



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

230333
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Prihlásené 27 11 82
(21) (PV 8533-82)

(40) Zverejnené 25 11 83

(45) Vydané 15 10 86

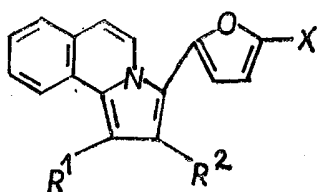
(75)
Autor vynálezu

ŠTETINOVÁ JARMILA RNDr. CSc., DANDÁROVÁ MILOSLAVA ing. CSc.,
KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc., BRATISLAVA, LEŠKO JÁN ing. CSc.,
JUR pri Bratislave, POVAŽANEC FRANTIŠEK ing. CSc.,
PAJCHORTOVÁ ALŽBETA ing., BRATISLAVA

(54) Substituované 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizíny a spôsob ich prípravy

1

Vynález sa týka substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizínov všeobecného vzorca



(1)

v ktorom

R¹ je H, CN, NO₂, COOCH₃, COOC₂H₅, COC₆H₅;

R² je H, COOCH₃, COOC₂H₅, C₆H₅, 4-nitro-fenyl, 5-nitro-2-furyl a

X je NO₂, COOCH₃ a spôsob ich prípravy.

V súvislosti so syntézou indolizínov sa v literatúre často popisujú im odpovedajúce benzoderiváty. Významné miesto pri príprave nielen indolizínov ale aj benzoindolizínov zaujímajú 1,3-dipolárne cykloadície, kde sú substrátom reakcie azometínilydy, vznikajúce z pyridíniových, izochinolíniových a

2

chinolíniových solí, ktoré reagujú so zlúčeninami s aktivovanou násobnou väzbou (Stuckwish C. G.: Synthesis 1973, s. 472; Uchida T., Matsumoto K.: Synthesis 1976, s. 209). Z praktického hľadiska sa indolizíny využili pri hľadaní nových liečiv, farbív a svetlocitlivých látok pre fotografické emulzie [Katritzky A. R., Boulton A. J. (Eds.): Advances in Heterocyclic Chemistry Vol. 23, Academic Press, New York 1978]. Deriváty indolizínu so zabudovanou furylovou-, resp. 5-nitro-2-furylovou skupinou popisujú práce Sasaki T., Yoshioka T.: Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1971, s. 803; Tanaka A., Uoni T.: Chem. Pharm. Bull. 27, 1979, s. 3078; Štetinová J., Dandárová M., Kováč J., Mesárošová D., Leško J.: Collection Czechoslovak Chem. Commun. 47, 1982, s. 1738.

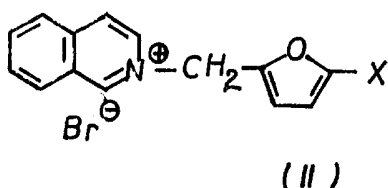
Deriváty benzo [g] indolizínu rôzne substituované v polohe 3 sú predmetom prác viacerých autorov [Huisgen R., Grashey R., Steingruber E.: Tetrahedron Letters 22, 1963, s. 1441; Basketter N., Plunkett A. O.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971, s. 1578; Kutsu-ma T., Sekine Y., Fujiyama K., Kobayashi Y.: Chem. Pharm. Bull. 20, 1972, s. 2701; Ahlbrecht H., Fröhlich J., Habermalz U., Kröhnke F.: Tetrahedron Letters 37, 1967, s. 3649; Sasaki T., Kanematsu K., Yukimoto Y.: J. Chem. Soc. 1970, s. 481; Basketter N. S.,

Plunkett A. O.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, s. 594].

Substituované 3-(5-X-2-furyl)benzo (g) indolizíny, kde X je nitro, resp. metoxykarbonyl neboli doposiaľ pripravené.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno využiť pri syntéze nových fotosenzitívnych látok obsahujúcich benzo (g) indolizínový skelet a heterocyklický substituent, ktoré môžu nájsť použitie ve fotografických emulziách [Tanaka, A., Nakatori, M., Yoshida, A.: Japan Kokai 77, 120 824; Chem Abstr. 88, 180 233 (1977)].

