



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.XI.1966 (P 117 362)

Pierwszeństwo: 15.XI.1965 Wielka
Brytania

Opublikowano: 15.I.1971

Kl. 12 p, 1/20

MKP C 07 d, 35/22

UKD

Twórca wynalazku: Frederick Charles Copp

Właściciel patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych izochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a wówczas oba podstawniki R^4 i R^5 oznaczają niższe rodniki alkilowe lub też gdy oba podstawniki R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, wówczas oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają niższe rodniki alkilowe albo razem z atomem węgla z którym są związane, tworzą dwuwartościowy rodnik 1,1-cykloalkanowy, R^6 oznacza nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy o 1—4 atomach węgla, n oznacza liczbę całkowitą 3—9, X oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Y oznacza niższy rodnik alkilowy lub też X i Y razem oznaczają dodatkowe wiązanie pomiędzy atomem węgla w pozycji 1 i atomem wodoru w pozycji 2, zaś każdy ze sprzężonych pierścieni może być podstawiony jednym lub kilkoma jednakowymi lub różnymi podstawnikami Z, przy czym Z oznacza grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, lub sprzężony pierścień heterocykliczny, taki jak metylenodwuoksyłowy lub etylenodwuoksyłowy, a A— oznacza anion dopuszczalny w lecznictwie, taki jak anion kwasu solnego, bromowodorowego, jodowodorowego, siarkowego, metanosulfonowego, etanosulfonowego lub p-toluenosulfonowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają zdolność blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i powodują porażenie mięśni

2

prądkowanych, toteż można je stosować podczas zabiegów chirurgicznych.

Znane związki blokujące ośrodki nerwowo-mięśniowe mają szereg wad. Tak np. d-tubokuraryna i galamina powodują długi okres porażenia i regeneracja jest bardzo powolna, toteż w celu ograniczenia działania tych związków trzeba stosować środki przeciwdziałające, takie jak sole neostygminy, edrofonium i fizostygminy. Również znane środki 10 typu sukcylocholiny, dekametonium i heksadwukarboksycholiny mają szereg wad, gdyż powodują porażenie ośrodków nerwowo-mięśniowych trwające krótko, a poza tym, zwłaszcza sukcylocholina, powodują naprężenie mięśnia i okresowe skurcze. Związki wytwarzane sposobem według 15 wynalazku nie mają tych wad i nie powodują takich zaburzeń w układzie krążenia i w układzie wegetatywnym, jak znane środki blokujące.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 20 wytwarza się ze związków o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X, Y, Z i n mają wyżej podane znaczenie, na drodze reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami o ogólnym wzorze R^6A , w którym R^6 i A mają wyżej podane znaczenie. Jako estry stosuje się korzystnie halogenki, p-toluenosulfoniany lub siarczany i reakcję prowadzi w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak metanol lub keton mętyloetyłowy. Korzystnie stosuje się ester takiego 25 kwasu, którego anion A jest dopuszczalny w lecznictwie, ale można stosować i estry innych kwa-

sów, a następnie wymieniać anion A w związku o wzorze 1 na drodze reakcji podwójnej wymiany, prowadzonej w znany sposób w wodnym roztworze lub na kolumnie z wymiennicem jonowym.

Związki wyjściowe o wzorze 2 są związkami nowymi. Związki o wzorze 2, w którym R⁴ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, jedna z grup Z oznacza grupę alkoksylową w pozycji 6, X i Y oznaczają podwójne wiązanie pomiędzy atomem węgla w pozycji 1 i atomem azotu w pozycji 2, a R¹, R² i n mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się za pomocą reakcji Rittera (J. Amer. Chem. Soc. 1952, 74, 763 i 1949, 71, 4128). Na przykład 2 mole benzyldwualkilokarbinolu lub 1,1-dwualkilo-2-benzylotetylenu poddaje się reakcji z α,ω-dwucyjanoalkanem w obecności stężonego kwasu siarkowego, w środowisku lodowatego kwasu octowego. Otrzymaną trzeciorzędową aminę o wzorze 2 oczyszcza się przeprowadzając ją w dwu-/wodoroszczawian/, dwu-/wodorosiarczan/ lub dwu-/nadchloran/ i ponownie uwalniając aminę.

Związki o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają podwójne wiązanie pomiędzy atomem węgla w pozycji 1 i atomem azotu w pozycji 2, a R¹, R², R⁴, R⁵, Z i n mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się metodą Bischlera i Napieralskiego (Org. Reactions, 1951, 6, 75). Na przykład związek o wzorze 3, w którym R¹, R², R⁴, R⁵, Z i n mają wyżej podane znaczenie, traktuje się tlenochlorkiem fosforu.

Związki o wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, Y oznacza rodnik alkilowy, a R¹, R², R⁴, R⁵, Z i n mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez katalityczne uwodornianie związków o wzorze 4, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w obecności katalizatora, takiego jak tlenek platyny.

Związki o wzorze 2, w którym oba podstawniki X i Y oznaczają niższe rodniki alkilowe, a pozosta-

łe symbole mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z halogenkiem alkilmagnezowym.

Szczególnie korzystne właściwości mają te związki o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają dodatkowe wiązanie podwójne pomiędzy atomem azotu i atomem węgla, R¹ i R² oznaczają rodniki metylowe, R⁴ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, R⁶ oznacza rodnik metylowy lub etylowy, n oznacza liczbę 4, 8 lub 9, a Z oznacza grupę 6,7-metylenodwuoksyłową, 6-metoksyłową lub 5,6-dwumetoksyłową, a najaktywniejsze są związki, w których n = 8. Związki te wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R², R⁴, R⁵, n, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem o ogólnym wzorze R⁶A, w którym R⁶ ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza dopuszczalny w lecznictwie anion.

Bardzo korzystne właściwości ma sól 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktanu. Sól tę otrzymuje się w ten sposób, że 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem metanolu, takim jak jodek metylu.

