



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226006

(11) (82)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 217/02

(22) Přihlášeno 09 08 79
(21) (PV 5460-79)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 10 08 78
(932586) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 15 02 86

(72) Autor vynálezu

LAN BING LUN, WYNNEWOOD, MENDELSON WILFORD LEE, KING OF PRUSSIA,
PENNSYLVANIA, SPAINHOUR CHARLES BARTON, CHERRY HILL, NEW JERSEY
(Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA
(Sp. st. a.)

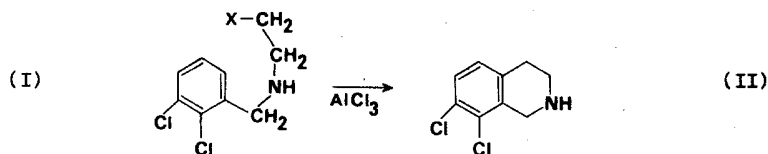
(54) Způsob výroby 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu

1

Vynález se týká nového chemického způsobu výroby 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, který spočívá v tevení chloridu hlinitého s N-halogenethyl nebo N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminu.

Určité substituované 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny již byly popsány jako inhibitory fenylethanolamin-N-methyltransferázy (viz americký patent č. 3 939 164). Popsaný způsob výroby těchto sloučenin spočívá v hydrogenaci odpovídajících isochinolinů.

Způsob podle vynálezu je v zásadě možno popsat následujícím reakčním schématem:



v němž X znamená hydroxyskupinu, atom chloru nebo bromu.

Vzhledem k dosažení dobrého výtěžku je výhodným zbytkem ve významu symbolu X atom chloru nebo hydroxylová skupina. Z hlediska celkových výrobních nákladů je pak nejvýhodnějším zbytkem ve významu symbolu X hydroxylová skupina.

Výchozí 2,3-dichlorbenzylamin obecného vzorce I je možno použít buď ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s kyselinou, jejíž přítomnost na dusíkovém atomu nebrání cyklizaci nebo tvorbě komplexu s chloridem hlinitým, nutného pro proběhnutí cyklizace. Výhodnými solemi jsou hydrohalogenidy, zejména hydrochlorid, i když je obecně možno použít libovolnou sůl, 226006

o níž je v daném oboru známo, že je použitelná pro syntézy. Jako příklady těchto solí lze uvést sulfáty, fosfáty, sulfemáty, methylsulfonáty, acetáty, maleáty, nitráty, formiáty, oxaláty a jiné obvyklé soli.

Pokud se používá výchozí materiál ve formě báze, je přeměňován na hydrochlorid in situ působením chlorovodíku vznikajícího v průběhu reakce. Je zřejmé, že rovněž i jiné soli mohou být v průběhu reakce obdobně přeměňovány na hydrochlorid.

Jako cyklizační činidlo se používá chlorid hlinitý, který se zbytkem ve významu symbolu X tvoří Friedel-Craftsův komplex, který podléhá cyklizaci za vzniku žádaného produktu. K reakci je možno použít stechiometrické množství chloridu hlinitého, v praxi se však dává přednost použití 2 až 3 molekvivalentů chloridu hlinitého, vztaženo na benzylamin. Použití nadbytku cyklizačního činidla není reakci na závadu, nehledíme-li ovšem na vyšší náklady. Pokud ve výchozí látce znamená X hydroxylovou skupinu, je zapotřebí použít ještě delší molekvivalent chloridu hlinitého.

K regulaci teploty výsledné eutektické směsi nebo k podpoře reakce je možno chlorid hlinitý rovněž mísit s jinými solemi. Takovými solemi jsou nejobvykleji halogenidy alkalických kovů nebo halogenidy amonné. Jako příklady lze uvést chlorid amonný, chlorid sodný nebo chlorid draselný. Tyto další soli se obvykle používají v katalytických množstvích, tj. v nižších než stechiometrických množstvích vzhledem k chloridu hlinitému. Výhodným reakčním činidlem je kombinace chloridu hlinitého a chloridu amonného.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se výchozí benzylamin nechá reagovat s chloridem hlinitým v nepřítomnosti organického rozpouštědla při teplotě zajišťující dobrý kontakt mezi reakčními složkami.

