

(19) C2 (11) 64824 (13) UA

(98) а/с 831, м. Київ, 01033

(85) 2001-08-14

(74) Дунаєв Юрій Володимирович, (UA)

(45) [2004-03-15]

(43) [2001-09-17]

(24) 2004-03-15

(22) 1999-11-29

(12) null

(21) 2001064496

(46) 2004-03-15

(86) 1999-11-29 PCT/JP99/06655

(30) 11/7564 1999-01-14 JP

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ХІНОЛІНКАРБАЛЬДЕГІДУ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХИНОЛИНКАРБАЛЬДЕГИДА A METHOD FOR PREPARATION OF QUINOLINE CARBALDEHYDE

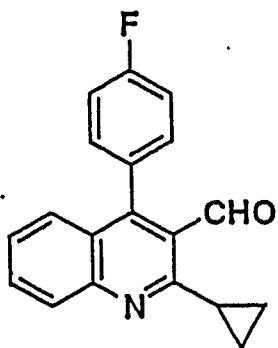
(56) EP 535548, A 2 EP 304063, A 2

(71)

(72) JP Мацумото Хіру JP Мацумото Хіру JP Мацумото Хіру JP Шімізу Таканорі JP Шімізу Таканорі JP Шімізу Така
норі JP Такада Ясутака JP Такада Ясутака JP Такада Ясутака

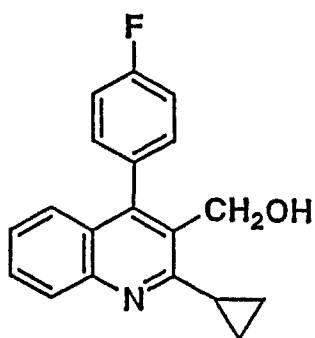
(73) JP НИСАН КЕМИКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД. JP НИСАН КЕМИКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД. JP NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

Способ получения 2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-карбальдегида формулы (III):



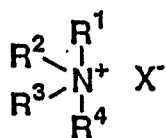
, (III)

который характеризуется окисрованием 2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-гидроксиметилхинолина формулы (I):



(I)

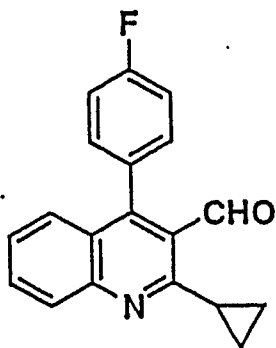
солью гипогалогеноводородной кислоты в присутствии соли четвертичного аммония формулы (II):



, (II)

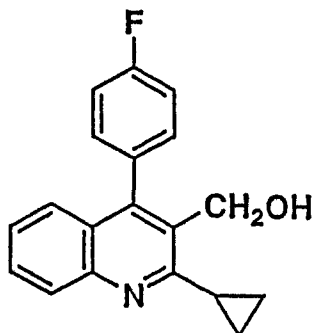
где каждый с R¹, R², R³ и R⁴, которые одинаковы или отличаются друг от друга, – алкильная группа C₁₋₁₆ или бензильная группа (бензильная группа может быть замещена алкильной группой C₁₋₄, алкоксильной группой C₁₋₄ или атомом галогена), а X⁻ – ион галогена, ион сульфата или ион метансульфоната.

Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду формули (III):



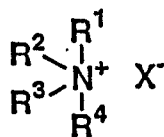
, [III]

який характеризується окисдуванням 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну формули (I):



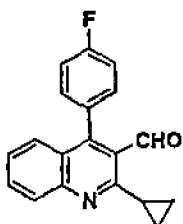
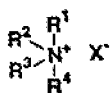
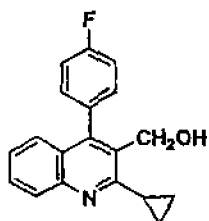
[I]

сіллю гіпогалогеноводневої кислоти в присутності солі четвертинного амонію формули (II):



