(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2010-53073
(P2010-53073A)
(43)公開日　平成22年3月11日(2010.3.11)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 217/02	*(2006.01)*	C07D 217/02		4C034
C07B 61/00	*(2006.01)*	C07B 61/00	300	4H039

審査請求 未請求　請求項の数 12　ＯＬ　（全 10 頁）

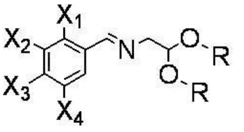
(21)出願番号　特願2008-219555 (P2008-219555)
(22)出願日　平成20年8月28日 (2008.8.28)

(71)出願人　000175618
三協化成株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜１丁目４番１６号
(72)発明者　藤友　浩二
広島県東広島市安芸津町三津４２３２　三協化成株式会社内
(72)発明者　桧垣　潔
広島県東広島市安芸津町三津４２３２　三協化成株式会社内

Ｆターム(参考)　4C034 AA10
4H039 CA42　CH20

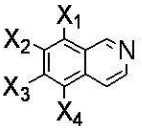
(54)【発明の名称】ハロゲン化イソキノリン類の製造方法

(57)【要約】　（修正有）
【課題】従来技術の上記問題点を改善し、工業的に有利なハロゲン化イソキノリン類を製造する方法を提供する。
【解決手段】一般式（３）



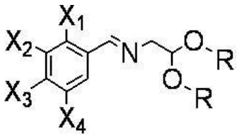
・・・・・（3）

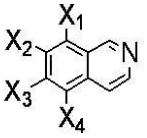
（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を表す。）で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）

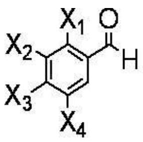


・・・・・（4）

（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とするハロゲン化イソキノリン類の製造方法。

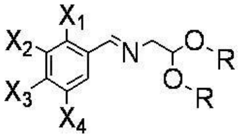
【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（３）
【化１】

・・・・・（3）

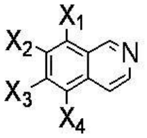
（式中Ｘ$_{1 \sim 4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を表す。）
で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）
【化２】

・・・・・（4）

（式中Ｘ$_{1 \sim 4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）
で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とするハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項２】
ルイス酸が、塩化アルミ（III）、臭化アルミ（III）、塩化亜鉛（II）、臭化亜鉛（II）、塩化鉄（III）、塩化チタン（IV）、三フッ化ホウ素及びそれらの混合物から選ばれることを特徴とする請求項１に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項３】
環化反応に使用する溶媒としてハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒及びそれらの混合物を用いることを特徴とする請求項１乃至請求項２の何れかにに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項４】
ハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒がジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンから選ばれ、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼンから選ばれることを特徴とする請求項３に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項５】
環化反応を温度－１０～５０℃で行うことを特徴とする請求項１乃至請求項４の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項６】
一般式（１）
【化３】

・・・・・（1）

（式中、Ｘ$_{1 \sim 4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）

で示されるベンズアルデヒド類と一般式（２）
【化４】
$H_2NCH_2CH(OR)_2$ ・・・・・（2）

（式中、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を夫々表す。）
で示される２，２－ジアルコキシエチルアミン類を、有機溶媒中で脱水縮合反応させて得られる一般式（３）
【化５】

・・・・・（３）

（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を表す。）
で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）
【化６】

・・・・・（４）

（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）
で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とするハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項７】
ルイス酸が、塩化アルミ（III）、臭化アルミ（III）、塩化亜鉛（II）、臭化亜鉛（II）、塩化鉄（III）、塩化チタン（IV）、三フッ化ホウ素及びそれらの混合物から選ばれることを特徴とする請求項６に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項８】
環化反応に使用する溶媒としてハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒及びそれらの混合物を用いることを特徴とする請求項６乃至請求項７の何れかにに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項９】
ハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒がジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンから選ばれ、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼンから選ばれることを特徴とする請求項８に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項１０】
環化反応を温度－１０～５０℃で行うことを特徴とする請求項６乃至請求項９の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項１１】
脱水縮合反応をベンゼン、トルエン及びキシレンから選ばれる芳香族炭化水素系有機溶媒又はペンタン、ヘキサン、ヘプタン及びオクタンから選ばれる脂肪族炭化水素系有機溶媒中で行うことを特徴とする請求項６乃至請求項１０の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。
【請求項１２】
脱水縮合反応を該有機溶媒の還流下、発生した水を反応系外へ除去しながら行うことを特徴とする請求項１１に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

