

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 667 267 A5

⑤1 Int. Cl.4: C 07 D 401/06

// (C 07 D 401/06, 213:53, 215:12)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

②1 Gesuchsnummer: 2117/86

②2 Anmeldungsdatum: 26.05.1986

②4 Patent erteilt: 30.09.1988

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1988⑦3 Inhaber:
Mepha AG, Aesch BL⑦2 Erfinder:
Hänni, Ralph, Dr., Füllinsdorf
Kündig, Werner, Schaffhausen⑦4 Vertreter:
Eprova AG, Schaffhausen⑤4 **Verfahren zur Herstellung von (2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyl)-2-pyridinyl-methanon.**

⑤7 Ein Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyl]-2-pyridinyl-methanon durch Umsetzung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom- oder -4-chlor-chinolin mit einem Überschuss von Alkyl-Lithium und/oder einem Alkyl-Lithium-Komplex in 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyl-Lithium überführt. Dieses wird anschliessend in situ mit einem Überschuss von 2-Cyan-pyridin in einem hinsichtlich dieser Reaktion inerten, trockenen Lösungsmittel zum [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyl]-2-pyridinyl-methanon umgesetzt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium mit 2-Cyan-pyridin umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon, dadurch gekennzeichnet, dass man aus 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom- oder -4-chlor-chinolin mit einem Ueberschuss von Alkyl-Lithium oder mit einem Alkyl-Lithium-Komplex in praktisch quantitativer Ausbeute 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium in situ bildet und dieses mit einem Ueberschuss an 2-Cyan-pyridin in einem hinsichtlich der beabsichtigten Reaktion inerten, trockenen Lösungsmittel umsetzt.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkyl-Lithium Butyl-Lithium und als Alkyl-Lithium-Komplex den Butyl-Lithium-TMEDA-Komplex verwendet.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues, ergiebiges Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon durch Umsetzung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium mit 2-Cyan-pyridin.

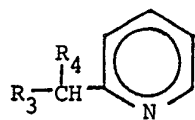
[2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon ist ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von MEFLOQUIN ((R,S)-(±)-α-2-Piperidinyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolin-methanol) einem wichtigen von der World Health Organization (WHO) zur Behandlung der Malaria empfohlenen Chemotherapeutikum.

Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon sind bereits in der Literatur beschrieben.

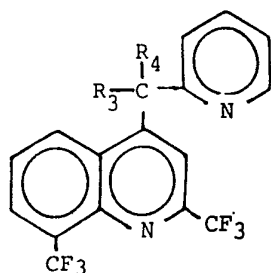
Die einen Verfahren bestehen darin, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-chinolin-4-carbonsäure mit 2-Pyridinyl-Lithium oder mit 2-Pyridinyl-Magnesium-bromid umsetzt (vergleiche dazu J. Med. Chem. 14, 926 (1971) und Europäische Patentschrift 26 894).

Die Ausbeuten sind unbefriedigend und die erforderlichen Reagentien 2-Pyridinyl-Lithium und 2-Pyridinyl-Magnesium-bromid sind teuer, ziemlich schwer zugänglich und schwierig zu handhaben.

Ein anderes Verfahren besteht darin, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin mit einer Verbindung der Formel I



worin R₃ eine Cyan- oder Triphenylphosphoranmethino-Gruppe und R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Acetal-Rest darstellt, zunächst zu einem 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethan-Derivat der Formel II



umsetzt und anschliessend die erhaltene Verbindung der Formel II zum [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon oxydiert. Vergleiche dazu die Europäische Patentschrift 49 776. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist der hohe Preis bzw. die verhältnismässig schwierige Zugänglichkeit der Reagentien.

Es besteht daher das Bedürfnis für ein einfaches und ergiebiges Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon, das keine schwierig zugänglichen oder verhältnismässig teuren Reagentien erfordert.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man das gewünschte [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon durch Umsetzung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium mit 2-Cyan-pyridin mit einer hohen Ausbeute von mehr als 80% der Theorie erhalten kann.

Es ist erstaunlich und war keinesfalls vorauszusehen, dass ein solches Verfahren genügend ergiebig sein würde.

Aufgrund einschlägiger Literaturangaben musste viel mehr mit einem ausgesprochen schlechten Ergebnis gerechnet werden.

Ping-Lu Chien et al., I. Med. Chem. 19, 170/171 (1976) bemerken bezüglich der Herstellung des isomeren [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-3-pyridinyl-methanons: Die Einstufen-Reaktion der entsprechenden 4-Chinoly-Lithium-Verbindung mit 3-Cyan-pyridin zur Bildung des Ketons wurde ebenfalls studiert, die Ausbeute war jedoch unbefriedigend. Auch in Houben-Weyl's bekannten «Methoden der organischen Chemie», Band 13/1 auf Seiten 188–189 wird bemerkt, dass die Addition von Lithium-organischen Verbindungen an Nitrile als Keton-Synthese keine Bedeutung erlangt hat, weil dabei Nebenreaktionen auftreten.