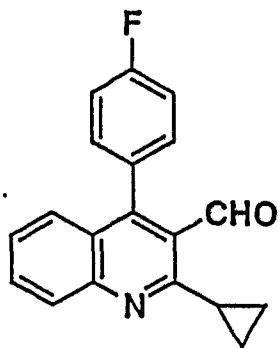
, [II]

де кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , що однакові чи відмінні один від іншого, – алкільна група C_{1-16} чи бензильна група (бензильна група може бути заміщена алкільною групою C_{1-4} , алкоксильною групою C_{1-4} чи атомом галогену), а X^- – іон галогену, іон сульфату чи іон метансульфонату.

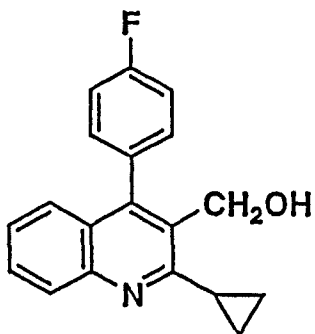


A process for producing 2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinoline-3-carbaldehyde, represented by formula (III) characterized by oxidizing 2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethylquinoline, represented by formula (I), with a salt of a hypohalogenous acid in the presence of a quaternary ammonium salt represented by formula (II), wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same or different and each represents C₁₋₁₆ alkyl or benzyl (the benzyl may have been substituted by C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, or halogeno); and X⁻ represents a halogen ion, sulfate ion, or methanesulfonate ion.

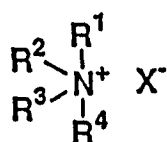
1. Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду формули (III):



при якому здійснюють окисдування 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну формули (I):



сіллю гіпогалогеноводневої кислоти в присутності солі четвертинного амонію формули (II):



де кожний з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , що однакові чи відмінні один від іншого, – алкільна група C_{1-16} чи бензильна група (бензильна група може бути заміщена алкільною групою C_{1-4} , алкоксильною групою C_{1-4} чи атомом галогену), а X^- – іон галогену, іон сульфату чи іон метансульфонату.

2. Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду по п. 1, відповідно до якого сіль гіпогалогеноводневої кислоти являє собою гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію чи гіпохлорит калію.

Даний винахід відноситься до способу одержання хінолінкарбальдегіду. Більш конкретно, він відноситься до способу простого й ефективного одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду, який доцільно використовувати як проміжний продукт при синтезі інгібітору HMG-Co редуктази як лікарський засіб для зниження змісту холестерола.

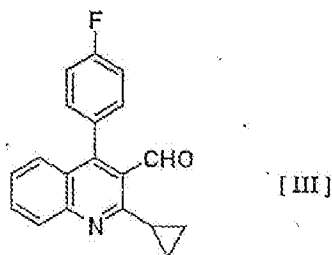
2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід є проміжною сполукою, яку доцільно використовувати як проміжний продукт при синтезі інгібітору HMG-Co редуктази. Раніше для цієї мети використовувалися метод оксидування 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну в 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід, метод оксидування з застосуванням хромової кислоти чи метод використання засобу дегідратації диметилсульфоксиду (наприклад, метод оксидування Сверна (Swern)) чи метод використання гіпохлориту в реакції за участю вільних радикалів нітроксилу, представлених TEMPO (вільні радикали 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинилокси).

Однак згадані вище методи зв'язані з проблемою обробки відпрацьованої рідини внаслідок утворення небезпечних для навколишнього середовища іонів хрому чи з проблемою, наприклад, утворення диметилсульфіду, що дурно пахне, а коли використовується реакція за участю радикалів нітроксилу, реагент є дорогим і до того ж недостатньо хімічно стійким, що не дозволяє вважати цю реакцію промислово вигідною.

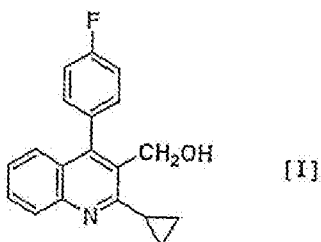
Отже, метою даного винаходу є створення простого і промислово корисного способу одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду шляхом оксидування 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну.