Podstata spôsobu prípravy substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo(g)indolizínov podľa vynálezu spočíva v tom, že sa na N-(5-X-2-furfuryl)izochinolíniom bromid všeobecného vzorca II



kde X znamená to isté ako vo vzorci I, pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III alebo IV.



kde

R^1 a R^2 znamenajú to isté ako vo vzorci I, v prostredí organických rozpúšťadiel s výhodou dioxánu, resp. zmesi chloroformu a 2-metoxyetanolu za prítomnosti hydridu alkalického kovu s výhodou hydridu sodného alebo alkalického uhličitanu s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 5 °C až 130 °C.

Reakcia prebieha ako 1,3-dipolárna cyklo adícia ylidu, ktorý sa generuje „in situ“ z N-(5-X-2-furfuryl)izochinolíniombromidu vzorca II účinkom hydridu alkalického kovu alebo alkalického uhličitanu v popísanom prostredí a za uvedených podmienok so zlúčeninami s CC-aktivovanou násobnou väzbou vzorca III alebo IV.

Výhody spôsobu prípravy substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo(g)indolizínov podľa vynálezu spočívajú predovšetkým v tom, že syntéza štruktúrne zložitých látok je jednoduchá a energeticky nenáročná.

Predmet vynálezu ilustrujú, ale neobmedzujú nasledovné príklady.

Príklad 1

Príprava 1,2-dimetoksykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl)benzo(g)indolizínu (zlúčenina I_A)

Hydrid sodný (0,4 g, 17 mmol) sa pridal k miešanej, ľadom chladenej suspenzii N-(5-nitro-2-furfuryl)izochinolíniom bromidu (2,15 g, 6,4 mmol) a dimetylestere kyseliny acetyléndikarboxylovej (1,07 g, 7,5 mmol) v dioxáne (60 ml). Zmes sa premiešavala najprv 2 dni pri 50 až 60 °C a potom 1 deň pri laboratórnej teplote. Po odfiltrovaní anorganického podielu a jeho premytí chloroformom (30 ml) sa rozpúšťadlá oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok sa delil na kolóne oxidu hlinitého za použitia chloroformu ako elučného činidla. Eluovaný pevný podiel sa prekryštalizoval z acetónu. Získalo sa 1,3 g (51,3 %) žltoranzovej kryštalickej látky s t. t. 191–192 °C.

Príklad 2

Príprava 1-kyano-3-(5-nitro-2-furyl)benzo(g)indolizínu (zlúčenina I_H)

Bezvodý uhličitan draselný (4 g, 29 mmol) sa pridával postupne k miešanej, ľadom chladenej suspenzii N-(5-nitro-2-furfuryl)izochinolíniombromidu (1,67 g, 5 mmol) a akrylonitrilu (0,265 g, 5 mmol) v zmesi chloroformu (50 ml) a 2-metoxyetanolu (5 ml). Reakčná zmes sa premiešavala 3 dni pri laboratórnej teplote. Anorganický podiel sa odfiltroval, premyl chloroformom (20 ml) a rozpúšťadlá sa oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok sa delil na kolóne oxidu hlinitého za použitia elučného činidla benzén-n-hexán (5 : 1). Spracovaním sa získalo 0,35 g (23,1 %) žltoranzovej kryštalickej látky, ktorá po krystalizácii z acetónu má t. t. 244–247 °C.

Príklad 3

Príprava 2-fenyl-3-(5-nitro-2-furyl)benzo(g)indolizínu a 1-nitro-2-fenyl-3-(5-nitro-2-furyl)benzo(g)indolizínu (zlúčeniny I_C a I_D)

Hydrid sodný (0,48 g, 20 mmol) sa pridal k miešanej a chladenej suspenzii N-(5-nitro-2-furfuryl)izochinolíniom bromidu (3,35 gramov, 10 mmol) a β -nitrostyrénu (1,49 g, 10 mmol) v dioxáne (70 ml). Zmes sa premiešavala 4 dni pri laboratórnej teplote. Po odfiltrovaní anorganického podielu a jeho premytí chloroformom (20 ml) sa rozpúšťadlá oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok sa delil na kolóne oxidu hlinitého za použitia elučného činidla benzén-n-heptán (3 : 1). Ako hlavný podiel sa izolovala zlúčenina I_C (2,7 g, 76,3 %). Je to tmavočervená kryštalická látka s t. t. 212–213 °C (acetón). Okrem toho sa izolovala aj zlúčenina I_D (0,4 g, 10,1 %) ako tehlovočervená kryštalická látka s t. t. 214–216 °C (acetón).

