

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

243568
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 307/74

[22] Prihlášené 20 07 84
[21] (PV 5605-84)

[40] Zverejnené 17 09 85

[45] Vydané 15 11 87

[75]

Autor vynálezu

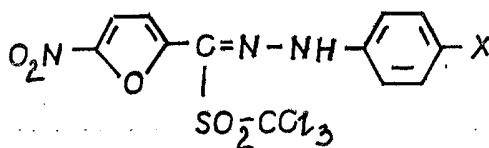
JURÁŠEK ADOLF doc. ing. CSc.; KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc.;
MAZAG ĽUBOŠ ing., BRATISLAVA

[54] 4-X-fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu

1

2

Vynález sa týka spôsobu prípravy nových látok 4-X-fenylhydrazónov α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu vzorca



kde

X je vodík, metyl, chlór, kyáno, nitro, etoxykarbonyl.

Podstata spôsobu prípravy uvedených látok spočíva v tom, že 5-nitrofurfuryltrichlórmetylsulfón reaguje so 4-X-fenyldiazóniovými soľami, kde X má hore uvedený význam vo vodnoetanolickej roztoku octanu sodného v rozmedzí teplôt 0 °C až teplota varu rozpúšťadla.

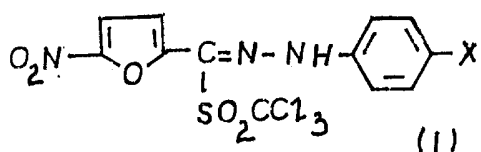
Látky podľa uvedeného riešenia predstavujú nový typ vysoko účinných odpojovačov SH-skupín.

Vynález sa týka 4-X-fenylhydrazónov α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu a spôsobu ich prípravy.

Z literatúry je známe, že mnohé zlúčeniny obsahujúce 5-nitrofuránové jadro sa vyznačujú silným antimikrobiálnym účinkom. (Eberhard Schröder: Pharmaceutische Zeitung 121, Jahr Nr. 12, 406 /1976/, Negwer M.: Organischohemische arzneimittel und ihre Synonyma, Band I, Akademie Verlag, Berlin, /1971/.)

Fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu neboli doposiaľ v literatúre popísané.

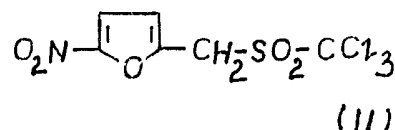
Predmetom vynálezu sú 4-X-fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu obecného vzorca I



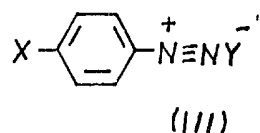
kde

X = vodík, metyl, chlór, kyáno-, nitro-, a spôsob ich prípravy.

Podstata spôsobu prípravy zlúčenín podľa vynálezu obecného vzorca I, kde X má hore uvedený význam spočíva v tom, že sa 5-nitrofurfuryltrichlórmetylsulfón vzorca II



uvedie v reakcii so 4-substituovanými fenyl-diazóniovými soľami vzorca III

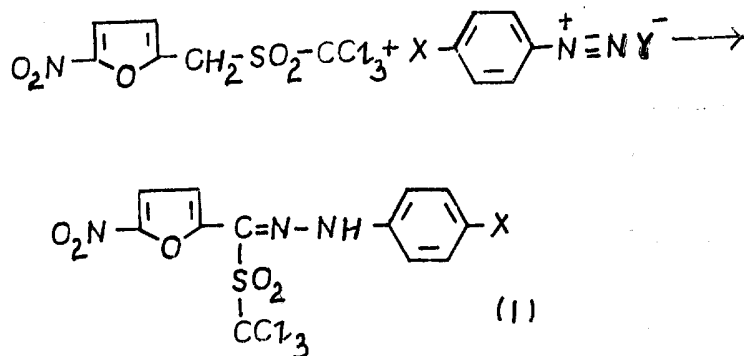


kde

Y = Cl, SO₄H a

X má hore uvedený význam vo vodnoetanolickej roztoku octanu sodného v rozmedzí teplôt 0 °C až teplota varu rozpúšťadla.

Reakcia prebieha podľa schémy:



pričom

X a Y má hore uvedený význam.