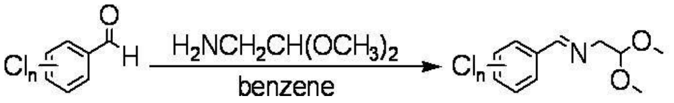
本発明は、例えば、副腎髄質ホルモンの生合成阻害剤など医薬品のビルディングブロックとして有用なハロゲン化イソキノリン類の工業的に有利な製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

塩素化されたベンズアルデヒドと２，２－ジメトキシエチルアミンを、ベンゼン溶媒中で脱水縮合反応させて得られた式（Ａ）

【化１】

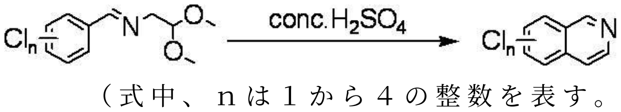


・・・・・（A）

（式中、ｎは１から４の整数を表す。）

で示される塩素化されたＮ－（２，２－ジメトキシエチル）ベンジリデンアミンを環化反応させて式（Ｂ）

【化２】



・・・・・（B）

（式中、ｎは１から４の整数を表す。）

で示される塩素化されたイソキノリン類を製造する方法において、環化触媒として濃硫酸を用いる方法が、非特許文献１などに記載されていて公知である。

【０００３】

しかしながら、これらの文献記載の技術はいずれも工業的実施を困難にするいくつかの欠点を有している。

・　濃硫酸の使用量が大量（７８．８当量）であり、目的物の取り出しに際し大量のアルカリを必要とし、大量の廃棄物（硫酸塩、廃水など）が発生する。

・　反応温度が高く（１４０～１５０℃）、過酷であり、多数の副生成物が生成する。

・　濃硫酸溶液の氷水への滴下時及びアルカリ中和時に発熱が非常に大きく、取り扱い難い。

・　以上にもかかわらず、収率が極めて悪く（１６％）、バッチ当たりの得量が極めて悪い。

【非特許文献１】Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８０，２３，５０６－５１１

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

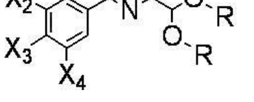
本発明は、従来技術の上記問題点を改善し、工業的に有利にハロゲン化イソキノリン類を製造する方法を提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明は、一般式（３）

【化３】

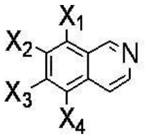


・・・・・（3）

（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を表す。）

で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）

【化４】



・・・・・（4）

（式中Ｘ$_{1〜4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す）
で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とするハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項１）。

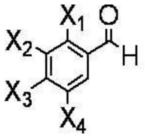
【０００６】
また、本発明は、ルイス酸が、塩化アルミ（III）、臭化アルミ（III）、塩化亜鉛（II）、臭化亜鉛（II）、塩化鉄（III）、塩化チタン（IV）、三フッ化ホウ素及びそれらの混合物から選ばれることを特徴とする請求項１に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項２）。

【０００７】
更に、本発明は、環化反応に使用する溶媒としてハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒及びそれらの混合物を用いることを特徴とする請求項１乃至請求項２の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項３）。

【０００８】
また、ハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒がジクロロメタン、クロロホルム、１，２−ジクロロエタンから選ばれ、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼンから選ばれることを特徴とする請求項３に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項４）。

【０００９】
更にまた、本発明は、環化反応を温度−１０〜５０℃で行うことを特徴とする請求項１乃至請求項4の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項５）。
次に、本発明は、一般式（１）

【化５】



・・・・・（1）

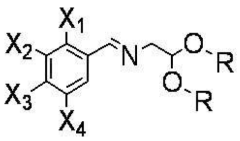
（（式中、Ｘ$_{1〜4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）
で示されるベンズアルデヒド類と一般式（２）

【化６】

$H_2NCH_2CH(OR)_2$　　・・・・・（2）

（式中、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を夫々表す。）
で示される２，２−ジアルコキシエチルアミン類を、有機溶媒中で脱水縮合反応させて得られる一般式（３）

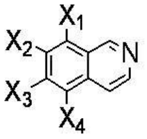
【化７】



・・・・・（3）

（式中Ｘ$_{1〜4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メ

チル、エチル又はプロピル基を表す。）
で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）
【化８】



・・・・・（4）

（式中Ｘ$_{1\sim4}$は、夫々独立して水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。）
で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とするハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項６）。

【００１０】
また、本発明は、ルイス酸が、塩化アルミ（III）、臭化アルミ（III）、塩化亜鉛（II）、臭化亜鉛（II）、塩化鉄（III）、塩化チタン（IV）、三フッ化ホウ素及びそれらの混合物から選ばれることを特徴とする請求項６に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項７）。

