

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 145532

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingerichteten Fassung veröffentlicht

Int.Cl.³

(11) 145 532	(44) 17.12.80	3(51) C 07 D 217/02
(21) AP C 07 D / 214 893	(22) 09.08.79	
(31) 932 586	(32) 10.08.78	(33) US

(71) siehe (73).

(72) Lam, Bing L.; Mendelson, Wilford L.; Spainhour jr., Charles B., US

(73) Smithkline Corporation, Philadelphia, US

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, wobei ein N-Halogen- oder Hydroxyäthyl-N-benzylamin in einer Aluminiumchloridschmelze auf Temperaturen von 160 bis 210 °C erhitzt wird.

1

5

214893 -1-

10 Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

15 Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel. Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung wirkt als Hemmstoff gegenüber Phenyläthanol-

20 amin-N-methyltransferase.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In der US-PS 3 939 164 sind 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline 25 beschrieben, die als Hemmstoffe gegenüber Phenyläthanol-amin-N-methyltransferase wirken. Diese Verbindungen werden durch Hydrierung der entsprechenden Isoquinoline hergestellt.

30 Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin bereitzustellen.

35

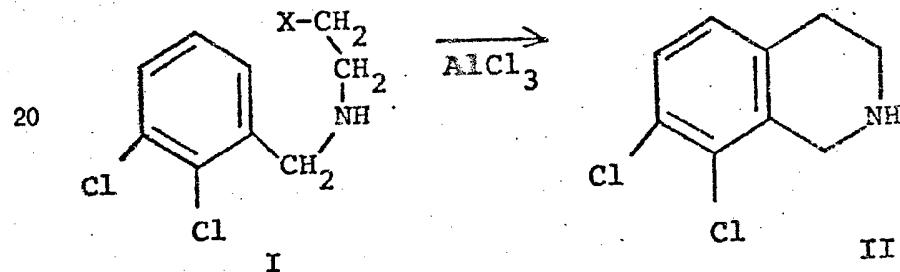
L

1 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin bereitzustellen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man N-Chloräthyl-, N-Bromäthyl- oder N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin als Base oder als Säureadditionssalz mit Aluminiumchlorid in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels auf Temperaturen von 160 bis 210°C bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einer Aluminiumchloridschmelze durchgeführt und verläuft nach folgendem Schema:



25 In dem Reaktionsschema bedeutet X eine Hydroxylgruppe oder ein Chlor- oder Bromatom.

Zur Erzielung guter Ausbeuten wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I eingesetzt, in der X vorzugsweise ein Chloratom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet. Aufgrund der gesamten Herstellungskosten ist die Verbindung der allgemeinen Formel I besonders bevorzugt, in der X eine Hydroxylgruppe bedeutet.

35 Das als Ausgangsverbindung eingesetzte 2,3-Dichlorbenzylamin der allgemeinen Formel I kann entweder als freie

- 1 Base oder als Säureadditionssalz eingesetzt werden. Die am Stickstoffatom angelagerte Säure verhindert weder die Bildung eines für die Ringbildung notwendigen Aluminiumchloridkomplexes noch die Ringbildung selber. Bevorzugt werden als Ausgangsverbindung die Halogenwasserstoffadditionsalze, besonders bevorzugt ist das Chlorwasserstoffadditionssalz. Beispiele für solche Salze sind das Sulfat, Phosphat, Sulfamat, Methylsulfonat, Acetat, Maleat, Nitrat, Format und Oxalat.
- 10

Wird die freie Base als Ausgangsverbindung eingesetzt, so bildet sich *in situ* in der Aluminiumchloridschmelze das Hydrochlorid aus der während der Umsetzung freiwerdenden Chlorwasserstoffsäure. Auch andere Säureadditionsalze können durch den freiwerdenden Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid überführt werden.

