8,45; N, 4,32

25 Ejemplo 78.-

Parte A.-

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte A-E, pero sustituyendo inicialmente 1-naftilacetónitrilo por p-clorofenil-acetónitrilo y sustituyendo subsiguientemente cada intermediario apropiadamente, se obtuvo etileno ce-

1

5

10

15

20

25

30

tal de 4-(1-naftil)-4-dimetil-aminociclohexanona, punto de fusión 132-135°C.

Análisis:

Calculado para C H NO :
20 25 2

C, 77,13; H, 8,09; N, 4,50

Hallado: C, 76,93; H, 8,40; N, 4,48

Parte B.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero sustituyendo el producto de la parte A, por hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona se obtuvo 4-(1-naftil)-4-dimetilaminociclohexanona.

Análisis:

Calculado para C H NO. 1/4H O:
18 21 2

C, 79,52; H, 7,97; N, 5,15

Hallado: C, 79,76; H, 8,04; N, 5,22

Ejemplo 79.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44 pero sustituyendo separadamente las cantidades apropiadas de los compuestos finales preparados en los Ejemplos 60 hasta 64 por etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, se preparó 4-(m-hidroxifenil)-4-(n-propilmetilamino)ciclohexanona punto de fusión 116-118°C.

Análisis:

Calculado para C H NO :
16 23 2

C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36

1 Hallado: C, 73,29; H, 8,96; N, 5,67

4-(n-pentilmetilamino)ciclohexanona.

4-(m-hidroxifenil)-4-(N- β -feniletil-N-metilamino) ciclohexanona.

5

4-(m-hidroxifenil)-4-(i-butilmetilamino)ciclohexanona y

4-(m-hidroxifenil)-4-(N-ciclopropiletil-N-metilamino) ciclohexanona.

Ejemplo 80.-

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67, pero sustituyendo 4-(m-hidroxifenil)-4-(N- β -feniletil-N-metilamino) ciclohexanona,

4-(m-hidroxifenil)-4-(n-propilmetilamino)ciclohexanona,

4-(m-hidroxifenil)-4-(n-pentilmetilamino)ciclohexanona,

15

4-(m-hidroxifenil)-4-(isobutilmetilamino)ciclohexanona y

4-(m-hidroxifenil)-4-(ciclopropilmetilmetilamino) ciclohexanona, preparada en el Ejemplo 79, (arriba citado) por

4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, se obtuvieron respectivamente, 4-(m-acetoxifenil)-4-(N- β -feniletil-N-metilamino)ciclohexanona,

20

4-(m-acetoxifenil)-4-(N-propilmetilamino)ciclohexanona,

4-(m-acetoxifenil)-4-(n-pentilmetilamino)ciclohexanona,

4-(m-acetoxifenil)-4-(isobutilmetilamino)ciclohexanona y

25

4-(m-acetoxifenil)-4-(ciclopropilmetilamino) ciclohexanona.

Ejemplo 81.-

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67, pero sustituyendo anhídrido propiónico y anhídrido butírico por anhídrido acético: se prepararon

1

4-(m-propionoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona,
4-(m-n-butiróxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona,

Ejemplo 82.-

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68, pero sustituyendo anhídrido propiónico y anhídrido n-butírico por anhídrido acético, se obtuvieron

4-(m-propionoxifenil)-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona y

10

4-(m-n-butiroxifenil)-4-(metil-n-butilamino)ciclohexanona, respectivamente.

Ejemplo 83.-

Preparación de 4-fenil-4-dietilaminociclohexanona hidrocloreto.

15

Parte A.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47, parte B, pero sustituyendo bromobenceno por el tetrahidropiraniil éter de m-bromofenol, se obtuvo etileno cetal de 4-fenil-4-dietilaminociclohexanona.

20

Parte B.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, pero sustituyendo una cantidad apropiada del compuesto preparado en la parte A(arriba citada) por etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, se obtuvo la 4-fenil-4-dietilaminociclohexanona, como la sal de hidrocloreto, punto de fusión 175-177,5°C.

25

Análisis:

Calculado para C H NOCL.1/2H O:
16 24 2

30

1 C,66,07; H, 8,66; N, 4,81

Hallado: C,65,78; H, 8,88; N, 4,98

Ejemplo 84.-

Preparación de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(3-hidroxi-4-metilfenil)ciclohexanona.

5

Parte A.-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, parte B, pero sustituyendo la cantidad apropiada de etileno cetal de 4-ciano-4-dimetilaminociclohexanona, preparado en el Ejemplo 41, parte B, y del tetrahidropiraniil éter de 3-hidroxi-4-metilbromobenceno, por el correspondiente éter de m-bromofenol, se obtuvo etileno cetal de 4-(3-hidroxi-4-metilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona, que se recristalizó desde cloroformo acetato de etilo. Punto de fusión 196-200°C.

15

Análisis:

Calculado para C₁₇ H₂₅ NO₃ .1/2H₂O:

17 25 3 2

C,67,96; H, 8,72; N, 4,66

20

Hallado: C,68,28; H, 8,73; N, 4,90

Los compuestos de la fórmula I tienen actividad analgésica y pueden usarse para aliviar dolores sin pérdida de conciencia. Los compuestos pueden ser usados para tratar el dolor de cabeza, de espasmo muscular, artritis y otras condiciones músculoesqueléticas, por ejemplo, bursitis, aliviar dolores suaves hasta moderados post-operativos y de post-parto; dismenorrea y dolor de origen traumático. Adicionalmente, los compuestos de la

25

30

1 fórmula I pueden ser administrados para el tratamiento
de dolores graves, por ejemplo, dolor asociado con adeno-
carcinoma, amputación de un miembro y quemaduras de ter-
cer grado sobre una porción principal del cuerpo en ani-
males y seres humanos.

5 Compuestos seleccionados adicionalmente de la fórmula
I tienen actividad como antagonistas narcóticos. Pueden
ser usados para contrarrestar o impedir excesiva depre-
sión del sistema nervioso central y depresión respirato-
ria resultante de la administración de morfina o de otras
10 drogas semejantes a la morfina, por ejemplo, hidromorfo-
na, oximorfona, metadona y meperidina. Los compuestos
también son capaces de inducir un síndrome de abstinencia
a los sujetos adictos a los narcóticos, por ejem-
15 plo, inducir la retirada de efectos para fines diagnós-
ticos.

La dosificación del compuesto de la fórmula I para pro-
pósitos analgésicos es desde alrededor de 0,01 hasta al-
rededor de 7 mg/kg de peso del cuerpo del paciente. Los
20 compuestos de la fórmula I han sido preparados convenientemente
en unidades de dosificación de 5, 10, 25, 50, 75,
100 y 200 mg. para administración en una a cuatro veces
al día. Dosificaciones de unidad preferidas son desde
25 0,05 hasta 4 mg/kg. de peso del cuerpo del paciente.

Los compuestos son administrados de modo oral, parente-
ral y rectal para acción sistémica.

Las composiciones del presente invento se presentan pa-
30 ra administración a seres humanos y animales en forma de

1 dosificación unitaria, tales como tabletas, cápsulas, pil-
doras, pólvos, gránulos, soluciones parenterales o sus-
pensiones estériles y soluciones o suspensiones orales
5 y emulsiones de aceite-agua conteniendo cantidades ade-
cuadas de un compuesto de la fórmula 1 ó sus sales far-
macológicamente aceptables.

Formas de unidad de dosificación farmacéutica se prepa-
ran de acuerdo con la subsiguiente descripción especí-
fica general para procurar desde alrededor de 0,5 gm.
10 hasta alrededor de 500 mg. del ingrediente activo esen-
cial por forma de unidad de dosificación (preferidos
2,5 - 300 mg.).

Las formas de dosificación farmacéutica oral son o bien
sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólida
15 son tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Ti-
pos de tabletas orales, son por ejemplo, comprimidos
(incluidas las masticables y las ingeribles), tritura-
dos de tableta, revestidos entéricamente, revestidos con
20 azúcar, revestidos con película y comprimidos múltiples.
Las cápsulas son, bien sea de gelatina dura o de gela-
tina elástica blanda. Los gránulos y polvos son o bien
efervescentes o no efervescentes.

Sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en
25 tabletas comprimidas, son aglutinantes, lubricantes, di-
luyentes, agentes de integrantes, agentes colorantes,
agentes saboreantes, agentes inductores de flujo y agen-
tes humectantes. Los triturados de tabletas (bien sean
30 moldeados o comprimidos) utilizan diluyentes y agluti-

1 nantes. Las tabletas revestidas entéricamente debido a
su revestimiento entérico, resisten a la acción del ácido
del estómago y se disuelven o desintegran en el intestino
alcalino. Las tabletas revestidas de azúcar son comprimi-
5 das, en forma de tabletas, a las que se han aplicado
usualmente cuatro diferentes capas de sustancias farmacéu-
ticamente aceptables. Las tabletas revestidas de pellicu-
la son tabletas comprimidas, que han sido revestidas con
un polímero de celulosa soluble en agua. Las tabletas
10 múltiplemente comprimidas son tabletas comprimidas hechas
por más de una compresión de ciclo, utilizando las sus-
tancias farmacéuticamente aceptables, mencionadas ante-
riormente. Agentes coloreadores son utilizados en las for-
mas de dosificación arriba citadas. Los agentes saborea-
15 dores y edulcorantes son utilizados en tabletas compri-
midas, triturados de tableta, tabletas revestidas de azú-
car, comprimidas múltiples veces y masticables. Agentes
saboreadores y edulcorantes son especialmente útiles en
20 la formación de tabletas masticables y tabletas ingeri-
bles.

Ejemplos de aglutinantes incluyen solución de glucosa
(25-50%), mucílago de acacia (10-20%) solución de gela-
tina (10-20%) pasta de sucrosa y pasta de almidón. Los
25 lubricantes incluyen, por ejemplo, talco, almidón, mag-
nesio o estearato de calcio, licopodio o ácido esteárico.
Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, su-
crosa, almidón, caolín, sal, manitol, y fosfato dicálcico.
30 Los agentes desintegrantes incluyen, por ejemplo,

1 almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metil ce-
lulosa, agar y carboxi-metilcelulosa. Los agentes colo-
reantes incluyen por ejemplo, cualesquiera de los tintes
5 aprobados y certificados solubles en agua FD y C, sus
mezclas y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos
en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen,
por ejemplo, sucrosa, lactosa, manitol y agentes edulco-
rantes artificiales, tales como ciclamato de sodio y sa-
carina y cualquier número de aromas secados por pulverifi-
10 cación. Los agentes saboreadores incluyen sabores natu-
rales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas
sintéticas de compuestos que forman una sensación agra-
dable. Los agentes inductores de flujo incluyen, por
ejemplo, dióxido de silicona y talco. Los agentes humec-
15 tantes incluyen, por ejemplo, monoestearato de propile-
no glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de die-
tileno glicol y polioxietileno laural éter. Los reves-
timientos entéricos incluyen, por ejemplo, ácidos gra-
20 sos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y
ftalatos de acetato de celulosa. Sustancias farmacéuti-
camente aceptables para la primera capa y capa inferior
de tabletas revestidas de azúcar, incluyen, por ejemplo
dextrina y gelatina. La segunda capa, una zona opaca,
25 incluye, por ejemplo, almidón, talco, carbonato cálcico,
óxido de magnesio y carbonato de magnesio. La tercera
capa, una zona translúcida, incluye, por ejemplo, gluco-
sa. La cuarta capa, un esmalte, incluye, por ejemplo,
cera, de abejas, cera de carnauba o una mezcla de estas
30

1 ceras. Los revestimientos de películas incluyen, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenoglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

5 Las cápsulas de gelatina dura, de los tamaños 5 hasta 1000 se hacen ampliamente de gelatina y pueden ser, bien sea claros o coloreados. Estas cápsulas pueden llenarse, bien sea con un polvo o con gránulos revestidos (liberación sostenida).

