



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 498

(11) (B1)

{13}

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 47/20

(22) Přihlášeno 11 11 87

(21) PV 8076-87.E

(40) Zveřejněno 14 03 89

(45) Vydáno 15 12 89

(75)
Autor vynálezu

KRYŠTAL GALJA VLADIMÍROVNA, MOSKVA, DVOŘÁK DALIMIL ing. CSc.,
KRÁL VLADIMÍR RNDr. CSc., ARNOLD ZDENĚK dr. ing. DrSc., PRAHA,
JANAVSKAJA LUDMILA ALEXANDROVNA, MOSKVA

(54) Alkylidenmalonaldehydy a způsob jejich přípravy

(57) Řešení se týká alkylidenmalonaldehydů obecného vzorce $R-CH=C(CHO)_2$ kde R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl s jedním až sedmi atomy uhlíku v cyklu, fenyl, naftyl, pyridyl, a nebo $R^1 C \equiv C$ kde R^1 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl a způsob jejich přípravy. Způsob přípravy pozůstává v reakci organokovové sloučeniny s derivátem tri-formylmethanu a hydrolýze vzniklého mezi-produktu v kyselém prostředí.

Předložený vynález se týká alkalidenmalonaldehydů a způsobu jejich přípravy.

Látky dle vynálezu jsou nové a nebyly dosud popsány. V literatuře je popsáno několik případů, kdy tento typ látek je předpokládán jako meziprodukt syntézy, nebyl ovšem izolován ani charakterizován (Francouzský patent 1 495 047); J. Am. Chem. Soc. 88, 852 (1966). Dále získaly tetraacetyly několika alkylidenmalonaldehydů, ale nepodařilo se je hydrolyzovat na volné dialdehydy (Reichardt. Ch. Angew. Chem. 88, 88 (1976)). Rovněž úspěšně byly syntetizovány některé sloučeniny ze skupiny iridoidů a secoiridoidů za využití in situ generovaných alkalidenmalonaldehydů, ale bližší informace týkající se těchto sloučenin nebyly uvedeny (Tietze L. - F. Angew. Chem. 94, 793 (1982); 95, 840 (1983)).

Alkylidenmalonaldehydy se jeví jako velice užitečné ve dvou ohledech. Díky reaktivitě aktivované dvojné vazby a formylových skupin jich lze využít k přípravě celé řady dosud nepřístupných heterocyklických sloučenin.

Druhý aspekt jejich případného využití vyplývá z jejich biologické účinnosti, a to jak látek samotných, tak připravených heterocyklických sloučenin.

Této skupině látek jsou nejbližší substituované methylenmalonaldehydy: aralkylidenmalonaldehydy (AO 221 362); a alkenylidenmalonaldehydy (AO 240 371).

Předmětem předloženého vynálezu jsou alkylidenmalonaldehydy obecného vzorce I



kde R je alkyl s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 7 uhlíky v cyklu, fenyl, naftyl, pyridyl a nebo $\text{R}^1\text{C}\equiv\text{C}$, kde R^1 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl. Způsob přípravy těchto látek pozůstává v tom, že organokovová sloučenina obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam a kde je-li $n = 1$ X je MgBr, MgCl, MgJ nebo Li a je-li $n = 2$ je X CuLi, se nechá reagovat s derivátem triformylmethanu obecného vzorce III



kde Y je OH, OR^2 nebo NR^2 , u kterých R^2 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí bezvodého rozpouštědla etherového typu při teplotě -80 až 0°C v inertní atmosféře, poté za teploty místnosti je vzniklý meziprodukt obecného vzorce IV



kde R, X, Y mají výše uvedený význam, kyselou hydrolyzou převeden na konečný produkt.

Jako sloučeninu III lze s výhodou použít dimethylaminomethylenmalonaldehyd, která z výše uvedených derivátů III dává nejvyšší výtěžky. Jako nejvýhodnější rozpouštědlo se jeví absolutní tetrahydrofuran.

Reakce se obvykle provádí tak, že k roztoku derivátů triformylmethanu v tetrahydrofuranu se v inertní atmosféře dusíku nebo lépe argonu za chlazení (teplota v rozmezí -80 až -40 °C podle druhu organokovového činidla) přikape roztok organokovového činidla, s výhodou Chrignardovy sloučeniny, při této teplotě se reakce udržuje 30 min a pak 1 až 2 h při teplotě místnosti. Během reakce dojde ke vzniku meziprojektu vzorce IV, jehož struktura se určí pomocí NMR spektroskopie.