- 20 Durch das Aluminiumchlorid wird die Cyclisierung über einen Friedel-Crafts-Komplex veranlaßt. Es können dabei stöchiometrische Mengen Aluminiumchlorid eingesetzt werden. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung mit 2 bis 3 Moläquivalenten Aluminiumchlorid. Überschüssige Mengen des Cyclisierungsmittels sind abgesehen von den zusätzlichen Kosten nicht schädlich. Bei Verwendung der N-Hydroxyverbindung ($X = OH$) ist ein weiteres Moläquivalent Aluminiumchlorid nötig.
- 25

- 30 Das Aluminiumchlorid kann auch mit weiteren Salzen vermischt werden, um die Temperatur des erhaltenen eutekischen Gemisches unter Kontrolle zu halten oder die Umsetzung zu beschleunigen. Solche Salze sind beispielsweise Alkalimetallhalogenide oder Ammoniumhalogenide, wie Ammoniumchlorid, Natriumchlorid oder Kaliumchlorid.
- 35 Diese Salze werden im allgemeinen in katalytischen Mengen zugegeben, d.h. die Menge dieser Salze liegt in

1 weniger als der stöchiometrischen Menge bezogen auf das eingesetzte Aluminiumchlorid vor. Bevorzugt ist eine Schmelze von Aluminiumchlorid und Ammoniumchlorid.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch Umsetzen des entsprechenden Benzylamins mit dem Aluminiumchlorid in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels bei Temperaturen durchgeführt, die eine innige Verbindung zwischen den Reaktionsteilnehmern gewährleisten. Im allgemeinen erfolgt die Umsetzung während 5 bis 18 Stunden bei etwa 160 bis 210°C. Abhängig von der Temperatur wird die Schmelze solange erhitzt, bis die Umsetzung praktisch vollständig ist. Gute Ausbeuten werden bei einer 8- bis 15 12-stündigen Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 180 bis 200°C erzielt. Unter diesen Bedingungen betragen die Ausbeuten bei Einsatz einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Chloratom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, etwa 80 bis 85%. Der sich bei der Umsetzung bildende Chlorwasserstoff muß aufgefangen bzw. durch einen Abzug abgeführt werden.

20 Das Reaktionsgemisch wird in üblicher Weise aufgearbeitet, beispielsweise durch Abkühlen des Reaktionsgemisches, 25 Entfernen des Aluminiumsalzes und anschließende Extraktion und Reinigung des Reaktionsproduktes.

Die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I wird durch N-Alkylieren von 2,3-Dichlorbenzaldehyd mit Äthanolamin unter Reduktionsbedingungen hergestellt; bei Behandlung mit Thionylchlorid wird das N-Chloräthylderivat der allgemeinen Formel I (X = Cl) erhalten. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, sind neue 35 Verbindungen.

- 1 Es wurde gefunden, daß bei sorgfältiger Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens mit höheren Temperaturen bessere und gleichmäßige Ausbeuten an 7,8-Dichlortetrahydroisoquinolin erhalten werden können, wobei das Verfahren ohne weiteres an großtechnische Maßstäbe mit einem hohen Durchsatz angepaßt werden kann.

- Überraschenderweise erfolgt bei Einsatz der Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Chloratom bedeutet, kaum Dehalogenierung oder eine statistische Umverteilung der Halogen-Ringsubstituenten. Es wäre auch zu erwarten gewesen, daß die Substitution eines zweiten Halogenatoms am Ring des Benzylamins die Ringbildung beim erfundungsgemäßen Verfahren erschwert.
- 15 Besonders vorteilhaft ist der Einsatz des Benzylamin-Derivats mit einer endständigen, nichtaktivierten Hydroxylgruppe als Ausgangsverbindung (allgemeine Formel I, X = OH). In diesem Fall unterbleibt die Verfahrensstufe der Umsetzung zur 20 N-Chloräthylverbindung. Trotzdem werden sehr gute Ausbeuten erhalten.