10 Los diluyentes utilizados en cápsulas rellenas de polvo son los mismos ilustrados arriba para tabletas. Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas para revestir gránulos incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico, miristato glicerilo, cetil alcohol, grasas, ceras, sustancias polímeras sensibles a pequeños cambios en el pH del tracto gastro-intestinal, polivinil alcohol, etil celulosa y mezclas de cera de abejas, cera de carnauba o cera de bayas con gliceril monoestearato.

15 Las cápsulas de gelatina elástica blanda contienen suficiente glicerina, de modo que sean permanentemente flexibles. Los diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables, usados en las cápsulas de gelatina elástica blandas, son aquellos que no se disuelven o no dañan la cápsula y que no sean tóxicos, incluyendo, por ejemplo, aceite de maiz, aceite de semilla de algodón, polisorbato 80, DMA y triacetina. Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes para solución y/o suspensión incluyen diluyentes, agentes hu-

20

25

30

1 mectantes, agentes saboreadores y agentes colorantes.
Ejemplos de diluyentes, agentes humectantes, agentes sa-
boreadores y agentes colorantes, incluyen los anterior-
mente citados como ejemplos. Sustancias farmacéuticamen-
5 te aceptables, utilizadas en gránulos efervescentes y pol-
vos efervescentes, incluyen ácidos orgánicos, una fuente
de dióxido de carbono, diluyentes, agentes humectantes,
agentes saboreadores y agentes colorantes.
Ejemplos de ácidos orgánicos, incluyen, por ejemplo, áci-
10 do cítrico, y ácido tartárico. Las fuentes de bióxido de
carbono, incluyen, por ejemplo, bicarbonato sódico y car-
bonato sódico. Los ejemplos de agentes edulcorantes, in-
cluyen por ejemplo, sucrosa, ciclamato cálcico y saca-
15 rina. Los ejemplos de diluyentes, agentes humectantes y
agentes colorantes incluyen los citados anteriormente co-
mo ejemplo.
Los polvos a granel tienen el compuesto de la fórmula
I dispersado uniformemente a través de un diluyente por-
20 tador pulverulento farmacéuticamente aceptable. Los ejem-
plos del diluyentes incluyen aquellos citados previamen-
te como ejemplos.
Las fórmulas de dosificación farmacéutica sólida, oral
individual, tabletas de cápsulas, se empaquetan indivi-
25 dualmente, en dosis unitaria o en cantidad en recipien-
tes de dosis múltiples, por ejemplo, botellas de 50, 100,
500, 1000 ó 5000.
La cantidad del compuesto de la fórmula I análogo por
30 unidad de dosis se ajusta de modo que procure al paciente

1 una cantidad eficaz. La dosis exacta depende de la edad,
del peso y condición del paciente o animal según se co-
noce en la materia. Por ejemplo, tabletas y cápsulas re-
ciben un suficiente número y frecuencia para obtener el
efecto farmacológico deseado.

5 Las tabletas de liberación sostenida y cápsulas procuran
una cantidad eficaz después de la ingestión y continúan
liberando una cantidad suficiente de material activo pa-
ra mantener la concentración a un nivel eficaz durante
10 períodos de tiempo incrementados, por ejemplo 12 horas.
Gránulos y polvos no efervescentes son empaquetados en
cantidades predeterminadas de tal modo que cuando se re-
constituyen con una cantidad especificada de vehículo lí-
quido apropiado, virtualmente agua destilada, resulta
15 una solución y/o suspensión, procurando una concentra-
ción uniforme del compuesto de la fórmula I después de
sacudir si fuera necesario. La concentración de la solu-
ción es tal que una cucharada de té (5 mL.), una cucha-
rada sopera (15 mL.) o una fracción o un múltiple de ello
20 procure una cantidad eficaz para producir el efecto far-
macológico deseado. La dosis exacta depende de la edad,
del peso y de la condición del paciente o animal como se
conoce en la técnica. Gránulos efervescentes y polvos
25 se empaquetan, bien sea en dosis de unidad, por ejemplo,
en paquetes de hoja de estaño o a granel, por ejemplo en
cantidades de 4 y 8 onzas, de modo que una cantidad es-
pecífica, por ejemplo una dosis unitaria o, por ejemplo,
una cucharada de té, o una cucharada sopera o una fracción
30

1 o múltiplo de ellas de gránulos a granel, cuando se añadan a una cantidad específica de vehículo líquido, por ejemplo, agua, dé por resultado un contenido de dosificación de forma líquida, que pueda ingerirse. La concentración del material activo en los gránulos se ajusta de modo que una cantidad especificada, cuando se mezcle con una cantidad específica de agua, dé por resultado una cantidad eficaz del material activo y produzca el efecto farmacológico deseado. La cantidad exacta de gránulos, que deban usarse depende de la edad, del peso y de la condición del paciente, como es conocido en la técnica. Formas de dosificación oral líquida incluyen por ejemplo, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son bien sea de aceite en agua o de agua en aceite.

5

10

15

20 Los elisires son claros, edulcorados, preparaciones hidroalcohólicas. Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas en los elixires, incluyen, por ejemplo, disolventes. Los jarabes son soluciones concentradas acuosas de un azúcar, por ejemplo, sucrosa y pueden contener un preservativo. Una emulsión es un sistema de dos fases, en que un líquido está disperso en la forma de pequeños glóbulos a través de otro vehículo. Las emulsiones de aceite en agua se prefieren mucho más para administración oral que las emulsiones de agua en aceite.

25

30

1 Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas
en emulsiones, son líquidos no acuosos, agentes emulgan-
tes y preservativos. Las suspensiones utilizan agentes
y preservativos suspensores farmacéuticamente aceptables.
5 Las sustancias farmacéuticamente aceptables, utilizadas
en gránulos no efervescentes para ser reconstituidos en
una forma de dosificación oral, incluyen, por ejemplo,
diluientes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sus-
tancias farmacéuticamente aceptable, utilizadas en gra-
10 nos efervescentes que deban ser reconstituidos en forma
de dosificación oral líquida incluyen, por ejemplo, áci-
dos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los
agentes colorantes y saboradores se utilizan en todas
las formas de dosificación arriba señaladas.
15 Los disolventes incluyen, por ejemplo, glicerina, sor-
bitol, etil alcohol y jarabe. Ejemplos de preservativos
incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido ben-
zóico, bezoato sódico y alcohol. Ejemplos de líquidos
no acuosos utilizados en emulsiones incluyen, por ejem-
20 plo, aceite mineral y aceite de semilla de algodónero.
Ejemplos de agentes emulgantes incluyen, gelatina, aca-
cia, tragacanto, bentonita y surfactantes, tales como
monocoleato de polioxietileno sorbitano. Los agentes sus-
25 pensores incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de
sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Diluyentes
incluyen por ejemplo, lactosa y sucrosa. Los agentes
edulcorantes incluyen, por ejemplo, sucrosa, jarabes,
30 glicerina y agentes edulcorantes artificiales, tales

1 como ciclamato sódico y sacarina. Los agentes humectantes
incluyen, por ejemplo, propileno glicol monoestearato, mono-
oleato de sorbitano, y etileno glicol monolaurato y polioxi-
5 etileno lauril éter. Los ácidos orgánicos, incluyen
por ejemplo, ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes
de dióxido de carbono incluyen, por ejemplo, bicarbonato
sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes inclu-
10 yen, por ejemplo, cualesquiera de los tintes aprobados,
certificados FD y C solubles en agua y sus mezclas. Los
agentes saboreadores incluyen, por ejemplo, sabores na-
turales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas
sintéticas de compuestos que producen una sensación de
15 sabor agradable. La concentración del compuesto de la fórmula I a través de las soluciones tiene que ser uniforme. Después de sacudir, la concentración del compuesto de la fórmula I a través de las emulsiones y suspensiones tiene que ser uniforme.

20 La concentración del compuesto de la fórmula I se ajusta de modo que una cucharada de té (5 ml.), una cucharada sopera (15 ml.) o una fracción o un múltiplo de ello procuren una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, del peso y de la condición del paciente o del animal como es conocido en la técnica.

25 Las fórmulas de dosificación oral líquida pueden empaquetarse, por ejemplo, en tamaños de dosis unitarias de 5 ml.- (cucharadas de té) 10 ml. 15 ml. (cucharada sopera) y 30 ml. y recipientes de dosis múltiples incluyendo, por

30

1 ejemplo, tamaños de 2 onzas, 3 onzas, 4 onzas, 6 onzas,
8 onzas, una pinta, un cuarto y un galón.
Los gránulos no efervescentes se empaquetan en cantida-
des predeterminadas, tales que, cuando se reconstituyan
5 con una cantidad especificada de vehículo líquido apro-
piado, usualmente agua destilada, resulte una solución
y/suspensión procurando una concentración uniforme del
compuesto de la Fórmula I después de sacudir si fuera
necesario. La concentración de la solución es tal que
10 una cucharada de té (5 ml.), una cucharada sopera (15 ml.)
o una fracción o un múltiplo de ello procuren una can-
tidad eficaz para producir el deseado efecto farmacoló-
gico. La dosis exacta depende de la edad del peso o de
la condición del paciente o animal, como es conocido en
15 la técnica. Los gránulos efervescentes se empaquetan
bien sea en dosis unitaria, por ejemplo, en paquetes de
hojas delgadas o a granel, por ejemplo, en cantidades
de 4 onzas y 8 onzas de tal modo que una cantidad espe-
20 cífica, bien sea de dosis unitaria o, por ejemplo, una
cucharada de té, una cucharada sopera o una fracción o
múltiple de ello de granos a granel cuando se añadan a
una cantidad específica de vehículo líquido, por ejemplo
agua, produzca una recipiente de dosificación líquida,
25 que pueda ingerirse. La concentración del compuesto de
la Fórmula I en gránulos se ajusta de tal modo que una
cantidad especificada, cuando sea mezclada con una can-
tidad específica de agua, produzca una cantidad eficaz
de material activo para producir el efecto farmacológico
30

1 deseado. La cantidad exacta de gránulos, que deba usarse,
depende de la edad, del peso y de la condición del pacien
te, como es conocido en la técnica.