Авторами даного винаходу були вивчені різні методи рішення цих проблем і, як результат, був знайдений промисловий спосіб, що вільний від згаданої вище проблеми, зв'язаної з обробкою відпрацьованої рідини чи неприємним запахом, і який дає гарний вихід і є промислово корисним, у результаті чого і був створений даний винахід.

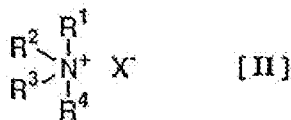
А саме, даний винахід являє собою спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду формули (III):



який характеризується оксидуванням 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну формули (I):



сіллю гіпогалогенводневої кислоти в присутності солі четвертинного амонію формули (II):



де кожний з R¹, R², R³ і R⁴, що однакові чи відмінні один від іншого, -алкільна група C₁₋₁₆ чи бензильна група (бензильна група може бути заміщена алкільною групою C₁₋₄, алкоксильною групою C₁₋₄ чи атомом галогену), а X⁻ - іон галогену, іон сульфату чи іон метансульфонату.

Відповідно до даного винаходу 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід, що доцільно використовувати як проміжну сполуку при синтезі інгібітору HMG-Co редуктази, може бути отриманий промислово корисним способом і з гарним виходом.

Нижче надається більш докладний опис даного винаходу.

Спочатку надано пояснення термінів для відповідних заступників R¹, R², R³, R⁴ і X⁻.

У даному описі "n" означає "нормальний", "i" - "ізо", s - "вторинний", "t" - "третинний", "c" - "цикло", а "o" - "орто".

Алкільна група C₁₋₄ включає лінійні, розгалужені і циклічні алкільні групи і може являти собою, наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, с-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, с-бутил, 1-метил-пропіл і 2-метил-с-пропіл, переважно метил і етил.

Алкільна група C₁₋₁₆ включає лінійні, розгалужені і циклічні алкільні групи і може являти собою, наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, с-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, с-бутил, 1-метил-с-пропіл і 2-метил-с-пропіл, n-пентил, 1-метил-n-бутил, 2-метил-n-бутил, 3-метил-n-бутил, 1,1-диметил-n-пропіл, 1,2-диметил-n-пропіл, 2,2-диметил-n-пропіл, 1-етил-n-пропіл, с-пентил, 1-метил-с-бутил, 2-метил-с-бутил, 3-метил-с-бутил, 1,2-диметил-с-пропіл, 2,3-диметил-с-пропіл, 1-етил-с-пропіл, 2-етил-с-пропіл, n-гексил, 1-метил-n-пентил, 2-

метил-п-пентил, 3-метил-п-пентил, 4-метил-п-пентил, 1,1-диметил-п-бутил, 1,2-диметил-п-бутил, 1,3-диметил-п-бутил, 2,2-диметил-п-бутил, 2,3-диметил-п-бутил, 3,3-диметил-п-бутил, 1-етил-п-бутил, 2-етил-п-бутил, 1,1,2-триметил-п-пропіл, 1,2,2-триметил-п-пропіл, 1-етил-1-метил-п-пропіл, 1-етил-2-метил-п-пропіл, 2-етил-2-метил-п-пропіл, с-гексил, 1-метил-с-пентил, 2-метил-с-пентил, 3-метил-с-пентил, 1-етил-с-бутил, 2-етил-с-бутил, 3-етил-с-бутил, 1,2-диметил-с-бутил, 1,3-диметил-с-бутил, 2,2-диметил-с-бутил, 2,3-диметил-с-бутил, 2,4-диметил-с-бутил, 3,3-диметил-с-бутил, 1-п-пропіл-с-пропіл, 2-п-пропіл-с-пропіл, 1-і-пропіл-с-пропіл, 2-і-пропіл-с-пропіл, 1,2,2-триметил-с-пропіл, 1,2,3-триметил-с-пропіл, 2,2,3-триметил-с-пропіл, 1-етил-2-метил-с-пропіл, 2-етил-1-метил-с-пропіл, 2-етил-2-метил-с-пропіл, 2-етил-3-метил-с-пропіл, п-гептил, п-октил, п-ноніл, п-децил, п-ундецил, п-додецил, п-тридецил, п-тетрадецил, п-пентадецил і п-гексадецил.