Ausführungsbeispiele:

25

B e i s p i e l 1

- 1 kg (5,71 Mol) 2,3-Dichlorbenzaldehyd wird unter Rühren und Erhitzen in 7 Liter Äthanol gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 353,5 ml (5,85 Mol) 30 Äthanolamin versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Anschließend werden langsam unter Kühlung innerhalb von 3 Stunden 278,7 g (7,37 Mol) Natriumborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 36 Stunden gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand achtmal mit je 1 Liter Diäthyläther ex-

1 trahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden sechsmal
 mit 350 ml einer 20prozentigen Salzsäure, gesättigt mit
 Natriumchlorid, gewaschen. Die vereinigten Säureextrakte
 werden auf 0°C abgekühlt und mit festem Natriumhydroxid
 5 auf einen pH-Wert von 12 gebracht. Anschließend wird mit
 Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte werden ge-
 trocknet und eingedampft. Nach Stehenlassen über Nacht
 bei 4°C wird der Rückstand in einem Gemisch von Isopro-
 panol und Diäthyläther aufgenommen, gekühlt und mit
 10 Chlorwasserstoffgas behandelt. Es werden weiße Kristalle
 vom N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid
 erhalten.

Berechnet: C 42,13; H 4,71; N 5,46; Cl 41,46
 gefunden: C 41,77; H 4,69; N 5,54; Cl 41,85.

15 50 g (0,18 Mol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin wer-
 den mit 63 g (0,47 Mol) Aluminiumchlorid und 7,5 g (0,4
 Mol) Ammoniumchlorid vermischt. Das Gemisch wird unter
 Röhren auf 195°C erhitzt, wobei sich bei etwa 180°C
 20 eine Schmelze bildet. Nach 1stündigem Erhitzen wird eine
 zweite Portion von 63 g Aluminiumchlorid zugegeben und
 das Reaktionsgemisch weitere 7 Stunden auf eine Tempera-
 tur von 195 bis 200°C erhitzt. Nach beendeter Umsetzung
 wird das Reaktionsgemisch auf 80°C abgekühlt und mit 75 ml
 25 Chlorbenzol versetzt, wobei die Schmelze in eine leicht
 bewegliche Flüssigkeit überführt wird. Nach weiterem Ab-
 kühlen auf 36°C wird das Reaktionsgemisch in 1 Liter
 30 10prozentige Salzsäure gegossen. Die Lösung wird ge-
 kühlt und mit festem Natriumhydroxid auf einen pH-Wert
 von 11 eingestellt. Die wäßrig-alkalische Lösung wird
 dreimal mit 700 ml Methylenchlorid extrahiert und die
 vereinigten organischen Extrakte ^{werden} getrocknet. Nach dem
 Konzentrieren auf die Hälfte des Volumens wird gasför-
 35 miger Chlorwasserstoff in die Methylenchloridlösung ein-
 geleitet, wobei das Rohprodukt ausfällt. Es werden 34,98 g
 (80,58% d.Th.) 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisoichi-

1 nolin-hydrochlorid in 90,15-prozentiger
Reinheit (bestimmt durch Hochdruck-Flüssigchromatographie)
erhalten.

5

B e i s p i e l 2

Eine Lösung von 14,1 g (0,004 Mol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin in 120 ml Chloroform wird langsam mit 14,1 g (0,118 Mol) Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird ein weißes Produkt erhalten, das zu 88,1% aus N-Chloräthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid besteht.

Berechnet: C 39,31; H 4,03; N 5,09; Cl 51,57
gefunden: C 38,80; H 3,92; N 5,05; Cl 51,83.

15

4,0 g (14,55 mMol) N-Chloräthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid, 0,3 g (5,7 mMol) Ammoniumchlorid und 4 g (30 mMol) Aluminiumchlorid werden vermischt und in ein zylindrisches Reaktionsgefäß mit von oben betätigtem Rührwerk verbracht und in einem Ölbad auf 180 bis 185°C erhitzt. Bei langsamer Gasentwicklung bildet sich eine leicht bewegliche dunkle Lösung. Nach 1 1/2 Stunden werden 3 g (22,5 mMol) Aluminiumchlorid zugegeben und die Umsetzung wird weitere 16 Stunden fortgesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 90°C abgekühlt und unter raschem Rühren in eine kalte Lösung von 25 ml konzentrierter Salzsäure in 75 ml Eiswasser eingegossen. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung nahezu klar. Die Lösung wird wiederum abgekühlt und mit 10 g Ammoniumtartrat und 50prozentiger Natronlauge behandelt. Dabei bildet sich vorübergehend ein Niederschlag von Aluminiumhydroxid, der sich bei weiterer Zugabe von Base bis zu einem pH-Wert von 12 wieder auflöst. Das Reaktionsprodukt wird mit Äthylacetat extrahiert und mit Lauge gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und anschließendem