Szczególnie korzystne właściwości farmakologiczne mają te związki o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają dodatkowe wiązanie podwójne pomiędzy atomem węgla w pozycji 1 i atomem azotu w pozycji 2, R¹ i R² oznaczają rodniki metylowe, R⁴ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, R⁶ oznacza rodnik metylowy lub etylowy, Z oznacza grupę 6,7-metylenodwuoksyłową, 6-metoksyłową lub 5,6-dwumetoksyłową, a n oznacza 4, 8 lub 9, przy czym najcenniejsze są te związki, w których n = 8. W tablicy 1 podano przykłady kationów w związkach o wzorze 1 mających szczególnie cenne właściwości lecznicze.

Tablica 1

Numer kolejny	Nazwa związku
1	1,8-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
2	1,8-dwu-/5,6-dwumetoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
3	1,8-dwu-/6-etoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
4	1,4-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
5	1,9-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
6	1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
7	1,8-dwu-/3,3-dwuetylo-6-metoksy-2-metylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
8	1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan
9	1,8-dwu-/2-etylo-6,7-metylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolilio-1/-oktan

W tablicy 2 podano okresy trwania częściowej blokady układu nerwowo-mięśniowego, wywołanej przez związki zawierające kationy nr 1 i nr 8 z tablicy 1, w porównaniu z okresami trwania blokady wywołanej przez znane związki, a mianowicie galaminę i d-tubokurarynę. Wyniki te dotyczą blokowania nerwu mięśnia brzuchatego łydki królika,

kota i małpy. W rubryce 3 tej tablicy obok nazwy zwierzęcia podano w nawiasie liczbę badanych zwierząt, przy czym wynik podany w tablicy jest wynikiem średnim z tych prób. Okresy czasu podane są w tablicy w minutach i stanowią czas średni.

Tablica 2

Związek badany	Średnia dawka dożylnie w mg/kg	Zwierzę badane	Blokada nerwu mięśniowego			Średni czas pełnej regeneracji
			Skutek maksymalny			
			% porażenia	początek działania po upływie czasu	czas trwania blokady	
1	2	3	4	5	6	7
Nr 1 z tablicy 1	0,15	królik (13)	84	3	2	5,5
	0,33	kot (7)	81	3	1,5	7
	0,53	małpa (7)	81	3	2,5	10
Nr 8 z tablicy 1	0,11	królik (8)	76	1,7	1,0	7,5
	0,30	kot (1)	72	1,0	0,5	7
	0,28	małpa (5)	82	2,5	1,9	13
d-tubokura- ryna	0,35	królik (2)	85	9	3,5	26
	0,17	kot (3)	82	5	4	33
	0,10	małpa (2)	83	5	6,5	39
galamina	0,53	królik (4)	86	3,5	3	15
	0,90	kot (2)	80	4	4,5	26
	1,0	małpa (3)	80	7	4,5	23

Inne porównanie skutków działania związków wytwarzanych sposobem według wynalazku z działaniem znanych związków jest podane w tablicy 3, przy czym w badaniach tych zastosowano dawki wystarczające do wywołania pełnego porażenia nerwu mięśniowego. Tablica 3 uwidocznia także pewne skutki działania autonomicznego tych związków, przy czym jako mierniki skutków działania związków na układ parasympatyczny przyjęto zwolnienie czynności serca i spadek ciśnienia krwi pod wpływem stymulacji nerwu błędnego. Zmniejszenie napięcia układu sympatycznego zostało określone u królików i małp przez pomiary wzrostu wchłaniania karotydów, a u kotów przez obserwowanie drgań błony pod wpływem pobudzania układu sympatycznego.

U badanych zwierząt dawki związku nr 1 z tablicy 1, wystarczające dla spowodowania pełnego porażenia nerwowo-mięśniowego oddziałują słabo na ciśnienie krwi i wykazują wpływ na pobudzenie przedzwojowych nerwów sympatycznych; zachodzi

umiarkowane działanie wagotoniczne o krótkim okresie trwania. W tych samych warunkach dawki związku nr 8 z tablicy 1, wywołujące podobny stopień porażenia, wywierają również mały wpływ lub nie dają żadnego efektu w odniesieniu do ciśnienia krwi i nie wywołują reakcji przedzwojowych nerwów sympatycznych. Działanie wagotoniczne, jakie zachodzi, ma krótki okres trwania. Podobne dawki porażające galaminę wykazują u królików i kotów silniejsze działanie wagotoniczne niż dawki związku nr 1 i prawdopodobnie silniejsze niż dawki związku nr 2. Ten ostatni przeciwdziała bardziej skutecznie edrofonium niż związek nr 1.

Natomiast d-tubokuraryna, szczególnie u kotów i małp, blokuje reakcje pobudzenia układu wagotonicznego i sympatycznego, a także powoduje znaczny spadek ciśnienia krwi u kotów.

Tablica 3 podaje porównanie efektów autonomicznych przy dożylnych dawkach wystarczających dla wywołania pełnego porażenia u królików, kotów i małp.

Tablica 3

Związek badany	Zwierzę badane	Średnia dawka mg/kg dożylnie	Porażenie		Zblokowanie wagotoniczne	Zblokowanie sympatyczne	Spadek ciśnienia krwi
			Średni okres trwania	Średni czas regeneracji			
1	2	3	4	5	6	7	8
d-tubokuraryna	królik (3)	0,37	16	41	60	100	100
	kot (1)	0,25	40	—	0	0	33
	małpa (1)	0,25	23	45	0	10	80

1	2	3	4	5	6	7	8
galamina	królik (3)	1,3	22	36	40	100	100
	kot (1)	2,5	30	—	0	80	80
	małpa (2)	1,4	27	47	20	70	103
Nr 1 z tablicy 1	królik (7)	0,22	6,5	8	80	100	106
	kot (4)	0,72	9,5	14	54	78	78
	małpa (8)	1,0	13	13	64	50	84
Nr 8 z tablicy 1	królik (4)	0,13	2,5	9,5	86	100	108
	kot (1)	0,65	9	10	15	100	100
	małpa (3)	0,40	6,4	16	15	100	106

grupy alkilowe są aktywniejsze niż analogiczne związki nie mające tych grup. Próby, których wyniki podano w tablicy 4, były przeprowadzone na uśpionych królikach w takich samych warunkach, w jakich prowadzono badania omówione w tablicach 2 i 3. W tablicy 4 symbol Me oznacza rodnik metylowy, a Et oznacza rodnik etylowy.