Алкоксильна група C₁₋₄ включає лінійні, розгалужені і циклічні алкоксильні групи і може являти собою, наприклад, метокси, етокси, п-пропокси, і-пропокси, с-пропокси, п-бутокси, і-бутокси, s-бутокси, t-бутокси, 1-метил-с-пропокси і 2-метил-с-пропокси, переважно метокси і етокси.

Атом галогену може являти собою, наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бромовий атом йоду, переважно атом хлору й атом бромовий.

Іон галогену може являти собою, наприклад, іон фтору, іон хлору, іон бромовий й іон йоду, переважно іон хлору й іон бромовий.

Сіль гіпогалогенводневої кислоти конкретно може являти собою гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію, гіпохлорит калію і гіпобромит натрію, переважно гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію і гіпохлорит калію.

Кращі R¹, R², R³ і R⁴ можуть являти собою етил, п-пропіл, і-пропіл, п-бутил, п-октил, п-додецил і бензил.

Кращий X⁻ може являти собою іон хлору й іон бромовий.

Як кращий спосіб у даному винаході може бути згаданий наступний спосіб.

(1) Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду формули (III), який характеризується оксидуванням 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну формули (I) гіпохлоритом натрію, гіпохлоритом кальцію чи гіпохлоритом калію в присутності солі четвертинного амонію формули (II).

Нижче надано пояснення конкретного способу одержання 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду.

До розчину, що містить 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхінолін і реакційноздатний розчинник додають сіль четвертинного амонію з наступним перемішуванням, потім додають сіль гіпогалогенводневої кислоти з наступним перемішуванням, у результаті чого може бути отриманий необхідний 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід.

Вибір реакційноздатного розчинника нічим конкретним не обмежений за умови, що він не робить негативного впливу на хід реакції. Тут можуть бути згадані нітрили, наприклад, ацетонітрил, пропіонітрил і бутилонітрил, кетони, наприклад, ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон, ароматичні вуглеводні, наприклад, бензол, толуол, ксилол, мезитилен, хлорбензол і о-дихлорбензол, аліфатичні вуглеводні, наприклад, п-гексан, циклогексан, п-октан і п-декан, складні ефіри, наприклад, метилацетат, етилацетат і пропілацетат, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, дихлоретан і хлороформ, прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, t-бутилметиловий ефір і диметоксиетан, аміді, наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетоамід і N-метилпіролідон, карбаміді, наприклад, 1,3-диметилімідазолідинон і тетраметилкарбамід, переважно, складні ефіри, наприклад, метилацетат, етилацетат і пропілацетат, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, дихлоретан і хлороформ, ароматичні вуглеводні, наприклад, толуол і ксилол, і кетони, наприклад, ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон.

Крім того, ці реакційноздатні розчинники можуть бути використані окремо чи в комбінації.

Кількість реакційноздатного розчинника, що підлягає використанню, знаходиться в межах від 1 до 200 (співвідношення маси), переважно в межах від 2 до 50 (співвідношення маси), стосовно основи (2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхінолін).

Солі четвертинного амонію необов'язково можуть бути використані окремо: дві чи більш солі можуть бути використані в комбінації. Кількість солі четвертинного амонію, що підлягає використанню, складає від 0,005 до 5 еквівалентів, переважно від 0,05 до 0,5 еквівалентів, стосовно основи.

Кількість солі гіпогалогенводневої кислоти складає від 1,05 до 5 еквівалентів, переважно від 1,1 до 2 еквівалентів, стосовно основи.

