

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 10 06 81
(21) (PV 4323-81)

(40) Zverejnené 30 07 82

(45) Vydané 01 06 85

(51) Int. CL.³
C 07 D 405/06

(75)
Autor vynálezu

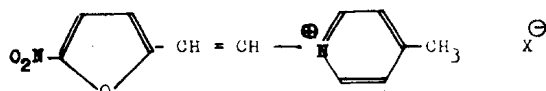
VÉGH DANIEL ing. CSc., KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc., BRATISLAVA, BRIŠ VLADIMÍR ing., RABČA

(54) Pikolíniové soli 5-nitro-2-vinylfuránu a spôsoby ich prípravy

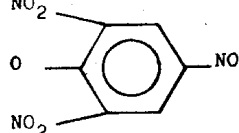
Vynález sa týka pikolíniových solí 5-nitro-2-vinylfuránu s antibakteriálnymi účinkami a spôsobu ich prípravy.

Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú doposiaľ popísané v literatúre.

Predmetom vynálezu sú pikolíniové soli 5-nitro-2-vinylfuránu všeobecného vzorca I



kde CH_3 je v polohe 2, 3 alebo 4 a kde X je Br, J, ClO_4 ,

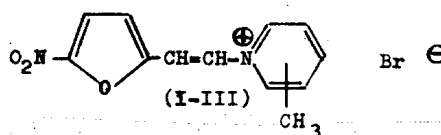
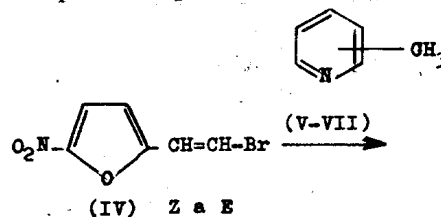


s cis (Z) a trans (E)
konfiguráciou

Podstata spôsobu prípravy soli všeobecného vzorca I, kde X je Br, spočíva v tom, že sa trans (E) resp. cis (Z) 5-nitro-2-furylvinylbromid vzorca IV reaguje s pikolínmi, a to 2-metylpyridínom vzorca V, 3-metylpyridínom vzorca VI alebo 4-metylpyridínom vzorca VII, v prostredí organických rozpúšťadiel ako sú aromatické uhľovodíky ako napríklad benzén, toluén, xylény, ďalej étery ako napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán, ďalej estery kyselín ako sú napríklad etylester kyseliny octovej, metylester kyseliny octovej, etylester kyseliny mravčej, butylester kyseliny octovej,

ďalej alkoholy s počtom 1 až 5 uhlíkov, ďalej tiofén, sirouhlík, acetonitril, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid alebo v ich zmesiach, ako aj v ich zmesiach s vodou v rozmedzí teplôt 25 až 100 °C.

Reakcia prebieha podľa vzťahu:



I CH_3 v polohe 2

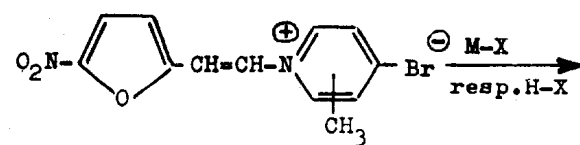
II v polohe 3

III v polohe 4

podstatou spôsobu prípravy soli všeobecného vzorca I, keď X je J, ClO_4 alebo pikrát podľa vynálezu je v tom, že 5-nitro-2-furylvinylpikolíniumbromidy všeobecného vzorca I až III reagujú s alkalickými jodidmi ako je napríklad NaJ, KJ, LiJ, s kyselinou chloristou alebo kyselinou pikrovou v prostredí organických rozpúšťadiel ich zmesí alebo zmesí s vodou, tak ako je uvedené pri príprave 5-nitro-2-

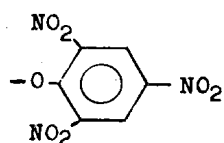
furyl-vinylpikolíniumbromidov v rozmedzí teplôt 0 až 70 °C.