1 Eindampfen wird das zurückbleibende Öl (2,8 g) in Diäthyl-
äther gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in
Isopropanol versetzt. Nach dem Rühren des weißen Nieder-
schlags bei 20°C wird abfiltriert und mit kaltem Isopropa-
nol gewaschen. Es werden 2,82 g (11,83 mMol) 7,8-Dichlor-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid vom F. 221 bis
224°C in einer Ausbeute von 81% erhalten. Der Reinheits-
grad bei der Gaschromatographie beträgt 99%.

10

Beispiel 3

(a) 2,07 g (7,3 mMol) N-Chloräthyl-2,3-dichlorbenzylamin,
0,2 g (3,7 mMol) Ammoniumchlorid und 2 g (15 mMol) Alu-
miniumchlorid werden vermischt und wie in Beispiel 2 be-
schrieben auf 178 bis 183°C erhitzt. Dabei bildet das Ge-
misch unter Chlorwasserstoffentwicklung eine hellrote Schmel-
ze. Nach 1 1/2 Stunden werden 1,5 g (11,25 mMol) Alumi-
niumchlorid zugegeben. Es erfolgt weitere Gasentwicklung.
Das Reaktionsgemisch wird weitere 16 Stunden gerührt.
Anschließend wird der Inhalt des Reaktionsgefäßes als
schwarze Schmelze rasch in eine eiskalte Lösung von 25 ml
konzentrierter Salzsäure in 75 ml Eiswasser unter starkem
Rühren gegossen. Das erhaltene Gemisch wird weiter ge-
rührt, bis es Raumtemperatur erreicht hat. Anschließend
werden 10 g Ammoniumtartrat in der klaren, leicht oliv-
grünen Lösung gelöst, und mit festem Natriumhydroxid (80%)
wird auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Das Reaktionspro-
dukt wird dreimal mit 150 ml Diäthyläther extrahiert und
die hellgelben organischen Extrakte über Natriumsulfat
getrocknet. Nach dem Abdampfen bis auf ein tiefgolden-
gefärbtes oder hellbraunes Öl konstanten Gewichts wird die-
ses Öl in einem Gemisch von 15 ml Diäthyläther und 10 ml
Isopropanol aufgenommen, auf 0°C abgekühlt, und unter star-
kem Rühren wird Chlorwasserstoffgas in die Lösung bis zu
einem pH-Wert von 2 eingeleitet. Dabei beginnt sich bei
einem pH-Wert von etwa 4 ein weißer Niederschlag zu bilden.
Das Reaktionsgemisch wird anschließend 15 Minuten

