



(19)

LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

(11) LV 15545 B1

(51)

Starpt.pat.kl. C07D 319/12

Latvijas patents izgudrojumam

2007g. 15.februāra Latvijas Republikas likums

(12) **Īsziņas**

(21) Pieteikuma numurs:	LVP202000077	(71) Īpašnieks(i):	RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE, Kaļķu iela 1, Rīga, LV
(22) Pieteikuma datums:	12.11.2020	(72) Izgudrotājs(i):	Inese MIERIŅA (LV) Māra JURE (LV) Rebeka Anna LĪPIŅA (LV)
(43) Pieteikuma publikācijas datums:	20.01.2021		
(45) Patenta publikācijas datums:	20.04.2021		

(54) **Izgudrojuma nosaukums:** PAŅĒMIENS 5,5-(DIALKILAMINO BENZIL)-1,3-DIOKSĀN-4,6-DIONU IEGŪŠANAI
A METHOD FOR OBTAINING 5,5-(DIALKYLAMINO BENZYL)-1,3-DIOXANE-4,6-DIONES

(57) **Kopsavilkums:**

Izgudrojums attiecas uz organiskās ķīmijas nozari, konkrētāk, uz jaunu aizvietotu 5,5-(dialkilaminobenzil)-1,3-dioksān-4,6-dionu iegūšanas paņēmienu. Paņēmiens paredzēts savienojumu iegūšanai no arilidēnmeldrumskābēm un aldehīdiem, viena reaktora apstākļos notiekot arilidēnmeldrumskābes un aromātiskā aldehīda reducēšanai un jaunas C-C saites izveidei, produktus izdalot ar vispārpieņemtām metodēm.

IZGUDROJUMA APRAKSTS

[001] Izgudrojums attiecas uz organiskās ķīmijas nozari, heterociklisko savienojumu klasi, konkrēti uz 5,5-dialkilaminobenzil-1,3-dioksān-4,6-dionu iegūšanas metodēm.

Zināmais tehnikas līmenis

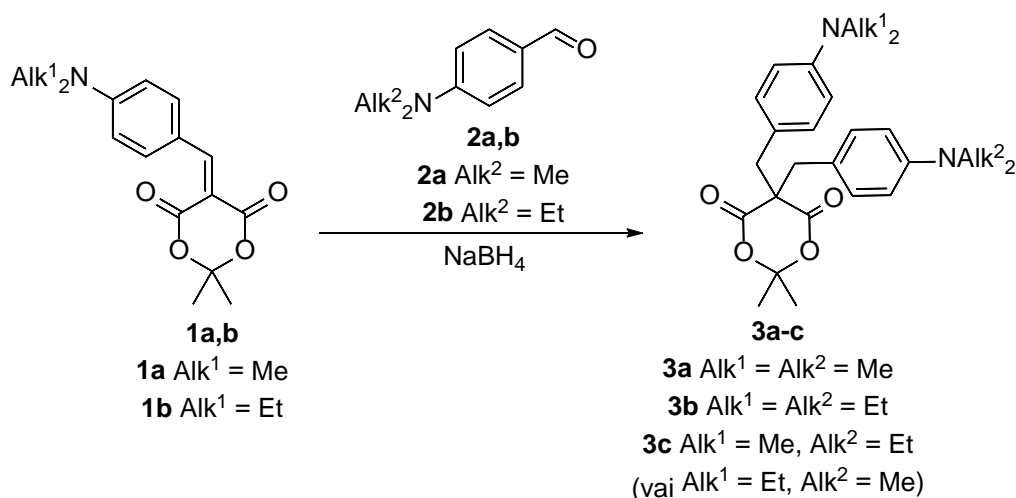
[002] Arilmetilmeldrumskābes ir ne tikai vērtīgs būvbloks organiskajā sintēzē ciklisku un aciklisku savienojumu konstruēšanai, bet arī izejviela dažādu vērtīgu materiālu ieguvei [1, 2]. To plašais lietojums veicina izstrādāt arvien jaunas un ērtas metodes diaizvietotu meldrumskābju ieguvei. Klasiski dibenzilmeldrumskābes vai to analogus iegūst dialkilējot 1,3-dioksān-4,6-dionus vai monoalkilējot 5-alkil-/5-aril-1,3-dioksān-4,6-dionus. Kā alkilētājus izmanto, piemēram, atbilstošos bromīdus [3], izstrādāti arī šīs metodes “viena reaktora” apstākļi, kur reducē arilidēnmeldrumskābi un, neizdalot produktu, uzreiz veic alkilēšanu [4]. Benzil- un alilspirtu gadījumā var lietot arī Mitsunubu reakciju starp spirtu un meldrumskābi [5–7].