Reakcia prebieha podľa vzťahu:

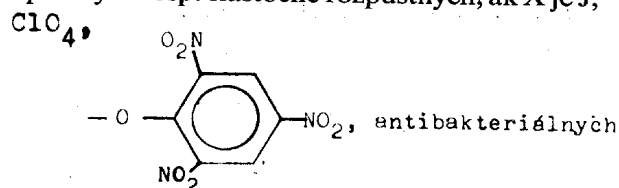


$M = Na, K, Li$

$X = J, ClO_4$



Výhoda spôsobov prípravy pikolíniových solí 5-nitro-2-vinylfuranu podľa vynálezu spočíva v tom, že syntézy sú jednoduché, pričom sa vychádza z pomerne dostupných surovín. Produkty sa získajú vo vysokých výťažkoch a čistote. Zlúčeniny predstavujú novú skupinu, ak X je Br, vo vode rozpustných resp. čiastočne rozpustných, ak X je J, ClO_4 .



preparátov 5-nitro-2-vinylfuranu.

Antibakteriálny účinok sa sledoval na vybrané bakteriálne, kvasinkové a plesňové kmene s použitím difúznej metódy:

Predmet vynálezu ilustrujú, ale neobmedzujú nasledujúce príklady.

Príklad 1

2,18 g (0,01 mol) cis (Z) 5-nitro-2-furylvinylbromidu sa rozpustilo v 30 ml acetonitrilu a pri 60 °C sa pridalo 10 ml 2-metylpyridínu. Po 100 hodinách miešania a zahrievania sa rozpúšťadlo odparilo za vákua. Zvyšok sa prečistil etylalkohol-éterom. Získalo sa 2 g (64 %) svetlohnedej kryštalickej zlúčeniny o t. t. 227–229 °C.

Elementárnou analýzou bolo pre $C_{12}H_{11}BrN_2O_3$ (310,9) zistené, vypočítané 9,00 % N, 25,05 % Br, nájdené 9,10 % N, 23,90 % Br. UV spektrum (merané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena) v metylalkohole: $\lambda_{max} = 224 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,27$, $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 2,92$, $\lambda_{max} = 333 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,06$. IČ spektrum (merané na prístroji UR-20 KBr technikou): 1515, 1347, 1629, 1246, 1040 cm^{-1} .

^1H NMR (merané na prístroji Tesla BS-467, BS-487C, TMS) v DMSO- d_6):

$\delta H_3 = 7,11 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,67 \text{ ppm}$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 7,36 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 7,64 \text{ ppm}$, $J_{A,B} = 9 \text{ Hz}$
 $\delta H_{CH_3} = 2,50 \text{ ppm}$.

Príklad 2

2,18 g (0,01 mol) trans (E) 5-nitro-2-furylvinylbromidu a 2 ml 2-metylpyridínu sa zmiešalo s 10 ml nitrobenzenu a zahrievalo sa pri teplote 50–70 °C 30 hodín. Vylúčená látka sa odsala a premyla niekoľkokrát éterom a kryštalizovala sa zo zmesi metylalkohol-éter. Získalo sa 0,4 g (13 %) žltej kryštalickej látky o t. t. 248–250 °C za rozkladu.

^1H NMR analýzou sa zistilo, že sa jedná o E izomer (I). Spektrum ^1H NMR namerané na prístroji Tesla BS-467, BS-487 C v DMSO- d_6 :

$\delta H_3 = 7,30 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,83$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 7,95 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 8,47$, $J_{A,B} = 15 \text{ Hz}$

$\delta H_{CH_3} = 2,45 \text{ ppm}$.

Príklad 3

21,8 g (0,1 mol) cis (Z) 5-nitro-2-furylvinylbromidu sa rozpustilo v 100 ml 3-metylpyridínu. Zmes sa 10 hodín zahrievala na vriacom vodnom kúpeli. Po prekryštalizovaní zo zmesi etanol-éter sa získalo 21 g (61 %) svetlozelenej kryštalickej zlúčeniny o t. t. 197–199 °C.

Elementárnou analýzou pre $C_{12}H_{11}BrNO_3$ (310,9) bolo zistené: vypočítané 9,00 % N, 25,05 % Br, nájdené 8,91 % N, 25,80 % Br. IČ spektrum (namerané na prístroji UR-20 KBr technikou): 1035, 1245, 1349, 1528, 1633 cm^{-1} .

UV spektrum (namerané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena v metylalkohole):

$\lambda_{max} = 223 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,25$, $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,00$,

$\lambda_{max} = 334 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,05$

^1H NMR spektrum (namerané na prístroji Tesla BS-467-4870, TMS v DMSO- d_6):

$\delta H_3 = 7,20 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,68 \text{ ppm}$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 7,37 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 7,77 \text{ ppm}$, $J_{A,B} = 9,2 \text{ Hz}$

$\delta H_{CH_3} = 2,47 \text{ ppm}$.

