



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

223450
(11) (B1)

(22) Prihlášené 18 06 82
(21) [PV 4537-82]

(40) Zverejnené 25 02 83

(45) Vydané 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 213/70
C 07 D 307/71

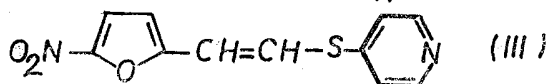
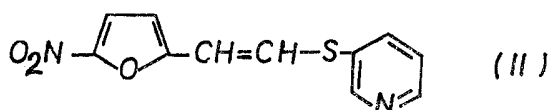
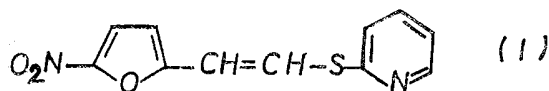
(75)
Autor vynálezu

VĚGH DANIEL ing. CSc., KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc., KRÍŽ
MIROSLAV ing., BRATISLAVA

(54) Tiopyridínové deriváty 5-nitro-2-vinylfuránu a spôsob ich prípravy

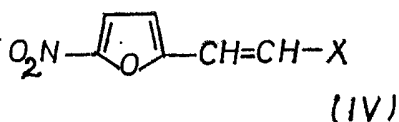
1

Vynález sa týka tiopyridínových derivátov 5-nitro-2-vinylfuránu obecného vzorca I až III



a spôsobu ich prípravy.

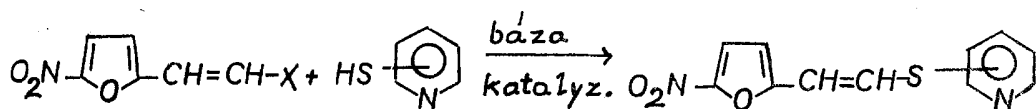
Zlúčeniny a spôsob ich prípravy podľa vynálezu nie sú doposiaľ v literatúre popísané. Podstata spôsobu prípravy látok podľa vynálezu spočíva v tom, že 5-nitro-2-furylvinylhalogenidy alebo kvartérne amóniové soli obecného vzorca IV



2

kde X je chlór, bróm, jód, trimetylamóniumbromid, pyridíniumbromid, reagujú so substituovanými 2-, 3- alebo 4-merkaptopyridínmi v prítomnosti báziických činidiel, ako sú uhličitany alkalických kovov, hydroxidy alkalických kovov, organické bázy ako trimetylamin, trietylamin, pyridín v prostredí vody a organických rozpúšťadiel zo skupiny kvapalných aromatických uhľovodíkov ako benzen, toluén, xylén, éterov ako dietyléter, 1,2-diuretoxyetán, tetrahydrofurán, dioxán, ketónov ako acetón, metylketón, ďalej v dimetylformamide, dimetylsulfoxide, hexametylfosfotriamide alebo ich zmesiach s vodou, za prítomnosti katalyzátora fázového prenosu ako tetrabutylamóniumhydroxid, trietylbenzénamóniumbromid, trimetylbenzylamóniumbromid v rozmedzí teplôt 10 až 150° Celsia.

Reakcia prebieha podľa rovnice:



kde X znamená to isté ako vo vzorci IV.

Výhoda spôsobu prípravy tiopyridínových derivátov 5-nitro-2-vinylfuránu podľa vynálezu spočíva v tom, že syntézy sú jednoduché a vychádza sa z pomerne dostupných surovín za získania produktov vo vysokých výťažkoch a čistote. Zlúčeniny predstavujú novú skupinu antibakteriálnych preparátov 5-nitro-2-vinylfuránu.

Predmet vynálezu ilustrujú, ale neobmedzujú nasledujúce príklady:

Príklad 1

2,18 g (0,01 mol) 5-nitro-2-furylvinylbromidu cis (Z) sa rozpustí v 50 ml acetónu a pri 60 °C sa pridá roztok pozostávajúci z 1,2 g 2-merkaptopyridínu, 0,5 g NaOH a 15 ml vody. Po 15 hodinách miešania a zahrievania sa rozpúšťadlo oddestiluje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v benzéne a chromatografuje na kolone silikagélu (150 až 250 mesh, eluent benzén).

