

607d 35/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44380

Kl. 12 p, 1/20

F. Hoffmann — La Roche & Co Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny

Patent trwa od dnia 26 sierpnia 1959 r.

Pierwszeństwo: 4 września 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny, w szczególności 1-fenetyloczterohydroizochinoliny o wzorze ogólnym I, w którym R_1 oznacza chlorowec taki, jak fluor, chlor lub brom, R_2 oznacza wodór lub resztę alkilową, jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa i tak dalej, a n oznacza liczbę 1, 2 lub 3, oraz soli tych związków.

Sposób według wynalazku polega na kondensacji 1-alkanoilo-2-(β -acyloamidoetylo)-4,5-dwumetoksybenzeny z podstawionym chlorowcem benzaldehydem, utworzony styryloketon poddaje się cyklizacji do odpowiedniej pochodnej dwuhydroizochinoliny, tę ostatnią redukuje się, a powstałą podstawioną 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę metyluje przy atomie azotu i N-metyłową pochodną ewentualnie przeprowadza w sól.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Hedwig Besendorf, Arnold Brossi i Otto Schmider.

Stosowane jako produkty wyjściowe 1-alkanoilo-2-(β -acyloamidoetylo)-4,5-dwumetoksybenzeny są częściowo nowymi związkami otrzymywanymi przez acylowanie 1-alkilo-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny. Acylowanie prowadzi się na przykład w mieszaninie pirydyny i bezwodnika kwasu karboksylowego, przy czym roztwór reakcyjny pozostawia się na 15 godzin, następnie zagęszcza do suchości i pozostałość ekstrahuje benzenem. Z tak otrzymanej 1-alkileno-2-acylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, otrzymuje się związki wyjściowe do przeprowadzenia sposobu według wynalazku, na przykład przez traktowanie od pięcio- do dziesięciokrotną ilością $3n$ kwasu solnego.

1-alkilo-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę otrzymuje się z homoweratryloaminy przez kolejno następujące po sobie N-acylowanie i cyklizację N-acylohomoweratryloaminy według Bischler'a-Napieralskiego.

W pierwszym stadium reakcji kondensuje się 1-alkanilo-2-(β -acyloamidoetylo)-4,5-dwumetoksybenzen z podstawionym chlorowcem aldehydem. Jako czynnika kondensującego celowe jest zastosowanie środka alkalicznego, na przykład amidu metalu alkalicznego, alkoholu metalu alkalicznego lub wodorotlenku metalu alkalicznego. Reakcja przebiega korzystnie w rozpuszczalniku, zwłaszcza w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, jak czterohydrofuran, dioksan lub niższy alkohol, jak metanol. Utworzone podstawione styryloketony są związkami bardzo dobrze krystalizującymi.

W następnym stadium reakcji styryloketony poddaje się cyklizacji do odpowiednich podstawionych 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinolin. Przy tym znajdująca się przy atomie azotu reszta acylowa odszczepia się i utworzony pośrednio podstawiony styrylo-[2-(β -aminoetylo)-fenylo]-keton zamyka się w pierścień z odszczepieniem wody. Cyklizację prowadzi się przez traktowanie czynnikiem kwaśnym, najlepiej w obecności rozpuszczalników. Odpowiednimi środkami cyklizującymi są na przykład roztwory kwasów mineralnych lub tlenochlorek fosforu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym np. benzenie. Korzystny sposób prowadzenia reakcji polega na ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną styryloketonu z rozcieńczonym kwasem solnym w obecności kwasu octowego. Sole 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinoliny z kwasami mineralnymi krystalizują bardzo dobrze już po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej. W innym przypadku dochodzi się do krystalizacji przez ogrzewanie do wrzenia z odpowiednim rozpuszczalnikiem, na przykład acetonem. W celu otrzymania czystej krystalicznej 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinoliny nie potrzeba wychodzić z krystalizowanego styryloketonu, można stosować wprost otrzymany roztwór styryloketonu, przy czym przez zakwaszenie oraz ogrzewanie do wrzenia dochodzi się bezpośrednio do krystalicznej 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinoliny.