Príklad 4

2,18 g (0,01 mol) trans (E) 5-nitro-2-furylvinylbromidu sa rozpustilo v 50 ml benzenu a pridalo sa 30 ml 3-metylpyridínu. Zmes sa zahrievala 5 hodín pri teplote varu rozpúšťadla. Získalo sa 2,56 g (80 %) trans (E) 5-nitro-2-furylvinylpikolíniumbromidu o t. t. 254–256 °C. Získala sa svetlohnedá kryštaliclá látka, kryštalizovaná zo zmesi etanol-éter.

^1H NMR spektrum (namerané na prístroji Tesla BS-467, BS-487 C, TMS v DMSO- d_6):

$\delta H_3 = 7,26 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,84 \text{ ppm}$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 8,01 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 8,41 \text{ ppm}$, $J_{A,B} = 14 \text{ Hz}$

$\delta H_{CH_3} = 2,50 \text{ ppm}$.

Príklad 5

2,18 g (0,01 mol) cis (Z) 5-nitro-2-furylvinylbromidu a 5 ml 4-metylpyridínu sa rozpustilo v 30 ml acetonitrilu a 10 ml etylesteru kyseliny

octovej a zahrievalo pri teplote varu rozpúšťadla 10 hodín. Získalo sa 1 g (32%-ný výťažok) svetlohnedej kryštalickej zlúčeniny o t. t. 205–207 °C. Elementárnou analýzou bolo pre $C_{12}H_{11}BrN_2O_3$ (310,9) zistené: vypočítané 9,00 % N, 25, 0,5 % Br, nájdené 8,92 % N, 25,10 % Br. UV spektrum (namerané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena v metylakohole):

$\lambda_{\max} = 223 \text{ nm } \log \epsilon = 3,25$, $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm } \log \epsilon = 2,93$,

$\lambda_{\max} = 351 \text{ nm } \log \epsilon = 3,04$;

IC spektrum (namerané na prístroji UR-20, KBr technikou): 1040, 1245, 1349, 1528, 1633 cm^{-1} ;

^1H NMR spektrum (namerané na prístroji Tesla BS-467, BS-487C, TMS v DMSO- d_6):

$\delta H_3 = 7,18 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,68 \text{ ppm}$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 7,35 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 7,80 \text{ ppm}$, $J_{A,B} = 9,2 \text{ Hz}$

$\delta H_{CH_3} = 2,45 \text{ ppm}$.

Príklad 6

1,7 g (0,0055 mol) trans (E) 5-nitro-2-furylvinylbromidu a 10 ml 4-metylpyridínu sa rozmiešalo v 50 ml acetomitrilu a 50 ml octanu butylnatého a roztok sa zahrieval pri teplote varu rozpúšťadla 5 hodín. Získalo sa 0,6 g (25%-ný výťažok) žltohnedej kryštalickej zlúčeniny (III) s trans (E) konfiguráciou s t. t. 224–225 °C za rozkladu.

^1H NMR spektrum (namerané na prístroji Tesla BS-467, BS-487C, TMS v DMSO- d_6):

$\delta H_3 = 7,28 \text{ ppm}$, $\delta H_4 = 7,80 \text{ ppm}$, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$

$\delta H_A = 7,95 \text{ ppm}$, $\delta H_B = 8,46 \text{ ppm}$, $J_{A,B} = 15,0 \text{ Hz}$

$\delta H_{CH_3} = 2,46 \text{ ppm}$.

Príklad 7

0,62 g cis (Z) 5-nitro-2-furylvinyl-2-metylpyridíniumbromidu sa rozpustilo v 50 ml etylalkoholu a pridalo sa 3 g jodidu sodného rozpustného v 5 ml vody. Získalo sa 0,5 g (70%-ný výťažok) tmavohnedej kryštalickej látky o t. t. 227–230 °C za rozkladu, predstavujúcej 5-nitro-2-furylvinylpikolíniumjodid.

UV spektrum (namerané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena v metylalkohole):

$\lambda_{\max} = 223 \text{ nm } \log \epsilon = 3,61$, $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm } \log \epsilon = 3,13$,

$\lambda_{\max} = 336 \text{ nm } \log \epsilon = 3,16$.