[illegible]

Z tablicy 4 wynika, że związki o wzorze 1, na przykład związki zamieszczone pod nr 2 i nr 5, będące związkami nr 1 i nr 8 podanymi w tablicy 1, w porównaniu ze znanymi środkami blokującymi nerwy mięśniowe mają te zalety, że okres ich działania jest dość krótki, a regeneracja następuje szybko, poza tym związki te nieznacznie wpływają na obniżenie ciśnienia krwi i nie tłumią czynności autonomicznych, a na podstawie ich mechanizmu działania należy wnioskować, że nie wywołują one skurczów mięśni.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się do blokowania nerwów mięśniowych u ludzi i zwierząt. Mogą one być stosowane jako preparaty do podawania pozajelitowego, w postaci roztworów wodnych, roztworów nie zawierających wody lub emulsji w cieczach stosowanych w lecznictwie. Preparaty te mogą również zawierać znane dodatki, np. środki bakteriostatyczne, antyutleniające, substancje buforowe, zagęszczające, dyspergujące i tp. Preparaty takie przygotowuje się w postaci dawek jednorazowych w ampulkach lub w postaci dawek wielokrotnych, np. w butelkach. Preparaty te powinny być wyjaławiane. Korzystnie jest stosować takie preparaty w postaci wodnych roztworów związków o wzorze 1, otrzymywanych przez zwykłe rozpuszczenie tych związków w aseptycznych warunkach w uprzednio wyjałowionej wodzie.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w następujących przykładach. Wszystkie związki o wzorze 1, których wytwarzanie opisano w przykładach, topnieją z objawami rozkładu.

Przykład I. 33 g m-metoksyfenyloacetonu dodaje się powoli, mieszając, do lodowatego zimnego roztworu jodku metylomagnezowego, przygotowanego uprzednio z 5,5 g wiórków magnezowych i 14 ml jodku metylu w 350 ml bezwodnego eteru. Otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i następnie oziębia w kąpeli z lodem, dodając równocześnie stopniowo 200 ml 2 n kwasu solnego. Warstwę eterową oddziela się od kwaśnej warstwy wodnej, którą ponownie ekstrahuje się eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemycia się wodą i wodnym roztworem wodorosiarczynu sodowego. Pozostały roztwór eterowy suszy się nad węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Oleistą pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 28,5 g 2-m-metoksybenzylopropanolu-2 o temperaturze wrzenia 131–133°C/11 mm Hg.

Roztwór 13 g tego alkoholu i 6 g nitrylu kwasu sebacynowego w 18 ml lodowatego kwasu octowego miesza się i dodaje stopniowo mieszaninę 9 ml lodowatego kwasu octowego i 18 ml stężonego kwasu siarkowego. Wydziela się przy tym znaczna ilość ciepła, toteż konieczne jest takie regulowanie dodawania, aby utrzymać temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 50–60°C. Otrzymaną mieszaninę odstawia się na przeciąg 3 godzin i następnie wylewa na lód. Niepożądane produkty usuwa się przez ekstrakcję eterem, po czym do wodnego roztworu dodaje się nadmiaru stężonego amoniaku w celu wytrącenia oleju, który oddziela się eterem w zwykły sposób. Po odparowaniu ete-

ru uzyskuje się 18 g surowej zasady, którą żąda się 12 g kwasu szczawiowego w 50 ml etanolu. Po ochłodzeniu dodaje się 20 ml octanu etylu, powodując stopniową krystalizację względnie czystego dwu/wodoroszczawianu/ 1,8-dwu-/6-metoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwu-wodorozochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 173–176°C. Produkt ten oczyszcza się przez krystalizację z etanolu i następnie ponowną krystalizację z metanolu, otrzymując 9 g związku o temperaturze topnienia 183–184°C.

5,8 g tej soli miesza się z 20 ml gorącego metanolu i do powstałej zawiesiny dodaje nadmiaru stężonego amoniaku i następnie 50 ml wody. Wytrąconą oleistą zasadę ekstrahuje się w zwykły sposób eterem i ogrzewa pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia śladów amoniaku. Pozostałość rozpuszcza się w 15 ml metyloetyloketonu i dodaje 5 ml jodku metylu. Przy podgrzewaniu pod chłodnicą zwrotną wydziela się szybko żądany dwujodek 1,8-dwu/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwu-wodorozochinolilo-1/-oktanu w postaci żółtych kryształów. Po 6 godzinach produkt ten odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 6,5 g produktu, który rekrystalizuje się aż do uzyskania stałego współczynnika ekstynkcji w etanolu, równego przy 329 milimikronach 35.920. Temperatura topnienia takiego produktu wynosi 222–223°C. Intensywność absorpcji pozostaje prawie niezmienną w etanolowym roztworze kwasu solnego (0,1 n), ekstynkcja cząsteczkowa = 35.600, maks. 328 milimikronów.

Przykład II. Stosując metodę opisaną w przykładzie I, 2-m-metoksybenzylopropanol-2 poddaje się reakcji z nitrylem kwasu adypinowego w roztworze kwasu octowego, dodając stężony kwas siarkowy w roztworze kwasu octowego. Otrzymany dwu/wodorosiarczan/ 1,4-dwu-/6-metoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwu-wodorozochinolilo-1/-butanu krystalizuje bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej. Związek ten po przekrystalizowaniu z metanolu ma temperaturę topnienia 261°C. Traktowanie wodnego roztworu tej soli stężonym amoniakiem daje odpowiednią wolną zasadę, którą oddziela się eterem i krystalizuje jako ciało stałe o temperaturze topnienia 90–92°C. Związek ten poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie uzyskując dwujodek 1,4-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwu-wodorozochinolilo-1/-butanu. Związek ten otrzymuje się najpierw jako trójwodzian o temperaturze topnienia 125–127°C, po przetopieniu i ponownym zestaleniu ma temperaturę topnienia 226–227°C. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C jest produktem bezwodnym o temperaturze topnienia 226–227°C.

