



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240371
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 02 02 84
(21) {PV 745-84}

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 47/21

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 15 08 87

[75]

Autor vynálezu

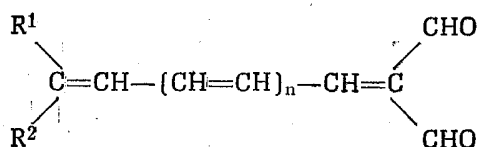
DVOŘÁK DALIMIL, PRAHA {ČSSR};
KRYŠTAL GALJA VLADIMIROVNA, MOSKVA {SSSR};
KRÁL VLADIMÍR; ARNOLD ZDENĚK, PRAHA {ČSSR};
JANOVSKAJA LUDMILA ALEXANDROVNA, MOSKVA {SSSR}

[54] Alkenylidenmalonaldehydy a způsob jejich přípravy

1

2

Vynález sa týka nových chemických sloučenin, alkenylidenmalonaldehydů obecného vzorce I



(I)

kde substituenty R^1 jsou H, CH_3 , CN, Cl, CO_2Et , Ph a R^2 jsou H, CH_3 , CN, Cl, CO_2Et a n je od 1 do 5 a dále způsobu jejich přípravy.

Uvedené látky jsou jednak samy biologicky aktivní, jednak slouží jako cenný výchozí materiál pro syntézu nových, biologicky aktivních heterocyklických sloučenin.

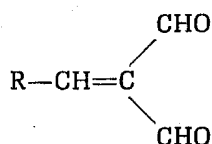
Předložený vynález se týká alkenylidenmalonaldehydů a způsobu jejich přípravy. Tyto látky jsou nové a nebyly dosud popsány.

Alkenylidenmalonaldehydy se jeví jako velice užitečné ve dvou ohledech. Disubstitované malonaldehydy se jako právě 1,3-dialdehydy vyznačují vysokou reaktivitou formylových skupin (kondenzační reakce), dále vysoce aktivovaná dvojná vazba umožňuje celou řadu cykloadičních reakcí.

Alkenylidenmalonaldehydy jsou tedy velice užitečné výchozí látky pro syntézu řady dosud nepřístupných heterocyklických sloučenin.

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

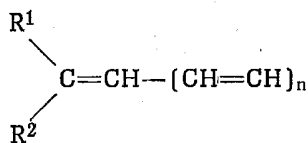
Předmětem předloženého vynálezu jsou alkenylidenmalonaldehydy obecného vzorce (I),



(I)

kde

R je



kde substituenty

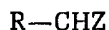
R¹ jsou H, CH₃, CN, Cl, CO₂Et, Ph a

R² jsou H, CH₃, CN, Cl, CO₂Et a

n je od 1 do 5.

V celém textu Ph znamená fenyl, Et znamená ethyl, Me znamená methyl a Ac znamená acetyl.

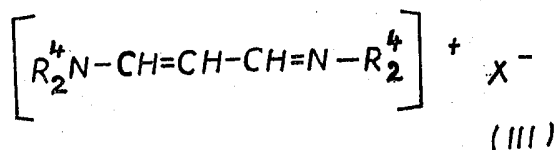
Způsob přípravy těchto látek pozůstává v tom, že sloučenina obecného vzorce (II),



(II)

kde

Z je O, (OR³)₂ a (OAc)₂, přičemž R má výše uvedený význam a R³ jsou Me, Et, se nechá reagovat s trimethiniovou solí obecného vzorce (III),

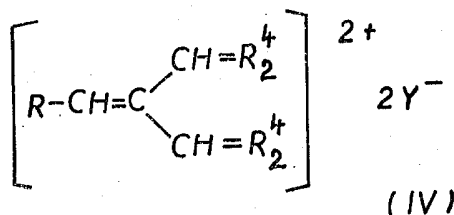


(III)

kde

X⁻ je anion silné kyseliny, s výhodou ClO₄⁻, a

R⁴ je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti Lewisovského katalyzátoru v dehydratačním prostředí, např. acetanhydridu, směsi acetanhydridu a kyseliny octové, pivaloylchloridu nebo kyseliny polyfosforečné při teplotě místnosti a poté vzniklý meziprodukt vzorce (IV),



(IV)

kde

R, R⁴ mají výše uvedený význam a kde Y⁻ je anion kyseliny, např. ClO₄⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻, se hydrolýzou převede na konečný produkt.