Температура реакції знаходиться в межах від -20 до 100°C, переважно від 10 до 70°C.

Час реакції коливається в залежності від виду розчинника, що підлягає використанню, виду і кількості солі четвертинного амонію, температури реакції і т.д.; з погляду промислового процесу, він переважно складає 8 годин.

Після завершення реакції додають воду з наступним екстрагуванням з використанням екстракційного розчинника, наприклад, етилацетату, дихлорметану чи толуолу, просушуванням і концентруванням в умовах зниженого тиску, у результаті чого одержують необхідний 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід.

При необхідності здійснюють перекристалізацію з використанням перекристалізаційного розчинника, наприклад, багатокomпонентного розчинника метиловий спирт/вода чи багатокomпонентного розчинника толуол/п-гексан, або ж кристали, отримані в результаті відгону екстракційного розчинника, промивають, наприклад, і-пропіловим ефіром чи с-гексаном, у результаті чого може бути виділений 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегід високого ступеня чистоти.

Нижче надається докладний опис даного винаходу, що ведеться з посиланнями на приклади, однак даний винахід ні в якій мірі не обмежується такими конкретними прикладами.

Аналіз 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) проводився з дотриманням наступних умов.

Колонка: Nucleosil 100 5C-18

Елюент: ацетонітрил/вода (3:2, співвідношення об'єму)

Температура: 40°C

Витрата: 1 мл/хв

Час утримання: 30,4хв

Приклад 1 (окисдування спирту в альдегіді гіпохлоритом натрію в присутності броміду тетра-п-бутиламонія)

До змішаного розчину 0,8г (2,73 ммоль) 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну в етилацетаті (7,5мл) і воді (3,5мл) було додано 0,15г (0,47 ммоль) броміду тетра-п-бутиламонія з наступним перемішуванням при 15°C.

Потім до отриманого розчину було додано 4,2г (5,41 ммоль) гіпохлориту натрія (9,6%) з наступним перемішуванням протягом однієї години, після чого до отриманої суміші було додано 20мл води з наступним екстрагуванням 20мл етилацетату.

Водяний шар був екстрагований також 20мл етилацетату.

Органічні шари були об'єднані і промиті 20мл води і просушені над сульфатом магнію, після чого розчинник був відігнаний в умовах зниженого тиску.

Залишок був розчинений у 32мл метилового спирту, після чого до отриманого розчину по краплях було додано 10мл води з наступним охолодженням до 0°C.

Отримані кристали були зібрані фільтрацією, у результаті чого було отримано 0,62г (вихід: 78%) 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду у виді кристалів жовтуватого кольору.

(Чистота, визначена методом ВЕРХ: 99,6 %) (Температура плавлення: 152°C)

Приклад 2

До змішаного розчину 2,4г (8,19 ммоль) 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-гідроксиметилхіноліну в етилацетаті (22,5мл) і воді (10,5мл) було додано 0,15г (0,47 ммоль) броміду тетра-п-бутиламонія з наступним перемішуванням при 15°C.

Потім до отриманого розчину було додано 12,6г (16,23 ммоль) гіпохлориту натрію (9,6%) з наступним перемішуванням протягом трьох годин, після чого до отриманої суміші було додано 60мл води з наступним екстрагуванням 60мл етилацетату.

Водяний шар був екстрагований також 60мл етилацетату.

Органічні шари були об'єднані і промиті 60мл води і просушені над безводним сульфатом магнію, після чого розчинник був відігнаний в умовах зниженого тиску.

Залишок був розчинений у 110мл метилового спирту, після чого до отриманого розчину по краплях було додано 35мл води з наступним охолодженням до 0°C.

Отримані кристали були зібрані фільтрацією, у результаті чого було отримано 2,03г (вихід: 85%) 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбальдегіду у виді кристалів жовтуватого кольору.

(Чистота, визначена методом ВЕРХ: 99,8 %) (Температура плавлення: 152°C)