



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 376

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03 12 80
(21) PV 8429-80

(51) Int. Cl. C 07 C 47/12

(40) Zveřejněno 26 03 82
(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu ARNOLD ZDENĚK dr.ing. DrSc., KRÁL VLADIMÍR RNDr. CSc., PRAHA

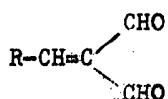
(54) Aralkylidenmalondialdehydy a způsob jejich přípravy

Vynález se týká aralkylidenmalondialdehydů a způsobu jejich přípravy. Tyto látky jsou nové a nebyly dosud popsány. Jeví se jako velice užitečné meziprodukty pro další syntetické využití, zejména pro přípravu řady heterocyklických systémů, které jsou použitelné jako biologicky aktivní látky.

O alkylidenmalondialdehydech nebo aralkylidenmalondialdehydech jsou v literatuře pouze ojedinělé zmínky, protože dosud nebyla vypracována obecná metoda pro jejich přípravu.

Formálně lze k tomuto typu sloučenin zařadit několik popsanych látek, vesměs získaných formylačními reakcemi. Substituenty jsou však jiné než uhlíkaté, převažují rozmanité heterocyklické systémy (Z. Arnold, J. Zemlička: Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1318, 1960; Z. Arnold, A. Holý: Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 869, 1963; G.A. Reynolds, J.A. VanAllen: J. Org. Chem. 34, 2736, 1969; V. Dressler, K. Bodendorf: Arch. Pharm. 303, 481, 1970; J. Čiernik: Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 2273, 1972).

Předmětem vynálezu jsou aralkylidenmalondialdehydy obecného vzorce I,



(I)

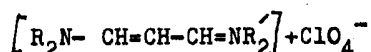
kde R je fenyl, p-ohlorfenyl, p-nitrofenyl, p-dimethylaminofenyl, p-methoxyfenyl, p-hydroxyfenyl, p-acetoxifenyl, o-hydroxyfenyl, p-ethoxykarbonylfenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl a dále $C_6H_5-CH=CH-$, 2-furyl-5-methyl-2-furyl a 2-thienyl.

Způsob přípravy těchto látek závisí v tom, že se aldehyd obecného vzorce II,



(II)

kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s trimethiniovou solí obecného vzorce III,

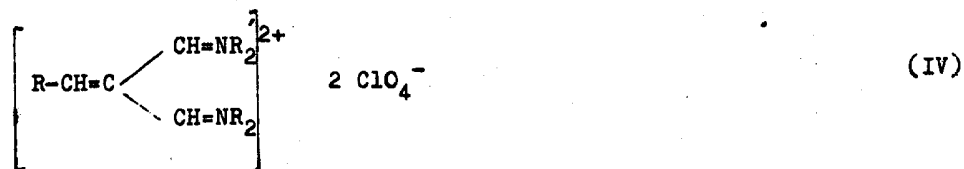


(III)

kde R je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti kyselého katalyzátoru v prostředí acetanhydridu, směsi acetanhydridu a kyseliny octové, pivaloylochloridu nebo kyseliny polyfosforečné při teplotě místnosti a poté vzniklý meziprodukt vzorce IV je hydrolýzou převeden na konečný produkt.

Jako sloučeninu vzorce III lze s výhodou použít 1,3 bisdimethylaminotrimethiniumperchlorát v prostředí acetanhydridu, popřípadě směsi acetanhydridu a kyseliny octové, kyseliny polyfosforečné nebo pivaloylochloridu, za podmínek kyselé katalýzy. Jako katalyzátory byly použity následující látky: kyselina chloristá, kyselina sírová, chlorid zinečnatý, bortrifluoridetherát nebo chlorid titaničitý.