Jako sloučeninu (III) lze s výhodou použít 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchlorát ve výše uvedeném prostředí; jako katalyzátory je možno použít např. následující látky; chlorid zinečnatý, bortrifluoridetherát, chlorid cínčitý, nebo chlorid titaničitý.

Reakce se obvykle provádí tak, že k roztoku trimethiniové soli v acetanhydridu se přidá za chlazení, např. ledem, katalyzátor a poté sloučenina obecného vzorce (II), například aldehyd. Reakce se provádí dále s výhodou při teplotě místnosti, obvykle 24 hodin. Delší reakční doba, stejně jako zvýšení teploty, vede ke snížení výtěžku reakce.

Během reakce dochází k tvorbě meziproduktu vzorce (IV).

Kompletní vysrážení meziproduktu se po skončení optimální reakční doby provede etherem, tuhá látka se ještě 3krát promyje suchým etherem k odstranění zbytků acetanhydridu. Požadovaný produkt — alkenylidenmalonaldehyd vzorce (I) se získá hydrolýzou.

Obvykle se krystalický meziprodukt převrství destilovanou vodou, míchá se 1 hodinu, poté se přidá benzen, či směs benzen-methylenchloridu a opět mícháno až do úplného rozpuštění meziproduktu. Alkenylidenmalonaldehyd přechází do organické fáze. Extrakce se obvykle ještě 2krát opakuje. Velmi čisté produkty byly získány následnou chromatografií na silikagelu, krystalizací, v některých případech destilací, nebo sublimací.

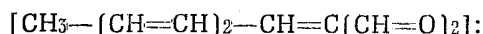
Velkou výhodou způsobu přípravy podle předloženého vynálezu je to, že při jednoduchém experimentálním uspořádání se snad-

no dostupnými surovinami se získají dosud nepopsané alkenylidenmalonaldehydy ve vysokých výtěžcích. Tyto látky jsou významné jednak svou biologickou aktivitou, a dále jako výchozí suroviny k přípravě celé řady nových heterocyklických sloučenin.

Předložený vynález je blíže objasněn na příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

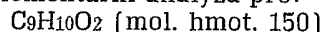
Příklad 1

1,1-Diformyl-hepta-1,3,5-trien



K ledem chlazenému roztoku 1,125 g (4,98 mmol) 1,3-bisdimethylaminotrimethinium-perchlorátu v 25 ml směsi kyseliny octové a acetanhydridu byl přidán 1 ml etherátu fluoridu boritého a potom 0,53 g (5,52 mmol) hexa-2,4-dien-1-alu v 1 ml kyseliny octové. Směs byla míchána 1 hodinu za chlazení ledem a odstavena při laboratorní teplotě místnosti do druhého dne. Produkt byl vysrážen a promyt suchým etherem (200 ml a 3krát 100 ml) a za míchání hydrolyzován vodou (150 ml) v přítomnosti benzenu (50 ml). Po hodině byla organická fáze oddělena a vodná vrstva extrahována 2krát 50 ml benzenu. Spojené extrakty byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a zfiltrány přes malé množství silikagelu. Filtrát byl ve vakuu odpařen a destilován. Bylo získáno 0,207 g (43,1 %) produktu s t. varu 75 až 80 °C (25 Pa) teplota lázně.

Elementární analýza pro:



vypočteno:

72,00 % C, 6,67 % H,

nalezeno:

72,08 % C, 6,78 % H.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ):

10,25 (d, 1H, $J = 2$ Hz, $-\text{CH}=\text{O}$),
9,77 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$),
6,25 až 7,8 (m, 5H, H-olefin),
1,93 (d, 3H, $J = 5$ Hz, $-\text{CH}_3$).

IČ spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}):

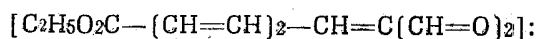
$\nu\text{CH}(\text{CH}=\text{O})$ 2 730 w, 2 783 w, 2 833 w, sh,
 $\nu\text{C}=\text{O}(\text{CH}=\text{O})$ 1 680 s, 1 694 s, sh,
 $\nu\text{C}=\text{C}$ 1 635 m, 1 589 vs, 1 563 s.