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, 2-m-metoksybenzylopropanol-2 poddaje się reakcji z dwunitrylem nonametylenowym w roztworze kwasu octowego, w obecności mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i lodowatego kwasu octowego. Uzyskany surowy 1,9-dwu-/6-metoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwu-wodorozochinolilo-1/-nonan wyosabnia się w zwykły sposób i przeprowadza w dwu-/wodoroszczawian/ podobnie

jak w przykładzie I. Sól ta, krystalizowana z izopropanolu i eteru ma temperaturę topnienia 100—101°C. Wolna zasada ma temperaturę topnienia 72—73°C. Przez reakcję tej zasady z jodkiem metylu w metyloetyloketonie otrzymuje się dwujodek 1,9-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-nonanu, który przekrystalizowany z etanolu ma temperaturę topnienia 186—188°C.

Przykład IV. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, 2-m-metoksybenzylopropanol-2 poddaje się reakcji z dwunitrylem trójmetylenowym w roztworze kwasu octowego z dodatkiem mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i lodowatego kwasu octowego. Otrzymany surowy 1,3-dwu-/6-metoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-propan oddziela się i przeprowadza w dwu-/wodoroszczawian/, który przekrystalizowany z etanolu i eteru ma temperaturę topnienia 223—225°C. Odpowiednia wolna zasada ma postać żywicy. Po potraktowaniu jej nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie, otrzymuje się dwujodek 1,3-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-propanu, mający po krystalizacji z etanolu temperaturę topnienia 197°C.

Przykład V. Mieszaninę 75 g m-etoksybenzaldehydu, 46 g nitroetanu, 100 ml toluenu i 10 ml n-butyloaminy utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a wytworzoną w czasie reakcji wodę zbiera się w aparacie Deana-Starka. Po 12 godzinach ogrzewania oddestylowuje się toluen pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1-m-etoksyfenilo-2-nitropropen-1 w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 95—110°C/0,1 mm Hg. Olej ten przekrystalizowuje się z metanolu w temperaturze —40°C i następnie suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 72 g produktu o temperaturze topnienia 35°C.

Mieszaninę 32 g tego produktu, 60 g sproszkowanego żelaza, 2,4 g chlorku żelazowego, 300 ml etanolu i 720 ml wody miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, następnie w ciągu 1 1/2 godziny dodaje się powoli 30 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny, po czym destyluje się z parą wodną. Destylat wysyca się solą i ekstrahuje trzy razy eterem, otrzymując 25 g m-etoksyfeniloacetonu o temperaturze wrzenia 146—148°C/12 mm. Keton ten poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylomagnezowego w eterze, otrzymując 2-m-etoksybenzylopropanol-2 o temperaturze wrzenia 172—176°C/25 mm Hg.

Otrzymany alkohol poddaje się reakcji z nitrylem kwasu sebacynowego w lodowatym kwasie octowym z dodatkiem mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i lodowatego kwasu octowego. Otrzymuje się 1,8-dwu-/6-etoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-oktan, który oczyszcza się przeprowadzając go w dwu-/wodoroszczawian/ o temperaturze topnienia 137—139°C. Odpowiednią zasadę w postaci żywicy poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie, uzyskując dwujodek 1,8-dwu-/6-etoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-oktanu. Związek ten ma

temperaturę topnienia po krystalizacji z izopropanolu 193—194°C.

Przykład VI. Stosując procesy opisane w przykładzie I, 2-m-etoksybenzylopropanol-2 poddaje się reakcji z nitrylem kwasu adypinowego w lodowatym kwasie octowym z dodatkiem mieszaniny stężonego kwasu siarkowego w roztworze lodowatego kwasu octowego. Uzyskany 1,4-dwu-/6-etoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-butan oczyszcza się przeprowadzając go w dwu-/wodoroszczawian/, który przekrystalizowany z metanolu ma temperaturę topnienia 224—226°C. Wolną zasadę o konsystencji żywicy poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylu w roztworze metyloetyloketonu, uzyskując dwujodek 1,4-dwu-/6-etoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-butanu o temperaturze topnienia 212—214°C.

Przykład VII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V 2,3-dwumetoksybenzaldehyd poddaje się reakcji z nitroetanem w roztworze toluenu w obecności n-butyloaminy. Otrzymuje się 1-/2,3-dwumetoksyfenilo/-2-nitropropen-1 o temperaturze topnienia 80—81°C. Produkt ten przeprowadza się w 2,3-dwumetoksyfeniloaceton o temperaturze wrzenia 114—116°C/0,5 mm. Produkt ten, traktowany nadmiarem eterowego roztworu jodku metylomagnezowego, daje 2-/2,3-dwumetoksybenzylo/-propanol-2 o temperaturze wrzenia 112—116°C/0,5 mm Hg.

Roztwór tego alkoholu i nitrylu kwasu sebacynowego w lodowatym kwasie octowym traktuje się mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i lodowatego kwasu octowego, podobnie jak w przykładzie I, uzyskując 1,8-dwu-/5,6-dwumetoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuodoroizochinolililo-1/-oktan, który oczyszcza się jako dwu-/wodoroszczawian/ o temperaturze topnienia 130—132°C. Wolna zasada tego związku poddana działaniu nadmiaru jodku metylu w metyloetyloketonie daje dwujodek 1,8-dwu-/5,6-dwumetoksy-2,3,3-trójmetylo-dwuodoroizochinolililo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 237—238°C.

Przykład VIII. Mieszaninę 68 g m-metoksybenzaldehydu, 45 g 1-nitropropanu i 5 ml n-butyloaminy utrzymuje się w zamkniętym naczyniu w ciągu 30 dni, w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę rozpuszcza się w 500 ml benzenu i usuwa wodę wytworzoną w czasie trwania reakcji. Roztwór benzenowy suszy się nad węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako frakcję 100—115°C/0,15 mm 1-m-metoksyfenilo-2-nitrobuten-1. Produkt krystalizuje się z metanolu w temperaturze —20°C, uzyskując 36 g ciemno-żółtych kryształów o temperaturze topnienia 45—47°C.