Reakce se obvykle provádí tak, že se k roztoku trimethiniové soli v acetanhydridu, popřípadě směsi acetanhydridu a octové kyseliny přidá za chlazení ledem kyselý katalyzátor a poté příslušný aromatický nebo heterocyklický aldehyd. Reakce se provádí dále s výhodou za míchání při laboratorní teplotě, obvykle 24 hodin. Delší reakční doba, stejně jako zvýšení teploty vede ke snížení výtěžků reakce. Během reakce dochází k tvorbě meziproduktu vzorce IV, který se obvykle vylučuje z reakční směsi jako krystalická látka:



ve vzorci IV mají R a R' výše uvedený význam

Kompletní vysrážení meziproduktu se po skončení optimální reakční doby provede etherem, tuhá látka se ještě 3 x promyje suchým etherem k odstranění zbytků acetanhydridu. Požadovaný produkt, aralkylidenmalondialdehyd, se získá hydrolýzou. Obvykle se krystalický meziprodukt převrství destilovanou vodou, míchá se mechanickým nebo magnetickým míchadlem 1 hod., poté se přidá benzen a opět míchá 1 hod. Aralkylidenmalondialdehyd přechází do organické fáze. Extrakce je ještě obvykle 2 x opakována. V některých případech je nutné provádět hydrolýzu v mírně alkalickém prostředí a produkt extrahovat do směsi benzen-methylenchlorid. Velmi čisté produkty byly získány následnou vakuovou

destilací nebo sublimací.

Postup podle vynálezu je využitelný pro přípravu celé řady substituovaných benzy-
lidenmalondialdehydů (výchozí látka substituovaný benzaldehyd a 1,3-bisdimethylamino-
trimethiniumperchorát), dále celé řady heteroaralkylidenmalondialdehydů (výchozí látky
substituované heterocyklické aldehydy a 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchorát).
Velkou výhodou postupu podle vynálezu je, že se při jednoduchém experimentálním uspo-
řádání s levnými surovinami získají dosud nepopsané aralkylidenmalondialdehydy jako
velmi čisté produkty ve vysokých výtěžcích. Tyto mohou být dále využity v organické
syntéze k přípravě celé řady heterocyklických sloučenin.

Vynález je blíže objasněn v příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

Benzylidenmalondialdehyd

Ke směsi 5 ml acetanhydridu a 5 ml kyseliny octové bylo za chlazení ledem přidáno
1 ml 70 % kyseliny chloristé, poté 2,26 g (10 mM) 1,3-bisdimethylaminotrimethinium-
perchorátu a 1,07 g (11 mM) benzaldehydu. Reakční směs byla míchána 12 hodin při teplo-
tě místnosti, pak nechána stát přes noc. Produkt kompletně vysrážen suchým etherem
(100 ml), pak ještě 2 x promyt etherem (2 x 50 ml). Hydrolyza vodou za míchání, extrak-
ce do benzenu (3 x 100 ml, mícháno vždy 1 hodinu). Organická fáze byla promyta zředě-
ným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Sušeno síranem hořečnatým přes noc,
rozpouštědlo odpařeno na rotační odparce při 40 °C.

Vakuovou destilací (100 °C/25 Pa) bylo získáno 1,06 g benzylidenmalondialdehydu (66 %).

Pro $C_{10}H_8O_2$ (160,2) vypočteno: 74,99 % C, 5,03 % H; nalezeno: 74,59 % C, 5,00 % H.

1H -NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 10,18 (s, 1H, CHO), 10,05 (s, 1H, CHO), 8,17 (s, 1H, CH),
7,58 (m, 5H, C_6H_5).

IR spektrum ($CHCl_3$, cm^{-1}): ν (CH) CHO 2741 m, ν (C=O) 1680 s, 1692 s, sh, 1754 m;

ν (C=C) 1633m; ν (ring) 1601 m, 1575m, 1696 w.

Hmotové spektrum: HR 160.05265; teorie: 160.0524.

Příklad 2

p-Chlorbenzylidenmalondialdehyd

Ke 3 ml acetanhydridu bylo za chlazení ledem přidáno 0,25 ml 70 % kyseliny chloristé,
pak 0,452 g (2 mM) trimethiniové soli a 0,309 g (2,2 mM) p-chlorbenzaldehydu. Mícháno
za laboratorní teploty 24 hodin. Zpracováno postupem podle příkladu 1. Produkt čištěn
sublimací (60 °C/25 Pa).