- 1 bei 0°C gerührt, abfiltriert und der filtrierte Niederschlag mit einem kalten Gemisch von Diäthyläther und Isopropanol gewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht bei 26°C und 760 Torr werden 1,50 g 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid erhalten. Die Dünnschichtchromatographie zeigt das erhaltene Tetrahydroisochinolin als Hauptkomponente mit nur einer Spur von schneller laufendem Material.
- 10 (b) In gleicher Weise werden 2,0 g (6,0 mMol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrobromid in einer Schmelze mit 5 g (37,5 mMol) Aluminiumchlorid und 0,3 g (5,6 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Es werden 1,19 g (75,3% d. Th.) 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid erhalten, dessen Reinheit aufgrund der Hochdruck-Flüssigchromatographie 95,1% beträgt.
- 15 (c) Ein Gemisch mit 2,9 g (7,8 mMol) des Hydrochlorids der Hydroxyverbindung ergibt 1,52 g (81,7% d. Th.) des Reaktionsprodukts mit einer Reinheit von 98,7%.
- 20 (d) Ein Gemisch von 4,0 g (11 mMol) N-Bromäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrobromid (hergestellt durch Erhitzen von N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin mit 48prozentiger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß während 12 Stunden), 9,6 g (72 mMol) Aluminiumchlorid und 0,5 g (5,1 mMol) Ammoniumbromid wird auf eine Temperatur von mehr als 167°C erhitzt, wobei 4 g des Aluminiumchlorids zu Beginn, 3 g nach 1 Stunde und 2,6 g nach 3 Stunden zugegeben werden. Es werden 0,789 g (30,7% d. Th.) des Reaktionsprodukts als Hydrochlorid erhalten.
- 25 (e) Ein Gemisch von 2,9 g (7,8 mMol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid, 5,0 g (37,5 mMol) Aluminiumchlorid und 0,13 g (5,1 mMol) Natriumchlorid wird zur Umsetzung gebracht, wobei 2 g Aluminiumchlorid zu

1 Beginn, 1 g nach 1/2 Stunde und 2 g nach 1 1/4 Stunden zugegeben werden. Es werden 1,57 g (81,7% d. Th.) des Reaktionsprodukts erhalten, das bei der Gas-Flüssig-Chromatographie einen Reinheitsgrad von 97,3% aufweist.

5

(f) Ein Gemisch von 2,0 g (7,8 mMol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid und 5 g (37,5 mMol) Aluminiumchlorid wird wie vorstehend umgesetzt, wobei 2 g Aluminiumchlorid sofort, 1 g nach 1/2 Stunde und 2 g nach 10 1 1/4 Stunden zugesetzt werden. Es werden 1,62 g (87,1% d. Th.) 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid erhalten, das bei der Gas-Flüssig-Chromatographie einen Reinheitsgrad von 97,93% aufweist.

15

B e i s p i e l 4

(a) 2,0 g (7,8 mMol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid, 0,3 g (5,6 mMol) Ammoniumchlorid und 5 g (37,5 mMol) Aluminiumchlorid werden gemäß Beispiel 3 umgesetzt, wobei 2 g Aluminiumchlorid sofort, 20 1 g nach 1/2 Stunde und 2 g nach 1 1/4 Stunden zugegeben werden, und die Schmelze auf einer Temperatur von 160°C gehalten wird. Es werden 1,6 g (86% d. Th.) des Reaktionsprodukts erhalten, das bei der Gas-Flüssig-Chromatographie einen Reinheitsgrad von 58,4% aufweist.

25

(b) Erfolgt die Umsetzung gemäß (a) bei einer Temperatur von 140°C, so werden 1,54 g (82,8% d. Th.) an nichtumgesetzter Ausgangsverbindung erhalten.

30

35

1

5

10 Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, gekennzeichnet dadurch, daß man N-Chloräthyl-, N-Bromäthyl- oder N-Hydroxyäthyl-15 2,3-dichlorbenzylamin als Base oder als Säureadditionssalz mit Aluminiumchlorid in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels auf Temperaturen von 160 bis 210°C bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt.
- 20 2. Verfahren nach Punkt 1., gekennzeichnet dadurch, daß man N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin oder eines seiner Halogenwasserstoffsalze einsetzt.
- 25 3. Verfahren nach Punkt 1. und 2., gekennzeichnet dadurch, daß man dem Aluminiumchlorid eine katalytische Menge eines Alkalimetallhalogenids oder Ammoniumhalogenids zumischt.
- 30 4. Verfahren nach Punkt 1. bis 3., gekennzeichnet dadurch, daß man dem Aluminiumchlorid eine katalytische Menge Ammoniumchlorid zumischt.
- 35 5. Verfahren nach Punkt 1. bis 4., gekennzeichnet dadurch, daß man gegebenenfalls dem Aluminiumchlorid eine katalytische Menge Ammoniumchlorid zumischt und die Umsetzung während 8 bis 12 Stunden bei Temperaturen von 180 bis 200°C durchführt.