Odpowiednie pochodne 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny powstają w kolejnej reakcji uwodornienia. Gdy na przykład sole 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinoliny z kwasami mineralnymi poddaje się redukcji w roztworze alkoholowym, w obecności katalizatorów, korzystnie katalizatorów metalicznych, na przykład katalizatorów platynowych, palladowych lub niklowych, otrzymuje się bezpośrednio 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę. Do podobnych związków można również dojść przez

stopniową redukcję. W tym celu traktuje się 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinolinę lub jej sole z kwasami mineralnymi wodorokami metali alkalicznych, na przykład wodorokiem sodowym w roztworze alkalicznym. Otrzymaną jako produkt pośredni 1-styrylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę redukuje się następnie dalej do odpowiedniej pochodnej 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny. Ta redukcja przebiega korzystnie za pomocą wodoru w obecności katalizatorów metalicznych, na przykład w roztworze alkoholowym w obecności katalizatorów metalicznych, jak na przykład katalizatora Adams'a. Jeżeli redukuje się α -alkilowaną 1-styrylo-3,4-dwuhydroizochinolinę do odpowiedniej α -alkilowanej 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny powstaje przy tym drugie centrum asymetrii. Możliwe są zatem 2 stereoizomeryczne racematy, których ewentualne rozdzielanie może następować przez frakcjonowaną krystalizację lub na drodze chromatograficznej.

W ostatnim stadium reakcji podstawioną 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę metyluje się przy drugorzędowym atomie węgla. Odpowiedni sposób metylowania polega na traktowaniu podstawionej 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny w postaci jej wolnej zasady wodnym roztworem formaldehydu i uwodornieniu katalitycznie wodorem, np. przy zastosowaniu niklu Raney'a.

Powstałe podstawione 1-fenetylo-2-metylo-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny są zasadowymi, w większości krystalicznymi związkami, które ze stosowanymi zwykle kwasami nieorganicznymi, na przykład kwasem siarkowym, fosforowym, kwasem chlorowcowodorowym oraz ze zwykle stosowanymi kwasami organicznymi, na przykład kwasem winowym, kwasem jabłkowym, kwasem cytrynowym, kwasem fumarowym, tworzą krystaliczne sole rozpuszczalne w wodzie.

Nie tylko zasady, lecz także ich sole, posiadają cenne właściwości analgetyczne i spazmolityczne. Mogą być one stosowane jako środki lecznicze, lub jako produkty pośrednie do otrzymywania środków leczniczych.

Przykład I. 81 g 2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksyacetofenonu i 42 g p-chlorobenzaldehydu rozpuszcza się, słabo ogrzewając, w 250 ml metanolu i dodaje się 30 ml 3n ługu sodowego. Po dodaniu wody aż do zmętnienia pozostawia się całość na około 30 minut. Po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 105 g 2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy-

(4'-chlorobenzylideno)-acetofenonu, o temperaturze topnienia 155°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 226 i 308 mμ (ϵ = 15.800 i 25.100).

W analogiczny sposób otrzymuje się:

2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy-(2'-chlorobenzylideno)-acetofenon, o temperaturze topnienia 132°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 222 i 284 mμ (ϵ = 14.500 i 17.900).

2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy-(3',4'-dychlorobenzylideno)-acetofenon, o temperaturze topnienia 166°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 234 i 299 mμ (ϵ = 16.000 i 20.400).

2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy-(3'-chlorobenzylideno)-acetofenon, o temperaturze topnienia 135°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 232 i 294 mμ (ϵ = 11.100 i 15.000).

2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy-(2',4'-dychlorobenzylideno)-acetofenon, o temperaturze topnienia 150°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 242 i 319 mμ (ϵ = 12.100 i 14.600).

105 g 2-(β -acetamidoetylo)-4,4-dwumetoksy-(4'-chlorobenzylideno)-acetofenonu rozpuszcza się w 100 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje się 720 ml 20%-owego kwasu solnego i ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsącza się, suszy, rozpuszcza i powtórnie wytrąca z mieszaniny metanolu i eteru (90% metanolu). Otrzymuje się 95 g żółtisto-żółtych kryształów chlorowodoru 1-(4'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 196°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 236 i 340 mμ (ϵ = 15.600 i 17.000).

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek 1-(2'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 200°C. Maksyma absorpcyjne w etanolu dla ultrafioletu 241 i 331 mμ (ϵ = 10.100 i 17.000).

