



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75113 (13) C2
(51) МПК
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНОЇ ХІНОЛІНКАРБОКСІАЛЬДЕГІДУ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

(21) 2003087498
(22) 14.02.2002
(24) 15.03.2006
(86) PCT/JP02/01261, 14.02.2002
(31) 2001-36357
(32) 14.02.2001
(33) JP
(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.
(72) Харада Кацумаса, JP, Нішіно Шігейоші, JP, Роцу Кенджі, JP, Шіма Хідетака, JP, Окада Наоко, JP, Харада Такаші, JP, Накамура Акіра, JP, Ода Хіроіюкі, JP
(73) НІСАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., JP
(56) EP 304063 A2, 22.02.1989
WO 00/05213 A1, 03.02.2000
(57) 1. Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксіальдегіду із застосуванням 2-аміно-4'-фторбензофенону, як проміжної сполуки, який **відрізняється** тим, що проводять реакцію між 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилом і

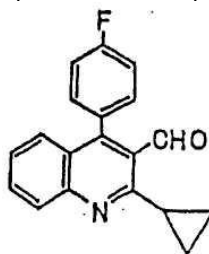
2

2-аміно-4'-фторбензофеноном з одержанням проміжної сполуки 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил, яку відновлюють, у результаті чого одержують 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксіальдегід.
2. Спосіб згідно з п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію між циклопропіл-3-оксопропаннітрилом і 2-аміно-4'-фторбензофеноном проводять у присутності кислоти.
3. Спосіб згідно з п. 2, який **відрізняється** тим, що як згадану кислоту використовують органічну сульфонову кислоту.
4. Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксіальдегіду, який **відрізняється** тим, що для його одержання відновлюють 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил.
5. 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил.

Даний винахід стосується способу одержання похідної хінолінкарбоксіальдегіду, яку особливо доцільно використовувати як проміжну сполуку при одержанні засобів для зниження вмісту холестерола (інгібіторів HMG-Co редуктази). Більш конкретно, винахід стосується способу одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксіальдегіду.

У JP-A-1-279866, EP-A-304063 і U.S.P. 5011930 як спосіб одержання похідної хінолінкарбоксіальдегіду розкритий спосіб, який включає проведення реакції між 2-аміно-4'-фторбензофеноном і етилізобутирилацетатом із метою одержання похідної хінолінкарбоксилату, її відновлення гідридом діізобутилалюмінію і наступне її окислювання хлорхроматом піридину з метою одержання цільової похідної хінолінкарбоксіальдегіду. Однак цей спосіб одержання налічує велике число етапів і не є корисним з точки зору промислового способу виробництва. Задача даного винаходу полягає в створенні такого способу, який би дозволив одержувати 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-

карбоксіальдегід, формула якого наведена нижче, з застосуванням простого і корисного, з точки зору промислового виробництва, процесу.



Розкриття винаходу

Даний винахід стосується способу одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксіальдегіду, який включає проведення реакції між 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилом і 2-аміно-4'-фторбензофеноном із метою одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу і відновлення останнього, переважно в присутності кислоти. У процесі промислового виробництва як кислоту доцільно використовувати

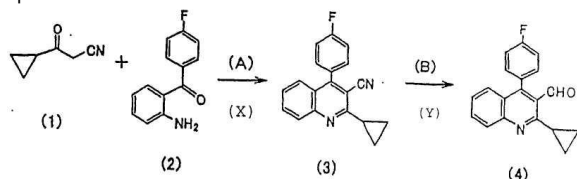
(13) C2

(11) 75113

(19) UA

органічну сульфонову кислоту.

Даний винахід стосується також способу одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду, який включає відновлення 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу. Зазначений вище 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил являє собою нову речовину, яка може бути отримана, наприклад, шляхом застосування процесу реакції між 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилом і 2-аміно-4'-фторбензофеноном, переважно в присутності кислоти. Спосіб одержання 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду, запропонований відповідно до даного винаходу, здійснюють у відповідності до наступного маршруту реакції.



(X): Реакція замкнення циклу, (Y): Відновлення

Нижче йде пояснення кожної реакції, яку використовують в згаданому вище маршруту реакції.