Obecně je možno reakci provádět při teplotě zhruba od 160 do 210 °C, po dobu od 5 do 18 hodin. Reakční doba pochopitelně závisí na reakční teplotě a reakce se normálně nechá probíhat až do prakticky úplného ukončení. Velmi dobrých výtěžků se dosahuje při teplotě zhruba od 180 do 200 °C a při reakční době v rozmezí od 8 do 12 hodin. Znamená-li X atom chloru nebo hydroxylovou skupinu, dosahuje se za těchto podmínek výtěžků zhruba od 80 do 85 %. V průběhu reakce se uvolňuje chlorovodík, který je třeba, jak je v daném oboru známo, zachycovat nebo odvádět.

Reakční směs se účelně zpracovává o sobě známým způsobem, nejobvykleji rychlým ochlazením, odstraněním hlinitých solí a následující extrakcí a vyčištěním žádaného produktu.

Výchozí látky obecného vzorce I se připravují N-alkylací ethenolaminu za použití 2,3-dichlorbenzaldehydu za redukčních podmínek a následujícím působením thionylchloridu v případě, že se má připravit příslušný chlorderivát (sloučenina vzorce I, v němž X znamená atom chloru). Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom chloru, atom bromu nebo hydroxylovou skupinu, jsou novými látkami.

Bylo zjištěno, že prováděním reakce při vyšších teplotách je možno dosáhnout lepších a reprodukovatelnějších výtěžků žádaného 7,8-dichlortetrahydroisochinolinu, přičemž postup sám je lépe upotřebitelný v technickém měřítku a dosahuje se při něm vysokého prosazení produktu.

Výhodné provedení způsobu podle vynálezu, při němž se používá výchozí materiál obsahující ve významu symbolu X atom chloru, je ještě mnohem překvapivější v tom ohledu, že během reakce dochází jen ve velmi malém měřítku k dehalogenaci nebo nepředvídané substituci halogenovaného kruhu. Bylo rovněž možno očekávat substituci druhého halogenu na kruhu ve výchozím benzylaminu, čímž by se cyklizace ztížila.

Nejvýhodnější provedení způsobu podle vynálezu spočívá v použití výchozího benzylaminu s terminální neaktivovanou hydroxylovou skupinou (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X

znamená hydroxylovou skupinu). Při tomto provedení není nutno připravovat příslušný halogenderivát, přičemž se při něm dosahuje stále ještě velmi dobrých výtěžků.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

V 7 l ethanolu se za míchání a záhřevu rozpustí 1 kg (5,71 mol) 2,3-dichlorbenzaldehydu a k roztoku se při teplotě místnosti přikape 353,5 ml (5,85 mol) ethanolaminu. Reakce se nechá probíhat přes noc, nečež se k výsledné směsi během 3 hodin pomalu přidá za chlazení 278,7 g (7,37 mol) natriumborohydridu. Reakční směs se 36 hodin míchá, pak se odpaří na olejovitý zbytek, který se osmkrát extrahuje vždy 1 litrem ethyletheru. Etherický extrakt se promyje šestkrát vždy 350 ml 20% kyseliny chlorovodíkové nasycené chloridem sodným, spojené kyselé extrakty se ochladí na 0 °C, pevným hydroxidem sodným se zalkalizují na pH 12 a extrahují se ethyletherem.

Etherické extrakty se vysuší, odpaří se, zbytek se nechá přes noc stát při teplotě 4 °C, pak se vyjme směsí isopropylalkoholu a etheru, ochladí se a podrobí se reakci s plynným chlorovodíkem, při níž se vyloučí bílý krystalický N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzyleminhydrochlorid.

Analýza:

vypočteno: 42,13 % C, 4,71 % H, 5,46 % N, 41,46 % Cl;

nalezeno: 41,77 % C, 4,69 % H, 5,54 % N, 41,85 % Cl.

50 g (0,18 mol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzyleminu se smísí s 63 g (0,47 mol) chloridu hlinitého a 7,5 g (0,4 mol) chloridu amonného, a směs se za míchání zahřeje na 195 °C (při teplotě cca 180 °C vznikne tevenina). Po 1 hodině se k reakční směsi přidá druhý podíl chloridu hlinitého (63 g) a v záhřevu na teplotu 195 až 200 °C se pokračuje ještě 7 hodin. Po ukončení reakce se směs ochladí na 80 °C a tevenina se přidáním 75 ml chlorbenzenu převede na pohyblivou kapalinu.