Mieszaninę 16 g tego produktu, 30 g sproszkowanego żelaza, 1,2 g chlorku żelazowego i 150 ml etanolu oraz 364 ml wody miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, dodając powoli w okresie około godziny 15 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę miesza się następnie w ciągu dalszych 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i destyluje z parą wod-

na. Po wysyceniu destylatu solą ekstrahuje się go eterem. Otrzymany 1-m-metoksyfenylobutanon-2 jest cieczą o temperaturze wrzenia 158°C/12 mm Hg' (wydajność 12 g). Keton ten poddaje się reakcji z nadmiarem eterowego roztworu jodku etylomagnezowego, otrzymując 3-m-metoksybenzylpentanol-3 o temperaturze wrzenia 154—157°C/13 mm Hg.

2,75 g nitrylu kwasu sebacynowego dodaje się powoli, mieszając, do mieszaniny 9 ml stężonego kwasu siarkowego i 9 ml lodowatego kwasu octowego, utrzymując w tym czasie temperaturę 20°C. Następnie, mieszając, dodaje się powoli mieszaninę 3-m-metoksybenzylpentanolu-3 (6,9g) i lodowatego kwasu octowego (4 ml) utrzymując w czasie dodawania temperaturę 60°C. Uzyskaną mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin i następnie wylewa na lód. Nerozpuszczalne części usuwa się eterem, a pozostały kwaśny roztwór alkalizuje stężonym roztworem wodnym amoniaku. Wytrąconą wolną zasadę o konsystencji żywicy oddziela się w zwykły sposób eterem i przeprowadza w dwunadchloran. Otrzymany dwunadchloran 1,8-dwu-/3,3-dwuetylo-6-metoksy-3,4-dwuwodoroizochinolililo-1/-oktanu oczyszcza się przez wytrącenie eterem z acetonu. Produkt ma temperaturę topnienia 164—165°C (wydajność 9,5 g).

Roztwór 3,1 g tej soli w 20 ml metanolu traktuje się nadmiarem amoniaku i 50 ml wody dla wytrącenia wolnej zasady, którą oddziela się eterem w zwykły sposób. Zasadę tę poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie uzyskując 2,7 g dwujodku 1,8-dwu-/3,3-dwuetylo-6-metoksy-2-metylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo - 1/-oktanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i octanu etylu ma temperaturę topnienia 187—188°C.

Zawiesinę 2,7 g tego dwujodku i dużego nadmiaru dobrze sproszkowanego bromku srebra (7 g) w metanolu miesza się i ogrzewa w ciągu 5 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę przesącza się i osad soli srebrowych przemycia parokrotnie świeżo zagotowanym metanolem. Połączone filtry odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość, którą krystalizuje się z wrzącego acetonu. Uzyskany dwubromek 1,8-dwu-/3,3-dwuetylo-6-metoksy -2-metylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo-1/-oktanu rekrystalizuje się z etanolu i eteru, otrzymując 1,3 g produktu o temperaturze topnienia 190—191°C.

Przykład IX. 3-4-dwumetoksyfenyloaceton poddaje się reakcji z nadmiarem eterowego roztworu jodku metylomagnezowego, uzyskując 2-/3,4-dwumetoksybenzyl/propanol-2 o temperaturze wrzenia 118—122°C/0,5 mm Hg. Oddzielnie przygotowuje się mieszaninę utworzoną przez dodanie 3,28 g nitrylu kwasu sebacynowego do mieszaniny 20 ml lodowatego kwasu octowego i 10 ml stężonego kwasu siarkowego, w temperaturze 60°C. Tak przygotowaną mieszaninę miesza się i dodaje do niej 8,4 g 2-/3,4-dwumetoksybenzyl/-propanolu-2 utrzymując temperaturę 50—60°C. Mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 2 godzin i następnie wlewa do lodowatej wody, a nierozpuszczalną w niej część ekstrahuje eterem. Wodny roztwór alkalizuje się nadmiarem stężonego amoniaku i wytrą-

coną zasadę ekstrahuje się chloroformem. Otrzymany 1,8-dwu/6,7-dwumetoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo-1/-oktan oczyszcza się jako dwu/wodoroszczawian/, który przekrystalizowany z metanolu ma temperaturę topnienia 140—142°C.

Regenerowaną zasadę macierzystą poddaje się reakcji z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie, uzyskując dwujodek, 1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4 - dwuwodoroizochinolililo-1/-oktanu, który rekrystalizowany z mieszaniny izopropanolu, etanolu i octanu etylu ma temperaturę topnienia 215—217°C.

Przykład X. Zawiesinę 28 g dwujodku 1,8-dwu/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo-1/-oktanu i duży nadmiar (40 g) dobrze sproszkowanego, suchego chlorku srebra w 150 ml metanolu miesza się i podgrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Nerozpuszczalne sole srebra odsącza się i przemycia kilkakrotnie świeżym, gorącym metanolem. Filtrat i roztwory z przemycia łączy się, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i w postaci żywicy traktuje wrzącym acetonem, przy czym następuje krystalizacja. Otrzymaną zawiesinę ochładza się przez kilka godzin, osad odsącza się, przemycia małą ilością świeżego, bezwodnego acetonu i natychmiast suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany dwuchlorek 1,8-dwu-/6-metoksy - 2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo-1/-oktanu krystalizuje się przez stopniowe wytrącanie z izopropanolu octanem etylu. Jest to bezbarwne ciało stałe, którego temperatura topnienia zależy od prędkości ogrzewania, zwykle jednak wynosi 195—200°C.

W wyniku reakcji dwujodku 1,8-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo - 3,4-dwuwodoroizochinolililo - 1/-oktanu z nadmiarem bromku srebra, jak to wyżej opisano, uzyskuje się dwubromek 1,8-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolililo - 1/-oktanu o temperaturze topnienia 203—204°C.

Przykład XI. 45 g 3,4-metylenodwuoksyfenyloaceton dodaje się powoli mieszając do lodowatego zimnego roztworu jodku metylomagnezowego, przygotowanego uprzednio z 12 g magnezu i 72 g jodku metylu w 400 ml suchego eteru. Uzyskaną zawiesinę utrzymuje się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej i następnie ogrzewa w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się powoli, mieszając, roztwór 50 g chlorku amonowego w 200 ml wody. Gdy rozkład jest zakończony, usuwa się warstwę eterową, a pozostałą warstwę wodną ekstrahuje ponownie eterem. Połączone roztwory eterowe przemycia się wodą, suszy nad węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2-/3,4-metylenodwuoksybenzyl/-propanol-2 o temperaturze wrzenia 120—130°C/0,1 mm Hg.