Chlorowodorek 1-(3',4'-dwuchlorostyrylo)-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 160 — 162°C, maksyma absorpcji dla ultrafioletu w etanolu przy 240 i 335 mμ (ϵ = 13.700 i 18.700).

Chlorowodorek 1-(3'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 200°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 325 mμ (ϵ = 17.100).

Chlorowodorek 1-(2',4'-dwuchlorostyrylo)-6,7-

dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 216°C. Absorpcyjne maksyma dla ultrafioletu w etanolu przy 242 i 319 mμ (ϵ = 12.100 i 14.600).

95 g chlorowodoru 1-(4'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny rozpuszcza się w 3500 ml 80%-owego metanolu i uwodarnia się w obecności 500 mg tlenku platyny. Pochłania się przy tym ilość obliczoną dla 2 moli. Po odsączeniu katalizatora przesącz zagęszcza się i ogrzewa do wrzenia z acetonem. Otrzymuje się 72 g chlorowodoru 1-(4'-chlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 238°C. Maksyma absorpcyjne dla ultrafioletu w etanolu przy 283 mμ (ϵ = 3.800). Wytrącona z wodnego roztworu chlorowodoru przez dodatek roztworu sody wolna zasada krystalizuje po pewnym czasie. Po ponownym rozpuszczeniu i wytrąceniu z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 69 — 70°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek 1-(2'-chlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 189°C.

Chlorowodorek 1-(3',4'-dwuchlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy - 1, 2, 3, 4 - czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 230°C.

Chlorowodorek 1-(2'-chlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 203 — 205°C.

Chlorowodorek 1-(2',4'-dwuchlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy - 1, 2, 3, 4 - czterohydroizochinoliny o temperaturze topnienia 250°C.

Chlorowodorek 1-(4'-bromofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 233 — 235°C.

Chlorowodorek 1-(4'-fluorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 227 — 229°C.

60 g 1-(4'-chlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny rozpuszcza się w 250 ml metanolu i zadaje się 20 ml 38%-owego wodnego roztworu formaldehydu. Po dwugodzinnym staniu w temperaturze pokojowej uwodarnia się po dodaniu 10 g niklu Raney'a jako katalizatora. Zostaje pochłonięte 7500 ml wodoru. Po odsączeniu katalizatora roztwór stęży się i krystaliczną pozostałość rozpuszcza się i ponownie wytrąca z mieszaniny metanolu i wody. Otrzymuje się 54 g 1-(4'-chlorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinoliny w postaci bezbarwnych blaszek, o temperaturze topnienia 110 — 111°C. Powstały w acetonie przez dodanie alkoholowego roz-

tworu kwasu solnego chlorowodorek krystalizuje po dodaniu eteru, temperatura topnienia 165° — 166°C. Maksima absorpcji dla ultrafioletu w etanolu przy 283 i 287 m μ (ϵ = 3.830). Temperatura topnienia pikrynianu 151°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Bromowodorek 1-(2-chlorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolininy, o temperaturze topnienia 164°C,

1-(3',4'-dwuchlorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolina, o temperaturze topnienia 94°C; temperatura topnienia chlorowodoru 120°C.

Chlorowodorek 1-(3'-chlorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolininy, o temperaturze topnienia 112°C.

1-(2',4'-dwuchlorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolina, o temperaturze topnienia 108°C.

1-(4'-bromofenetylo)-2-metylo-6,7-metoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolina, o temperaturze topnienia 116°C.

1-(4'-fluorofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1, 2,3,4-czterohydroizochinolina, o temperaturze topnienia 127 — 129°C. Temperatura topnienia chlorowodoru 109°C.

Przykład II. 7.2 g chlorowodoru 1-(4'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolininy, otrzymanego sposobem z przykładu I, rozpuszcza się na gorąco w 300 ml 90%owego metanolu i następnie dodaje się porcjami łącznie 2 g wodoru borowo-sodowego. Początkowo pomarańczowo-czerwony roztwór odbarwia się. Po zagęszczeniu dodaje się wody i pozostawia do odstania. Otrzymuje się 4,5 g 1-(4'-chlorostyrylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolininy, o temperaturze topnienia 144°C. Wytrącony w acetonie alkoholowym roztworem kwasu solnego chlorowodorek krystalizuje po dodaniu eteru, temperatura topnienia 243°C. Maksimum absorpcji zasady w etanolu dla ultrafioletu przy 260 m μ (ϵ = 29.000).