Po delším ochlazení na 36 °C se reakční směs vylije do 1 litru 10% kyseliny chlorovodíkové, roztok se ochladí a zalkalizuje se pevným hydroxidem sodným na pH 11 (podle pH-papírku). Alkalická vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 700 ml methylenchloridu, spojené organické fáze se vysuší a zahustí se na polovinu svého původního objemu.

Do zbylého methylenchloridového roztoku se uvádí plynný chlorovodík, čímž se vysráží surový produkt. Získá se 34,98 g (80,58 %) surového 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu, jehož čistota je podle vysokotlaké kapalinové chromatografie 90,15 %.

P ř í k l a d 2

K roztoku 14,1 g (0,004 mol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzyleminu ve 120 ml chloroformu se pomalu přidá 14,1 g (0,118 mol) thionylchloridu, směs se 3 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na 0 °C. Ve výtěžku 88,1 % se získá bílý N-chlorethyl-2,3-dichlorbenzyleminhydrochlorid.

Analýza:

vypočteno: 39,31 % C, 4,03 % H, 5,09 % N, 51,57 % Cl;

nalezeno: 38,80 % C, 3,92 % H, 5,05 % N, 51,83 % Cl.

4,0 g (14,55 mmol) N-chlorethyl-2,3-dichlorbenzyleminhydrochloridu se smísí s 0,3 g (5,7 mmol) chloridu amonného a 4 g (30 mmol) chloridu hlinitého, směs se vnese do válcové reakční nádoby opatřené visutým míchadlem a reakční nádoba se vloží do olejové lázně zahřív-

vané na 180 až 185 °C. Dojde k pomalému vývoji plynu a směs přejde na pohyblivý tmavý roztok. Po 1,5 hodiny se přidá chlorid hlinitý v množství 3 g (22,5 mmol) a v reakci se pokračuje 16 hodin. Reakční směs se ochladí na 90 °C a za intenzivního míchání se vylije do studené zředěné kyseliny chlorovodíkové (25 ml koncentrovaná kyselina smísená se 75 ml vody s ledem). Po promíchání při teplotě místnosti se získá téměř čirý roztok, který se ochladí a přidá se k němu 10 g vinanu smonného a 50% roztok hydroxidu sodného.

Přechodně se vysráží hydroxid hlinitý, který se rozpustí při dalším přidávání báze do pH 12. Produkt se extrahuje ethylacetátem, ethylacetátový roztok se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným a odpaří se. Olejovitý odparek o hmotnosti 2,8 g se rozpustí v etheru a k roztoku se přidá roztok chlorovodíku v isopropylalkoholu.

Směs s vyloučeným pevným produktem se promíchá při teplotě 20 °C, produkt se pak odfiltruje a promyje se studeným isopropylalkoholem. Získá se 2,82 g (11,83 mmol, 81 %) 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu o teplotě tání 221 až 224 °C, jehož čistota podle plynové chromatografie činí 99 %.

Příklad 3

(a) 2,0 g (7,3 mmol) N-chlorethyl-2,3-dichlorbenzylaminu se smísí s 0,2 g (3,7 mmol) chloridu smonného a 2 g (15 mmol) chloridu hlinitého, a směs se nechá analogickým postupem jako v příkladu 2 reagovat při teplotě 178 až 183 °C. Dojde k vývoji kyselého plynu a směs přejde na jasně červenou taveninu. Po 1,5 hodiny se přidá dalších 1,5 g (11,25 mmol) chloridu hlinitého, přičemž dojde k dalšímu vývoji kyselého plynu. Reakční směs se míchá ještě 16 hodin. Po této době se obsah bečky, tvořený černou taveninou, rychle vnese do intenzivně míchaného ledově chladného roztoku kyseliny chlorovodíkové (25 ml koncentrovaná kyselina + 75 ml vody s ledem).