5 La administración parenteral incluye la intravenosa, sub-
cutánea, intramuscular y semejantes.

10 Las preparaciones para administración parenteral inclu-
yen soluciones estériles listas para inyección, productos
estériles secos solubles, listos para ser combinados con
un disolvente justo antes del uso, incluyendo tabletas
hipodérmicas, suspensiones estériles, listas para inye-
cción, productos insolubles secos estériles listos para
ser combinados con un vehículo justo antes del uso y emul-
siones estériles. Las soluciones pueden ser, bien sean
acuosas, o no acuosas.

15 Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en
preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos,
vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes
isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos
20 locales, agentes suspensores y dispersantes, agentes emul-
sificantes, agentes secuestradores o geladores y otras ne-
cesidades farmacéuticas. [] Ejemplos de vehículos acuo-
sos incluyen cloruro sódico, en inyección de Ringer, in-
yección isotónica (5%) de dextrosa, agua estéril para
25 inyección, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inye-
cción lactada de Ringer. Los vehículos parentales no acuo-
sos incluyen aceites no fijados de origen vegetal, por
ejemplo, aceite de semilla de algodónero, aceite de maiz,
30 aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Agentes antimicro-

1 crobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungies-
táticas tienen que añadirse a preparaciones parenterales
empaquetada en recipientes de dosis múltiples (frascos)
que incluyen fenol o cresoles, mercuriales, bencil alco-
5 hol, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hi-
dróxi-benzóico, tимерosal, cloruro de benzalconio y cla-
ruro de bencedonio. Los agentes isotónicos incluyen, por
ejemplo, cloruro sódico y dextrosa. Los amortiguadores
incluyen, por ejemplo, fosfato y citrato. Los antioxidan-
10 tes incluyen, por ejemplo, bisulfato sódico. Los anesté-
sicos locales incluyen, por ejemplo, hidrocioruro de pro-
caina. Los agentes suspensores y dispersantes incluyen,
por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipro-
pil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes
15 emulgantes incluyen, por ejemplo, Polysorbate 80 (Tween)
80. Un agente secuestrador o gelador de iones de metal
incluye, por ejemplo, EDTA (ácido etilenodiaminotetra
acético). Las necesidades farmacéuticas incluyen por
ejemplo, etil alcohol, polietileno glicol y propileno
20 glicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido só-
dico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico
para el ajuste de pH.

25 La concentración del ingrediente farmacéuticamente acti-
vo se ajusta de modo que una inyección, por ejemplo, de
0,5 ml. 1,0 ml. 2,0 ml. y 5,0 ml. o una infusión intraar-
terial o intravenosa, por ejemplo de 0,5 ml./min. 1,0 ml.
/min., 1,5 ml./min. y 2,0 ml./min. procure una cantidad
30 eficaz para producir el deseado efecto farmacológico.

1 La dosis exacta depende de la edad, del peso y de las condiciones del paciente o animal, como es conocido en la técnica.

5 Las preparaciones parenterales de dosis unitarias, se empaquetan, por ejemplo, en una ampolla o en una jeringa con una aguja. El envase de dosis múltiples, por ejemplo, es un frasco.

10 Todas las preparaciones para administración parenteral tienen que ser estériles, como se conoce y practica en la técnica. Ilustrativamente, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril conteniendo un material activo es un modo eficaz de administración.

15 Otra realización es una solución estéril acuosa u oleosa o suspensión conteniendo un material activo inyectado como sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

20 Formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas, tabletas para efecto sistémico.

25 Los supositorios rectales aquí utilizados significan cuerpos sólidos para inserción en el recto, que se derri- ten o ablandan a la temperatura del cuerpo, liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente acti- vos.

30 Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión.

Ejemplos de bases o vehículos incluyen , por ejemplo,

1 mantequilla de cacao (aceite de teobroma) glicerina- ge-
latina, carbocera, (polioxietileno glicol) y mezclas apro-
piadas de monogliceruros, digliceruros y trigliceruros de
5 ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las varias
bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los
supositorios incluyen, por ejemplo, esperma, aceite y ce-
ra. Los supositorios rectales pueden ser preparados, bien
sea por el método comprimido o por moldeo. El peso usual
de un supositorio rectal es de alrededor de 2,0 gm.

10 Tabletetas y cápsulas para administración rectal se utili-
zan usando la misma sustancia farmacéuticamente acepta-
ble y por los mismos métodos que para formulaciones para
administración oral. Supositorios rectales, tabletetas o
15 cápsulas se empaquetan, bien sea individualmente en do-
sis unitaria o en dosis en cantidad múltiple, por ejem-
plo, 2, 6 ó 12.

20 Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos
de la fórmula I se administran de modo oral, parenteral
o rectal en formas de dosificación unitaria o dosifica-
ción múltiples. Las formas de dosificación unitaria, se-
gún se usa en la especificación y en las reivindicaciones
se refieren a unidades físicamente discretas, adecuadas
25 para objetos humanos y animales y se empaqueten indivi-
dualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis de
unidad contiene una cantidad predeterminada del compues-
to terapéuticamente activo, suficiente para producir el
deseado efecto terapéutico en asociación con el soporte
30 farmacéutico requerido, vehículo o diluyente. Ejemplos

1 de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas y
jeringas (parenterales), tabletas o cápsulas empaqueta-
das individualmente (oral-sólido) o en forma individual-
mente empaquetada en cantidades de cucharada de té o
5 cucharada sopera(oral-líquido). Las formas de dosis
unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos
de las mismas. La forma de dosis múltiples es una plura-
lidad de formas de dosificación unitaria e idénticas em-
paquetadas en un solo recipiente, para administrarse en
10 forma de dosis unitaria segregada. Ejemplos de formas
de dosis múltiples incluyen frascos (parenteral), bote-
llas de tabletas o cápsulas (oral-sólido) o botellas de
pintas o galones (oral-líquido). Por lo tanto, la forma
de dosis múltiple es una forma de dosis unitarias múl-
15 tiples, que no se segregan al empaquetar. Las especifici-
caciones para forma de dosis unitaria y para la forma
de dosis múltiple, se dictan y dependen directamente de
(a) la característica única del compuesto terapéutica-
mente activo y del efecto terapéutico particular, que
deba conseguirse y (b) las limitaciones inherentes en la
20 técnica de la composición de tal compuesto terapéutica-
mente activo para efectos terapéuticos o profilácticos.
En adición a la administración de un compuesto de la
25 fórmula I como ingrediente activo principal de composi-
ciones para el tratamiento de las condiciones aquí des-
critas, dicho compuesto puede ser incluido con otros
tipos de compuestos para obtener ventajosas combinacio-
nes de propiedades. Tales combinaciones incluyen un com-
30

1 puesto de la Fórmula I con otros analgésicos, tales como
 aspirina, fenacetin acetaminofeno propoxifeno, pentazoina
 codefina, meperidina, oxicodona, ácido mefenámico e ibu-
 5 profeno; relajantes musculares, tales como metacarbamol,
 orfenadrina, carisoprodol, meprobamato, carbamato de
 clorfenesina, diasepamo, clordiacepóxido y clordiacepó-
 xido y clorzoxanona, analépticos, tales como cafeina, me-
 tilfenidato y pentilenotetrazol, corticosteroides tales
 10 como metilprednisolona, prednisona, prednisolona y de-
 xametasona; antihistaminas, tales como clorfeniramina,
 ciproheptadina, prometazina y pirilamina.

Ejemplo 85.- Cápsulas.

15 Un millar de cápsulas de gelatina dura de dos piezas
 para uso oral, cada una conteniendo 0,5 gm. de hidroclo-
 ruro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-
 hidroxifenil) ciclohexan-1-ona se prepararon de los si-
 guientes tipos y cantidades de materiales:

20	Hidrocloruro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4- (m-hidroxifenil)ciclohexan-1- ona	0,5 gm.
	Lactosa	150,- gm.
	Almidón de maiz	25,- gm.
	Talco	20,- gm.
25	Estearato de magnesio	2,0 gm.

Los materiales se mezclaron cuidadosamente y después se encapsularon de lamanaera usual.

Las cápsulas anteriormente citadas son útiles para el tratamiento del dolor de cabeza en seres humanos adultos

30

1

5

10

15

20

25

30

por administración oral de una cápsula cada 4 horas.
Usando el procedimiento arriba citado se prepararon simi-
larmente cápsulas conteniendo hidrocioruro de etileno ce-
tal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxiifenil)ciclohe-
xa-l-ona en cantidades de 50, 75, 100 y 200 mg. sustitu-
yendo 50, 75, 100 y 200 gm. de hidrocioruro de etileno
cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxiifenil)-4-clo-
hexan-l-ona por los 25 gm. usados arriba.

Ejemplo 86.- Cápsulas.-

Un millar de cápsulas de dos piezas de gelatina dura pa-
ra uso oral, cada una conteniendo 100 mg. de hidrocioru-
ro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hi-
droxiifenil) ciclohexan-l-ona y 325 mg. de aspirina se
prepararon a partir de los siguientes tipos y cantidades
de ingredientes:

hidrocioruro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hi- droxiifenil)-ciclohexan-l-ona	100 gm.
Aspirina	325 gm.
Talco	35 gm.
Estearato de magnesio	2,5 gm.

Los ingredientes se mezclan cuidadosamente y después se
encapsularon de la manera usual.

Las cápsulas precedentes son útiles para el tratamiento
del dolor de cabeza en seres humanos adultos por admi-
nistración oral de una cápsula cada 6 horas.

Ejemplo 86. Tabletetas.-

Un millar de tabletetas para uso oral, cada una contienien-
do 200 mg. de hidrocioruro de etileno cetal de 4-(metil-

1 n-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)ciclohexan-1-ona se pre-
pararon de los siguientes tipos y cantidades de materia-
les:

5 Hidrocloruro de etileno cetal de
4-(metil)-n-butilamino)-4-(m-hidro-
xifenil)ciclohexan-1-ona. 200 gm.

Lactosa 125 gm.

Almidón de maiz 65 gm.

Estearato de magnesio 2,5 gm.

Petrolato ligero líquido 3 gm.

10 Los ingredientes se mezclan y comprimen cuidadosamente.
Los comprimidos se rompen forzándolos a través de una
criba número 16. Los gránulos resultantes entonces se
comprimen en tabletas conteniendo cada tableta 200 mg.
de hidrocloruro de etileno cetal de 4-(metil)-n-butila-
15 mino)-4-(m-hidroxifenil) ciclohexan-1-ona.

Las tabletas precedentes son útiles para tratamiento de
dolor artrítico en seres humanos adultos por administra-
ción oral de una tableta cada 4 horas.