Príklad 4

Okrem látok uvedených v príkladoch 1 až 3 sa obdobným spôsobom pripravili aj zlúčeniny

1,2-dietoxykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl)-benzo[g]indolizín (I_B)

1-etoxykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl)benzo[g]indolizín (I_E)

1-etoxykarbonyl-2,3-bis(5-nitro-2-furyl)-benzo[g]indolizín (I_F)

1-benzoyl-2-fenyl-3-(5-nitro-2-furyl)benzo[g]indolizín (I_G)

1-benzoyl-2,3-bis(5-nitro-2-furyl)benzo[g]indolizín (I_{CH})

1-kyano-2-(4-nitrofenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)benzo[g]indolizín (I_I)

1,2-dimetoxykarbonyl-3-(5-metoxykarbonyl-2-furyl)benzo[g]indolizín (I_J).

Fyzikálne konštanty a výsledky elementárnej analýzy substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizínov podľa vynálezu sú v tab. 1. Štruktúru uvedených derivátov potvrdzujú údaje IČ, ¹H NMR a hmotnostných spektier (tab. 2, 3 a 4).

IČ spektrá sa zaznamenali na dvojlúčovom KBr tabletkách; elektrónové absorpčné spektrá sa namerali v dioxáne na UV VIS spektrofotometri (Zeiss, Jena). ¹H NMR spektrá sa snímali na prístroji Tesla BS 487 C v deuteriochloroforme a hexadeuterodimetylsulfoxide pri teplote 25 až 80 °C za použitia tetrametylsilánu, resp. hexametyldisiloxánu ako interného štandardu. Hmotnostné spektrá sa namerali na spektrometri MS 902 (AEI Manchester, priamy napúšťací systém, ionizačná energia 70 eV, prúd elektrónov 100 μA, teplota iónového zdroja 150 °C).

Tabuľka 1

Substituované 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizíny I

Zlúč.	R ¹ X	R ²	Sum. vzorec (Mol. hmot.)	T. t. [°C] (Výt., %)	Vypoč./nájdene		
					% C	% H	% N
I _A	COOCH ₃ NO ₂	COOCH ₃	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₇ (394,3)	191—192 ^{a,d} (51,4)	60,91 61,12	3,58 3,69	7,11 6,78
I _B	COOC ₂ H ₅ NO ₂	COOC ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₇ (422,4)	156—157 ^{b,e} (14,2)	62,56 62,63	4,29 4,29	6,63 6,66
I _C	H NO ₂	C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ (354,4)	212—213 ^{a,f} (76,3)	74,57 74,58	3,98 4,37	7,90 7,27
I _D	NO ₂ NO ₂	C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₃ N ₃ O ₅ (399,4)	214—216 ^{a,f} (10,1)	66,00 66,14	3,52 3,41	10,49 10,24
I _E	COOC ₂ H ₅ NO ₂	H	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ (350,3)	184—185 ^{a,g} (25,7)	65,14 65,47	4,03 4,07	7,99 7,75
I _F	COOC ₂ H ₅ NO ₂	5-NO ₂ - 2-furyl	C ₂₃ H ₁₅ H ₃ O ₈ (461,4)	218—220 ^{a,h} (31,1)	59,88 60,11	3,28 3,36	9,10 9,13
I _G	COC ₆ H ₅ NO ₂	C ₆ H ₅	C ₂₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ (458,5)	225—227 ^{a,g} (9,8 ⁱ , 10,9 ^j)	75,98 76,63	3,96 4,40	6,10 6,53
I _H	CN NO ₂	H	C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₃ (303,3)	244—247 ^{a,f} (23,1)	67,33 67,61	2,99 3,19	13,85 13,64
I _{CH}	COC ₆ H ₅ NO ₂	5-NO ₂ - 2-furyl	C ₂₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ (493,4)	C ^{a,i} (16,2)	65,72 65,71	3,06 3,05	8,51 8,13
I _I	CN NO ₂	C ₆ H ₅ NO ₂	C ₂₃ H ₁₂ N ₄ O ₅ (424,4)	274—277 ^{a,f} (5,3)	65,10 65,02	2,85 2,78	13,19 12,87
I _J	COOCH ₃ COOCH ₃	COOCH ₃	C ₂₂ H ₁₇ NO ₇ (407,4)	142—143 ^{a,ch} (11,8)	64,86 65,01	4,21 4,10	3,44 3,27

^a Kryštalizované z acetónu;

^b etanolu;

^c zmes polohových izomérov (2 : 1);

^d použité elučné činidlo chloroform;

^e chloroform-acetón (11 : 3);

^f benzén-n-hexán (5 : 1);

^g benzén;

^h benzén-n-hexán-acetón (10 : 2 : 1);

^{ch} benzén-acetón (40 : 1);

ⁱ adícia ylidu na benzoylfenylacetylén;

^j na benzalacetofenón.