(A) Етап реакції замкнення циклу

Етап реакції замкнення циклу відповідно до даного винаходу являє собою етап проведення реакції між 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилом формули (1) і 2-аміно-4'-фторбензофеноном формули (2), переважно в присутності кислоти, із метою одержання похідної хінолінкарбонітрилу [2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу] формули (3).

Приклади кислоти, яку доцільно використовувати на етапі реакції замкнення циклу, включають органічні сульфонові кислоти, наприклад, такі як метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-бромбензолсульфонова кислота і р-толуолсульфонова кислота; неорганічні кислоти, наприклад, такі як фосфорна кислота, пірофосфорна кислота, поліфосфорна кислота, сірчана кислота і хлористоводнева кислота; і галогеновані органічні карбонові кислоти, наприклад, такі як монохлороцтова кислота і трифтороцтова кислота. Особливо доцільно використовувати органічну сульфонову кислоту.

Кількість кислоти, яку використовують в реакції замкнення циклу, складає переважно від 0,1 до 5,0 моль, більш доцільно використовувати від 0,5 до 4,0 моль і особливо доцільно використовувати від 1,0 до 3,0 моль на 1 моль 2-аміно-4'-фторбензофенону.

Кількість використовуваного 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу складає переважно від 0,8 до 2,0 моль, більш доцільно використовувати від 0,1 до 1,5 моль на 1 моль 2-аміно-4'-фторбензофенону.

Етап реакції замкнення циклу відповідно до даного винаходу здійснюють у присутності або у відсутності розчинника. Коли використовують розчинник, вибір типу розчинника нічим конкретно не обмежений за умови, що він не гальмує процес протікання реакції. Приклади розчинника, який може бути використаний, включають аліфатичні

вуглеводні, наприклад, такі як пентан, гексан, гептан, 2-метилбутан, 2-метилпентан, 2-метилгексан, циклопентан, циклогексан і циклопентан; галогеновані аліфатичні вуглеводні, наприклад, такі як метиленхлорид, хлороформ і дихлоретан; ароматичні вуглеводні, наприклад, такі як бензол, толуол, ксилол і мезитилен; галогеновані ароматичні вуглеводні, наприклад, такі як хлорбензол і дихлорбензол; прості ефіри, наприклад, такі як діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; спирти, наприклад, такі як метанол, етанол, ізопропіловий спирт, 2-бутиловий спирт і t-бутиловий спирт; і органічні карбонові кислоти, наприклад, такі як оцтова кислота і пропіонова кислота.

Кількість використовуваного розчинника складає переважно від 2 до 50 масових частин, більш доцільно використовувати від 3 до 10 масових частин на 1 масову частину 2-аміно-4'-фторбензофенону. Ці розчинники можуть бути використані по окремоті або в комбінації у вигляді суміші щонайменше двох із них.

Етап реакції замкнення циклу відповідно до даного винаходу здійснюють переважно шляхом уведення 2-аміно-4'-фторбензофенону в контакт із 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилом у рідкій фазі, переважно в присутності кислоти. Це здійснюють, наприклад, шляхом змішування кислоти, 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу, 2-аміно-4'-фторбензофенону і розчинника з наступним перемішуванням в умовах нагрівання в атмосфері азоту при атмосферному тиску, під підвищеним тиском або в умовах зниженого тиску. У цьому випадку температура реакції складає переважно від 50 до 160°C, більш доцільно підтримувати температуру у межах від 70 до 140°C. Крім того, етап реакції замкнення циклу може здійснюватися одночасно з видаленням води, що утворюється в процесі реакції, якщо в цьому виникає необхідність. 2-Аміно-4'-фторбензофенон може бути введений у реакційну систему в такому стані, при якому він утворює із зазначеною вище кислотою сіль (наприклад, він може бути введений у вигляді 2-аміно-4'-фторбензофенонметансульфонату).

Похідна хінолінкарбонітрилу [2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил] зазначеної вище формули (3), отримана на зазначеному вище етапі реакції циклізації, являє собою нову сполуку, яка може бути витягнута будь-яким відомим методом відділення/очищення, наприклад, методом дистиляції, методом перекристалізації або методом колонкової хроматографії, який здійснюється, наприклад, після завершення реакції.