Po odpaření rozpouštědla se tuhý meziprojekt hydrolyzuje v mírně kyselém prostředí, přičemž nestálý produkt je kontinuálně extrahován do organického rozpouštědla (benzen, ether, methylenchlorid), nebo zachycen vhodnou cykloadiční reakcí.

Postup podle předloženého vynálezu je využitelný pro přípravu celé řady substituovaných alkylidenmalonaldehydů (výchozí látky jsou příslušné organokovové sloučeniny a derivát triformylmethanu). Tohoto postupu lze také využít pro přípravu dříve popsáných aralkylidenmalonaldehydů (AO 217 376).

Velkou výhodou postupu podle předloženého vynálezu je to, že při jednoduchém experimentálním uspořádání se snadno dostupnými surovinami se získají dosud nepopsané alkylidenmalonaldehydy ve velmi dobrých výtěžcích. Tyto látky jsou významné svou biologickou aktivitou a dále jako výchozí suroviny k přípravě celé řady nových heterocyklických sloučenin. Předložený vynález je blíže objasněn v příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

P ř í k l a d 1

Ethylidenmalonaldehyd

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (atmosféra argonu) byly při -40 °C pomalu přikapány 3 ml 1M roztoku methylmagnesiumbromidu. Při této teplotě bylo mícháno 20 min a potom dovoleno postupně ohřátí na teplotu místnosti a při této teplotě (25 °C) mícháno 1 h. Reakční směs byla odpařena do sucha na rotační odparce (teplota lázně 20 °C), poté byl meziprojekt suspendován v etheru a přidáno 20 ml zředěné chloristé kyseliny (pH 3 až 4). Průběh hydrolyzy byl sledován tenkovrstevnou chromatografií na silikagelu, obvykle probíhá za míchání 3 až 4 h.

Reakční směs byla dále zpracována následujícími způsoby:

- Etherový extrakt byl vysušen MgSO_4 , ether opatrně odpařen na odparce, produkt charakterizován NMR a MS spektrometrií. Výtěžek 0,147 g (50 %). Hmotové spektrum (m/e): $M^+ = 98$
 ^1H NMR spektrum (CDCl_3): 2,0 d (3H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 6,6 q (1H, $\text{CH} =$, $J = 7$ Hz), 9,2 s (1H, CHO), 9,33 d (1H, CHO, $J = 1,5$ Hz).
- Etherový extrakt byl vysušen MgSO_4 a poté přidán přebytek (0,5 ml) ethylvinyletheru. Míchání 12 h, po odpaření rozpouštědla chromatografie na koloně, eluent chloroform, s výtěžkem 25 %. Byl získán 2-ethoxy-3,4-dihydro-4-methyl-2H-pyran-5-karbaldehyd. ^1H NMR spektrum (CHCl_3): 1,1 až 1,4 m (6H, 2CH_3), 1,82 m (2H, CH_2), 2,55 až 2,9 m (1H, CH), 3,5 až 4,0 m (2H, OCH_2), 5,28 t (1H, O-CHO, $J = 3,5, 7,15$ s (1H, $\text{CH} =$), 9,21 s (1H, CHO).
- Při extrakci produktu do etheru během kyselá hydrolyzy byl do etheru přidán přebytek ethylvinyletheru a mícháno magnetickým míchadlem. Pomocí tenkovrstevné chromatografie (TLC) byl sledován průběh cykloadiční reakce, která je zřejmě rychlejší než hydrolyza meziprojektu protože na plastince je viditelný pouze dihydropyran. TLC (silufon, chloroform). Získaný etherový roztok dihydropyranu byl vytřepán s roztokem NaHCO_3 , vysušen, odpařeno rozpouštědlo; po chromatografii na silikagelu bylo získáno 0,21 g (40 %), dihydropyranu.
- Krystalický meziprojekt typu IV, $R = \text{CH}_3$, $Y = \text{N}/\text{CH}_3/2$, $X = \text{MgBr}$, byl charakterizován

NMR spektroskopii v D_2O s 5% NaOD jako rozpouštědlem.