【００１１】
更に、本発明は、環化反応に使用する溶媒としてハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒及びそれらの混合物を用いることを特徴とする請求項６乃至請求項７の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項８）。

【００１２】
また、ハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒がジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンから選ばれ、ハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒がモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼンから選ばれることを特徴とする請求項８に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項９）。

【００１３】
更にまた、本発明は、環化反応を温度－１０～５０℃で行うことを特徴とする請求項６乃至請求項９の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項１０）。

【００１４】
そして本発明は、脱水縮合反応をベンゼン、トルエン及びキシレンから選ばれる芳香族炭化水素系有機溶媒又はペンタン、ヘキサン、ヘプタン及びオクタンから選ばれる脂肪族炭化水素系有機溶媒中で行うことを特徴とする請求項６乃至請求項１０の何れかに記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項１１）。
そしてまた、本発明は、脱水縮合反応を該有機溶媒の還流下、発生した水を反応系外へ除去しながら行うことを特徴とする請求項１１に記載のハロゲン化イソキノリン類の製造方法である（請求項１２）。

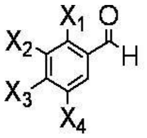
【発明の効果】

【００１５】
本発明によれば、該環化反応触媒としてルイス酸を用いることによって、従来技術の問題点を一挙に改善することが出来た。具体的には、触媒の使用量が少なく（３．３当量）、また、反応温度も低く（－１０～５０℃）、従って取り扱いが容易であり、更に廃棄物（廃水など）が極めて少ないのみならず、例えば、５，８－ジクロロイソキノリン合成の場合、収率は５５．５％（文献記載値１６％）と高く、更にバッチ当たりの得量も大幅（１７．４倍）に改善されるという特有の効果を奏するものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】
以下に、本発明の製造方法について、更に詳細に説明する。
本発明は、前述の通り、例えば、一般式（１）

【化９】



・・・・・（１）

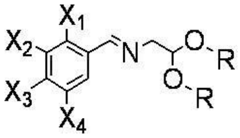
（式中、Ｘは水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を夫々表す。）
で示されるベンズアルデヒド類と一般式（２）

【化１０】

$H_2NCH_2CH(OR)_2$ ・・・・・（２）

（式中、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を夫々表す。）
で示される２，２－ジアルコキシエチルアミン類を、有機溶媒中で脱水縮合反応させて得られる一般式（３）

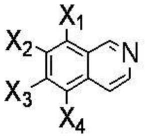
【化１１】



・・・・・（３）

（式中・・・・（３）、Ｘは、水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を、Ｒは、メチル、エチル又はプロピル基を、夫々表す。）
で示されるベンジリデンアミン類を環化反応させて一般式（４）

【化１２】



・・・・・（４）

で示されるハロゲン化イソキノリン類を製造する方法において、環化反応触媒としてルイス酸を用いることを特徴とする。

【００１７】
本発明において、前記一般式（１）で示されるベンズアルデヒド類としては、具体的には２－ブロモベンズアルデヒド、２、５－ジクロロベンズアルデヒド、２、３－ジクロロベンズアルデヒド、３、５－ジブロモベンズアルデヒド、２、３、４、５－テトラクロロベンズアルデヒドなどが挙げられる。

【００１８】
また、本発明において、前記一般式（２）で示される２，２－ジアルコキシエチルアミン類としては、具体的には２，２－ジメトキシエチルアミン、２，２－ジエトキシエチルアミンなどが挙げられる。

【００１９】
本発明に用いられるルイス酸は、具体的には、塩化アルミ（III）、臭化アルミ（III）、塩化亜鉛（II）、臭化亜鉛（II）、塩化鉄（III）、塩化チタン（IV）、三フッ化ホウ素又はそれらの混合物から選ばれる。中でも塩化アルミ（III）が特に好ましく用いられる。
本発明の方法において、該ルイス酸の使用量は、一般式（３）で示されるベンジリデンアミン類に対して１～１０当量、好ましくは３～５当量である。

【００２０】
次に、該環化反応は、通常有機溶媒中で実施される。用いられる有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム及び１，２－ジクロロエタンから選ばれるハロゲン化脂肪族炭

化水素系溶媒又はモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン及びトリクロロベンゼンから選ばれるハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒が挙げられるが、特に好ましくはジクロロメタンである。