Uwodornienie katalityczne zasady lub chlorowodoru daje opisaną w przykładzie I 1-(4'-chlorofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę.

Przykład III. 40 g 2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksypropiofenonu kondensuje się w sposób podany w przykładzie I z 20 g p-chlorobenzaldehydu. Otrzymuje się z ilościową wydajnością 2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksy- α -(4'-chlorobenzylideno)-propiofenon, o temperaturze topnienia 126°C. Jego cyklizacja w mieszaninie kwasu octowego i solnego w sposób

podany w przykładzie I, daje 1-(4'-chloro- α -metylostyrylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę w postaci oleistego chlorowodoru, który redukuje się katalitycznie w roztworze alkoholowym w sposób podany w przykładzie I, otrzymuje się przy tym chlorowodorek 1-(4'-chloro- α -metylofenetylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolininy. Wodny roztwór chlorowodoru alkalizuje się i wytrąconą zasadę rozpuszcza się w benzenie, po jego odparowaniu i przekrystalizowaniu pozostałości w eterze izopropylowym otrzymuje się jeden z dwóch możliwych racematów; o temperaturze topnienia 138°C. Utworzony w acetonie przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru, chlorowodorek po rozpuszczeniu i ponownym wytrąceniu z mieszaniny alkoholu i eteru topnieje w temperaturze 203 — 204°C. Metylowanie drugorzędowej aminy w sposób z przykładu I daje 1-(4'-chloro- α -metylofenetylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę w postaci jednego z dwóch możliwych racematów.

Temperatura topnienia bromowodoru: 194°C. Maksimum absorpcji dla ultrafioletu w etanolu przy 283 m μ (ϵ = 3.830).

Potrzebny jako materiał wyjściowy propiofenon może być otrzymany następująco:

21 g 1-etylo-6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolininy (E. Späth i inni, Monatshefte der Chemie, 51 [1929], str. 199) rozpuszcza się w 50 ml bezwodnej pirydyny. Do tego dodaje się 25 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa się mieszaninę w ciągu godziny na łaźni wodnej. Po zagęszczeniu roztworu krystalizuje 1-etylideno-2-acetylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterohydroizochinolina, którą rozpuszcza się w mieszaninie octanu etylu i eteru naftowego i ponownie wytrąca (temperatura topnienia 99°C). Otrzymany produkt rozpuszcza się w 100 ml 3n kwasu solnego przy słabym ogrzaniu. Następnie dodaje się nasyconego roztworu sody aż do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny, wytrąca się przy tym 2-(β -acetamidoetylo)-4,5-dwumetoksypropiofenon, który po odsączeniu, wysuszeniu oraz rozpuszczeniu i ponownym wytrąceniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego topnieje w temperaturze 118°C.

Zastrzeżenia patentowe

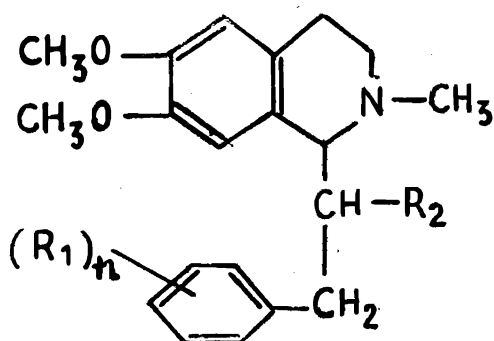
1. Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinolininy o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza chlorowiec, R₂ oznacza wodór lub resztę alkilową, a n oznacza liczbę 1, 2 lub 3, oraz soli tych związków, zna-

mienny tym, że 1-alkanoilo-2-(β -acyloamido-etylo)-4,5-dwumetoksybenzen kondensuje się z podstawionym chlorowcem benzaldehydem, powstały styryloketon cyklizuje do pochodnej 3,4-dwuhydroizochinoliny, tę ostatnią redukuje, powstałą zaś podstawioną 1-fenetylo-1,2,3,4-czterohydroizochinolinę metyluje przy atomie azotu i N-metylową pochodną przeprowadza się ewentualnie w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że podstawiony styryloketon cyklizuje się za pomocą kwasu mineralnego, korzystnie w obecności kwasu octowego.

F. Hoffmann—La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy



Wzór 1