Příklad 2

Butylidenmalonaldehyd

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu byly přikapány 4 ml 0,8M roztoku butylmagnesiumbromidu při $-40^\circ C$ v atmosféře argonu. Při této teplotě bylo mícháno ještě 20 min, reakční směs ponechána samovolně ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě mícháno ještě 1 h. Reakční směs byla odpařena do sucha na rotační odparce/teplota lázně do $25^\circ C$, struktura meziprojektu byla určena NMR spektroskopii (rozpouštědlo D_2O s 5% NaOD). Reakční směs možno zpracovat postupy a až d jak uvedeno v příkladu 1. V 1H NMR spektru butylidenmalonaldehydu viditelné signály CHO skupin: 9,74 s (1H, CHO), 10,2 s (1H, CHO). Hmotové spektrum (m/e): $M^+ = 140$

- c) Cykloadukt s ethylvinyletherem připraven podle postupu c) z příkladu 1 s výtěžkem 63 %. NMR spektroskopii bylo zjištěno, že se jedná o směs trans a cis isomerů 4-butyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-5-karbaldehydu v poměru 65:35. Destilace tohoto produktu na vodní pumpě probíhá při $140^\circ C$ s částečným rozkladem. Pro $C_{12}H_{20}O_3$ (212,3) vypočteno: 67,89 % C, 9,50 % H; nalezeno 67,73 % C, 9,53 % H. Hmotové spektrum (m/e): $M^+ = 212$.
- d) Meziprojekt byl po vysušení nad kyslíčkem fosforečným charakterizován NMR spektroskopii. 1H NMR spektrum ($CDCl_3$): 0,9 až 1,33 m (12H, C_4H_9 , CH_3), 1,9 m (2H, CH_2), 2,3 až 2,7 m (1H, CH), 3,4 až 4,0 m (2H, OCH_2), 5, 17 t (1H, $OCHO$, $J = 3,5$), 7,13 s (1H, $CH=$), 9,2 s (1H, CHO).

Příklad 3

Butylidenmalonaldehyd byl připraven reakcí s butyllithiem při $-70^\circ C$ s výtěžkem 73 %. Provedení reakce a zpracování obdobné jako v příkladu 2.

Příklad 4

Isopropylidenmalonaldehyd

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu bylo v atmosféře argonu přidáno při $-40^\circ C$ 3 ml 1M roztoku isopropylmagnesiumbromidu. Při této teplotě ještě 30 min mícháno, pak necháno ohřát na teplotu místnosti a mícháno další 1 h. Reakční směs zpracována jako v pokusu 1c. Získáno 0,31 g (52 %) 2-ethoxy-3,4-dihydro-4-isopropyl-2H-pyran-5-karb-aldehydu. Pro $C_{11}H_{18}O_3$ (198,3) vypočteno: 66,64 % C, 9,15 % H; nalezeno: 66,42 % C, 9,18 % H. 1H NMR spektrum ($CDCl_3$): 0,9, (6H, $2CH_3$, $J = 6$), 1,27 t (3H, CH_3 , $J = 7$), 1,7 až 1,9 m (2H, CH_2), 2,4 až 2,8 m (1H, CH), 3,4 až 4,0 m (2H, OCH_2), 5,17 t (1H, $O-CH-O$, $J = 3,5$), 7,13 s (1H, $CH=$), 9,2 (1H, CHO).

Příklad 5

Cyklopropylmethylenmalonaldehyd

Cyklopropylmagnesiumbromid byl připraven jako 0,8M roztok v absolutním tetrahydrofuranu reakcí cyklopropylbromidu s hořčíkem v atmosféře argonu do rozpuštění kovu za reflexu rozpouštědla. Dimethylaminomethylenmalonaldehyd (0,381 g; 3 mmol) byl rozpuštěn v absolutním tetrahydrofuranu a k tomuto roztoku za chlazení na $-40^\circ C$ byly v atmosféře argonu přikapány 4 ml 0,8M roztoku cyklopropylmagnesiumbromidu. Reakce provedena obvyklým způsobem a zpracována jako v příkladu 1c. Získáno 0,28 g (47 %) 4-cyklopropyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-5-karbaldehydu (poměr isomerů trans:cis 70:30). Pro $C_{11}H_{16}O_3$ (196,2) vypočteno: 67,32 % C,

8,22 H; nalezeno: 67,13 % C, 8,30 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3): 0,34 až 0,60 m (1,1 až 1,6 m (8H, 5H cyklopropan, CH_3), 1,7 až 2,23 m (3H, CH_2 , CH), 3,3 až 4,1 m (2H, OCH_2), 5,2 až 5,4 m (1H, O-CH-O), 7,2 d (1H, CH=, $J = 1,5$), 9,3 d (1H, CHO, $J = 1,5$)

P ř í k l a d 6

Příprava a spontánní cyklizace 1,1-diformyl-4,4-dimethylbuta-1,3-dienu

Příslušná Grignardova sloučenina byla připravena reakcí 2-methyl-1-propenylbromidu s hořčíkem v atmosféře argonu v absolutním tetrahydrofuranu.