(B) Етап реакції відновлення

Етап реакції відновлення, який здійснюють відповідно до даного винаходу, являє собою етап відновлення похідної хінолінкарбонітрилу формули (3) із метою одержання похідної хінолінкарбоксиальдегіду формули (4).

Зазначений вище етап відновлення здійснюють шляхом застосування будь-якого відомого методу відновлення, що дозволяє перетворити ціаногрупу у формільну групу. Може бути застосовано, наприклад, відновлення сполукою гідріда алюмінію (наприклад, гідрідом діізобутилалюмінію), відновлення воднем, мурашиною кислотою або мурашинокислим амонієм у присутності кістя-

кового нікелевого каталізатора Ренея, відновлення двохлористим оловом або відновлення воднем у присутності паладія. Переважно застосовують відновлення гідридом діізобутилалюмінію (далі іменоване реакцією відновлення (а)), відновлення мурашиною кислотою в присутності кістякового нікелевого каталізатора Ренея (далі іменоване реакцією відновлення (b)) або відновлення воднем у присутності кістякового нікелевого каталізатора Ренея (далі іменоване реакцією відновлення (c)).

(1) Реакція відновлення (а): Відновлення гідридом діізобутилалюмінію

Кількість гідриду діізобутилалюмінію, який використовують в реакції відновлення (а), складає переважно від 0,5 до 5,0 моль, більш доцільно використовувати від 0,9 до 1,5 моль на 1 моль похідної хінолінкарбонітрилу.

Реакцію відновлення (а) проводять у присутності або у відсутності розчинника. Вибір розчинника нічим конкретно не обмежений за умови, що він не гальмує процес протікання реакції. Приклади розчинника включають ароматичні вуглеводні, наприклад, такі як бензол, толуол і ксилол; і прості ефіри, наприклад, такі як діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан. Переважно застосовують ароматичний вуглеводень, більш доцільно використовувати толуол.

Кількість застосовуваного розчинника складає переважно від 2 до 50 масових частин, більш доцільно використовувати від 3 до 20 масових частин на 1 масову частину похідної хінолінкарбонітрилу. Ці розчинники можуть бути використані по окремоті або в комбінації у вигляді суміші щонайменше двох із них.

Реакцію відновлення проводять переважно шляхом введення гідриду діізобутилалюмінію в контакт із похідною хінолінкарбонітрилу в рідкій фазі. Це здійснюють, наприклад, шляхом змішування гідриду діізобутилалюмінію, похідної хінолінкарбонітрилу і розчинника переважно в умовах охолодження і проведення між ними реакції в атмосфері інертного газу при атмосферному тиску або під підвищеним тиском. У цьому випадку температура реакції складає переважно від -50 до 60°C, більш доцільно підтримувати температуру у межах від -20 до 40°C.

(2) Реакція відновлення (b): Відновлення мурашиною кислотою в присутності кістякового нікелевого каталізатора Ренея

Кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, використовуваний у реакції відновлення (b), являє собою сплав, що містить нікель і алюміній як основні компоненти, причому використовують сплав, у якому масовий вміст нікелю складає переважно від 10 до 90%, більш доцільно використовувати від 40 до 80%. Як правило, застосовують розпушений кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, однак може бути використаний і кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, підданий попередній обробці з застосуванням різних методів, або стабілізований кістяковий нікелевий каталізатор Ренея. Крім того, у кістяковому нікелевому каталізаторі Ренея може використовуватися сплав, що містить такий, наприклад, метал, як кобальт, залізо, свинець, хром, титан, молібден, ванадій, марганець, олово або вольфрам.

Кількість застосовуваного кістякового нікелевого каталізатора Ренея складає переважно від 0,30 до 2 масових частин, більш доцільно використовувати від 0,30 до 1,2 масових частин (із розрахунку кількості атомів нікелю) на одну масову частину похідної хінолінкарбонітрилу.

Мурашина кислота, яку використовують в реакції відновлення (b), може бути застосована у вигляді власне мурашиної кислоти, однак реакцію переважно проводять у присутності мурашиної кислоти і води, яку беруть у кількості від 0,25 до 1 об'ємної частини на 1 об'ємну частину мурашиної кислоти.