Roztwór 8,3 g tego alkoholu w 10 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się powoli, mieszając, do podgrzanej uprzednio do temperatury 50—60°C mieszaniny 3,2 g nitrylu kwasu sebacynowego, 20 ml lodowatego kwasu octowego i 10 ml stężonego kwasu siarkowego. Dodawanie prowadzi się korzystnie z taką szybkością, aby utrzymać temperaturę reakcji około 60°C. Po odstaniu w ciągu 12 godzin

otrzymany ciemnobrazowy roztwór wlewa się do wody i zawieszinę przesącza się. Po dodaniu do filtratu nadmiaru stężonego amoniaku wytrąca się ciało stałe, które odsącza się, przemywa wodą i ekstrahuje eterem.

Nierozpuszczalną pozostałość amidu kwasu sebacynowego odsącza się, a filtrat odparowuje. Pozostałość poddaje się reakcji z małym nadmiarem kwasu nadchlorowego w izopropanolu, uzyskując dwunadchloran 1,8-dwu-6,7-metylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, który po przekrystalizowaniu z metanolu i eteru ma temperaturę topnienia 229—230°C. 1,8 g tej soli miesza się z 20 ml wody i dodaje nadmiaru stężonego amoniaku, otrzymując żywicę, którą oddziela się eterem w zwykły sposób, otrzymując ciało stałe o temperaturze topnienia 142—143°C. Substancję tę dodaje się do 5 ml metyloetyloketonu i 5 ml jodku metylu i ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Otrzymane ciało stałe odsącza się i rekrystalizuje z etanolu, zawierającego trochę eteru. Otrzymuje się dwujodek 1,8-dwu-6,7-metylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 234—235°C.

Jeżeli ciało stałe przekrystalizuje się z metanolu, uzyskany produkt ma postać żółtych kryształów, które topnieją w temperaturze 245°C; jeśli produkt przekrystalizuje się z wody, otrzymany produkt jest prawie bezbarwny i topnieje w temperaturze 178—180°C. Oba z tych produktów są prawdopodobnie dwujodkiem 1,8-dwu-6,7-metylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, przy czym związek ten zawiera około 1 1/2 cząsteczki wody krystalizacyjnej.

Przykład XII. Mieszaninę 68 g 3,4-etylenodwuoksybenzaldehydu, 30 g nitroetanu, 70 ml toluenu i 8 ml butyloaminy ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, a utworzoną wodę zbiera się w aparacie Deana-Starka. Następnie toluen usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej, który krystalizuje przy dodaniu 200 ml metanolu, dając 1-6'-benzdwuoksynilo-2-nitropropen-1 o temperaturze topnienia 86°C.

Zawieszinę 44,5 g tego produktu i 90 g pyłu żelaznego w mieszaninie 450 ml etanolu i 1000 ml wody, zawierającej 35 g chlorku żelazowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i miesza. Następnie dodaje się powoli w ciągu około godziny 45 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i pozostałość starannie przemywa eterem. Wodną warstwę przesącza oddziela się i ekstrahuje 5 razy świeżym eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Otrzymuje się 1-6'-benzdwuoksyniloaceton w postaci oleju o temperaturze wrzenia 130—131°C/0,04 mm Hg.

Keton ten poddaje się w znany sposób reakcji z jodkiem metylomagnezowym w eterze, przy czym otrzymuje się 2-6'-benzdwuoksynilometylopropanol-2 o temperaturze wrzenia 120°C/0,08 mm Hg.

Stosując metody opisane w przykładach IX i XI, alkohol ten poddaje się reakcji z nitrylem kwasu sebacynowego w mieszaninie stężonego kwasu siarkowego i lodowatego octowego. Otrzymuje się 1,8-dwu-6,7-etylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwu-

wodoroizochinolilo-1/-oktanu. Zasadę tę oddziela się pod postacią jej dwunadchloranu, który przekrystalizowany z metanolu i eteru ma temperaturę topnienia 252—253°C. Oczyszczoną zasadę poddaje się reakcji z jodkiem metylu w metyloetyloketonie uzyskując dwujodek 1,8-dwu-6,7-etylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 265°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób podany w przykładzie I, 4-etoksy-3-metoksyfenyloaceton poddaje się reakcji z jodkiem metylomagnezowym. Otrzymuje się 2-/4-etoksy-3-metoksybenzylo-/propanol-2, w postaci oleju o temperaturze wrzenia 110—115°C/0,05 mmHg. Olej ten następnie zestala się. Związek ten kondensuje się z nitrylem kwasu sebacynowego w mieszaninie stężonego kwasu siarkowego i kwasu octowego lodowatego, stosując metody opisane w przykładzie IX i uzyskuje się dwu-/wodoroszczawian/ 1,8-dwu-/7-etoksy-6-metoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, który przekrystalizowany z metanolu i eteru ma temperaturę topnienia 132—133°C. Wolna zasada przekrystalizowana z metyloetyloketonu topnieje w temperaturze 167—169°C. Związek ten poddaje się reakcji z metyloetyloketonem, uzyskując dwujodek 1,8-dwu-/7-etoksy-6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 201—203°C.

Przykład XIV. 38,8 g 3,4-dwumetoksyfenyloacetonu poddaje się reakcji z jodkiem etylomagnezowym, wytworzonym z 68,6 g jodku etylu i 9,6 g magnezu w 300 ml bezwodnego eteru. Uzyskany w ten sposób 2-/3,4-dwumetoksybenzylo-/butanol-2 oddziela się w zwykły sposób jako olej o temperaturze wrzenia 182—186°C/15 mm. W wyniku reakcji tego związku z nitrylem kwasu sebacynowego, przy zastosowaniu metod opisanych w przykładzie IX i XII, otrzymuje się 1,8-dwu-/3-etylo-6,7-dwumetoksy-3-metylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktan, który wyosabnia się w postaci dwu-/wodoroszczawianu/ o temperaturze topnienia 136—138°C. Wolną zasadę o temperaturze topnienia 122—124°C poddaje się reakcji z jodkiem metylu w metyloetyloketonie, otrzymując dwujodek 1,8-/3-etylo-6,7-dwumetoksy-2,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 206—208°C.