Hmotové spektrum (m/e):

$\text{H}^+ = 150$.

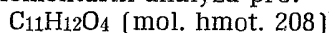
Příklad 2

1,1-Diformyl-6-karboethoxy-hexa-1,3,5-trien



K ledem chlazenému roztoku 1,27 g 1,3-bis-dimethylaminotrimethiniumperchlorátu (5,6 mmol) ve 20 ml acetanhydridu bylo za míchání přidáno 1,2 ml etherátu fluoridu boritého a potom 0,88 g (5,7 mmol) 5-karboethoxy-penta-2,4-dien-1-alu. Reakční směs byla míchána 1 hodinu za chlazení ledem a poté odstavena při teplotě místnosti do druhého dne. Zpracování reakční směsi bylo stejné jako v předešlém případě. Bylo získáno 0,62 g (59,6 %) téměř čistého produktu. Po krystalizaci ze 2 ml chloridu uhličitého bylo získáno 0,47 g produktu o t. t. 95 až 98 °C.

Elementární analýza pro:



vypočteno:

63,46 % C, 5,77 % H,

nalezeno:

62,99 % C, 5,76 % H.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ):

10,25 (d, 1H, $J = 2$ Hz, $-\text{CH}=\text{O}$),
9,81 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{O}$),
6,8 až 8,1 (m, 4H, H-olefin),
6,23 (d, 1H, $J = 14,5$ Hz, H-olefin),
4,21 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2),
1,29 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2).

IČ spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}):

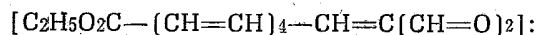
$\nu\text{CH}(\text{CH}=\text{O})$ 2 750 vw, vbr, 2 836 w, sh,
 $\nu\text{C}=\text{O}(\text{ester})$ 1 712 s,
 $\nu\text{C}=\text{O}(\text{CH}=\text{O})$ 1 685 s,
 $\nu\text{C}=\text{C}$ 1 626 m, 1 595 s, 1 565 w.

Hmotové spektrum (m/e):

$\text{M}^+ = 208$.

Příklad 3

1,1-Diformyl-10-karboethoxy-deka-1,3,5,7,9-pentaen



K ledem chlazenému roztoku 0,684 g (0,03 mmol) 1,3-bis-dimethylaminotrimethiniumperchlorátu v 20 ml acetanhydridu bylo přidáno 0,3 ml etherátu fluoridu boritého a potom 0,68 g (3,30 mmol) 9-karboethoxy-nona-2,4,6,8-tetroen-1-alu. Směs byla míchána ještě 1 hodinu za chlazení ledem a odstavena do druhého dne při teplotě místnosti. Reakční směs byla zpracována etherem jako v předešlých případech a produkt hydrolyzován vodou (150 ml) v přítomnosti benzenu (50 ml) methylenchloridu (20 ml). Po 1 ho-

dině byla organická vrstva oddělena, nahrazena čerstvými rozpouštědly a směs byla míchána ještě 1 hodinu. Po oddělení organické fáze byla vodná vrstva extrahována 2krát 50 ml benzenu. Spojené extrakty byly usušeny bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrvány přes malé množství silikagelu a odpařeny. Bylo získáno 0,392 g produktu [50,2 procenta], který měl po dvojnásobné krystalizaci z benzenu t. t. 126 až 129,5 °C.

Elementární analýza pro:
 $C_{15}H_{16}O_4$ (mol. hmot. 260)

vypočteno:
 69,23 % C, 6,15 % H,

nalezeno:
 69,53 % C, 6,13 % H.

1H NMR spektrum ($CDCl_3$, δ):

10,24 (d, 1H, $J = 2$ Hz, $-CH=O$),
 9,79 (s, 1H, $-CH=O$),
 6,6 až 7,9 (m, 6H, H-olefin),
 6,06 (d, 1H, $J = 14,5$ Hz, H-olefin),
 4,21 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2),
 1,29 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2).

IČ spektrum ($CHCl_3$, cm^{-1}):

$\nu_{CH(CH=O)}$ 2 738 w,
 $\nu_{C=O}$ 1 679 s, 1 695 s,
 $\nu_{C=C}$ 1 623 m, 1 603 s, 1 589 s, 1 567 s,
 1 556 s, sh, 1 538 m, sh.