Die Herstellung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium erfolgt durch Umsetzung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom- oder -4-chlor-chinolin mit Alkyl-Lithium vorzugsweise mit Butyl-Lithium oder besser einem Alkyl-Lithium-Komplex wie dem Butyl-Lithium-TMEDA-Komplex. TMEDA steht für N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (= 1,2-Bis-(dimethylamino)-ethan). Butyl-Lithium selbst ist ein wohlfeiles Reagenz geworden. Es wird heute im gross-technischen Massstab produziert und per Tankwagen transportiert.

Erhaltenes 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium wird gewöhnlich nicht isoliert, sondern nachdem seine weitgehend quantitative Bildung analytisch festgestellt worden ist, in situ weiter mit 2-Cyan-pyridin zur Reaktion gebracht.

Zur weitgehend quantitativen Bildung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium ist es notwendig, das Lithium-Reagenz beispielsweise Butyl-Lithium im Ueberschuss und/oder in Form eines besonders reaktiven Butyl-Lithium-Komplexes wie des besonders leicht zugänglichen Butyl-Lithium-TMEDA-Komplexes einzusetzen.

Die Ausbeute an [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon wird verbessert, wenn man das zweite Reagenz 2-Cyan-pyridin im Ueberschuss einsetzt.

Die Umsetzung wird in einem hinsichtlich der auszuführenden Reaktion inerten, trockenen Lösungsmittel durchgeführt wie beispielsweise in Diethylether, Diisopropylether, Di-n-butylether, Methyl-t-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Methylal, 1,4-Dioxan, Hexan, Heptan, Benzol oder Toluol. Hexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan und Toluol werden als Lösungsmittel bevorzugt.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly]-2-pyridinyl-methanon ist demnach dadurch gekennzeichnet, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinoly-Lithium mit 2-Cyan-pyridin umsetzt.

Das mit einem Ueberschuss von Alkyl-Lithium und/oder mit einem Alkyl-Lithium-Komplex in praktisch quantitativer Ausbeute gebildete 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyllithium wird dabei in situ mit einem Ueberschuss an 2-Cyan-pyridin in einem hinsichtlich der beabsichtigten Reaktion inerten, trockenen Lösungsmittel umgesetzt.

Als Alkyl-Lithium wird Butyl-Lithium und als Alkyl-Lithium-Komplex wird der Butyl-Lithium-TMEDA-Komplex bevorzugt.

Beispiel 1

Unter Schutzgasspülung wird eine Lösung von 440 ml 1,6 molarem Butyl-Lithium (0,7 Mol) in Hexan bei -65°C unter Rühren mit einer Lösung von 138 g 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin (0,4 Mol) in 600 ml Diethylether versetzt.

Nach einigen Stunden Reaktionszeit fügt man 73 g 2-Cyan-pyridin (0,7 Mol) zur Reaktionslösung und lässt über Nacht ausreagieren.

Die so erhaltene Suspension des Ketimides wird durch Zugabe von wässriger Salzsäure oder Schwefelsäure zerlegt.

Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel extrahiert. Die organische Phase und das Extrakt werden vereinigt und zur Trockene verdampft. Aus dem Rückstand kann man durch Auskochen mit Hexan reines [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon isolieren.

Ausbeute 123 g [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon, das sind 83% der Theorie.

Beispiel 2

Unter Schutzgasspülung wird eine Lösung von 440 ml 1,6 molarem Butyl-Lithium in Hexan (d.h. sind 0,7 Mol) unter Rühren bei höchstens 20°C mit 81,3 g (0,7 Mol) N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) (= 1,2-Bis-(dimethylaminoethan) versetzt. Die Lösung des dabei gebildeten Butyl-Lithium-TMEDA-Komplexes wird unter scharfer Kühlung mit 206 g 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin (0,6 Mol) in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach einigen Stunden fügt man 73 g (0,7 Mol) 2-Cy-

an-pyridin zur Reaktionslösung und lässt über Nacht ausreagieren. Die Aufarbeitung erfolgt ähnlich wie im Beispiel 1 beschrieben. Man erhält 193,6 g [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon, das sind 87% der Theorie.

Beispiel 3

0,7 Mol Butyl-Lithium-TMEDA-Komplex werden mit 0,6 Mol 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin in Hexan umgesetzt.

Nach Rühren über Nacht setzt man 0,7 Mol 2-Cyan-pyridin zu und rührt bis gemäss dünn-schichtchromatographischer Kontrolle die Umsetzung zum Stillstand gekommen ist.

Nach der Aufarbeitung erhält man 190 g [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon, das sind 85% der Theorie.

Beispiel 4

0,55 Mol Butyl-Lithium-TMEDA-Komplex in Hexan werden mit 0,5 Mol 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin und mit 600 ml trockenem Toluol versetzt und so lange gerührt, bis sich die Brom-chinolin-Verbindung vollständig umgesetzt hat.

Nun fügt man 0,6 Mol 2-Cyan-pyridin zu und lässt ausreagieren. Man erhält [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon mit einer Ausbeute von 81% der Theorie.

Beispiele 5-8

Man verfährt wie im Beispiel 4 beschrieben, ersetzt jedoch das Toluol durch

5. Diethylether
6. 1,2-Dimethoxy-ethan
7. 1,4-Dioxan
8. Hexan

Ausbeuten an [2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyll]-2-pyridinyl-methanon: 75-85% der Theorie.

2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-brom-chinolin lässt sich auch durch 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chlor-chinolin ersetzen.