Przykład XV. 20 g cyklopentanonu poddaje się reakcji z chlorkiem m-metoksybenzylomagnezowym, wytworzonym z 36 g chlorku m-metoksybenzylowego i 6,2 g magnezu w 200 ml bezwodnego eteru otrzymując 1-m-metoksybenzylocyklopentanol-1 o temperaturze wrzenia 90—98°C/0,03 mm Hg. Produkt ten poddaje się reakcji z nitrylem kwasu sebacynowego w sposób opisany w przykładzie I. Surową mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i ekstrahuje eterem obojętny, nierozpuszczalny olej. Przez dodanie do pozostałego wodnego roztworu nadmiaru kwasu nadchlorowego wytrąca się olej, który następnie zestala się. To ciało stałe jest dwunadchloranem 1,8-dwu-/6-metoksy-3,3-czterometyleno-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, który przekrystalizowany z etanolu ma temperaturę topnienia 168—170°C. Wolną zasadę poddaje się reakcji z jodkiem metylu w metyloetyloketonie, otrzymu-

peraturze wrzenia 40—60°C. Produkt odsączony i osuszony pod zmniejszonym ciśnieniem ma temperaturę topnienia 103—104°C.

Mieszaninę 11 g tego dwuamidu i 110 ml tlenochloru fosforu ogrzewa się w ciągu godziny na 5 łaźni olejowej w temperaturze 110°C, przy czym ulatnia się chlorowódór. Po 2 godzinach mieszaninę chłodzi się i ostrożnie rozkłada wodą z lodem, uzyskując klarowny roztwór. Roztwór ten traktuje się powoli nadmiarem kwasu nadchlorowego, 10 otrzymując krystaliczny osad dwunadchloranu 1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-4,4-dwumetylo - 3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, który odsącza się, prze- 15 mywa małą ilością wody i rekrytalizuje z metanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 184—185°C. Wolną zasadę rekrytalizuje się z benzyny ekstrakcyjnej (frakcja 80—100°C), zawierającej ślady acetonu. Przez reakcję tej zasady z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie 20 otrzymuje się dwujodek 1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-2,4,4-trójmetylo -3,4- dwuwodoroizochinolilo - 1/-oktanu o temperaturze topnienia 244°C.

Przykład XXIII. Mieszaninę 1,2 g 1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-4,4 - dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, 7 ml metyloetyloketonu i 0,6 25 ml siarczanu etylu ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, otrzymując czysty roztwór, który następnie krystalizuje. Otrzymany dwuetylosiarczan 1,8-dwu-/2-etylo-6,7-dwumetoksy-4,4-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu rekry- 30 talizuje się z etanolu i eteru, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 193—194°C.

Przykład XXIV. Mieszaninę 1 g 1,8-dwu-/6,7-dwumetoksy-4,4- dwumetylo-3,4 - dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, 10 ml metyloetyloketonu i 2 ml 35 bromku allilowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym wydziela się krystaliczny produkt. Otrzymany dwubromek 1,8-dwu-/2-allilo-6,7- dwumetoksy -4,4-dwumetylo-3,4- dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu rekrytalizuje się z 40 etanolu i eteru, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 208—209°C.

Przykład XXV. Mieszaninę 5 g dwubromku 1,8-dwu -/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo -3,4- dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, 150 ml etanolu i 100 mg 45 katalizatora Adamsa (tlenku platynowego) miesza się w atmosferze wodoru, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Następuje szybkie pochłanianie wodoru, które ustaje lub staje się bardzo powolne, gdy zaabsorbowane są 2 mo- 50 le wodoru na 1 mol związku. Otrzymaną mieszaninę przesącza się w celu usunięcia katalizatora i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałą żywicę krystalizuje się z wrzącego acetonu, otrzymując dwubromowodorek 1,8-dwu-/6-metoksy-2,3,3-trójmetylo-1,2,3,4- czterowodoroizochinolilo-1/-oktanu. Produkt ten miesza się z wrzą- 55 cym izopropanolem i po ochłodzeniu odsącza i osad przekrytalizowuje z etanolu zmieszanego z eterem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 210— 60 —211°C.

Wolną zasadę poddaje się następnie reakcji z nadmiarem jodku metylu we wrzącym metyloetyloketonie, otrzymując dwujodek 1,8-dwu-/6-metoksy-2,2,3,3-czterometylo-1,2,3,4- czterowodoroizochi- 65

noililo-1/-oktanu, który przekrytalizowany z metanolu i eteru topnieje w temperaturze 229—230°C.

Przykład XXVI. Lodowato zimną mieszaninę 125 g 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, 200 ml 5 bromku metylu i 300 ml metyloetyloketonu ogrzewa się w ciągu 3 godzin w zamkniętym autoklawie, w temperaturze 75°C. Po ochłodzeniu zawartość autoklawu przenosi się do kolby i odparowuje na 10 łaźni wodnej, do objętości około 250 ml. Mieszaninę miesza się i ściany kolby pociera pałeczką dla zapoczątkowania krystalizacji, po czym mieszaninę pozostawia się na okres 1 godziny w tempe- 15 raturze 0°C. Uzyskany dwubromek 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-2,3,3- trójmetylo -3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu oddziela się i rekrytalizuje z 1800 ml izopropanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 221—223°C.

Przykład XXVII. Nityryl kwasu 2-/3,4-metylenodwuoksyfenylo/-2-metylopropionowego otrzy- 20 muje się z nityrylu kwasu 3,4-metylenodwuoksyfenylooctowego metodą opisaną w przykładzie XXII, po czym redukuje się go wodorkiem litowoglinowym do 2-/3,4-metylenodwuoksyfenylo/-2-metylopropyloaminy o temperaturze wrzenia 100—110°C/ 25 /0,05 mm Hg. Reakcja tego związku z chlorkiem sebacynoilowym prowadzi do amidu kwasu N,N'-dwu-/2-3',4'-metylenodwuoksyfenylo -2- metylopropylo/-sebacynowego. Substancję tę odwodornia się tlenochlorkiem fosforowym, otrzymując 1,8-dwu-/4,4-dwumetylo -6,7- metylenodwuoksy -3,4- dwuwodoroizochinolilo-1/-oktan, który oddziela się w postaci dwunadchloranu o temperaturze topnienia 223—224°C. Wolną zasadę przereagowuje się z nad- 30 miarem jodku metylu w metyloetyloketonie, otrzymując dwujodek 1,8-dwu-/4,4-dwumetylo-6,7-metylenodwuoksy-3,4-dwuwodoroizochinolilo -1/-oktanu o temperaturze topnienia 100°C.