【００２１】

該有機溶媒の使用量は一般式（３）で示されるベンジリデンアミン類に対して１～１５重量倍、好ましくは３～８重量倍である。

環化反応の温度は、通常-10～５０℃、好ましくは０～４５℃で行われる。また、該有機溶媒の還流下で行うこともできる。

【００２２】

次に、本発明方法の前段の脱水縮合反応は、通常有機溶媒中で行われる。用いられる有機溶媒としては、ベンゼン、トルエン及びキシレンから選ばれる芳香族炭化水素系有機溶媒又はペンタン、ヘキサン、ヘプタン及びオクタンから選ばれる脂肪族炭化水素系有機溶媒の単独又は混合物が挙げられる。中でも、ベンゼン、トルエンが好ましく用いられる。該有機溶媒の使用量は一般式（２）で示される２，２－ジアルコキシエチルアミン類に対して３～２０重量倍、好ましくは８～１５重量倍である。

【００２３】

また、本発明の該脱水縮合反応は、該有機溶媒の還流脱水下で行われることがより好ましい。反応液からの目的とするハロゲン化イソキノリン類の取り出しは、必要により、ｐH調整を行い、ジクロロメタン、ｎ－ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン（MIBK）など適当な抽出溶媒を用いて溶解、晶析、濾過などにより、精製、分離処理される。

【実施例】

【００２４】

以下、実施例によって本発明の方法を更に具体的に説明する。

実施例１

攪拌機、上部に冷却管を取り付けたディーン・スターク装置および温度計を１リットルの四つ口フラスコに設置した。これに２、５－ジクロロベンズアルデヒド４９．９ｇ（０．２９モル）、２，２－ジメトキシエチルアミン３０．０ｇ（０．２９モル）およびトルエン３６０ｇを仕込んで昇温し、窒素気流下で還流脱水させた。発生する理論量の水が留出し終えてから、更に１時間攪拌を継続して反応を終了した。トルエンを減圧留去し、２、５－ジクロロ－Ｎ－（２、２－ジメトキシエチル）ベンジリデンアミンを得た（収率約１００％）。これにジクロロメタン３８０ｇを仕込み冷却した。攪拌しながら窒素気流下で塩化アルミ（III）１２７．５ｇ（０．９６モル）を０℃付近にて１時間で投入した。2時間攪拌の後、４５℃まで昇温し、還流下で更に2時間攪拌し、反応を終了した。攪拌機、温度計、滴下漏斗を２リットルの四つ口フラスコに取り付け、上水１，２００ｇを仕込んで０℃に冷却した。前述の反応液を滴下漏斗に移し、冷水中に2時間で滴下した。滴下終了後、水層が白濁する直前まで苛性ソーダ水を滴下し、下層のジクロロメタン層を分液した。上層の水層を再度、ジクロロメタン各５０ｇで2回抽出し、先のジクロロメタン層と合わせた。この液を濃縮し、釜残にn－ヘプタン１６４ｇを仕込んで昇温し溶解させた。冷却は結晶が析出し始めた温度で１時間保持し、更に１０℃まで冷却し１時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、冷却したn－ヘプタン７０ｇでリンスした。５０℃、4kPaで６時間乾燥し淡黄色の粉末を得た。収率５５．５％、ＬＣ面百値９９．８％。５，８－ジクロロイソキノリンは、プロトンＮＭＲ分析を行い、各シグナルを帰属することより同定した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）

δ　７．５１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），
７．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），
９．６２（ｓ，１Ｈ，）

【００２５】

実施例２

ルイス酸を塩化アルミ（III）から塩化亜鉛（II）に変更した以外は実施例１と同様の操作を行い同様に淡黄色の粉末を得た。収率４３．２％、ＬＣ面百値９９．８％。

【００２６】

実施例３

使用原料を２、５－ジクロロベンズアルデヒドから２－ブロモベンズアルデヒドに変更した以外は実施例１と同様の操作を行い淡黄色の８－ブロモイソキノリンの粉末を得た。収率６０．５％、ＬＣ面百値９９．８％。

【産業上の利用可能性】

【００２７】

本発明によれば、該環化反応触媒としてルイス酸を用いることによって、従来技術の問題点を一挙に改善することが出来た。具体的には、触媒の使用量が少なく（３．３当量）、また、反応温度も低く（－１０～５０℃）、従って取り扱いが容易であり、更に廃棄物（廃水など）が極めて少ないのみならず、例えば、５，８－ジクロロイソキノリン合成の場合、収率は５５．５％（文献記載値１６％）と高く、更にバッチ当たりの得量も大幅（１７．４倍）に改善されるという特有の効果を奏するものである。

フロントページの続き

【要約の続き】
【選択図】なし