Кількість застосовуваної мурашиної кислоти складає переважно від 0,25 до 50 масових частин, більш доцільно використовувати від 1 до 40 масових частин на 1 масову частину похідної хінолінкарбонітрилу.

Реакцію відновлення (b) може бути проведена й у присутності розчинника, відмінного від мурашиної кислоти і води. Вибір розчинника, що може бути використаний, нічим конкретно не обмежений за умови, що він не гальмує процес протікання реакції. Приклади розчинника включають аміді, наприклад, такі як N,N-диметилформамід; спирти, наприклад, такі як метанол, етанол, ізопропіловий спирт і t-бутиловий спирт; аліфатичні вуглеводні, наприклад, такі як пентан і циклогексан, ароматичні вуглеводні, наприклад, такі як толуол і ксилол; і органічні карбонові кислоти, наприклад, такі як оцтова кислота і пропіонова кислота.

Кількість застосовуваного розчинника складає переважно від 0 до 60 масових частин, більш доцільно використовувати від 0 до 10 масових частин на 1 масову частину похідної хінолінкарбонітрилу. Ці розчинники можуть бути використані по окремоті або в комбінації у вигляді суміші щонайменше двох із них.

Реакцію відновлення (b) проводять переважно шляхом введення мурашиної кислоти і води в контакт із похідною хінолінкарбонітрилу в рідкій фазі. Це здійснюють, наприклад, шляхом змішування кістякового нікелевого каталізатора Ренея, похідної хінолінкарбонітрилу, мурашиної кислоти і води з наступним перемішуванням в умовах нагрівання в атмосфері інертного газу при атмосферному тиску або під підвищеним тиском. У цьому випадку температура реакції складає переважно від 20 до 110°C, більш доцільно підтримувати температуру у межах від 30 до 80°C.

Крім того, при необхідності для регулювання реакційної здатності до реакційної суміші може бути додана, наприклад, неорганічна основа, органічна основа, сіль платини, сіль свинцю або сіль кадмію [Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, "Raney catalyst (Кістяковий нікелевий каталізатор Ренея)" (опубліковане Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., p 123-147, HU 45958)].

Похідну хінолінкарбоксіалегіду як кінцевий продукт відокремлюють і піддають очищенню будь-яким відомим методом, наприклад, методом дистиляції, методом перекристалізації або методом колонкової хроматографії, який здійснюють, наприклад, після завершення реакції.

(3) Реакція відновлення (c): Відновлення воднем у присутності кістякового нікелевого каталіза-

тора Ренея

Кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, який використовують у реакції відновлення (с), являє собою сплав, що містить нікель і алюміній як основні компоненти, причому використовують сплав, у якому масовий вміст нікелю складає переважно від 10 до 90%, більш доцільно використовувати від 40 до 80%. Як правило, застосовують розпушений кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, однак може бути використаний і кістяковий нікелевий каталізатор Ренея, підданий попередній обробці різними методами, або стабілізований кістяковий нікелевий каталізатор Ренея. Крім того, у кістяковому нікелевому каталізаторі Ренея може використовуватися сплав, що містить такий, наприклад, метал, як кобальт, залізо, свинець, хром, титан, молібден, ванадій, марганець, олово або вольфрам.

Кількість застосовуваного кістякового нікелевого каталізатора Ренея складає переважно від 0,001 до 2 масових частин, більш доцільно використовувати від 0,01 до 1,2 масових частин (у перерахуванні на кількість атомів нікелю) на 1 масову частину похідної хінолінкарбонітрилу.

Реакцію відновлення (с) проводять переважно в присутності кислоти, при цьому може бути використана, наприклад, сірчана кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота або трифторуксусна кислота. Кількість застосовуваної кислоти складає переважно від 1 до 10 моль, більш доцільно використовувати від 1,5 до 5 моль на 1 моль похідної хінолінкарбонітрилу.