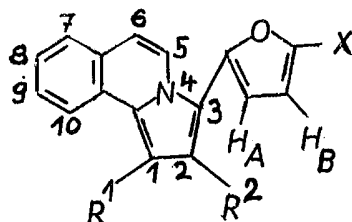
Tabuľka 2

Infračervené (cm^{-1}) a UV VIS spektrá substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizínov I

Zlúč.	ν (C=O)	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$	Iné pásy	λ_{max} , nm (log ϵ)
I _A	1715	1533	1450	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 423
	1684	1340	1367	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ (4,17)
I _B	1697	1531	1455	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 418
		1337	1380	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ (4,10)
I _C	—	1528	—	465
		1333		(4,00)
I _D	—	a	—	414
		1330		(4,30)
I _E	1691	1526	1450	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 444
		1332	1385	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ (4,27)
I _F	1696	1526	1448	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 409
		1330	1355	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ (4,18)
I _G	1626	1552	—	452
		1330		(4,23)
I _H	—	1525	2160	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ 432
		1338		(4,12)
I _{CH}	1650	1531	—	410
		1340		(4,34)
I _I	—	1538	2180	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ 425
		1328		(4,12)
I _J	1732	—	1450	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 324
	1707		1370	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ (4,30)
	1685			

^a Pás prekrytý s vibráciami kruhu pri 1485 cm^{-1} .

Tabuľka 3

¹H NMR údaje (δ , ppm; J, Hz) substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizínov I

Zlúč. ^g	H ₅ J _{5,6}	H ₆	H ₇ H ₈ H ₉	H ₁₀	H _A	H _B ^a	Iné
I _A	8,25 d 7,5	7,11 d	7,47—7,72 m	8,72 m	7,10 d	7,47 d	4,01; 3,89 (OCH ₃)
I _B	8,34 d 7,4	7,36 d	7,50—7,90 m	8,56 m	7,33 d	7,91 d	4,42; 4,28 (OCH ₂) 1,35; 1,23 (CH ₃)
I _C	8,35 d 7,4	7,12 d	7,30—7,90 m	8,26 m	6,65 d	7,68 d	7,30—7,55 m (C ₆ H ₅) H ₁ ^b
I _D	8,47 d 7,5	7,47 d	7,40—7,80 m	8,47 m	6,55 d	7,62 d	7,40 bs (C ₆ H ₅) ^a
I _E	8,55 d 7,3	7,36 d	7,48—7,92 m	9,57 m	7,28 d	7,78 d	4,38 (OCH ₂) 1,37 (CH ₃) 7,33 (H ₂)
I _F	8,25 d 7,5	7,32 d	7,42—7,56 m	7,83 m	7,01 d 7,31 d	7,84 d 7,82 d	4,10 (OCH ₂) 1,02 (CH ₃)
I _G	8,58 d 7,3	7,36 d	c	c	6,51	7,70 d	7,21 bs (C ₆ H ₅) 7,23—7,87 m (COC ₆ H ₅)
I _H	8,57 d	7,42 d	7,55—8,00 m	8,67 m	7,28 d	7,80 d	7,77 s (H ₂)

Zlúč. ^g	H ₅ J _{5,6}	H ₆	H ₇ H ₈ H ₉	H ₁₀	H _A	H _B ^a	Iné
I _{CH} ^e	8,38 d 7,4	7,34 d	f	f	6,66 d	7,47 d	C ₆ H ₅ ^f
	8,46 d	7,41	f	f	6,87 d	7,63 d	C ₆ H ₅ ^f
	7,4				7,07 d	7,65 d	
I _I	8,38 d	7,45 d	7,55—8,00 m	8,77 m	6,92 d	7,69 d	8,31 d; 7,70 d (C ₆ H ₄ NO ₂)
	7,3						
I _J	8,06 d	6,89 d	7,27—7,62 m	8,68 m	6,89 d	7,29 d	3,86; 3,91 3,93 (OCH ₃)
	7,5						

^aJ_{A,B} = 3,9 Hz; u zlúč. I_J J_{A,B} = 3,7 Hz;

^bv multiplete protónov fenylskupiny 7,30—7,55;

^cv multiplete aromatických protónov;

^ezmes izomérov;

^fv multiplete 7,23—8,00;

^gzlúčenina I_A a I_J meraná v deuterochloroforme, zlúčeniny I_B—I_I v hexadeuterodimethylsulfoxide.