Výhody spôsobu prípravy zlúčenín podľa vynálezu spočívajú okrem iného v nenáročnej príprave z dostupných surovín.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú silný účinok na stimuláciu respirácie mitochondrií, čím predstavujú nový typ vysoko účinných odpojovačov (uncouplerov) HS-skupín, t. j. látok, ktoré ako silne polárne systémy reagujú s tiolovou skupinou, pričom účinná koncentrácia týchto látok (SD₅₀) je v rozmedzí 10⁻⁷ až 10⁻⁸ mol.l⁻¹.

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu je až o rád vyššia v porovnaní s doteraz známymi odpojovačmi HS-skupín karbonylkyandifenyldiazónmi (Heysen P. G., Prickard W.: W.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 7, 272, 1962).

Predmet vynálezu ilustrujú, ale neobmedzujú nasledovné príklady prevedenia:

Príklad 1

Fenylhydrazón α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu (Ia)

0,92 g (0,003 mólu) 5-nitrofurfuryltrichlórmetylsulfónu sa rozpustí v 100 ml etanolu pri 60 °C, pridá sa 0,54 g (0,006 mólu) octanu sodného rozpusteného v 10 ml vody. K zmesi vychladenej na 5 °C sa v priebehu 10 až 15 min pridá fenyl-diazóniumchlorid pripravený z 0,61 g (0,006 mólu) anilínu. Vypadnutý produkt se odsaje a prekryštalizuje z etanolu. Výťažok 44 %.

Príklad 2

4-Nitrofenylhydrazón- α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu (Ie)

0,92 g (0,003 mólu) 5-nitrofurfuryltrichlórmetylsulfónu sa rozpustí v 100 ml etanolu pri 60 °C, pridá sa 0,54 g (0,006 mólu) octanu sodného rozpusteného v 10 ml vody. K zmesi vychladenej na 0 °C sa v priebehu 10 až 20 min pridá 4-nitrofenyldiazóniumhydrosulfát pripravený z 0,83 g (0,006 mólu) 4-nitroanilínu. Vypadnutá zrazenina sa odsaje a prekryštalizuje z kyseliny octovej. Výťažok 23 %.

Výťažky, fyzikálne konštanty a údaje elementárnej analýzy zlúčenín podľa vynálezu sú uvedené v tab. 1. V tab. 1 sú uvedené aj výsledky testovania zlúčenín podľa vynále-

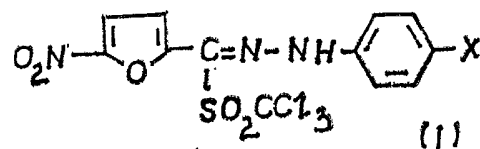
zu z hľadiska ich účinku na stimuláciu respirácie potkaních mitochondrií v prítomnosti sukcinátu, resp. glutanátu a malátu ako substrátov. SD_{50} označuje koncentráciu zlúčeniny zodpovedajúcu 50 %-nej stimulácii respirácie z nameraných maximálnych hodnôt stimulácie respirácie.

Okrem výsledkov elementárnej analýzy boli zlúčeniny podľa vynálezu identifikované UV spektrami (tab. 2) a 1H NMR spektrami (tab. 3). UV spektrá sa namerali na registračnom spektrofotometri (Specord UV VIS Zeiss Jena) v etanole v 1 cm kyvetách pri koncentráciách látok $5 \cdot 10^{-5}$ mol.l $^{-1}$.

1H NMR spektrá sa namerali na 80 MHz prístroji Tesla BS 478B v chloroforme alebo dimetyldimetylsulfoxide, ako inertný štandard sa použil tetrametylsilán.

Tabuľka 1

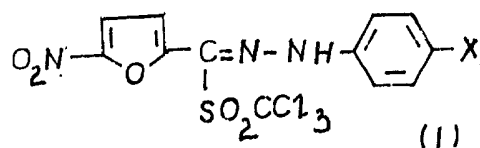
4-X-Fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu



Zlúčenina X	Sumárny vzorec (Mh)	T. t. °C (výt. %)	% S	Vypočítané/nájdene % N	SD_{50} (mol.l $^{-1}$)
4-X-Fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu					
Ia H	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₅ S (412,6)	170 až 172 (44)	7,25 7,50	10,20 10,10	$1,2 \cdot 10^{-7}$
Ib CH ₃	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₅ S (426,6)	173 až 176 (36)	7,50 7,30	9,85 9,44	$1,4 \cdot 10^{-7}$
Ic Cl	C ₁₂ H ₇ Cl ₄ N ₃ O ₅ S (447,1)	178 až 180 (33)	7,17 7,04	9,41 9,11	$6,3 \cdot 10^{-8}$
Id CN	C ₁₃ H ₇ Cl ₃ N ₄ O ₅ S (436,5)	205 (28)	7,33 7,30	12,83 12,83	$5,0 \cdot 10^{-8}$
Ie NO ₂	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ N ₄ O ₇ S (456,5)	165 až 168 (23)	7,00 7,05	12,27 12,30	$8,9 \cdot 10^{-8}$
If COOC ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₇ S (484,5)	183 až 185 (31)	6,62 6,67	8,68 8,79	$7,0 \cdot 10^{-8}$

Tabuľka 2

UV spektrálne údaje pre 4-X-fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu obecného vzorca I



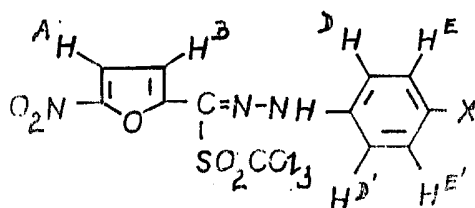
Zlúčenina (X)	$\lambda_{\max}$, nm ^a (log ϵ , m ² · mol ⁻¹)			
Ia (H)	i 208 (4,18)	238 (4,17)	318 (4,26)	409 (4,02)
Ib (CH ₃)	r 206 (4,02)	241 (4,03)	325 (4,10)	418 (4,09)
Ic (Cl)	202 (4,28)	244 (4,12)	320 (4,18)	400 (4,03)
Id (CN)	r 209 (4,12)	256 (4,05)	338 (4,20)	393 (4,10)
Ie (NO ₂)	203 (4,17)	235 (4,00)	r 333 (3,79)	416 (4,16)
If (COOC ₂ H ₅)	212 (4,99)	263 (4,76)	318 (4,02)	411 (4,80)

i — inflex

r — rameno

Tabuľka 3

Chemické posuny 4-X-fenylhydrazónov α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu obecného vzorca I

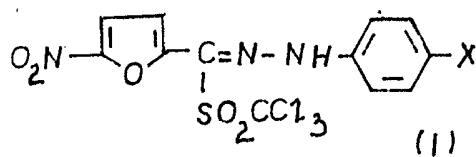


Zlúčenina (X)	H ^A	H ^B	H ^D H ^{D'}	H ^E H ^{E'}
Ia (H)	7,75d	7,20d	7,42m	7,48m
Ib (CH ₃)	7,46d	7,33d	7,26m	7,37m
Ic (Cl)	7,74d	7,20d	7,42m	7,42m
Id (CN)	7,78d	7,29d	7,45d	7,78d
Ie (NO ₂)	7,78d	7,36d	7,20d	7,47d
If (COOC ₂ H ₅)	7,50d	6,95d	8,14d	7,39d

Pre Ia—f $J_{AB} = 4$ Hz; $J_{ED} = 8$ Hz pre Id a If, $J_{ED} = 8,5$ Hz pre Ie;

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

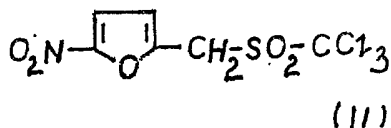
1. 4-X-Fenylhydrazóny α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu obecného vzorca I



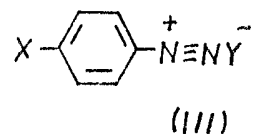
kde

X je vodík, metyl, chlór, kyáno, nitro, etoxykarbonyl.

2. Spôsob prípravy 4-X-fenylhydrazónov α -trichlórmetylsulfonyl-5-nitro-2-furaldehydu obecného vzorca I podľa bodu 1 vyznačený tým, že 5-nitrofurfuryltrichlórmetylsulfón vzorca II



sa uvedie v reakcii so 4-X-fenyldiazóniovými soľami vzorca III



kde

Y je Cl alebo HSO_4 a

X má hore uvedený význam vo vodnoetanolickej roztoku octanu sodného v rozmedzí teplôt 0 °C až teplota varu rozpúšťadla.