

Über ein Derivat des Bis-1,4-(isochinoly)-butans und seine physiologische Wirkung.

Von

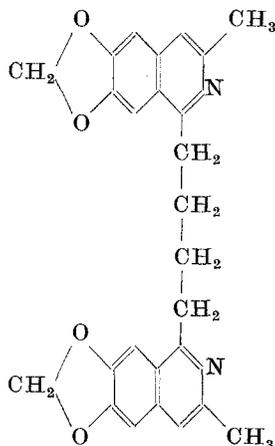
A. Dobrowsky, Wien, Technische Hochschule.

(Eingelangt am 17. November 1954.)

In zwei vorangegangenen Mitteilungen¹ wurden Herstellung und spasmolytische Eigenschaften von 46 Isochinolinderivaten beschrieben, die in 1-Stellung entweder nicht oder durch einen aliphatischen-, Phenyl-, Benzyl-, Styryl-, Fluorenyl- oder Pyridylrest substituiert waren. Obwohl Wirkung und Giftigkeit in weiten Grenzen schwankten, war doch allen Stoffen eine gewisse spasmolytische Kraft eigen.

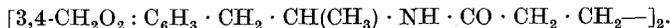
Die vorliegende Arbeit berichtet über das Bis-1,4-(3'-methyl-6',7'-dioxymethylen-isochinoly-1')-butan. Dieser Stoff, der im Gegensatz zu den beschriebenen Verbindungen zwei durch eine aliphatische Kette verbundene Isochinolringe enthält, hat eine anders gerichtete physiologische Wirkung. Die spasmolytische Wirkung tritt zurück, die Verbindung ist 16mal giftiger als Papaverin und hat überraschenderweise auf den Blutegelmuskel eine 10mal stärkere Wirkung als Santonin.

Das in beiden Ringen in 3',4'-Stellung hydrierte Produkt, das unmittelbar aus dem Ringschluß hervorgeht, hat eine geringere Giftigkeit und geringere Santoninwirkung.



Experimenteller Teil.

Adipoyl-safrylamin



Zu einer Mischung von 86 g Safrylamin² (0,4 Mole) und 20 ml Benzol läßt man eine Lösung von 18,4 g Adipinsäure-dichlorid (0,1 Mol, erhalten

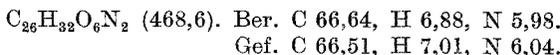
¹ A. Dobrowsky, Mh. Chem. 82, 122, 140 (1951).

² Loc. cit. S. 127.

aus Adipinsäure und Thionylechlorid in 90% Ausbeute) in 100 ml Benzol unter mechanischem Rühren langsam zutropfen. Bald scheiden sich weiße Kristalle von Safrylamin-hydrochlorid ab. Man fügt dann 100 ml Benzol und 200 ml Wasser hinzu und läßt aus einem zweiten Tropftrichter Natronlauge (1,34) zulaufen, so daß der dünne, heftig gerührte Brei stets deutlich phenolphthaleinalkalisch ist.

Nach Ablauf der Reaktion trennt man im Scheidetrichter die benzolische Schicht ab, die wäßrige enthält nur das leicht lösliche Safrylamin-hydrochlorid.

Die Benzolmenge wird zur Reinigung sauer und alkalisch abgeschüttelt, mit Chlorkalzium getrocknet und im Vak. eingengt. Hierbei scheidet sich das Amid ab, das, aus Toluol umgelöst, bei 155 bis 160° schmilzt. Durch Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester oder aus Aceton erhält man es rein. Schmp. 172°.

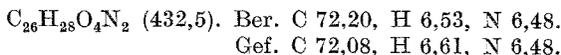


Bis-1,4-(3'-methyl-6',7'-dioxymethylen-3',4'-dihydro-isochinolyl-1')-butan.

12 g des obigen Amids werden in 100 ml siedendem Toluol gelöst und zum doppelten Isochinolinringschluß mit 5 ml Phosphoroxychlorid 15 Min. im Ölbad unter Rückflußkühlung gekocht. Man dekantiert von dem dicken, am Boden klebenden Öl und kocht dieses mit Wasser und etwas verd. Salzsäure auf, hält noch mit Aktivkohle einige Zeit am Wasserbad warm, filtriert am Heißwassertrichter und erhält so beim Abkühlen 3,9 g des Hydrochlorids in schönen weißen Nadeln.

Sehr leicht lösl. in heißem Wasser, schwer in kaltem, desgleichen in Alkohol. Schmp. 238° (aus Wasser).

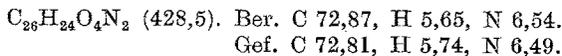
Die freie Base wird aus dem Hydrochlorid durch Schütteln mit Soda und Chloroform gewonnen. Der Chloroformrückstand wird mit wenig Essigester ausgekocht und das Ungelöste aus Dioxan umgelöst. Schmp. 206°. Schwer lösl. in kochendem Aceton, Essigester, Methylenchlorid, unlösl. in heißem Alkohol, Methanol, Benzol.



Bis-1,4-(3'-methyl-6',7'-dioxymethylen-isochinolyl-1')-butan.

2,0 g der obigen Dihydrobase werden in einem Reagenzglas mit 1 g Palladiummohr im Glycerinbad auf 215 bis 220°, innen gemessen, unter Rühren mit dem Thermometer erhitzt. Nach einigen Min. tritt eine starke Wasserstoffentwicklung auf und nach 10 Min. wird die Schmelze plötzlich fest. Das Reagenzglas wird zertrümmert und alles mit 100 ml Salzsäure (8%ig) ausgekocht. Das Hydrochlorid kristallisiert gut aus und bildet reine, weiße Kristalle, die sich nach dem Umlösen aus Wasser bei 345° zersetzen.

Die Herstellung der Base erfolgt wie oben beschrieben. Die Chloroformlösung (200 ml) wird auf den 10. Teil eingengt, worauf die Base in weißen, wolligen Kristallen ausfällt. Schmp. 261°.



Die Salze sind schwer löslich, auch das methansulfosaure. Hingegen löst sich das Laktat in Wasser zu 3%.