Získalo sa 2 g (80 %) 5-nitro-2-furylvinyl-2-pyridylsulfidu (I) o t. t. 90 až 92 °C, ako žltá-oranžová kryštalická látka.

Pre $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (248,24)

vypočítané:

53,23 % C, 3,21 % H, 11,28 % N, 12,92 % S,

nájdene:

53,05 % C, 3,11 % H, 11,03 % N, 12,81 % S.

UF spektrum (merané na prístroji UV VIS v metanole):

$\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm}$,

$\lambda_{\text{max}} = 303 \text{ nm}$,

$\lambda_{\text{max}} = 402 \text{ nm}$.

IČ spektrum (merané na prístroji UR-20 v CHCl_3):

$\gamma_{\text{NO}_2} = 1550, 1560, 1315, 1335 \text{ cm}^{-1}$;

$\gamma_{\text{C}=\text{C}} = 1605 \text{ cm}^{-1}$;

$\gamma_{\text{C}-\text{O}-\text{C}} = 1010 \text{ cm}^{-1}$.

Príklad 2

27 g 5-nitro-2-furylvinyltrimetylamóniumbromidu sa rozpustí v 500 ml vody a k intenzívne miešanému roztoku sa pridá roztok 20 g 2-merkaptopyridínu a 15 g uhličitanu sodného v 250 ml vody. Po 30 minútach vyfiltrovaná žltá-oranžová zrazenina sa odfiltruje a rozpustí v éteri. Vodná vrstva po 30 minútach (4krát) sa extrahuje s 250 ml éteru. Spojené éterické extrakty sa sušia s MgSO_4 a po odfiltrovaní sušidla sa odparia do sucha.

Získalo sa 22 g (90 %) 5-nitro-2-furylvinyl-2-pyridylsulfidu o t. t. 90 až 92 °C.

Príklad 3

27 g 5-nitro-2-furylvinyltrimetylamóniumbromidu a 20 g 4-merkaptopyridínu sa zmieša podobne ako v príklade 2 a po analogickej reakcii sa získalo 22 g (90 %) 5-nitro-2-furylvinyl-4-pyridylsulfidu o t. t. 128 až 132 °C.

Pre $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (248,24)

vypočítané:

53,22 % C, 3,21 % H, 11,28 % N, 12,92 % S,

nájdene:

53,34 % C, 3,27 % H, 11,04 % N, 12,72 % S.

UF spektrum (merané na prístroji UV VIS v metanole):

$\lambda_{\text{max}} = 293 \text{ nm}$,

$\lambda_{\text{max}} = 391 \text{ nm}$.

Príklad 4

22 g 5-nitro-2-furylvinylbromidu v 240 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zmieša s 20 g 4-merkaptopyridínu a 20 g uhličitanu draselného v 120 ml vody. Po 10 hodinách refluxu sa rozpúšťadlo oddestiluje a zvyšok sa čistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (eluent benzén-chloroform).

Získalo sa 20 g (80 %) 5-nitro-2-furylvinyl-4-pyridylsulfidu o t. t. 128 až 132 °C.

Príklad 5

2,2 g 5-nitro-2-furylvinylbromidu sa rozpustí v 25 ml tetrahydrofuránu a za intenzívneho miešania sa pridá roztok 2 g 3-merkaptopyridínu a 1 g hydroxidu lítneho a 1 g hydroxidu sodného v 25 ml vody. Po 10 hodinách refluxu sa rozpúšťadlo oddestiluje do sucha a zvyšok sa čistí chromatograficky na kolone silikagélu (eluent benzén).

Získalo sa 1,7 g 5-nitro-2-vinyl-3-pyridylsulfidu.

Príklad 6

10 g 5-nitro-2-furylvinylpyridíniumbromidu sa rozpustí v 500 ml etanolu a za intenzívneho miešania sa pridá roztok 10 g 4-merkaptopyridínu a 10 g uhličitanu sodného v 150 ml vody. Po 10 hodinách miešania pri teplote laboratória sa rozpúšťadlo odparí do sucha za vákua a zvyšok sa čistí chromatograficky na kolone silikagélu.