Реакцію відновлення (с) проводять у розчиннику. Вибір застосовуваного розчинника нічим конкретно не обмежений за умови, що він не гальмує процес реакції. Приклади розчинника включають спирти, наприклад, такі як метанол, етанол, ізопропіловий спирт і t-бутиловий спирт; амід, наприклад, такі як N,N-диметилформамід; аліфатичні вуглеводні, наприклад, такі як пентан і циклогексан; ароматичні вуглеводні, наприклад, така як толуол і ксилол; карбонові кислоти, наприклад, такі як мурашина кислота, оцтова кислота і пропіонова кислота, і прості ефіри, наприклад, такі як діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан.

Кількість зазначеного вище застосовуваного розчинника складає переважно від 1 до 50 масових частин, більш доцільно використовувати від 2 до 20 масових частин на 1 масову частину похідної хінолінкарбонітрилу. Ці розчинники можуть бути використані по окремі або в комбінації у вигляді суміші щонайменше двох із них.

Реакцію відновлення (с) проводять переважно шляхом введення водню в контакт із похідною хінолінкарбонітрилу в рідкій фазі в присутності кістякового нікелевого каталізатора Ренея. Це здійснюють, наприклад, шляхом змішування кістякового нікелевого каталізатора Ренея, похідної хінолінкарбонітрилу і розчинника з наступним перемішуванням в умовах нагрівання в атмосфері водню (який може бути розведений інертним газом) під тиском від 0,1 до 5 Мпа в закритому об'ємі або в умовах циркуляції водню. У цьому випадку температура реакції складає переважно від 10 до 100°C, більш доцільно підтримувати температуру у межах від 20 до 70°C.

При необхідності для регулювання реакційної здатності до реакційної суміші може бути додана, наприклад неорганічна основа, органічна основа, сіль платини, сіль свинцю або сіль кадмію (Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, "Raney catalyst (Кістяковий нікелевий каталізатор Ренея)" (опубліковане Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., p 123-147, HU 45958).

Похідну хінолінкарбоксиаледегіду як кінцевий продукт відокремлюють і піддають очищенню будь-яким відомим методом, наприклад, методом дистиляції, методом перекристалізації або методом колонкової хроматографії, який здійснюють, наприклад, після завершення реакції.

Нижче йде більш докладне пояснення даного винаходу, що супроводжується посиланнями на приклади.

Приклад 1

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 200мл, обладнану мішалкою, термометром, зворотним холодильником і пристроєм Діна - Старка (пристрій для визначення місту води в органічних речовинах), помістили 80мл толуолу і 20мл циклогексану в атмосфері азоту, після чого при одночасному перемішуванні додали 2,94г (30,6ммоль) метансульфонової кислоти, 3,50г (32,1ммоль) 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу і 6,59г (30,6ммоль) 2-аміно-4'-фторбензофенону. Потім температуру підвищили і реакцію проводили при температурі у межах від 90 до 95°C протягом 4 годин при одночасному відгоні води, яка утворювалася. Після завершення реакції реакційну рідину остидили до кімнатної температури, після чого до неї додали 100мл води і 5,5мл (44,0ммоль) водного розчину гідроксиду натрію в концентрації 8моль/л із тим, щоб зробити реакційну рідину основною. Отриману реакційну рідину двічі екстрагували 200мл етилацетату, потім відокремили органічний шар, після чого до неї додали 2г безводного сульфату магнію, 2г силікагелю і 2г активованого вугілля з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Після фільтрації фільтрат піддали концентрації в умовах зниженого тиску, у результаті чого було отримано 8,45г 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу у вигляді твердої речовини ясножовтого кольору з чистотою 99% (відносна площа пикової поверхні, визначена методом високоєфективної рідинної хроматографії) (вихід: 95%).

Фізичні властивості отриманого 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу були такими:

температура плавлення: 161,0-161,5°C;
елементний аналіз: вуглець 79,17%, водень 4,54%, азот 9,76%;

[теоретично розраховані значення (C₁₉H₁₃N₂F): вуглець 79,15%, водень 4,54%, азот 9,72%];

CI - MS (індекс очищення, визначений методом мас-спектрометрії) (m/e): 289 (M+1);

IR (інфрачервона спектроскопія) (метод із застосуванням KBr, см⁻¹): 2225, 1605, 1561, 1514, 1493, 1222, 1162, 846, 769