Výtěžek 0,32 g (82 %) p-chlorbenzylidenmalondialdehydu, b.t. 71 - 72 °C. Pro

$C_{10}H_7ClO_2$ (194,6) vypočteno: 61,72 % C, 3,63 % H, 18,22 % Cl; nalezeno: 61,51 % C,
3,60 % H, 18,07 % Cl.

1H -NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 10,18 (d, 1H, CHO), $J_{CHO, CH} = 0,5$ Hz; 10,02 (s, 1H, CHO),
8,03 (bs, 1H, CH), 7,63 (m, 2H, arom.), 7,45 (m, 2H, arom.).

Příklad 3p-Nitrobenzylidenmalondialdehyd

0,452 g (2 mM) 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchlorátu bylo rozpuštěno ve 3 ml acetonhydridu, přidáno 0,5 g chloridu zinečnatého a 0,333 g (2,2 mM) p-nitrobenzaldehydu. Mícháno za laboratorní teploty 10 hodin, pak zpracováno obdobně jako v příkladu 1, s tím, že extrakce byla prováděna do směsi benzen-methylenchlorid 5:1. Po sublimaci (100 °C/ 25 Pa) bylo získáno 0,21 g (51 %) produktu, b.t. 126-127 °C. Pro $C_{10}H_7NO_4$ (205,2) vypočteno: 58,54 % C, 3,44 % H, 6,83 % N; nalezeno: 58,44 % C, 3,42 % H, 6,76 % N. 1H -NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 10,18 (d, 1H, CHO), $J_{CH,CHO} = 0,5$ Hz, 10,07 (s, 1H, CHO), 8,12 (bs, 1H, CH), 8,37 (m, 2H, arom.), 7,77 (m, 2H, arom.).

Příklad 4p-Dimethylaminebenzylidenmalondialdehyd

Postupem podle příkladu 3, za použití 0,315 g (2,1 mM) p-dimethylaminebenzaldehydu. Reakční doba 24 hodin, produkt vysrážen a promyt etherem (3 x 50 ml). Přidá se voda (50 ml) a 5 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného. Extrakce do směsi benzen-methylenchlorid (5:1). Produkt byl sublimován (100 °C/25 Pa). Krystalizace ze směsi benzen-cyklohexan. Výtěžek 0,31 g (76 %) p-dimethylaminebenzylidenmalondialdehydu, b.t. 119-121 °C. Pro $C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2) vypočteno: 70,92 % C, 6,45 % H, 6,89 % N; nalezeno: 70,86 % C, 6,32 % H, 6,92 % N. 1H -NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 10,20 (d, 1H, CHO), 9,90 (s, 1H, CHO), $J_{CH,CHO} = 0,9$ Hz, 7,78 (bs, 1H, CH), 3,12 (s, 6H, $(CH_3)_2N$), 7,88 (m, 2H, arom.), 6,70 (m, 2H, arom.).

Příklad 5p-Methoxybenzylidenmalondialdehyd

Postupem podle příkladu 3, za použití 0,299 g (2,2 mM) p-methoxybenzaldehydu. Produkt destilován při 110 °C/25 Pa, výtěžek 0,36 g (94 %). Pro $C_{11}H_{10}O_3$ (190,2) vypočteno: 69,46 % C, 5,30 % H; nalezeno: 69,21 % C, 5,21 % H.

Příklad 6p-Hydroxybenzylidenmalondialdehyd

Postupem podle příkladu 3, za použití 0,268 g (2,2 mM) p-hydroxybenzaldehydu, reakční doba 24 hodin. Zpracováno obdobně jako v příkladu 1. Výtěžek 0,28 g (64,2 %) p-acetoxibenzyldenmalondialdehydu, t.t. 59-61 °C. Pro $C_{12}H_{10}O_4$ (218,2) vypočteno: 66,05 % C, 4,62 % H; nalezeno: 66,01 % C, 4,57 % H. Požadovaný hydroxyderivát byl získán hydrolýzou připraveného acetoxiderivátu. 0,218 g (1 mM) p-Acetoxibenzyldenmalondialdehydu bylo suspendováno v 20 ml 0,1N roztoku hydroxidu sodného, mícháno do rozpuštění, pak okyseleno 5 % kyselinou chlоровodíkovou na pH 2-3. Extrakce produktu do směsi benzen-methylenchlorid (3:1). Výtěžek po sublimaci (100 °C/25 Pa) činí 0,167 g (95 %) p-hydroxybenzylidenmalondialdehydu, t.t. 176-177 °C. Pro $C_{10}H_8O_3$ (176,2) vypočteno: 68,18 % C, 4,58 % H; nalezeno: 68,22 % C, 4,40 % H.