Získalo sa 3 g 5-nitro-2-furylvinyl-4-pyridylsulfidu o t. t. 128 až 132 °C.

Príklad 7

10 g 5-nitro-2-furylvinylpyridiniumbromidu sa rozpustí v 25 ml hexametylfosfortriamidu a za intenzívneho miešania sa pridá roztok 10 g 4-merkaptopyridínu a 10 g uhličitanu sodného v 15 ml vody. Po 2 hodinách miešania pri teplote 150 °C sa rozpúšťadlo odparí do sucha za vákua a zvyšok sa čistí chromatograficky na kolóne silikagélu.

Získalo sa 3 g 5-nitro-2-furylvinyl-4-pyridylsulfidu o t. t. 128 až 132 °C.

Antibakteriálne účinky:

Látka podľa vynálezu všeobecného vzorca	Bacillus subtilis	Staphylococcus aureus	Streptococcus faecalis
I	3,1	3,1	12,5
II	3,1	3,1	12,5
III	3,1	3,1	12,5

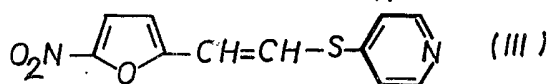
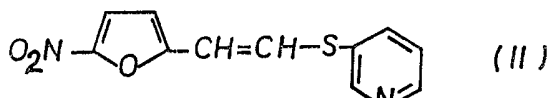
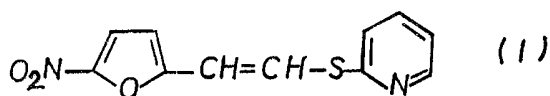
Látka podľa vynálezu všeobecného vzorca	Escherichia coli	Proteus vulgaris	Pseudomonas aeruginosa
I	netestov.	netestov.	netestov.
II	netestov.	netestov.	netestov.
III	3,5	3,1	3,1

Antifungálne účinky:

Látka podľa vynálezu všeobecného vzorca	Candida pseudotropicalis	Aspergillus niger
I	netestov.	50,0
II	netestov.	50,0
III	12,5	12,5

PREDMET VYNÁLEZU

1. Tiopyridínové deriváty 5-nitro-2-vinylfuranu obecného vzorca I až III

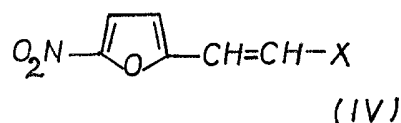


2. Spôsob prípravy látok obecných vzorcov I až III podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že 5-nitro-2-furylvinylhalogenidy alebo kvartérne amóniové soli obecného vzorca IV

Biologická aktivita látok podľa vynálezu sa zisťovala metódou antimikrobiálneho creeningu, ktorý pozostáva z antibakteriálneho a antifungálneho creeningu.

Antibakteriálny a antifungálny creening sa robil difúznou platňovou metódou podľa Acta Fac. Nat. University Komenského, Mikrobiológia 4, 1976.

Po 24 hodinách inkubácie v termostate sa merala veľkosť inhibičných zón a hodnotila sa minimálna účinná koncentrácia MIC. Testované koncentrácie: 200, 50, 12,5, 3,125 µg/disk.



kde X je chlór, bróm, jód, trimetylamóniumbromid, pyridiniumbromid reagujú so substituovanými 2-, 3- alebo 4-merkaptopyridínmi v prítomnosti bázičných činidiel ako sú uhličitany alkalických kovov, hydroxidy alkalických kovov, organické bázy ako trimetylamín, trietylamín, pyridín, v prostredí vody a organických rozpúšťadiel zo skupiny kvapalných aromatických uhľovodíkov ako benzén, toluén, xylén, éterov ako dietyléter, 1,2-dimetoxyetán, tetrahydrofuran, dioxán, ketónov ako acetón, metylketón, ďalej v di-

metylformamide, dimetylsulfoxide, hexametylfosfotriamíde alebo v ich zmesiach s vodou, za prítomnosti katalyzátora fázového prenosu ako tetrabutylamóniumbromid, tri-

etylbenzylamóniumbromid, trimetylbenzylamóniumbromid v rozmedzí teplôt 100 až 150 °C.