¹H-NMP (CDCl₃, δ (частин на мільйон)): 1,71-1,24 (2H,m), 1,37-1,43 (2H,m), 2,66-2,72 (1H,m), 7,25-7,32 (2H,m), 7,41-7,49 (3H,m), 7,58 (1H,d, J = 6,8Гц), 7,72-7,79 (1H,m), 7,99 (1H,d, J = 8,5Гц)

Приклад 2

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 10мл, обладнану мішалкою, термометром, зворотним холодильником і пристроєм Діна - Старка, помістили 5мл діізопропілового ефіру в атмосфері азоту, після чого при одночасному перемішуванні при кімнатній температурі додали 0,82г пірофосфорної кислоти, 0,29г (2,5ммоль) 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу і 0,50г (2,3ммоль) 2-аміно-4'-фторбензофенону. Потім температуру підвищили до 70°C і реакцію проводили протягом 3 годин. Після завершення реакції реакційну рідину остидили до кімнатної температури і піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 0,60г (вихід: 91%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 3

Реакцію проводили згідно з методикою, описаною в прикладі 2, за винятком того, що розчинник замінили на дихлоретан, а температура реакції і час протікання реакції були змінені на 70°C і 3 години і 90°C і 3 години. У результаті було утворено 0,54г (вихід: 82%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 4

Реакцію проводили, згідно з методикою, описаною в прикладі 2, за винятком того, що кислоту замінили на 0,66г (7,0ммоль) монохлороцтової кислоти, а час протікання реакції було змінено на 9 годин. У результаті було утворено 0,40г (вихід: 60%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 5

Реакцію проводили, згідно з методикою, описаною в прикладі 2, за винятком того, що кислоту замінили на 0,22г (2,3ммоль) 96%-ної (по масі) сірчаної кислоти, а розчинник замінили на 2-бутанол. У результаті було утворено 0,49г (вихід: 75%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 6

У скляну колбу, що мала внутрішню місткість 50мл, обладнану мішалкою, термометром і зворотним холодильником, помістили 0,72г (6,6ммоль) 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу, 1,92г (6,0ммоль) метансульфонату 2-аміно-4'-фторбензофенону, який мав чистоту 97, 3%, і 10мл толуолу в атмосфері азоту, після чого реакцію проводили при 80°C протягом 2 годин. Після завершення реакції реакційну рідину остидили до кімнатної температури, після чого до неї додали 7,0мл (7,0ммоль) водяного розчину гідроксиду натрію в концентрації 1моль/л із тим, щоб зробити реакційну рідину основною, після чого відокремили рідку фазу, а отриманий органічний шар піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 1,70г (вихід: 98%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 7

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 300мл, обладнану мішалкою, термометром, зворотним холодильником і пристроєм Діна - Старка, помістили 11,6г (106,6ммоль) 3-циклопропіл-3-

оксопропаннітрилу, 31,0г (96,9ммоль) метансульфонату 2-аміно-4'-фторбензофенону, який мав чистоту 97, 3%, і 121мл толуолу в атмосфері азоту, після чого реакцію проводили під тиском 0,04МПа при 80°C протягом 2 годин при одночасному відгоні води, яка утворювалася. Після завершення реакції реакційну рідину остидили до кімнатної температури, після чого до неї додали 60мл води і 13,3мл (106,4ммоль) водяного розчину гідроксиду натрію в концентрації 8моль/л із тим, щоб зробити реакційну рідину основною, після чого відокремили рідку фазу, а отриманий органічний шар піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 27,9г (вихід: 99%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 8

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 50мл, обладнану мішалкою, термометром, зворотним холодильником і пристроєм Діна - Старка, помістили 10,72г (6,6ммоль) 3-циклопропіл-3-оксопропаннітрилу, 1,92г (6,0ммоль) метансульфонату 2-аміно-4'-фторбензофенону, який мав чистоту 97, 3%, і 10мл толуолу в атмосфері азоту, після чого реакцію проводили при 110°C протягом 2 годин при одночасному відгоні води, яка утворювалася. Після завершення реакції реакційну рідину остидили до кімнатної температури, після чого до неї додали 7,0мл (7,0ммоль) водяного розчину гідроксиду натрію в концентрації 1моль/л із тим, щоб зробити реакційну рідину основною, після чого відокремили рідку фазу, а отриманий органічний шар піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 1,57г (вихід: 91%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу.