Příklad 7o-Hydroxybenzylidenmalondialdehyd

Postupem podle příkladu 3, za použití 0,268 g (2,2 mM) o-hydroxybenzaldehydu, reakční doba 24 hodin. Zpracováno obdobným způsobem jako v příkladu 1. Po sublimaci (110 °C/25 Pa) bylo získáno 0,26 g (74 %) produktu, b.t. 159-160 °C. Pro $C_{10}H_8O_3$ (176,2) vypočteno: 68,18 % C, 5,58 % H; nalezeno: 68,21 % C, 4,53 % H.

Příklad 8p-Ethoxykarbenylbenzylidenmalondialdehyd

K přípravě bylo použito postupu jako v příkladu 2, s tím, že bylo naváženo 0,356 g (2 mM) p-ethoxykarbenyl-benzaldehydu. Zpracováno stejným způsobem jako v příkladu 1. Produkt byl chromatografován ve směsi benzen-ethylacetát a sublimován (60 °C/25 Pa). Výtěžek p-ethoxykarbenylbenzylidenmalondialdehydu 0,28 g (60 %), b.t. 64-66 °C. Pro $C_{13}H_{12}O_4$ (232,2) vypočteno: 67,23 % C, 5,21 % H; nalezeno: 67,09 % C, 5,28 % H. Hydrolýzou tohoto derivátu byl připraven p-karboxybenzylidenmalondialdehyd. 0,232 g (1 mM) p-ethoxykarbenylbenzylidenmalondialdehydu bylo suspendováno ve 20 ml 0,1N hydroxidu sodného a mícháno do rozpuštění (1 hod.). Po okyselení 5% kyselinou chlorovodíkovou byl produkt extrahován do směsi ether-methylenchlorid (2:1). Výtěžek po krystalizaci z acetenu za chlazení činí 0,190 g (93 %) p-karboxybenzylidenmalondialdehydu, b.t. 184 - 185 °C. Pro $C_{11}H_8O_4$ (204,2) vypočteno: 64,71 % C, 3,95 % H; nalezeno: 64,80 % C, 3,98 % H.

Příklad 9(o,m,p)-Fluorbenzylidenmalondialdehydy

Pro všechny isomery byl použit stejný způsob přípravy. Ke 3 ml acethydridu bylo za chlazení ledem přidáno 0,25 ml 70% kyseliny chloristé, pak za míchání 0,497 g (2,2 mM) 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchlorátu a 0,248 g příslušného fluorbenzaldehydu. Reakce za míchání 24 hod. Pak zpracováno stejným způsobem jako v příkladu 1. p-Fluorbenzylidenmalondialdehyd byl získán ve výtěžku 0,30 g (84 %), b.t. 77-79 °C. Pro $C_{10}H_7FO_2$ (178,2) vypočteno: 67,41 % C, 3,96 % H, 10,66 % F; nalezeno: 67,20 % C, 3,85 % H. m-Fluorbenzylidenmalondialdehyd byl získán ve výtěžku 0,21 g (59 %), b.v. 95 °C/25 Pa. Pro $C_{10}H_7FO_2$ nalezeno: 67,15 % C, 3,80 % H. o-Fluorbenzylidenmalondialdehyd byl získán ve výtěžku 0,28 g (79 %), b.t. 58-59,5 °C. Pro $C_{10}H_7FO_2$ nalezeno: 67,30 % C, 3,87 % H.