Tabuľka 4

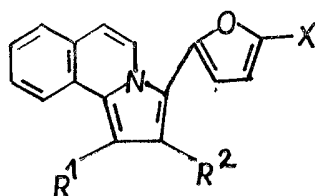
Hmotnostné spektrá substituovaných 3-(5-X-2-furyl)-benzo[g]indolizínov I^a

Zlúč.	m/z (relatívna intenzita, %)					
I _A	M ⁺ 394 (77)	363 (36)	362 (93)	348 (25)	331 (54)	
	320 (100)	316 (25)	303 (29)	216 (21)	203 (30)	
I _B	423 (26)	M ⁺ 422 (100)	390 (33)	377 (22)	376 (26)	
	348 (52)	302 (44)	274 (30)	246 (22)	202 (24)	
I _C	M ⁺ 354 (83)	322 (56)	308 (83)	293 (42)	280 (100)	
	279 (29)	278 (58)	241 (25)	139 (29)	128 (15)	
I _D	400 (24)	M ⁺ 399 (100)	367 (45)	337 (32)	336 (76)	
	306 (23)	279 (21)	278 (66)	277 (21)	128 (30)	
I _E	M ⁺ 350 (87)	318 (60)	304 (47)	276 (100)	273 (40)	
	248 (72)	203 (27)	202 (27)	164 (15)	139 (25)	
I _F	M ⁺ 461 (100)	429 (30)	387 (95)	359 (28)	355 (30)	
	312 (21)	284 (37)	256 (23)	228 (33)	128 (16)	
I _G	M ⁺ 458 (52)	428 (26)	427 (76)	413 (19)	350 (24)	
	279 (29)	272 (14)	270 (29)	105 (100)	77 (38)	
I _H	M ⁺ 303 (63)	271 (52)	257 (23)	243 (19)	230 (21)	
	229 (100)	219 (17)	192 (17)	191 (17)	164 (17)	
I _{CH}	494 (23)	M ⁺ 493 (77)	461 (29)	447 (34)	419 (64)	
	416 (20)	343 (20)	315 (21)	105 (100)	77 (50)	
I _I	425 (25)	M ⁺ 424 (88)	393 (25)	392 (100)	378 (31)	
	350 (62)	332 (38)	317 (31)	304 (50)	305 (75)	
I _J	M ⁺ 407 (100)	376 (47)	320 (15)	318 (12)	304 (15),	
	230 (15)	202 (13)	187 (18)	173 (13)	144 (16)	

^a Zaznamenalo se 10 najintenzívnejších iónov spektra.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Substituované 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizíny všeobecného vzorca I



(1)

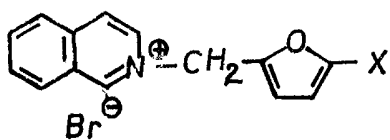
kde

R¹ je H, CN, NO₂, COOCH₃, COOC₂H₅, COC₆H₅;

R² je H, COOCH₃, COOC₂H₅, C₆H₅, 4-nitro-fenyl, 5-nitro-2-furyl a

X je NO₂, COOCH₃.

2. Spôsob prípravy substituovaných 3-(5-X-2-furyl)benzo[g]indolizínov obecného vzorca I podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa na N-(5-X-2-furfuryl)izochinolínium bromid vzorca II



(II)

kde X znamená to isté ako vo vzorci I, pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III alebo IV



kde R^1 a R^2 znamenajú to isté ako vo vzorci I, v prostredí organických rozpúšťadiel s výhodou dioxánu, poprípade zmesi chloroformu a 2-metoxyetanolu za prítomnosti hydridu alkalického kovu s výhodou hydridu sodného alebo alkalického uhličitanu s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 5 stupňov Celsia až 130 °C.