Príklad 8

0,62 g látky, ako je uvedené v príklade 7 sa rozpustilo v 40 ml etylalkoholu a pridalo 2 g kyseliny pikrovej rozpustenej v 50 ml etylalkoholu. Získalo sa 0,85 g pikrátu pikolínium 5-nitro-2-vinylfuránu s t. t. 166–170 °C ako žltoranzová kryšt. látka.

UV spektrum (namerané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena v metylalkohole):

$\lambda_{\max} = 225 \text{ nm } \log \epsilon = 3,27$, $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm } \log \epsilon = 3,01$,

$\lambda_{\max} = 268 \text{ nm } \log \epsilon = 3,00$, $\lambda_{\max} = 351 \text{ nm } \log \epsilon = 3,52$.

Príklad 9

0,62 g cis (Z) látky, ako je uvedené v príklade 7 sa rozpustilo v 10 ml vody a pridalo sa 5 ml 70% kyseliny chloristej. Vylúčená svetlohnedá kryštaliclá látka sa odfiltrovala. Získalo sa 0,62 g (90% výťažok) 5-nitro-2-vinylfuránu-2-metylpyridíniumperchlorátu o t. t. 117–119 °C.

UV spektrum (namerané na prístroji UV VIS – Zeiss Jena v metylalkohole):

$\lambda_{\max} = 225 \text{ nm } \log \epsilon = 3,25$, $\lambda_{\max} = 269 \text{ nm } \log \epsilon = 2,99$,

$\lambda_{\max} = 338 \text{ nm } \log \epsilon = 3,06$.

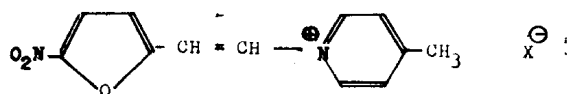
Príklad 10

1,25 g 5-nitro-2-furylvinyl-3-metylpyridíniumbromidu sa rozpustilo v roztoku 3 g jodidu sodného v 50 ml etylalkoholu a získalo sa 1 g tmavočervenej 5-nitro-2-furylvinyl-3-metylpyridíniumbromidu o t. t. 200–201 °C.

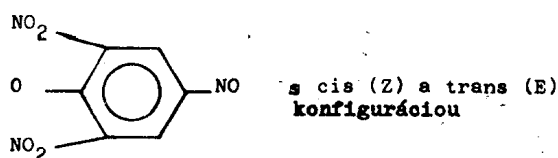
5-nitro-2-furylvinyl-3-metylpyridíniumpikrát sa získal o t. t. 189–191 °C, spôsobom ako je uvedené v príklade 8. Perchlorát sa získal spôsobom ako je uvedené v príklade 9 s t. t. 131–133 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Pikolíniové soli 5-nitro-2-vinylfuránu všeobecného vzorca I V



kde CH_3 je v polohe 2, 3 alebo 4 a kde X je Br, J, ClO_4 ,



2. Spôsob prípravy pikolíniových solí 5-nitro-2-vinylfuránu podľa bodu 1 ak X je Br vyznačujúci sa tým, že sa trans (E), resp. cis (Z) 5-nitro-2-furylvinylbromid reaguje s pikolínmi, a to 2-metylpyridínom, 3-metylpyridínom alebo 4-metylpyridínom v prostredí organických rozpúšťadiel ako sú aromatické uhľovodíky ako napríklad benzén, toluén, xylény, ďalej étery ako napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxýeten, ďalej estery kyselín, ako sú napríklad etylester kyseliny octovej, metylester kyseliny octovej, ďalej alkoholy s počtom 1 až 5 uhlíkov, ďalej tiofén, sírouhlík, acetonitril, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid alebo v ich zmesiach, ako aj v ich zmesiach s vodou v rozmedzí teplôt 25 až 100 °C.

3. Spôsob prípravy pikolíniových solí 5-nitro-2-vinylfuránu podľa bodu 1 ak X je J, ClO_4 alebo pikrát vyznačený tým, že sa 5-nitro-2-furyl-vinyl-pikolíniumbromidy uvedené v bode 2 reagujú

s alkalickými jodidmi, ako je napríklad NaJ, KJ, LiJ, s kyselinou chloristou a kyselinou pikrovou v prostredí takých organických rozpúšťadiel, ako je uvedené v bode 2, v rozmedzí teplôt 0 až 70 °C.