Hmotové spektrum (m/e):

$M^+ = 260$.

Příklad 4

1,1-Diformyl-6-kyano-hexa-1,3,5-trien

$[NC-(CH=CH)_2-CH=C(CH=O)_2]:$

K ledem chlazenému roztoku 1,1 g (7,52 mmol) 1,3-bis-dimethylaminotrimethinium-perchlorátu v 30 ml acetanhydridu bylo přidáno 0,75 ml etherátu fluoridu boritého a potom 1,10 g (7,20 mmol) dimethylacetalu výchozího 5-kyano-penta-2,4-dien-1-alu. Další postup a zpracování reakční směsi bylo stejné jako v příkladu 1.

Bylo získáno 0,29 g (25 %) produktu, který měl po krystalizaci ze směsi benzen – cyklohexan t. t. 83 až 87 °C.

Elementární analýza pro:
 $C_9H_7NO_2$ (mol. hmot. 161)

vypočteno:
 67,08 % C, 4,35 % H, 8,69 % N,

nalezeno:
 66,70 % C, 4,18 % H, 8,61 % N.

1H NMR spektrum ($CDCl_3$, δ):

10,24 (d, 1H, $J = 2$ Hz, $-CH=O$),
 9,85 (s, 1H, $-CH=O$),
 6,7 až 8,2 (m, 4H, H-olefin),
 5,5 až 5,9 (m, 1H, H-olefin).

IČ spektrum ($CHCl_3$, cm^{-1}):

$\nu_{CH(CH=O)}$ 2 750 vw, vbr, 2 850 w, sh,
 $\nu_{C=O}$ 1 688 s, 1 697 s, sh,
 $\nu_{C=C}$ 1 597 m, 1 559 w,
 $\nu_{C=N}$ 2 223 w.

Hmotové spektrum (m/e):

$M^+ = 161$.

Příklad 5

1,1-Diformyl-8,8-dichlor-okta-1,3,5,7-tetraen

$[Cl_2C=CH-(CH=CH)_2-CH=C(CH=O)_2]:$

K ledem chlazenému roztoku 2,26 g (10 mmol) 1,3-bis-dimethylaminotrimethinium-perchlorátu ve 40 ml acetanhydridu bylo přidáno 1,4 ml etherátu fluoridu boritého a potom 1,77 g (10 mmol) 7,7-dichlor-hepta-2,4,6-trien-1-alu. Směs byla míchána 1 hodinu za chlazení ledem a odstavena do druhého dne při laboratorní teplotě. Produkt byl vysrážen a promyt suchým etherem (300 a 3krát 100 ml) a za míchání hydrolyzován vodou (300 ml) v přítomnosti benzenu (100 mililitrů). Po 1 hodině byl benzen oddělen a nahrazen dalšími 100 ml čistého benzenu a směs byla míchána ještě hodinu. Potom byla organická vrstva oddělena a vodná fáze promyta 2krát 50 ml benzenu. Spojené benzenové extrakty po stejném zpracování jako v předešlých případech poskytly 1,64 g (71 %) produktu, který měl po krystalizaci z chloridu uhličitého t. t. 130 až 134 °C.

Elementární analýza pro:

$C_{10}H_8O_2Cl_2$ (mol. hmot. 231)

vypočteno:
 51,95 % C, 3,46 % H, 30,47 % Cl,

nalezeno:
 51,72 % C, 3,62 % H, 30,43 % Cl.

1H NMR spektrum ($CDCl_3$, δ):

10,20 (d, 1H, $J = 2$ Hz, $-CH=O$),
 9,77 (s, 1H, $-CH=O$),
 6,7 až 8,0 (m, 6H, H-olefin).

IČ spektrum ($CHCl_3$, cm^{-1}):

$\nu_{CH(CH=O)}$ 2 734 w, 2 758 w, 2 839 w, sh,

$\nu_{\text{C=O}}$ 1681 vs, 1694 s, sh,
 $\nu_{\text{C=C}}$ 1606 m, 1591 m, sh, 1575 s, sh,
 1566 s, sh, 1539 m, sh.

Hmotové spektrum (m/e):

$M^+ = 230$.