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (atmosféra argonu) byly při -40°C přikapány 3 ml 1M roztoku 2-methyl-1-propenylmagnesiumbromidu. Reakce dále provedena obvyklým způsobem, průběh kyselá hydrolyzy byl sledován tenkovrstevnou chromatografií, přičemž bylo zjištěno, že primárně vzniklý 1,1-diformyl-4,4-dimethylbuta-1,3-dien podléhá za těchto podmínek intramolekulární hetero-Diels-Alderově reakci za vzniku 2,2-dimethyl-2H-pyran-5-karbaldehydu. Výtěžek produktu 0,33 g (79 %). Pro $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (138,2) vypočteno: 69,52 % C, 7,29 % H, nalezeno: 69,39 % C, 7,32 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,45 m (6H, 2CH_3), 5,33 dt (1H, C/4/H=, $J = 1,2, 1,2, 10,2$), 6,31 dd (1H, C/5/H=, $J = 1,5, 10,2$ Hz), 7,20 t (1H, C/2/H=, $J = 1,4$ Hz), 9,18 m (1H, CHO). ^{13}C -NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 28,45 q (C-8), 81,59 s (C-6), 114,40 d (C-4), 116,97 s (C-3), 124,75 d (C-5), 163,58 d (C-2), 186,76 d (C-7).

P ř í k l a d 7

Fenylethynylmalonaldehyd

Příslušné Grignardovo činidlo bylo připraveno reakcí butylmagnesiumbromidu s fenylacetylenem v absolutním tetrahydrofuranu.

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (atmosféra argonu) byly při -60°C přikapány 4 ml 0,8M roztoku fenylethynylmagnesiumbromidu. Při této teplotě bylo mícháno 30 min, potom ponecháno ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě mícháno 10 h. Po odpaření tetrahydrofuranu byl meziprodukt promyt suchým etherem (3x) a potom suspendován v benzenu a přidána voda a kyselinou chloristou pH upraveno na hodnotu 3 až 3,5. Produkt přechází do benzenové vrstvy, který byla 3x odlita. Hydrolyza proběhne kompletně během 3 až 5 h, což lze s výhodou sledovat tenkovrstvou chromatografií. Spojené benzenové extrakty byly vysušeny MgSO_4 , po odpaření rozpouštědla byl produkt chromatografován na Silikagelu. Získáno 0,47 g (84 %), t.t. 65°C (tetrachlormethan). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2$ (184,2) vypočteno: 78,23 % C, 4,38 % H, nalezeno: 77,97 % C, 4,40 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 7,35 s (1H, CH=), 7,5 m (5H, fenyl), 10,03 s (1H, CHO), 10,43 s (1H, CHO).

P ř í k l a d 8

1-pentynylmethylenmalonaldehyd

1-pentynylmagnesiumbromid byl připraven reakcí butylmagnesiumbromidu s 1-pentinem v tetrahydrofuranu.

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (atmosféra argonu) byly při -60°C přikapány 4 ml 0,8M roztoku 1-pentynylmagnesiumbromidu. Za míchání magnetickým míchadlem ponecháno ohřát na laboratorní teplotu, stání přes noc. Poté byl tetrahydrofuran odpařen, meziprodukt 3x promyt suchým etherem, přelito 30 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové (1:9). Extrahováno 5x do 20 ml benzenu, průběh hydrolyzy sledován tenkovrstvou chromatografií. Spojené benzenové extrakty sušeny MgSO_4 , odpařeno rozpouštědlo, získáno 0,16 g (36 %) 1-pentynylmethylenmalonaldehydu. Pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ (150,2) vypočteno:

71,98 % C, 6,71 % H; nalezeno: 71,86 % C, 6,66 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3, δ): 0,83 až 1,33 m (3H, CH_3), 1,47 až 1,8 m (2H, CH_2), 2,2 až 2,65 m (2H, CH_2), 7,2 m (1H, CH=), 9,97 s (1H, CHO), 10,27 s (1H, CHO).