[003] Vēl viens paņēmiens mērķsavienojumu sintēzei ir 1,3-diarilalilkatjonu reakcija ar meldrumskābi [8]. Pēdējos divdesmit gados izstrādāta virkne pārejas metālu katalizētu reakciju dibenzilmeldrumskābju sintēzei. Palādija katalizatora klātbūtnē mērķsavienojumus ir iespējams iegūt meldrumskābi alkilējot ar atbilstošajiem fluorīdiem [9]. 1-Aril-1-alilmetilgrupu saturošu atvasinājumu iegūšanai var izmantot arī palādija katalizētu alilisko aizvietošanos [10], savukārt, 1-aril-1-etīnilmetilgrupu saturošu produktu gadījumā var izmantot rutēnija katalizētu reakciju starp atbilstošo propargilspirtu un CH-skābi [11].

Izgudrojuma mērķis un būtība

[004] Zināmo metožu lietošanu limitē reaģentu pieejamība, kā arī vairumā metožu ir nepieciešams lietot dārgus pārejas metālu katalizatorus. Mēs, izstrādājot jaunu metodi arilidēnmeldrumskābju sintēzei [12], nejauši konstatējām, ka, reducējot dialkilaminobenzilidēnmeldrumskābes **1** dialkilaminobenzaldehīdu **2** klātbūtnē, viena reaktora apstākļos veidojas atbilstošās di(arilmetil)meldrumskābes **3** (1. shēma). Izmantojām šo blakusreakciju, lai izstrādātu jaunu metodi *bis*-(dialkilaminobenzil)meldrumskābju **3** sintēzei, kur viena reaktora apstākļos notiek gan arilidēnmeldrumskābes un aldehīda

reducēšana, gan jaunas C-C saites izveide. Mērķsavienojumus ieguvām no atbilstošajām arilidēnmeldrumskābēm **1** un komerciāli pieejamajiem aldehīdiem **2**, reakcijas maisījumu šķīdinot etiķskābā hloroformā un apstrādājot ar NaBH₄. Savienojumus **3** ar augstu tīrību un labiem iznākumiem iegūst, tehnisko produktu kristalizējot no etanola. Paņēmiens ļauj iegūt gan simetriskus produktus **3a,b**, kur Alk¹=Alk², gan nesimetriskus produktus **3c**, kur aromātiskajos gredzenos ir ievadītas atšķirīgas dialkilaminogrupas.



1. shēma. *bis*-Dialkilaminobenzilmeldrumskābju **3** sintēze.

[005] Atšķirībā no zināmajiem mērķsavienojumu ieguves paņēmieniem, izgudrojuma paņēmiena gadījumā netiek izmantoti dārgi pārejas metālu katalizatori, un nav nepieciešams nodrošināt inertas un sausas reakcijas vides. Izgudrojuma paņēmienā otras alkilgrupas ievadīšanai ir izmantoti komerciāli pieejami aldehīdi, atšķirībā no klasiskajām metodēm, kur otras dialkilaminobenzilgrupas ievadīšanai būtu jālieto alkilētājus, kuru komerciāli pieejamais klāsts ir ierobežots.