Příklad 6

1,1-Diformyl-6-fenyl-hexa-1,3,5-trien

Ve 25 ml acetanhydridu bylo rozpuštěno 2,26 g (10 mM) 1,3-bis-dimethylaminotrimethiniumperchlorátu a pak přidáno 2,5 g čerstvě přetaveného a rozetřeného chloridu zinečnatého. Ke vzniklému roztoku bylo za míchání a chlazení ledem přidáno 1,90 g (12 mM) 5-fenyl-penta-2,4-dien-1-alu. Reakční směs byla míchána za teploty místnosti 24 hodiny. Poté byla reakční směs sražena suchým etherem, vyloučený podíl po opakovaném promytí suchým etherem hydrolyzován (200 ml vody) v přítomnosti rozpouštědla (50 ml směsi benzen-methylenchlorid 5 : 1). Po rozpuštění pevných podílů byla směs míchána ještě 1 hodinu, organická vrstva oddělena, vodná fáze ještě 2krát extrahována. Po vysušení spojených extraktů bezvo-

dým MgSO_4 bylo rozpouštědlo odpařeno a produkt sublimován a krystalován. Bylo získáno 0,89 g produktu (42 %), t. t. po krystalizaci z tetrachlormethanu 111 až 112 °C.

Elementární analýza pro:

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (212,2)

vypočteno:

79,23 % C, 5,70 % H,

nalezeno:

78,98 % C, 5,86 % H.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ):

10,23 (d, $J = 2$ Hz, CHO),

9,77 (s, 1H, CHO),

6,95 až 8,03 (m, 10H, olefin a aromat.).

IČ spektrum (CHCl_3 , cm^{-1}):

$\nu_{\text{CH(CHO)}}$ 2750 vw,

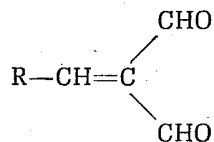
$\nu_{\text{C=O}}$ 1749 w, 1715 w, sh, 1694 s, sh, 1697 s,

$\nu_{\text{C=C}}$ 1615 m, 1576 vs, 1556 s, 1539 m,

ν_{ring} 1599 m, 1450 w.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

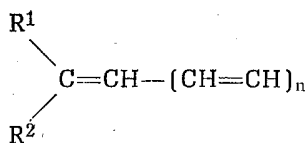
1. Alkenylidenmalonaldehydy obecného vzorce (I),



(I)

kde

R je



přičemž substituenty R^1 jsou H, CH_3 , CN, Cl, CO_2Et , Ph a

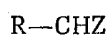
R^2 jsou H, Cl, CH_3 , CN, CO_2Et ,

n je od 1 do 5,

Et znamená ethyl a

Ph je fenyl.

2. Způsob přípravy alkenylidenmalonaldehydů obecného vzorce (I), vyznačený tím, že sloučenina obecného vzorce (II),

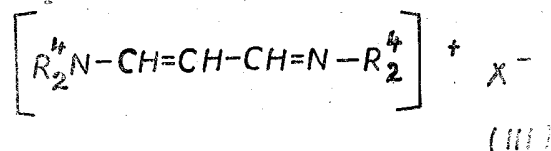


(II)

kde

Z je O, $(\text{OCH}_3)_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ nebo $(\text{COCH}_3)_2$, přičemž R má výše uvedený význam

se nechá reagovat s trimethiniovou solí obecného vzorce (III),

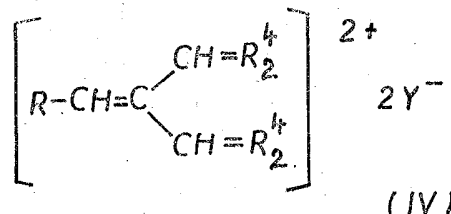


(III)

kde

X^- je anion silné kyseliny, s výhodou ClO_4^- , a

R^4 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti Lewisovského katalyzátoru, s výhodou bortrifluordetherátu, v dehydratačním prostředí, například acetanhydridu, směsi acetanhydridu a kyseliny octové, pivaloylchloridu nebo kyseliny polyfosforečné, při teplotě místnosti a vzniklý meziprodukt vzorce (IV),



(IV)

kde

R, R^4 mají výše uvedený význam a kde Y^- je anion kyseliny, například ClO_4^- , Cl^- , CH_3COO^- , se pak hydrolyzou převede na konečný produkt.