20 Ejemplo 88. Tabletass.-

Un millar de tabletas orales, cada una conteniendo 100
mg. de hidrocloruro de etileno cetal de 4-(metil-n-bu-
tilamino)-4-(m-hidroxifenil)ciclohexan-1-ona, y un total
de 400 mg. de carbamato de clorfenesina se prepararon
25 de los siguientes tipos y cantidades de materiales:

Hidrocloruro de etileno cetal de
-4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidro-
xifenil)ciclohexan-1-ona 100 gm.

Carbamato de clorfensina 400 gm.

30 Lactosa 50 gm.

1	Almidón de maíz	50 gm.
	Estearato cálcico	2,5 gm.
	Petrolato líquido ligero	5 gm.
5	Los ingredientes son mezclados y amasados cuidadosamente. Los amasados se rompen forzándolos a través de una criba del nº 16. Los gránulos resultantes entonces se comprimen en tabletas, conteniendo cada una 100 mg. de hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidro-	
10	xifenil)-ciclohexan-1-ona y 400 mg. de carhamato de clorfenesina.	
	Las tabletas precedentes son útiles para tratamiento de dolor de la parte baja dorsal por administración oral de una tableta cada 6 horas.	
15	<u>Ejemplo 89. Jarabe oral.</u>	
	Un millar de ml. de una suspensión acuosa para uso oral conteniendo cada una una dosis de 5 ml. de 100 mg. de hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-	
20	4-(m-hidroxiifenil)ciclohexan-1-ona se preparó de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:	
	hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-hidroxiifenil)ciclohexan-1-ona	20 gm.
	Acido cítrico	2 gm.
	Acido benzóico	1 gm.
25	Sucrosa	700 gm.
	Tragacanto	5 gm.
	Acette de limón	2 ml.
30	Agua desionizada, según se necesite.	1000 ml.

1 El ácido cítrico, el ácido benzoico, la sucrosa el traga-
canto y el aceite de limón se dispersan en suficiente agua
para hacer una solución de 850 ml. El hidrocloreuro de etil-
5 leno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)
ciclohexan-1-ona se agitó en el jarabe hasta que se dis-
tribuyó uniformemente. Se añadió suficiente agua para con-
seguir 1000 ml.

La composición así preparada es útil en el tratamiento
del dolor de cabeza en seres humanos adultos en una dosis
10 de una cuchara de té cuatro veces al día.

Ejemplo 90. Solución parenteral.

Una solución acuosa estéril para uso intramuscular conte-
niendo 1 ml., 25 mg. de hidrocloreuro de etileno cetal de
15 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)-ciclohexan-1-
ona, se preparó de los siguientes tipos y cantidades de
materiales:

20	Hidrocloreuro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hi- droxifenil)ciclohexan-1-ona.	25 gm.
	Hidrocloreuro de lidocaina	4 gm.
	metilparabeno	2,5 gm.
	propilparabeno	0,17 gm.
	Agua para inyección, según se necesite	1000 ml.

25 Los ingredientes se disolvieron en el agua y la solución
se esterilizó por filtración. La solución estéril se lle-
gó en frascos y se cerraron los frascos.

Ejemplo 91. Supositorio rectal.

30 Un millar de supositorios pesando cada uno 2,5 gm. y con

1	metilaminociclohexanona. 4-(p-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona ; Base libre de etileno cetal de 4-(p-fluorofenil)-4-dime- tilaminociclohexanona; Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-fluorofenil)-4-di- metilaminociclohexanona;
5	Base libre de etileno cetal de 4-(p-anisil)-4-dimetila- minociclohexanona; Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-anisil)-4-dimetil- aminociclohexanona;
10	Base libre de 4-(p-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona Base libre de etileno cetal de 4-(o-clorofenil)-4-dime- tilaminociclohexanona; Hidroyoduro de etileno cetal de 4-(o-clorofenil)-4-dime- tilaminociclohexanona;
15	4-(o-clorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-dimetila- minociclohexanona;
20	Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(m-anisil)-4-dimetil- aminociclohexanona; 4-(m-anisil)-4-dimetilaminociclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(p-tolil) ciclohexanona;
25	Hidrocioruro de etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(p-to- lil)ciclohexanona; 4-dimetilamino-4-(p-tolil)ciclohexanona; 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona;
30	Base libre de etileno cetal de 4-(p-bromofenil)-4-dimetil-

1	aminociclohexanona; Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona. 4-(p-bromofenil)-4-dimetilaminociclohexanona;
5	Base libre de etileno cetal de 4-(2,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona; Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(2,4-diclorofenil)-4-dimetilaminociclohexanona;
10	Etileno cetal de 4-dimetilamino-4-(2-tienil) ciclohexanona. Base libre de 4-(m-tolil)-4-dimetilaminociclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)ciclohexanona.
15	Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(metil-n-butilamino)-4-(m-hidroxifenil)ciclohexanona; 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-butilamino) ciclohexanona. Etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona, .
20	4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-(p-hidroxifenil)-4-(n-butilmetilamino) ciclohexanona;
25	Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-hidroxifenil)-4-(n-butilmetilamino)ciclohexanona; 4-(p-hidroxifenil)-4-(n-butilmetilamino)ciclohexanona;
30	Base libre de etileno cetal de 4-(p-trifluorometilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona; Hidrocioruro de etileno cetal de 4-(p-trifluorometilfenil)-4-dimetilaminociclohexanona;

1	4-(p-clorofenil)-cis-2-metil-4-dimetilaminociclohexanona; 4-(p-clorofenil)-trans-2-metil-4-dimetilaminociclohexanona;
5	Base libre de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(n-propilmetilamino) ciclohexanona; Hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(n-propilmetilamino)ciclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-N-pentilamino)ciclohexanona;
10	Hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(metil-n-pentilamino)ciclohexanona; Base libre de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(i-butilmetilamino)ciclohexanona;
15	Hidrocloruro de etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(i-butilmetilamino)ciclohexanona; 4-(m-acetoxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona; 4-(m-acetoxifenil)-4-metil-n-butilamino)ciclohexanona; 4-(m-hidroxifenil)-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona;
20	etileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona; 4-(m-acetoxifenil)-4-(1-pirrolidinil)ciclohexanona; trimetileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona;
25	4-(m-acetoxifenil)-4-(n-propilmetilamino)ciclohexanona. 4-(m-acetoxifenil)-4-(isobutilmetilaminociclohexanona; 4-(m-acetoxifenil)-4-(n-pentilmetilamino)ciclohexanona;
30	trimetileno cetal de 4-(m-hidroxifenil)-4-dimetilaminociclohexanona;

1 hidrocloruro de 4-(m-acetoxifenil)-4-(n-butilmetilamino-
ciclohexanona y
4-(m-hidroxifenil)-4-(n-propilmetilamino)ciclohexanona
por el hidrocloruro de etileno cetal de 4-metil-n-buti-
5 lamino)-4-(m-hidroxifenil)ciclohexan-1-ona de los Ejem-
plos.

Ejemplo 93.-

Las composiciones preparadas en los precedentes ejem-
10 plos 85, 87, 89, 90 y 91 pueden usarse para comprobar
la dependencia narcótica induciendo síntomas de retira-
da en adictos a las drogas. También son útiles para con-
trarrestar depresión respiratoria y del sistema nervio-
so central, inducida por morfina o analgésicos relacio-
15 nados.

Aunque los compuestos de la fórmula VIII pueden inducir
analgésia, su actividad adicional de ser al mismo tiem-
po antagonistas narcóticos, disminuye el riesgo de adic-
ción a la droga particular. Puede decirse que la acti-
20 vidad antagonista narcótica de los compuestos de este
invento actúa como un dispositivo de seguridad interna,
dirigido para moderar cualesquiera propiedades inheren-
tes de dependencia física de la medicación usada por
su acción analgésica del tipo narcótico. Como resulta-
25 do pueden usarse bases libres o sales para obtener anal-
gésicos del tipo narcótico con mínimo riesgo de depen-
dencia física.

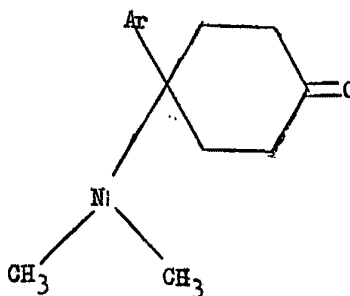
La presente patente de invención recaerá sobre las si-
30 guientes reivindicaciones.

1

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-amino-4-aryl-ciclohexanonas, sus cetales y sus sales de adición de ácido, teniendo el compuesto la fórmula:


5



10

15

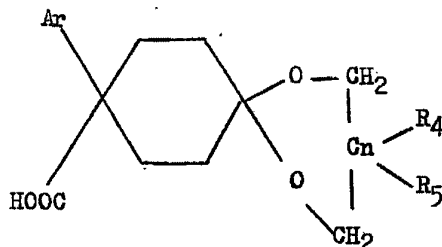
en que Ar es tiofeno, o  en que m es cero, uno

o dos, e Y es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, cicloalcoxi de 3 a 6 átomos de carbono inclusive, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, u -o-(CH₂)₁₀  Y'_m, donde Y' es halógeno,

20

no, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, caracterizado porque comprende las operaciones de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

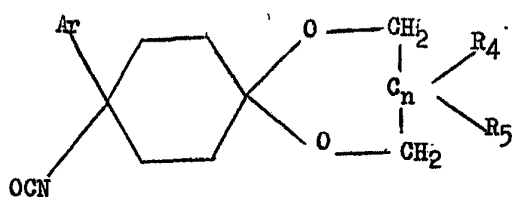
25



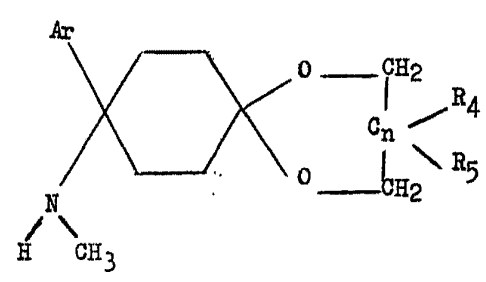
30

Handwritten signature or mark.