Izgudrojuma realizācijas piemēri

[006] Arilidēnmeldrumskābes **1** (1 ekv.) un aldehīda **2** (1,5 ekv.) šķīdumam hloroformā (20 ml) pievieno ledus etiķskābi (5 ml). Reakcijas maisījumu atdzesē ledus vannā līdz -5–0 °C. Pēc tam pa porcijām pievieno NaBH₄ (7 ekv.; 5×1,4 ekv.). Pēc 2 stundām un 30 minūtēm reakcijas maisījumam pievieno ūdeni (20 ml). Hloroforma šķīdumu nodala. Ūdens slāni ekstrahē ar hloroformu (2×10 ml). Hloroforma ekstraktus apvieno un mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (3×15 ml), žāvē virs bezūdens CaCl₂, filtrē un ietvaicē līdz sausam. Analītiski tīru produktu iegūst kristalizējot no etanola.

5,5-bis(4-(Dimetilamino)benzil)-2,2-dimetil-1,3-dioksān-4,6-dionu (3a) iegūst no arilidēnmeldrumskābes **1a** (0,50 g, 1,82 mmol) un 4-dimetilaminobenzaldehīda **2a** (0,41 g, 2,73 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,45 g, 60 %) ar $T_{\text{kuš}}=183$ °C. ^1H KMR (300 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 7,07 (4H, d, $J=8,7$ Hz, $4\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 6,63 (4H, d, $J=8,7$ Hz, $4\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 3,34 (4H, s, $2\times\text{CH}_2$), 2,88 (12H, s, $2\times\text{NMe}_2$), 0,75 (6H, s, $2\times\text{Me}$). ^{13}C KMR (75 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 169,0, 150,3, 130,9, 123,0, 113,0, 105,9, 60,8, 44,3, 40,8, 29,0.

5,5-bis(4-(Dietilamino)benzil)-2,2-dimetil-1,3-dioksān-4,6-dionu (3b) iegūst no arilidēnmeldrumskābes **1b** (0,50 g, 1,65 mmol) un 4-dietilaminobenzaldehīda **2b** (0,44 g, 2,48 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,35 g, 46 %) ar $T_{\text{kuš}}=159-160$ °C. ^1H KMR (300 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 7,03 (4H, d, $J=8,6$ Hz, $4\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 6,57 (4H, d, $J=8,6$ Hz, $4\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 3,34 (4H, s, $2\times\text{CH}_2$), 3,31 (8H, kv, $J=6,8$ Hz, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,08 (12H, t, $J=6,8$ Hz, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0,76 (6H, s, $2\times\text{Me}$). ^{13}C KMR (75 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 169,1, 147,3, 131,0, 121,8, 112,5, 105,8, 77,6, 77,2, 76,7, 61,0, 44,6, 44,3, 28,8, 12,5. IS (KBr) ν , cm^{-1} : 2970, 2930, 2885, 1765, 1735, 1615, 1520, 1465, 1445, 1390, 1380, 1360, 1265, 1225, 1190, 1150, 1090, 1045, 1010, 960, 820, 810, 780.