Przykład XXVIII. Postępując w sposób opi- 40 sany w przykładzie XXII przez reakcję 2,5-dwumetoksyfenyloacetonitrylu z jodkiem metylu i dwumetylobursztynianem sodowym w środowisku sulfotlenku dwumetylu otrzymuje się nityryl kwasu 2-/2,5-dwumetoksyfenylo/-2-metylopropionowego o 45 temperaturze wrzenia 110—116°C/0,05 mm Hg. Redukcja tego nityrylu wodorkiem litowoglinowym daje 2-/2,5-dwumetoksyfenylo/-2-metylopropyloaminę o temperaturze wrzenia 98—101°C/0,1 mm. Związek ten poddaje się reakcji z chlorkiem seba- 50 cynoilowym, otrzymując amid kwasu N,N'-dwu-/2-2',5'-dwumetoksyfenylo -2-metylopropylo/- sebacynowego o temperaturze topnienia 88—90°C.

Roztwór 10 g tego dwuamidu w 50 ml tlenochloru fosforu ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni 55 olejowej o temperaturze 100°C i w ciągu 90 minut w temperaturze 120°C. Przy ogrzewaniu wydziela się chlorowódór. Otrzymując ciemnożółty roztwór rozkłada się wodą, otrzymując zawiesinę żółtego ciała krystalicznego. Ochłodzoną zawiesinę odsącza się otrzymując dwuchlorowodorek 1,8-dwu-/5,8- dwumetoksy-4,4-dwumetylo-3,4- dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu. Wolna zasada jest bezbarwnym ciałem stałym o temperaturze topnienia 88— 60 —90°C. Po poddaniu tej zasady reakcji z nadmiarem jodku metylu w metyloetyloketonie, otrzymu- 65

je się dwujodek 1,8-dwu-/5,8-dwumetoksy-2,4,4-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu o temperaturze topnienia 199—201°C.

Zastrzeżenia patentowe

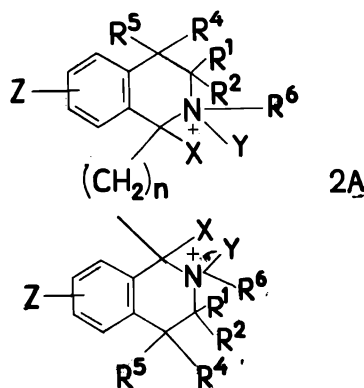
1. Sposób wytwarzania pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym, w przypadku gdy oba podstawniki R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, wówczas oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają niższe rodniki alkilowe lub razem z atomem węgla, z którym są związane, tworzą dwuwartościowy rodnik 1,1-cykloalkanowy, zaś gdy oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, wówczas oba podstawniki R^4 i R^5 oznaczają niższe rodniki alkilowe, R^6 oznacza nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy o 1—4 atomach węgla, n oznacza liczbę całkowitą 3—9, X oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Y oznacza niższy rodnik alkilowy lub też X i Y razem oznaczają dodatkowe wiązanie pomiędzy atomem węgla w pozycji 1 i atomem azotu w pozycji 2, zaś każdy ze sprzężonych pierścieni benzenowych może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami Z , przy czym Z oznacza jednakowe lub różne grupy alkoksylowe o 1—4 atomach węgla lub sprzężony pierścień heterocykliczny, taki jak metylenodwuoksyłowy lub etylenodwuoksyłowy, a A — oznacza anion dopuszczalny w lecznictwie, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w

którym R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , Y , Z i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym R^6A , w którym R^6 i A mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt przeprowadza się ewentualnie w sól o innym anionie, odpowiadającym znaczeniu symbolu A .

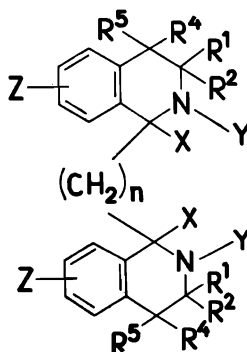
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 oznaczają rodniki metylowe, R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, X i Y razem oznaczają dodatkowe wiązanie pomiędzy atomami węgla i azotu w pozycjach 1 i 2, n oznacza 4, 8 lub 9, a Z oznacza grupę 6,7-metylenodwuoksyłową, 6-metoksyłową lub 5,6-dwumetoksyłową, poddaje się reakcji z estrem o wzorze R^6A , w którym R^6 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a A ma znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia soli 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-2,3,3-trójmetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu, 1,8-dwu-/6,7-metylenodwuoksy-3,3-dwumetylo-3,4-dwuwodoroizochinolilo-1/-oktanu poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem metanolu, takim jak jodek metylu.

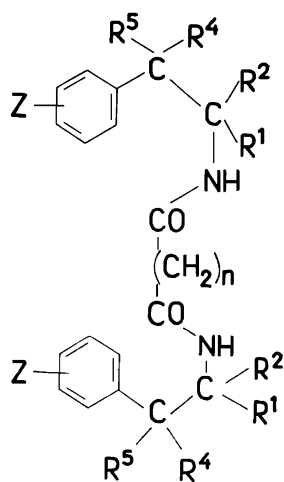
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku nie biorącym udziału w reakcji, zwłaszcza w metanolu lub ketonie metyloetylowym.



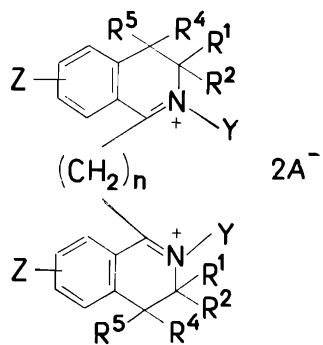
Wzor 1



Wzor 2



Wzór 3

2A⁻

Wzór 4