Приклад 9

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 50мл, обладнану мішалкою, термометром і краплинною лійкою, помістили 0,29г (1,0ммоль) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу, отриманого відповідно до методики, описаної в прикладі 1, і 2,5мл толуолу в атмосфері аргону, після чого остидили в крижаній лазні до -10°C. Потім до рідини, температуру якої підтримували в межах від -10 до 0°C, поступово по краплях додали 0,68мл (1ммоль) розчину гідриду діізобутилалюмінію і толуолу в концентрації 1,5моль/л. Після завершення краплинного додавання температуру підняли до кімнатної з наступним перемішуванням протягом 1 години. Після завершення реакції до отриманої реакційної рідини додали 1мл метанолу з наступним перемішуванням протягом 10 хвилин, після чого додали 15мл хлористоводневої кислоти в концентрації 1моль/л із метою нейтралізації. Потім реакційну рідину піддали концентрації в умовах зниженого тиску, додали до неї 15мл води і піддали триразової екстракції 30мл хлороформу. Потім відокремили і витягли органічний шар, який висушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації фільтрат піддали концентрації в умовах зниженого тиску, у результаті чого було отримано 0,30г 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду у вигляді

твердої речовини ясно-жовтого кольору з чистою 99% (відносна площа питомої поверхні, визначена методом високоефективної рідинної хроматографії) (вихід: 88%).

Фізичні властивості отриманого 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду були такими:

CI - MS (індекс очищення, визначений методом мас-спектрометрії) (m/e): 292 (M+1);

¹H-ЯМР (CDCl₃, δ (частин на мільйон)): 1,07-1,13 (2H,m), 1,36-1,58 (2H,m), 3,19-3,24 (1H,m), 7,23-7,72 (6H,m), 7,73-7,77 (1H,m), 7,97 (1H, d J = 8,7Гц), 10,07 (1H,s)

Приклад 10

У скляну колбу, яка мала внутрішню місткість 5мл, обладнану мішалкою, термометром і краплинною лійкою, помістили 500мг (1,7ммоль) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу, отриманого відповідно до методики, описаної в прикладі 1, 5,0мл (141ммоль) 95%-ного (по об'єму) водяного розчину мурашиної кислоти і 750мг (6,4ммоль (у перерахуванні на кількість атомів нікелю)) гідратованого розпушеного кістякового нікелевого каталізатора Ренея (виготовленого Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90 (масовий вміст нікелю: 50%)) в атмосфері азоту, після чого реакцію проводили при 40°C протягом 7 годин. Після завершення реакції реакційну рідину остудили до кімнатної температури, каталізатор отфільтрували цілком, після чого реакційну рідину піддали концентрації. Потім до отриманого концентрату додали 5мл хлористоводневої кислоти в концентрації 1моль/л, після чого суміш двічі піддали екстракції 50мл толуолу. Органічний шар відо-

кремили і піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 218мг (вихід: 43%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду.

Приклад 11

У автоклав, виготовлений із полікарбонату, який мав внутрішню місткість 100мл, обладнаний мішалкою, помістили 300мг (1,0ммоль) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрилу, отриманого відповідно до методики, описаної в прикладі 1, 526мг (5,2ммоль) 97%-ної (по масі) сірчаної кислоти, 150мг (1,3ммоль (у перерахуванні на кількість атомів нікелю)) гідратованого розпушеного кістякового нікелевого каталізатора Ренея (виготовленого Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90 (масовий вміст нікелю: 50%)) і 15мл етанолу, після чого реакцію проводили під тиском від 0,2 до 0,4Мпа в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману реакційну рідину піддали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії (абсолютний кількісний аналіз), у результаті чого було утворено 105мг (вихід: 36%) 2-циклопропіл-4-(4'-фторфеніл)хінолін-3-карбоксиальдегіду.

Промислова придатність

Відповідно до даного винаходу похідна хінолін-3-карбоксиальдегіду може бути отримана простим способом із високим виходом шляхом використання легко доступної сполуки. Отже, спосіб одержання похідної хінолін-3-карбоксиальдегіду, запропонований відповідно до даного винаходу, є промислово корисним.