5-(4-Dietilamino)benzil)-5-(4-(dimetilamino)benzil)-2,2-dimetil-1,3-dioksān-4,6-dionu (3c) iegūst no arilidēnmeldrumskābes **1a** (0,50 g, 1,82 mmol) un 4-dietilaminobenzaldehīda **2b** (0,48 g, 2,73 mmol) kā baltu kristālisku vielu (0,46 g, 58 %). Savienojums sintezēts arī no arilidēnmeldrumskābes **1b** (0,50 g, 1,65 mmol) un 4-dimetilaminobenzaldehīda **2a** (0,37 g, 2,48 mmol) kā balta kristāliska viela (0,247 g, 34 %). Savienojuma $T_{\text{kuš}}=147-148$ °C. ^1H KMR (300 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 7,06 (2H, d, $J=8,8$ Hz, $2\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 7,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz, $2\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 6,63 (2H, d, $J=8,8$ Hz, $2\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 6,57 (2H, d, $J=8,8$ Hz, $2\times\text{H}^{\text{Ar}}$), 3,33 (2H, s, CH_2), 3,32 (2H, s, CH_2), 3,29 (4H, kv, $J=7,2$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2,87 (6H, s, NMe_2), 1,08 (6H, t, $J=7,2$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0,77 (3H, s, Me), 0,75 (3H, s, Me). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 169,1, 150,3, 147,3, 131,1, 130,9, 123,1, 121,8, 113,0, 112,5, 105,8, 60,9, 44,6, 44,3, 44,3, 40,8, 29,0, 28,8, 12,5. IS (KBr) ν , cm^{-1} : 2970, 2935, 1770, 1740, 1610, 1520, 1440, 1390, 1380, 1360, 1270, 1225, 1195, 1165, 1155, 1130, 1090, 1040, 955, 940, 820.

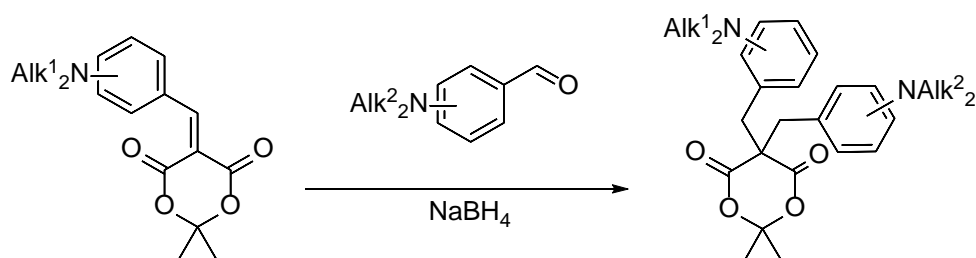
Izmantotie informācijas avoti

1. Mierina, I. *Synlett* **2014**, 25, 155.
2. Mieriņa, I.; Peipiņa, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2020**, 56, 161.

3. Mizuta, S.; Kitamura, K.; Nishi, K.; Hashimoto, R.; Usui, T.; Chiba, K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 43159.
4. Desai, U. V.; Pore, D. M.; Mane, R. B.; Solabannavar, S. B.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 25.
5. Shing, T. K. M.; Li, L.-H.; Narkunan, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1617.
6. Yang, J.; Dai, L.; Wang, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1456.
7. Dhuru, S. P.; Mohe, N. U.; Salunkhe, M. M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3653.
8. Troshin, K.; Schindele, C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9391.
9. Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2854.
10. Felpin, F.-X.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6441.
11. Nishibayashi, Y.; Yoshikawa, M.; Inada, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3408.
12. Mieriņa, I.; Skrastiņa, D. Z.; Līpiņa, R. A.; Smirnovs, A.; Jure, M. LPV2020000075, 04.11.2020.

PRETENZIĀS

1. *bis*-(Dialkilaminobenzil)-1,3-dioksān-4,6-dionu iegūšanas paņēmiens saskaņā ar shēmu:



2. *bis*-(Dialkilaminobenzil)-1,3-dioksān-4,6-dionu iegūšanas paņēmiens saskaņā ar 1. pretenziju, kas ietver:

- produkta sintēzi no arilidēnmeldrumskābes un aromātiskā aldehīda, reakcijas maisījumu apstrādājot ar NaBH_4 ;
- iegūtā produkta izdalīšanu un attīrīšanu ar vispārpieņemtām metodēm.

3. *bis*-(Dialkilaminobenzil)-1,3-dioksān-4,6-dionu iegūšanas paņēmiens saskaņā ar 1. vai 2. pretenziju, kur $\text{Alk}^1 = \text{Alk}^2$ un $\text{Alk}^1 \neq \text{Alk}^2$.