1 en que Ar es como se define arriba y en que n es cero o
uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo,
-CH₂-alqueni₂lo, en que alqueni₂lo es de 2 a 4 átomos de
5 carbono, inclusive, o metilo con un equivalente, en cada
caso de una base orgánica y aciuro difenilfosfónico en
disolvente aprótico para preparar un compuesto de la fór-
mula:



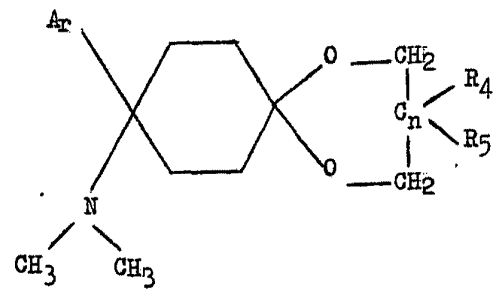
15 (b) reduciendo el compuesto arriba citado para preparar
un compuesto de la fórmula:



25 (c) haciendo reaccionar el compuesto arriba citado con
formaldehido acuoso seguido de reducción, para dar un
compuesto de la fórmula:

30

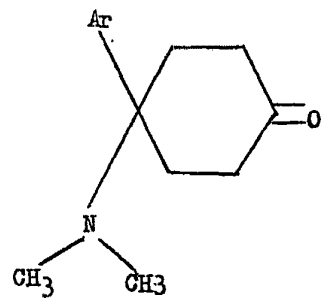
1



5

(d) efectuando hidrolisis ácida del compuesto arriba citado para preparar un compuesto de la fórmula:

10



15

en que Ar es como se define arriba.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n es cero.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es m-benciloxifenilo.

25

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque n es cero.

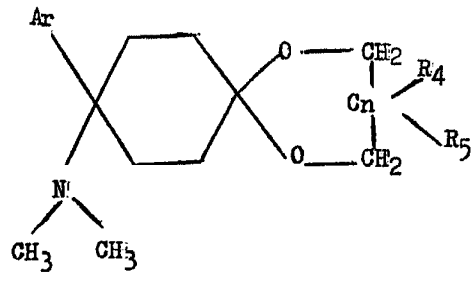
5.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:

30

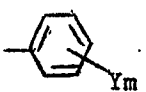
A handwritten signature or set of initials, possibly 'RZ', is written below the number 30.

1

5

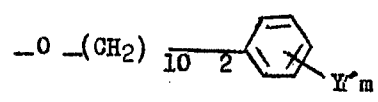


10

en que n es cero o uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo, -CH₂-alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; Ar es tiofeno, o  en que m es cero, uno o dos e Y

15

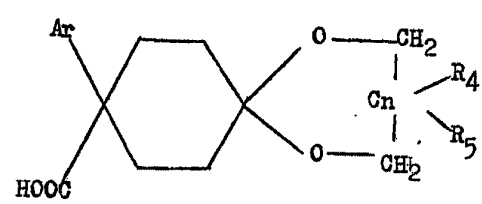
es halógeno CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, cicloalquiloxi de 3 a 5 átomos de carbono, inclusive, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive u



20

donde Y' es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, comprendiendo:
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

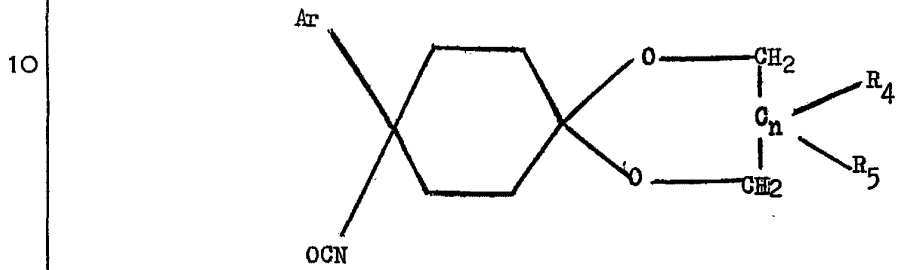
25



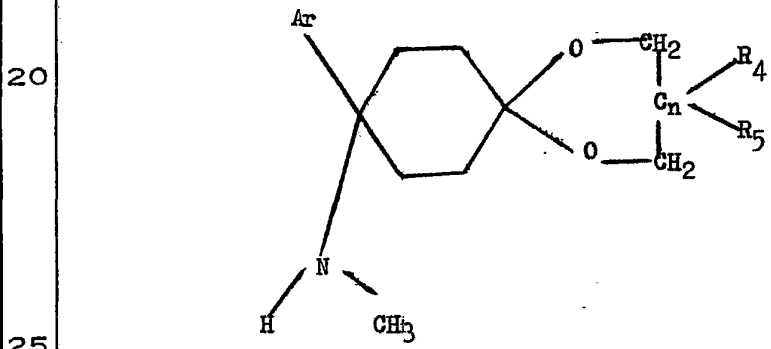
30

Handwritten signature

1 en que Ar es como se define arriba y en que n es cero o
uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo,
-CH₂-⁴alqueniolo, en que alqueniolo es de 2 a 4 átomos de
2 carbono, inclusive, o metilo con un equivalente en cada
5 caso de una base orgánica y aciuo difenilfosónico en di-
solvente aprótico para preparar un compuesto de la fórmu-
la:



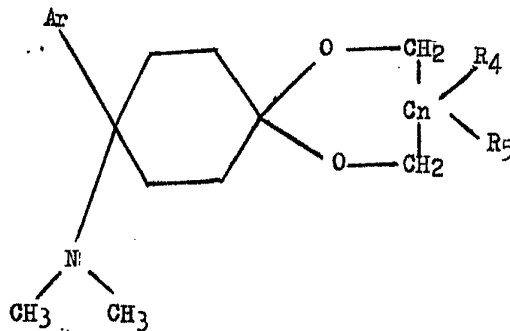
15 (b) reduciendo el compuesto arriba citado para preparar
un compuesto de la fórmula



25 (c) haciendo reaccionar el compuesto arriba indicado con
formaldehido acuoso, seguido de reducción para preparar
un compuesto de la fórmula:

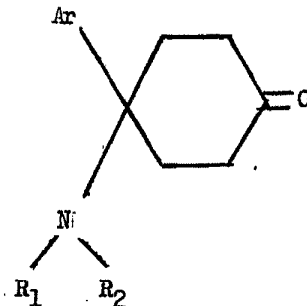
30


1
5
10
15
20
25
30



em que Ar, n, R₄ y R₅ son como se define arriba.

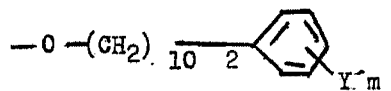
6.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:



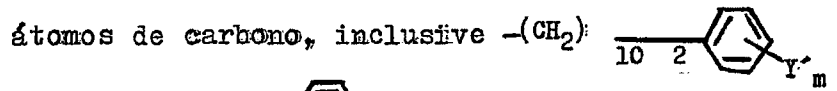
en que Ar es tiofeno, o  en que m es cero uno o dos e Y es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive cicloalquiloxi de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive o

Handwritten signature

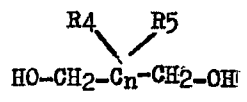
1
5
10
15
20
25
30



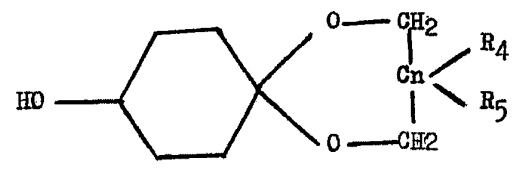
R_1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive R_2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, y alquilo ás de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive



$o-(CH_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - Y_m$ en que Y' es halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula $HO - \text{C}_6\text{H}_{10} = O$ con un diol de la fórmula:



en que n es cero o uno y R_4 es hidrógeno o metilo; R_5 es hidrógeno, fenilo, $-CH_2-$ alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; en presencia de ácido en un disolvente inerte para obtener un compuesto de la fórmula:

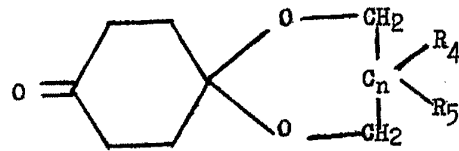


Handwritten signature or mark.

1

(b) efectuando oxidación del compuesto arriba citado para obtener un compuesto de la fórmula:

5

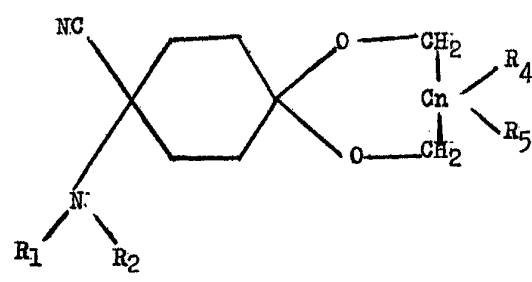


10

(c) haciendo reaccionar el compuesto arriba indicado con cianuro de hidrógeno (HCN) y una amina de la fórmula

para obtener un compuesto de la fórmula:

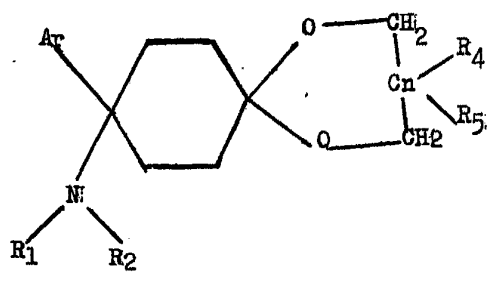
15



20

(d) haciendo reaccionar el compuesto arriba citado con un reactivo de Grignard de la fórmula ArMGX en un disolvente orgánico anhidro para obtener un compuesto de la fórmula:

25



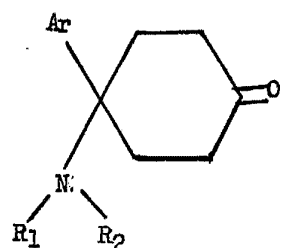
30

Handwritten signature or mark.