Výsledná směs se energicky míchá až do ohřátí na teplotu místnosti. Ve výsledném slabě olivově zeleném roztoku se rozpustí 10 g vinanu smonného a roztok se 80% pevným hydroxidem sodným zalkalizuje na pH 12. Produkt se extrahuje třikrát vždy 150 ml ethyletheru, nezloutlá organická vrstva se vysuší sírenem sodným a odpaří se do konstantní hmotnosti zbytku. Sytý žlutý nebo nehnědlý olejovitý zbytek se rozpustí ve směsi 15 ml diethyletheru a 10 ml isopropylalkoholu, roztok se ochladí na 0 °C a za intenzivního míchání se do něj až do pH 2 uvádí plynný chlorovodík. Zhruba při pH 4 se začne tvořit bílá sraženina. Výsledná směs se 15 minut míchá při teplotě 0 °C, produkt se odfiltruje a promyje se studenou směsí diethyletheru a isopropylalkoholu. Po vysušení přes noc při teplotě 26 °C za tlaku 10,1 kPa, se získá 1,50 (86,2 %) žádaného 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje produkt jako hlavní složku žádaný tetrahydroisochinolin spolu s pouze stopovým množstvím rychleji postupujícího materiálu.

b) Za použití stejných reakčních podmínek a způsobu izolace se reakci 2,0 g (6,0 mmol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminhydrobromidu s 5 g (37,5 mmol) chloridu hlinitého a 0,3 g (5,6 mmol) chloridu smonného v tavenině získá 1,19 g (75,3 %) 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu, jehož čistota podle vysokotlaké kapalinové chromatografie činí 95,1 %.

(c) Z 2,9 g (7,8 mmol) hydrochloridu hydroxyderivátu se získá 1,52 g (81,7 %) produktu o čistotě 98,7 %.

d) Směs 4,0 g (11 mmol) N-bromethyl-2,3-dichlorbenzylaminhydrobromidu (přípraven dvanáctihodinovým varem pod zpětným chladičem směsí N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminu s 48% kyselinou bromovodíkovou), 9,6 g (72 mmol) chloridu hlinitého a 0,5 g (5,1 mmol) bromidu smonného se nechá shora popsaným způsobem reagovat při teplotě 167 °C, přičemž v čase 0 se přidají 4 g chloridu hlinitého, v čase 1 hodina 3 g a v čase 3 hodiny 2,6 g chloridu hlinitého. Získá se 0,789 g (30,7 %) nečistého produktu ve formě hydrochloridu.

(e) Směs 2,9 g (7,8 mmol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminhydrochloridu, 5,0 g

(37,5 mmol) chloridu hlinitého a 0,13 g (5,1 mmol) chloridu sodného se nechá reagovat s chloridem hlinitým, který se přidává postupně tak, že v čase 0 se přidají 2 g, v čase 1/2 hodiny 1 g a v čase 1 1/4 hodiny 2 g. Získá se 1,57 g (81,7 %) žádaného produktu, jehož čistota podle plynové chromatografie činí 97,3 %.

(f) Směs 2,0 g (7,8 mmol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminhydrochloridu a 5 g (37,5 mmol) chloridu hlinitého se nechá reagovat shora popsaným postupem s tím, že se chlorid hlinitý přidává postupně tak, že se v čase 0 přidají 2 g, v čase 1/2 hodiny 1 g a v čase 1 1/4 hodiny 2 g. Získá se 1,62 g (87,1 %) 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochloridu, jehož čistota podle plynové chromatografie činí 97,93 %.

P ř í k l a d 4

(a) Směs 2,0 g (7,8 mmol) N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminhydrochloridu, 0,3 g (5,6 mmol) chloridu smonného a 5 g (37,5 mmol) chloridu hlinitého, který se přidává postupně, a to v čase 0 v množství 2 g, v čase 1/2 hodiny v množství 1 g a v čase 1 1/4 hodiny v množství 2 g, se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 3, při teplotě 160 °C. Získá se 1,6 g (86 %) produktu, jehož čistota podle plynové chromatografie činí 58,4 %.

(b) Toutéž reakcí prováděnou při teplotě 140 °C se získá 1,54 g (82,8 %) nezreagovaného výchozího materiálu.

P Ř E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

1. Způsob výroby 7,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, vyznačující se tím, že se N-chlorethyl-, N-bromethyl- nebo N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylamin ve formě volné báze nebo sůl s kyselinou nechá reagovat s chloridem hlinitým v tavenině, při teplotě od 160 do 210 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozího aminu použije N-hydroxyethyl-2,3-dichlorbenzylaminu nebo jeho hydrohalogenidu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se k chloridu hlinitému přidává katalytické množství halogenidu alkalického kovu nebo halogenidu smonného.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se k chloridu hlinitému přidá katalytické množství chloridu smonného a reakce se provádí 8 až 12 hodin při teplotě od 180 do 200 °C.