

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 145532

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³
(11)	145 532	(44)	17.12.80
(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-tetrahydroisochinolin.

15 Anwendungsgebiet der Erfindung:

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In der US-PS 3 939 164 sind 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline beschrieben, die als Hemmstoffe gegenüber Phenyläthanolamin-N-methyltransferase wirken. Diese Verbindungen werden durch Hydrierung der entsprechenden Isochinoline hergestellt.

30 Ziel der Erfindung:

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

35

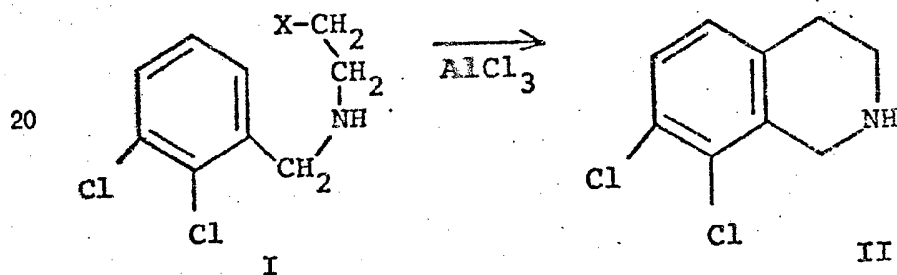
L

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-tetra-
5 hydroisochinolin 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-
10 oder N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin als Base oder
als Säureadditionssalz mit Aluminiumchlorid in Abwesen-
heit eines organischen Lösungsmittels auf Temperaturen
von 160 bis 210°C bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einer Aluminium-
chloridschmelze 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
30 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-Dichlorbenzyl-
amin der allgemeinen Formel I kann entweder als freie

- 1 Base oder als Säureadditionssalz eingesetzt werden. Die am
Stickstoffatom angelagerte Säure verhindert weder die Bil-
dung eines für die Ringbildung notwendigen Aluminiumchlo-
ridkomplexes noch die Ringbildung selber. Bevorzugt wer-
5 den als Ausgangsverbindung die Halogenwasserstoffadditions-
salze, besonders bevorzugt ist das Chlorwasserstoffaddi-
tionssalz. Beispiele für solche Salze sind das Sulfat,
Phosphat, Sulfamat, Methylsulfonat, Acetat, Maleat, Ni-
trat, 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 freiwer-
15 denden Chlorwasserstoffsäure. Auch andere Säureadditions-
salze können durch den freiwerdenden Chlorwasserstoff in
das Hydrochlorid überführt werden.

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

- Das Aluminiumchlorid kann auch mit weiteren Salzen ver-
30 mischt werden, um die Temperatur des erhaltenen eutekti-
schen Gemisches unter Kontrolle zu halten oder die Um-
setzung zu beschleunigen. Solche Salze sind beispiels-
weise Alkalimetallhalogenide oder Ammoniumhalogenide,
wie Ammoniumchlorid, Natriumchlorid oder Kaliumchlorid.
35 Diese Salze werden im allgemeinen in katalytischen Men-
gen 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 Tempera-
turen durchgeführt, die eine innige Verbindung zwischen
10 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 bil-
20 dende Chlorwasserstoff muß aufgefangen bzw. durch einen
Abzug abgeführt werden.

Das Reaktionsgemisch wird in üblicher Weise aufgearbei-
tet, 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 Ätha-
30 nolamin unter Reduktionsbedingungen hergestellt; bei Be-
handlung mit Thionylchlorid wird das N-Chloräthylderivat
der allgemeinen Formel I (X = Cl) erhalten. Die Verbin-
dungen 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
erfindungsgemäßen Verfahrens mit höheren Temperaturen
bessere und gleichmäßigere Ausbeuten an 7,8-Dichlortetra-
hydroisochinolin erhalten werden können, wobei das Ver-
5 fahren 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 bedeu-
10 tet, kaum Dehalogenierung oder eine statistische Um-
verteilung der Halogen-Ringsubstituenten. Es wäre
auch zu erwarten gewesen, daß die Substitution eines zwei-
ten Halogenatoms am Ring des Benzylamins die Ringbildung
beim erfindungsgemäßen 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 Ausbeu-
ten 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 Kühlen
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 Rück-
35 stand 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
Rühren 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
10prozentige Salzsäure gegossen. Die Lösung wird ge-
kühlt und mit festem Natriumhydroxid auf einen pH-Wert
30 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-
miger Chlorwasserstoff in die Methylenchloridlösung ein-
35 geleitet, wobei das Rohprodukt ausfällt. Es werden 34,98 g
(80,58% d.Th.) 7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochi-

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 Reakti-
onsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß und Rühren er-
hitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird ein weißes Produkt
erhalten, das zu 88,1% aus N-Chloräthyl-2,3-dichlorbenzyl-
amin-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 vermisch und in ein
zylindrisches Reaktionsgefäß mit von oben betätigtem
20 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. Anschlies-
25 send wird das Reaktionsgemisch auf 90°C abgekühlt und
unter raschem Rühren in eine kalte Lö-
sung von 25 ml konzentrierter Salzsäure in 75 ml Eiswas-
ser eingegossen. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur wird
die Lösung nahezu klar. Die Lösung wird wiederum abge-
30 kühlt und mit 10 g Ammoniumtartrat und 50prozen-
tiger 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
35 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-
5 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 B e i s p i e l 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-
15 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
20 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-
25 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 ^{werden} über Natriumsulfat
getrocknet. Nach dem Abdampfen bis auf ein tiefgolden-
30 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
35 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 Nieder-
schlag 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-
5 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-tetrahydroisochi-
15 nolin-hydrochlorid erhalten, dessen Reinheit aufgrund der Hochdruck-Flüssigchromatographie 95,1% beträgt.
- (c) Ein Gemisch mit 2,9 g (7,8 mMol) des Hydrochlorids der Hydroxyverbindung ergibt 1,52 g (81,7% d. Th.) des
20 Reaktionsprodukts mit einer Reinheit von 98,7%.
- (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 48pro-
25 zentiger 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 zu-
30 gegeben werden. Es werden 0,789 g (30,7% d. Th.) des Reaktionsprodukts als Hydrochlorid erhalten.
- (e) Ein Gemisch von 2,9 g (7,8 mMol) N-Hydroxyäthyl-2,3-dichlorbenzylamin-hydrochlorid, 5,0 g (37,5 mMol) Alu-
35 miniumchlorid 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) Alu-
miniumchlorid 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-hydro-
chlorid 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-dichlorbenzyl-
amin-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 nichtumge-
setzter Ausgangsverbindung erhalten.

30

35

L

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.