Příklad 10Cinnamylidenmalondialdehyd

K přípravě bylo použito postupu jako v příkladu 3, za navážení 0,291 g (2,2 mM) skořicového aldehydu. Reakce 20 hodin, pak zpracováno stejně jako v příkladu 1. Po sublimaci (65 °C/25 Pa) bylo získáno 0,32 g (86 %) cinnamylidenmalondialdehydu, b.t. 79-80 °C. Pro $C_{12}H_{10}O_2$ (186,2) vypočteno: 77,40 % C, 5,41 % H; nalezeno: 77,33 % C, 5,45 % H. 1H -NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 10,30 (d, 1H, CHO), 9,83 (s, 1H, CHO), 8,24 (dd, 1H, CH), 7,36 (d, 1H, CH), 7,42 (m, 1H, CH). Hmotové spektrum: HR 186,0680, teorie: 186,0681.

Příklad 11

2-Furylmethylenmalondialdehyd

Ke směsi 3 ml acetanhydridu a 3 ml kyseliny octové bylo přidáno 1,25 ml bertrifluoridetherátu a 1,13 g 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchlorátu a 0,5 ml furalu. Mícháno za laboratorní teploty 8 hodin, poté necháno stát přes noc. Zpracování reakční směsi bylo obdobné jako v předchozích případech (příklad 1). Získáno 0,68 g (91 %) 2-furylmethylenmalondialdehydu, b.t. 50-54 °C. Pro $C_8H_6O_3$ (150,1) vypočteno: 64,00 % C, 4,03 % H; nalezeno: 63,67 % C, 4,01 % H. 1H -NMR spektrum ($CDCl_3$): 10,08 (s, 1H, CHO), 10,70 (s, 1H, CHO), 7,66 (s, 1H, CH), 7,50 (d, 1H, furan $C_{(3)}$ H), 6,68 (dd, 1H, $C_{(4)}$ H), 7,80 (d, 1H, $C_{(5)}$ H).

Příklad 12

2-Thienylmethylenmalondialdehyd

Ke směsi 6 ml acetanhydridu a 6 ml kyseliny octové bylo přidáno 2,26 g (10 mM) 1,3-bisdimethylaminotrimethiniumperchlorátu, 2,5 ml bertrifluoridetherátu a 1,12 g (10 mM) 2-thienylkarbaldehydu. Mícháno za laboratorní teploty 24 hodin. Poté zpracováno stejným způsobem jako v příkladu 1. Získáno 1,43 g (86 %) 2-thienylmethylenmalondialdehydu, b.t. po sublimaci (80 °C/25 Pa) 96-97,5 °C. Pro $C_8H_6O_2S$ (166,2) vypočteno: 57,82 % C, 3,64 % H, 19,29 % S; nalezeno: 57,67 % C, 3,52 % H, 19,38 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Aralkylidenmalondialdehydy obecného vzorce I,

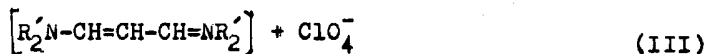


kde R je fenyl, p-chlorfenyl, p-nitrofenyl, p-dimethylaminofenyl, p-methoxyfenyl, p-hydroxyfenyl, p-acetoxifenyl, o-hydroxyfenyl, p-ethoxykarbenylfenyl, o-fluorfenyl, m-fluorfenyl, p-fluorfenyl a dále $C_6H_5-CH=CH-$, 2-furyl-5-methyl-2-furyl a 2-thienyl.

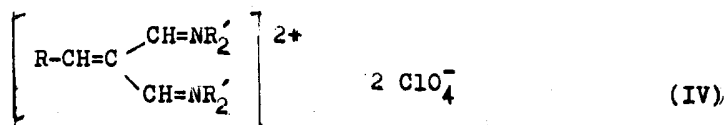
2. Způsob přípravy aralkylidenmalondialdehydů obecného vzorce I, vyznačený tím, že se aldehyd obecného vzorce II,



kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s trimethinieovou solí obecného vzorce III,



kde R' je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti kyselého katalyzátoru v prostředí acetanhydridu, směsi acetanhydridu a kyseliny octové, pivaloylchloridu nebo kyseliny polyfosforečné při teplotě místnosti, a poté vzniklý meziprodukt vzorce IV,



kde R a R' mají výše uvedený význam, se hydrolýzou převede na konečný produkt.

3. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačený tím, že kyselými katalyzátory jsou kyselina chloristá, kyselina sírová, chlorid zinečnatý, bertrifluoridetherát a chlorid titaničitý.