1

(e) efectuando hidrolisis ácida del cetal arriba citado para preparar un compuesto de la fórmula:

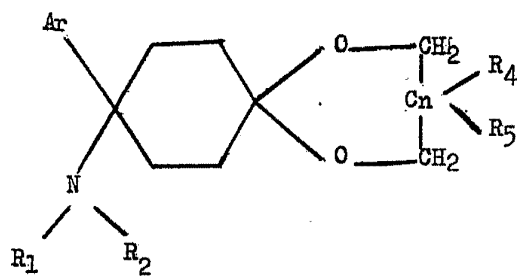
5




10

7.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:

15



20

en que Ar es tiofeno, o  en que m es cero,

uno o dos, e Y es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4

25


átomos de carbono, inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono, inclusive, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

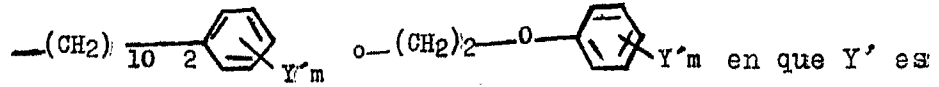
carbono, inclusive, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbo-

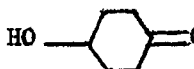
no inclusive, o

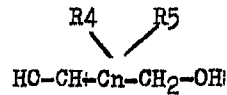
30

Rg -O-(CH₂)₁₀-2- Y_m ; R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos

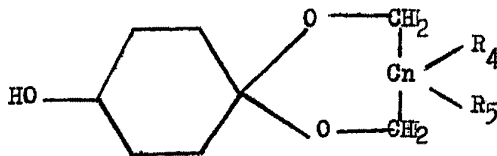
1 de carbono, inclusive; R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de
 5 carbono, inclusive, cicloalquiloalquilo, en que cicloal-
 quilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, y alqui-
 lo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, cicloalqui-
 lo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive,



halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, in-
 clusive, o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, inclusive,
 10 comprendiendo: (a) hacer reaccionar un compuesto de la
 fórmula  con un diol de la fórmula



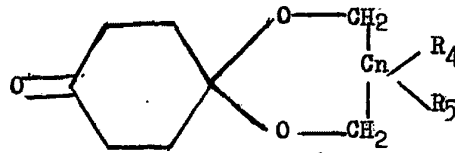
en que n es cero o uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es
 20 hidrógeno, fenilo, -CH₂-alquemilo, en que alquemilo es
 15 de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; en pre-
 sencia de ácido en un disolvente inerte para obtener un
 compuesto de la fórmula:



25 (b) se oxida el compuesto arriba citado para obtener
 un compuesto de la fórmula:

30 

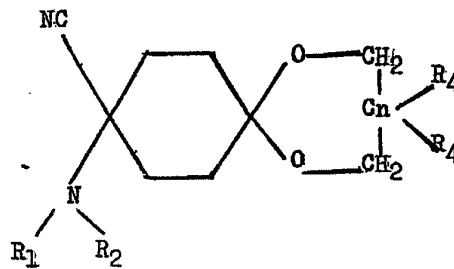
1



5

(c) se hace reaccionar el compuesto arriba citado con HCN y una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ para obtener un compuesto de la fórmula:

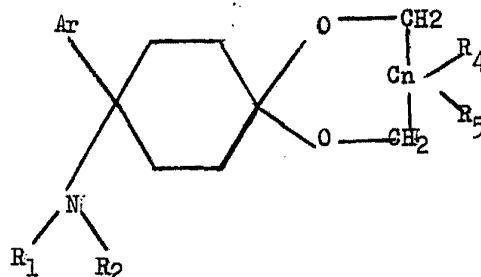
10



15

(d) se hace reaccionar el compuesto arriba citado con un reactivo de Grignard de la fórmula ArMgX en un disolvente orgánico anhidro para obtener un compuesto de la fórmula:

20



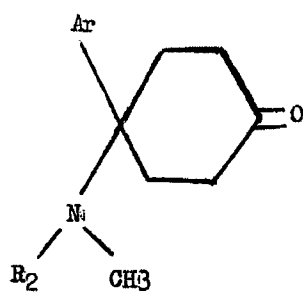
25

8.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:


30

1

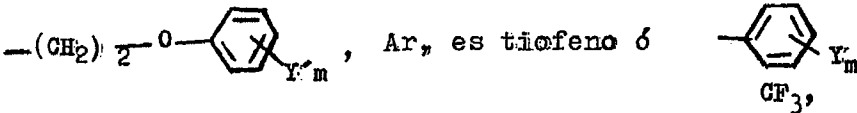
5




10

en que R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, β -hidroxietilo, -(CH₂)₁₀  Y'm

15



20

en que m es cero, uno o dos e Y es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, cicloalcoxi de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive o-O-(CH₂)₁₀  Y'm que Y'

25

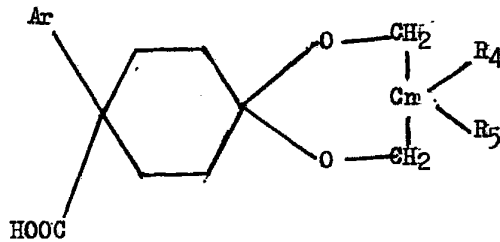
es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

30

129

1

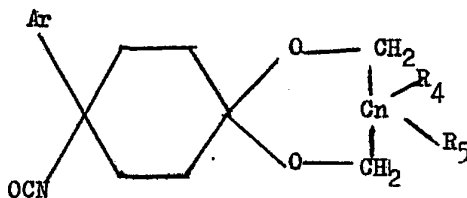
5



10

en que Ar es como se ha definido arriba y en que n es cero, o uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo o metilo, con un equivalente en cada caso de una base orgánica y aciuro difenilfosfónico en disolvente aprótico para preparar un compuesto de la fórmula:

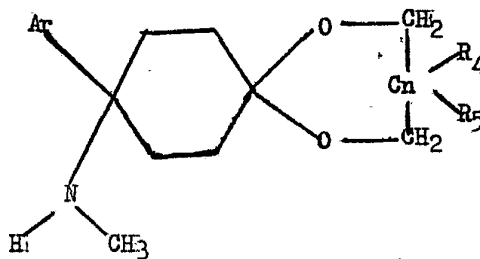
15



20

(b) se reduce al compuesto arriba citado para preparar un compuesto de la fórmula:

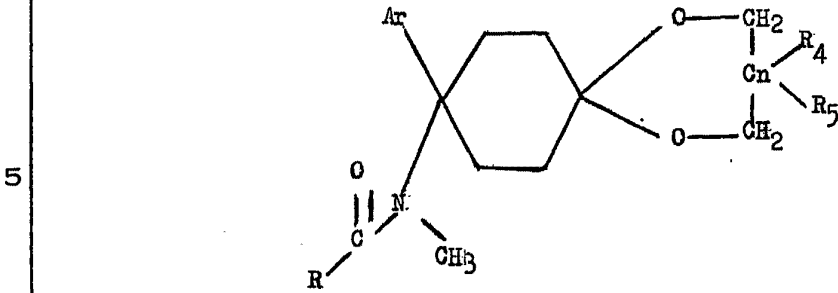
25



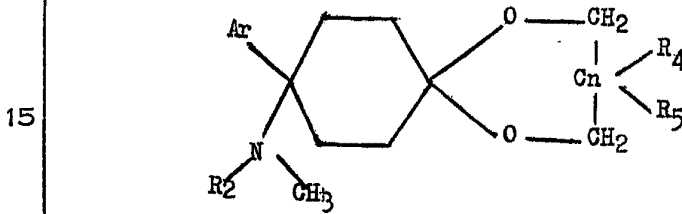
30

(c) se hace reaccionar el compuesto arriba citado con cloruro ácido o anhídrido ácido para preparar un compues-

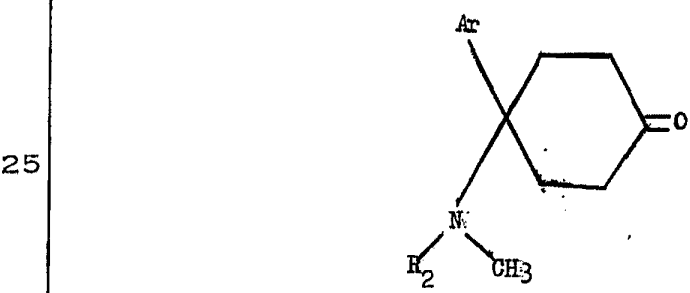
1 to de la fórmula:



10 en que R' es residuo del ácido menos 1 átomo de carbono;
(d) se efectúa reducción del compuesto arriba citado para preparar un compuesto de la fórmula:



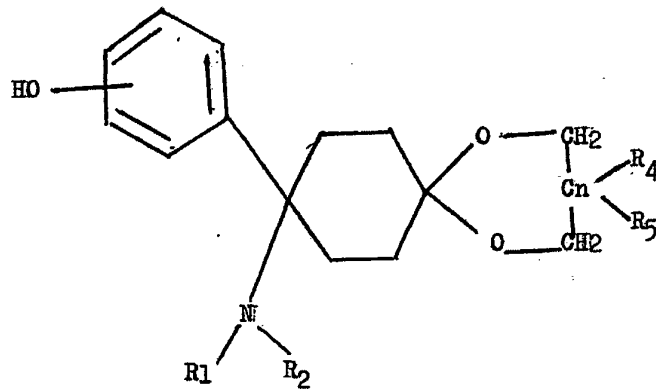
20 (e) se realiza hidrolisis ácida del compuesto arriba citado para preparar un compuesto de la fórmula:



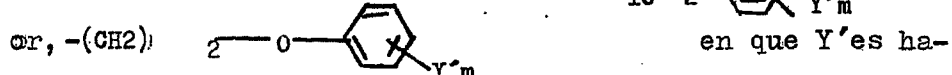
30 9.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar un compuesto de la

1
5
10
15
20
25
30

fórmula:

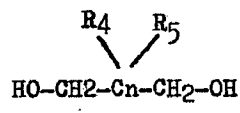


en que n es cero o uno, R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive; R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, -(CH₂)₁₀ 2



lógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, y m es 0, 1 ó 2, (a) se hace reaccionar un compuesto de la

fórmula con un diol de la fórmula

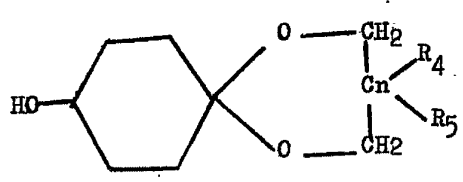


en que n es cero o uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo, -CH₂-alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; en presencia de ácido, en un disolvente inerte para obtener

30

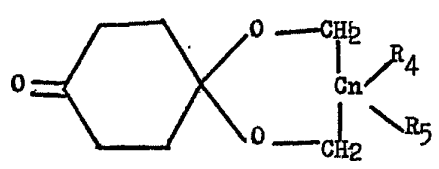
1 un compuesto de la fórmula:

5



(b) se efectúa la oxidación del compuesto arriba indicado para obtener un compuesto de la fórmula:

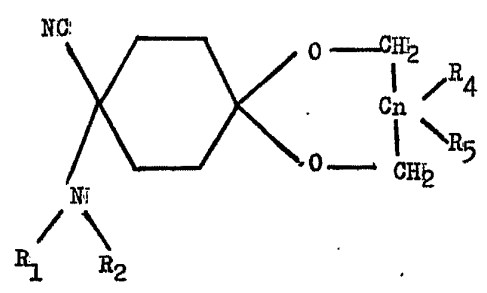
10



15

(c) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con HCN y una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$ para obtener un compuesto de la fórmula:

20

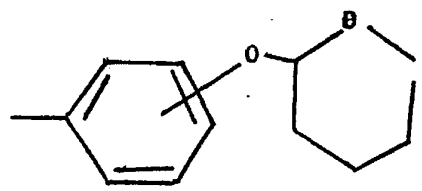


25

(d) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con un reactivo de Grignard de la fórmula $\text{Ar}' \text{MgX}$, en que Ar' es

30

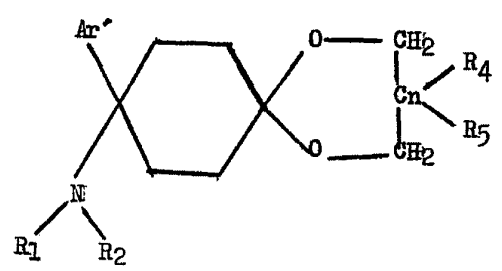
1



5

en disolvente orgánico anhidro, para obtener un compuesto de la fórmula:

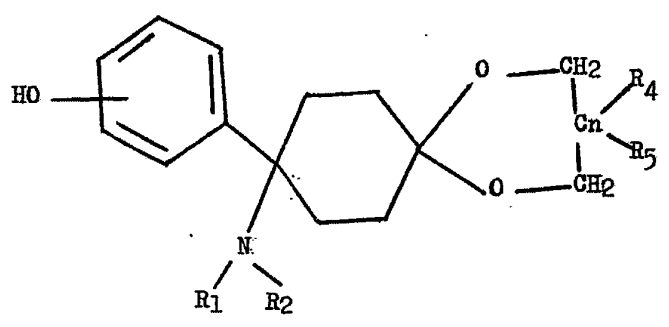
10



15

(e) se efectúa hidrólisis suave del compuesto arriba indicado para obtener un compuesto de la fórmula:

20

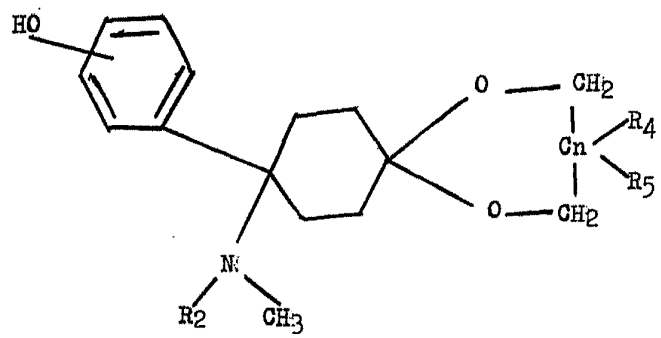


25

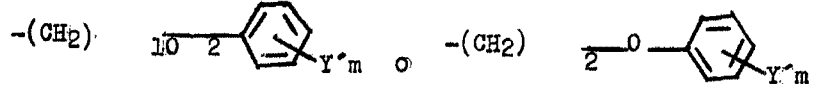
10.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:

30

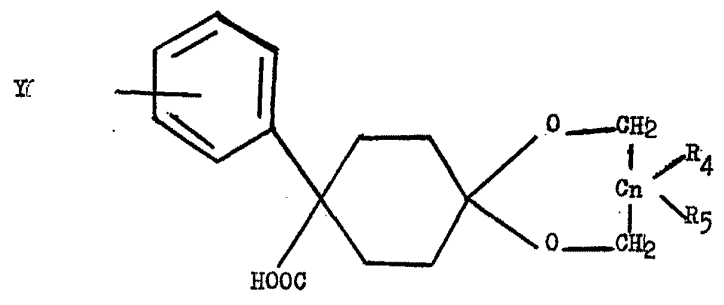
1
5
10
15
20
25
30



en que R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 5 átomos de carbono, inclusive, y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, β -hidroxietilo,



en que n es cero o uno y R₄ es hidrógeno o metilo, R₅ es hidrógeno, fenilo o metilo, comprendiendo las operaciones de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



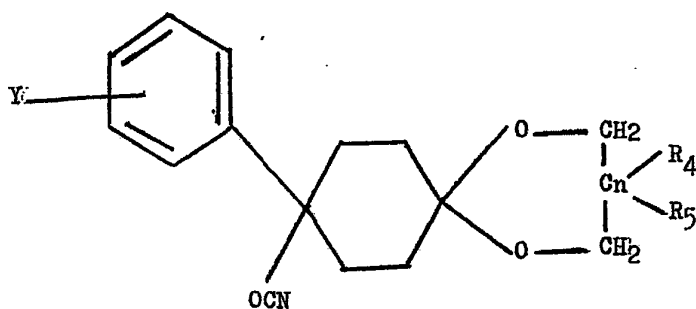
en que Y es -O-(CH₂)₁₀ en que m es 0, 1 ó 2, e Y' es halógeno o CF₃,

con un equivalente en cada caso de una base orgánica y aciuo difenilfosfónico en disolvente aprótico, para preparar un compuesto de la

1

fórmula:

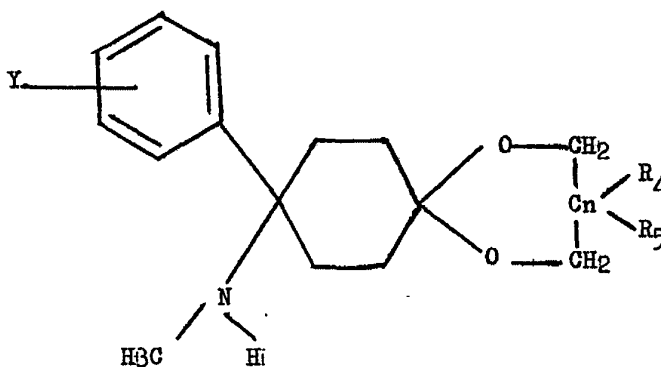
5



10

(b) reduciendo el compuesto arriba indicado para preparar un compuesto de la fórmula:

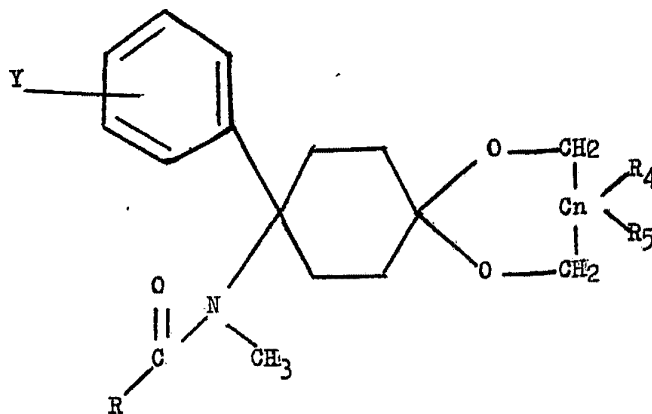
15



20

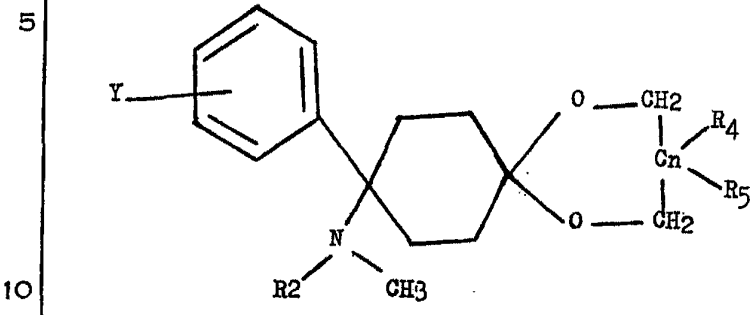
(c) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con el cloruro ácido o anhídrido ácido para preparar un compuesto de la fórmula:

25

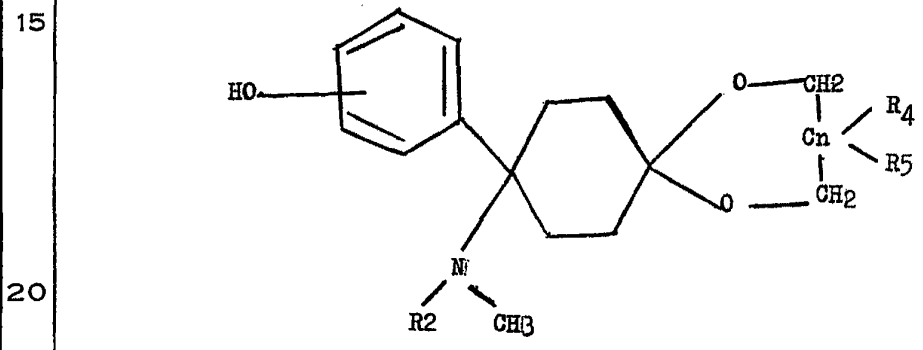


30

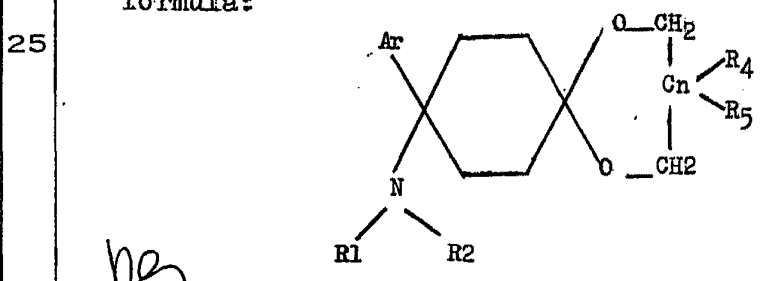
1 en que R' es residuo del ácido menos el átomo de carbono,
(d) se realiza reducción del compuesto arriba indicado
para preparar un compuesto de la fórmula:



(e) se efectúa hidrogenólisis ácida del compuesto arriba
citado sobre catalizador en disolvente inerte para pre-
parar un compuesto de la fórmula:



11.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes
caracterizado porque para transformar un compuesto de la
fórmula:



Fórmula A

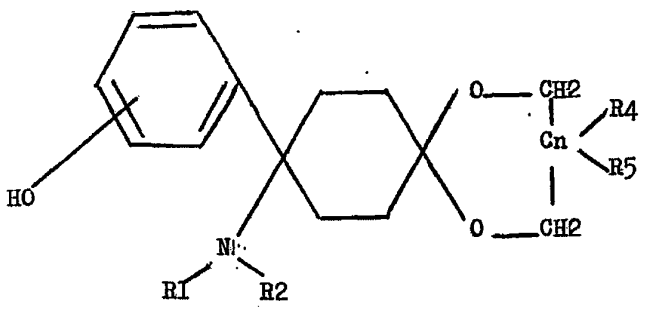
pe

1
5
10
15
20
25
30

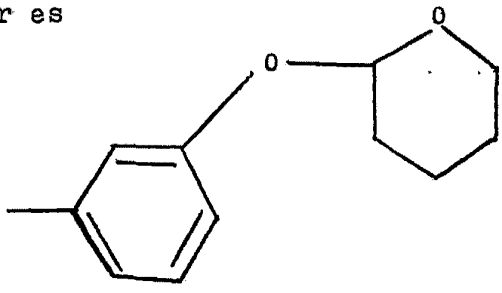
en que R es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive,
ve., R es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive,
cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive, y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive,




en que R' es halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, y R es hidrógeno o metilo; R es hidrógeno, fenilo, -CH₂-alquenilo, en que alquenilo es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; a un compuesto de la fórmula:



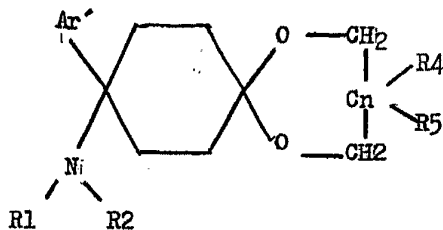
se efectúa una hidrolisis ácida suave del compuesto A, en que Ar es



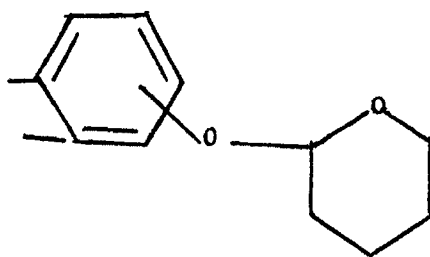
29

o, alternativamente en que Ar es  por hidrogeno-
lisis, ácida moderada del compuesto A sobre catalizador
en un disolvente inerte.