Při zpracování reakce dle postupu 1 c) bylo získáno 0,20 g (30 %) 2-ethoxy-3,4-dihydro-4-(1-pentiny)-2H-pyran-5-karbaldehydu. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,3) vypočteno: 70,24 % C, 8,16 % H; nalezeno: 70,05 % C, 8,23 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3, δ): 0,9 až 1,4 m (10H, C_3H_7 , CH_3), 1,9 až 2,3 m (3H, CH_2 , CH), 3,4 až 4,0 (2H, OCH_2), 5,1 až 5,4 m, (1H, O-CH-O), 7,2 d (1H, CH= , $J = 1,5$ Hz), 9,25 s (1H, CHO , $J = 1,5$ Hz).

P ř í k l a d 9

Benzylidenmalonaldehyd

Tato látka byla již námi popsána (AO 217 376/1982). Zde uvádíme syntetický přístup, který je předmětem vynálezu, jež lze využít i pro přípravu výše uvedené látky.

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu byly při -40°C přikapány 3 ml 1M roztoku fenylmagnesiumbromidu. Při této teplotě mícháno 30 min, potom ponecháno ohřát na teplotu místnosti a mícháno dalších 8 h. Reakční směs odpařena do sucha, meziprodukt 3x promyt etherem, hydrolýza provedena obvyklým způsobem. Po chromatografii na silikagelu získáno 0,375 g (78 %) benzylidenmalonaldehydu. Charakteristiky látky jsou popsány ve výše zmíněném patentu.

P ř í k l a d 10

Příprava ethylidenmalonaldehydu za použití organokuprátu

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (inertní atmosféra) byly při -78°C přikapány 3 ml 1M roztoku lithium dimethylkuprátu. Za této teploty mícháno 30 min, pak ponecháno ohřát na teplotu místnosti a při ní mícháno ještě 3 h. Reakční směs byla na odparce odpařena do sucha, produkt získán hydrolýzou a extrakcí do etheru. Výtěžek 0,165 g (56 %) ethylidenmalonaldehydu, jehož charakteristiky jsou shodné jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 11

Reakce dimethylaminomethylenmalonaldehydu se dvěma ekvivalenty organokovového činidla

K roztoku 0,381 g (3 mmol) dimethylaminomethylenmalonaldehydu v absolutním tetrahydrofuranu (inertní atmosféra) byly za chlazení na -40°C přidány 2 ekvivalenty methylmagnesiumbromidu (6 ml 1M roztoku): při této teplotě mícháno ještě 30 min. Reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a dále mícháno magnetickým míchadlem 3 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce, meziprodukt rozmíchán se zředěnou kyselinou chloristou (pH 3), a následná rychlá extrakce do etheru (3x). Etherové extrakty byly sušeny MgSO_4 , čistý produkt získán chromatografií na silikagelu. Výtěžek 2-(hydroxyethyl)-2-buten-1-alu 0,21 g (61 %). Pro $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (114,1) vypočteno: 63,13 % C, 8,83 % H; nalezeno: 63,07 % C, 8,90 % H. ^1H NMR spektrum (CDCl_3, δ): 1,4 d (3H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 2,0 d (3H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 3,7 m (1H, CH-OH), 4,7 m (1H, OH), 6,54 q (1H, CH= , $J = 7$ Hz), 9,33 d (1H, CHO , $J = 1,5$ Hz).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Alkylidenmalonaldehydy obecného vzorce I



kde R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cyklu, fenyl, naftyl, pyridyl a nebo $\text{R}^1\text{C}\equiv\text{C}$, kde R^1 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl.

2. Způsob přípravy alkylidenmalonaldehydů obecného vzorce I, vyznačený tím, že organo-kovová sloučenina obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam a kde je-li $n = 1$ X je MgBr, MgCl, MgJ nebo Li a je-li $n = 2$ X je CuLi, se nechá reagovat s derivátem triformylmethanu obecného vzorce III



kde Y je OH, OR^2 nebo NR^2 , u kterých R^2 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v prostředí bezvodého rozpouštědla etherového typu při teplotě -80 až 0°C v inertní atmosféře a poté za teploty místnosti je vzniklý meziprodukt obecného vzorce IV



kde R, X, Y mají výše uvedený význam, kyselou hydrolýzou převeden na konečný produkt.