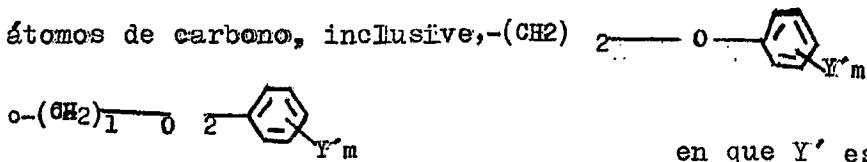
12.- Procedimiento según las reivindicaciones preceden-
tes, caracterizado porque para preparar un compuesto de
la fórmula:



en que Ar' es



n es cero o uno, R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de car-
bono, inclusive; R₂ es alquilo de 1 a 8 átomos de car-
bono inclusive, cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo
es de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive y alquilo es
de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilo de 3
a 6 átomos de carbono, inclusive, -(CH₂)₂-O-



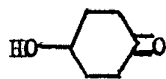
en que Y' es

30

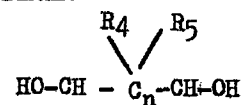
1

halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alicoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive y m es 0, 1 ó 2, (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

5



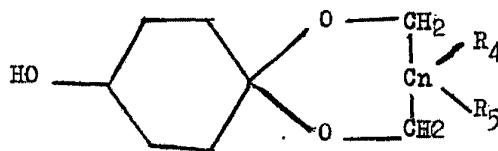
con un diol de la fórmula



10

en que n es cero o uno y R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, fenilo, -CH₂-alqueno, en que alqueno es de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, o metilo; en presencia de ácido en un disolvente inerte, para obtener un compuesto de la fórmula:

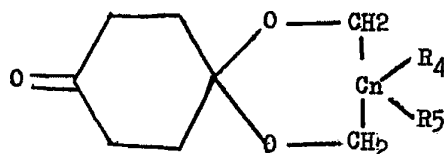
15



20

(b) se efectúa oxidación del compuesto arriba señalado para obtener un compuesto de la fórmula:

25

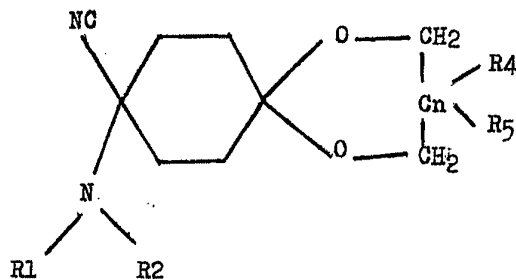


30

R7

1 (c) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con HCN y una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ para obtener un compuesto de la fórmula:

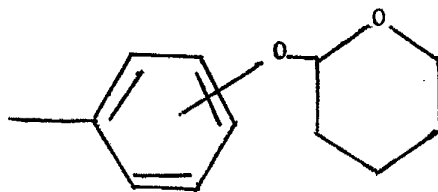
5



10

(d) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con un reactivo de Grignard de la fórmula $\text{Ar}' \text{MgX}$, en que Ar' es

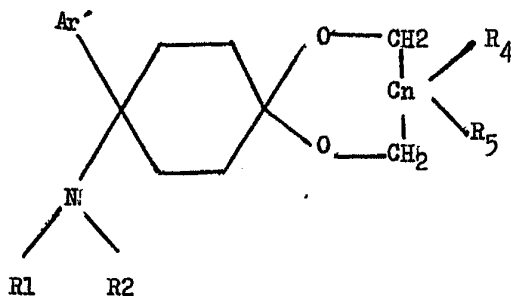
15



20

en disolvente orgánico anhidro para obtener un compuesto de la fórmula:

25

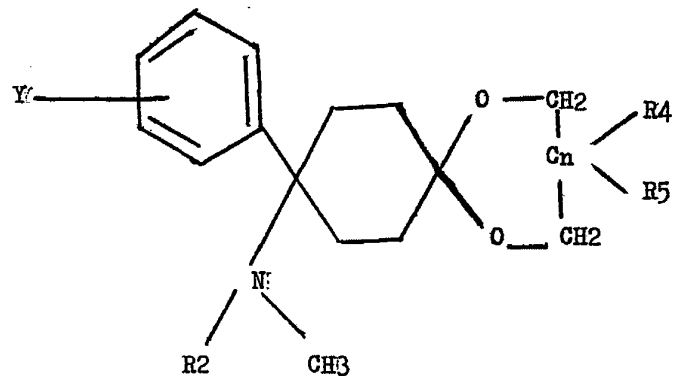


30

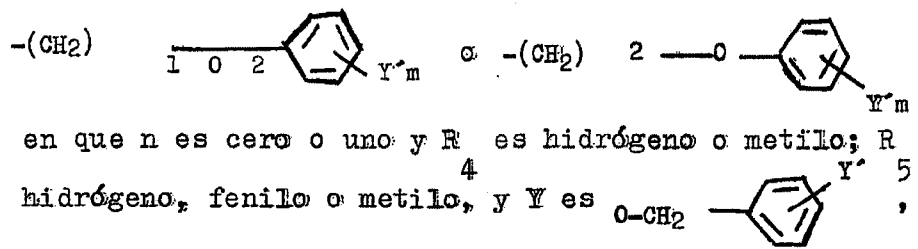
Re

1
5
10
15
20
25
30

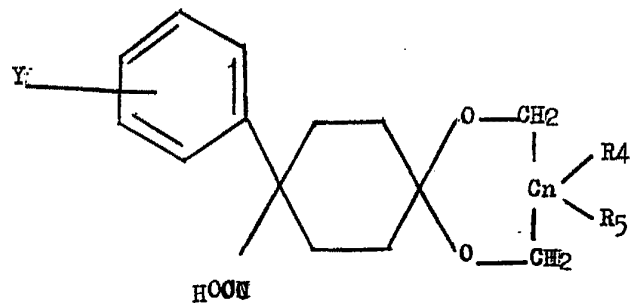
13.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:



en que R es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, cicloalquilalquilo, en que cicloalquilo es de 3 a 5 átomos de carbono, inclusive, y alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, β -hidroxietilo,



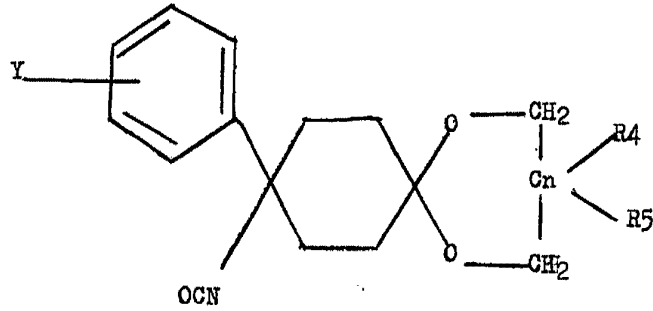
es O, 1 ó 2 e Y' es halógeno o CF₃, (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



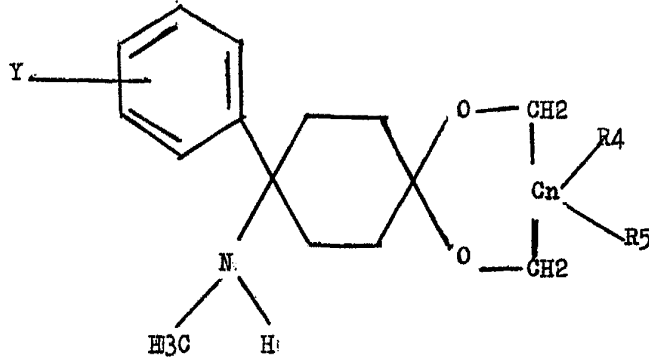
con un equivalente en cada caso de una base orgánica y

Handwritten mark

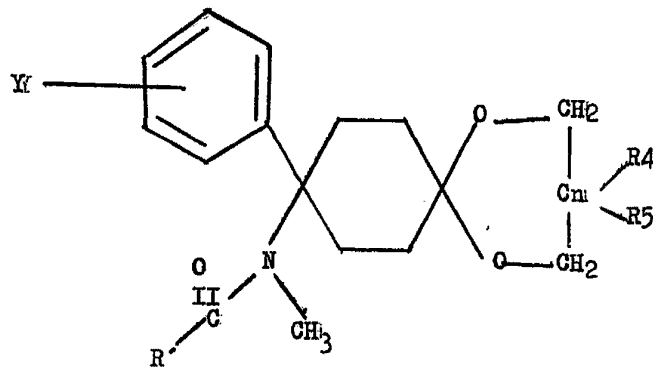
1 aciuro difenilfosfónico en disolvente aprótico para pre-
parar un compuesto de la fórmula:



10 (b) se reduce el compuesto arriba indicado para preparar
un compuesto de la fórmula:



20 (c) se hace reaccionar el compuesto arriba indicado con
cloruro ácido o anhídrido ácido para preparar un compues-
to de la fórmula:

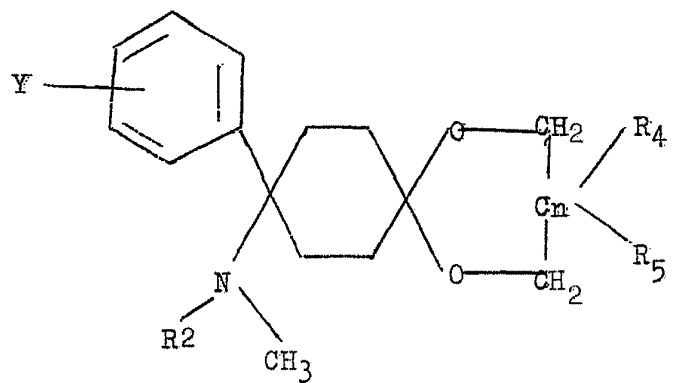


30

pey

1
5
10
15
20
25
30

en que R'es residuo del ácido menos 1 átomo de carbono,
(d) se efectúa reducción del compuesto arriba citado para
preparar un compuesto de la fórmula:



14.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-amino-
4-aryl-ciclohexanonas, sus cetales y sus sales de adición
de ácido.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva.

Y cuya memoria descriptiva consta de 225 hojas de texto,
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

- 2 JUN. 1977

CARLOS FOEB
P.P.

Fdo.: Pedro Matamoros

pe