



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

218713

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 01 07 81

(21) (PV 5046-81)

(40) Zverejnené 25 06 82

(45) Vydané 01 06 85

(51) Int. Cl.³

C 07 D 227/00

C 07 D 307/70

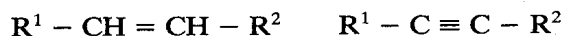
(75)

Autor vynálezu

ŠTETINOVÁ JARMILA RNDr. CSc.,
DANDÁROVÁ MILOSLAVA ing. CSc., BRATISLAVA,
LEŠKO JÁN ing. CSc., JUR PRI BRATISLAVE,
KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc., BRATISLAVA

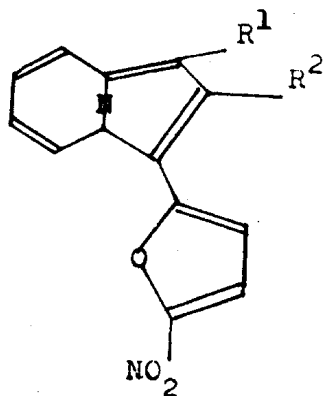
(54) Substituované 3-(5-nitro-2-furyl)indolizíny a spôsob ich prípravy

Vynález spadá do odboru organickej syntézy.
Rieši spôsob prípravy substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov všeobecného vzorca I tak, že sa na 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromid pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca



kde R^1 a R^2 majú nasledovný význam: R^1 je kyano, nitro, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, benzoyl a R^2 je vodík, fenyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, 5-nitro-2-furyl – a to v prostredí organických rozpúšťadiel s výhodou v zmesi chloroformu a etanolu, poprípade chloroformu a monometyléteri etylénglykolu alebo v zmesi benzénu, vody a etanolu za prítomnosti alkalických uhličitanov, s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 5 °C až 50 °C.

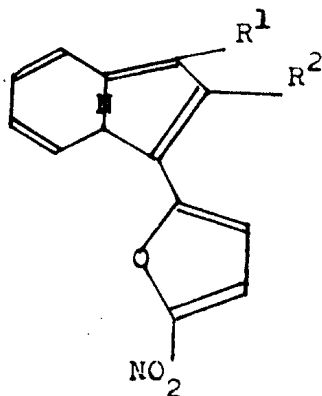
Všeobecný vzorec látky je



Vynález sa týka substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)-indolizínov a spôsobu ich prípravy.

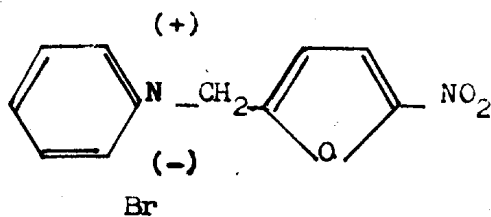
V literatúre sú popísané cykloadície a cyklizácie rôznych N-ónium ylidov ako všeobecná metóda na syntézu heterocyklov s mostíkovými dusíkovými atómami ako sú napr. indolizíny, chinolizíny, imidazopyridíny a pod. Väčšina prác týkajúca sa syntézy indolizínov bola zameraná na hľadanie nových liečiv, farbív a svetlocitlivých látok pre fotografické emulzie. (Katritzky A. R., Boulton A. J. [Eds.]: *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. 23, Academic Press, New York 1978). Syntéza substituovaných indolizínov 1,3-dipolárnymi cykloadíciami je predmetom mnohých prác Abramovitch R. A., Alexanian V.: *J. Org. Chem.* 41, 2144 (1976); Kakehi A., Ito S.: *Bull. Chem. Soc. Japan* 47, 938 (1974); Fröhlich J., Krönke F.: *Chem. Ber.* 104, 1621 (1971). Deriváty indolizínu so zabudovanou furylovou, resp. 5-nitrofurylovou skupinou v polohe 1, resp. 2 popisujú autori Sasaki T., Yoshioka T.: *Bull. Chem. Soc. Japan* 44, 803 (1971) a Tanaka A., Uoni T.: *Chem. Pharm. Bull.* 27, 3078 (1979). Substituované 3-(5-nitro-2-furyl)indolizíny neboli doposiaľ pripravené.

Predmetom vynálezu sú substituované 3-(5-nitro-2-furyl)-indolizíny všeobecného vzorca I,

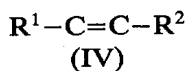
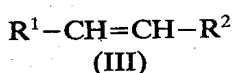


v ktorom R¹ je kyano-, nitro-, metoxykarbonyl-, etoxykarbonyl- a benzoyl- a R² je vodík, fenyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a 5-nitro-2-furyl skupina a spôsob ich prípravy.

Podstata spôsobu prípravy substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov spočíva v tom, že sa na 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromid všeobecného vzorca II



pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III alebo IV



kde R¹ a R² majú už uvedený význam, v prostredí organických rozpúšťadiel s výhodou v zmesi chloroformu a etanolu, poprípade chloroformu a monometyléru etylénglykolu alebo v zmesi benzénu, vody a etanolu za prídavku alkalického uhličitanu s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 5 °C až 50 °C.

Reakcia prebieha ako 1,3-dipolárna cykloadícia ylidu, ktorý sa generuje „in situ“ za prítomnosti alkalického uhličitanu z 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromidu vzorca II v popísanom prostredí a za uvedených podmienok so zlúčeninami s aktivovanou násobnou väzbou III alebo IV.

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

Predmet vynálezu ilustrujú, ale neobmedzujú nasledovné príklady.

Príklad 1

Príprava 1-kyano-3-(5-nitro-2-furyl) indolizínu (zlúčenina I_A)

K suspenzii 5 mmol (1,4 g) 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromidu a 5 mmol (0,42 g) akrylonitrilu v 50 ml chloroformu a 5 ml etanolu sa za miešania a chladenia ľadom postupne pridáva 29 mmol (4 g) uhličitanu draselného. Zmes sa premiešava tri dni pri laboratórnej teplote. Po odfiltrovaní anorganického podielu sa rozpúšťadlá oddestilujú za zníženého tlaku a zvyšok sa delí na kolóne silikagélu za použitia zmesi benzén-acetón (40 : 1) ako elučného činidla. Ďalším zpracovaním sa získa 0,3 g (23,7 %) tehlovočervenej kryštalickej látky, ktorá po kryštalizácii zo zmesi chloroformbenzín má t. t. 262–263 °C.

Príklad 2

Príprava 1,2-dimetoxykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl)indolizínu (zlúčenina I_H)

K miešanému roztoku 3,6 mmol (1,92 g) 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromidu a 2,5 mmol (0,36 g) dimetylésteru kyseliny acetyléndikarboxylovej v zmesi 30 ml benzénu, 10 ml vody a 10 ml etanolu sa za chladenia pridá 3,6 mmol (0,5 g) uhličitanu draselného a pokračuje sa v miešaní pri laboratórnej teplote dva dni. Po pridaní 20 ml vody sa reakčná zmes extrahuje benzénom, rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa delí na kolóne silikagélu za použitia zmesi benzén-acetón (40 : 1) ako elučného činidla. Získa sa 0,2 g (23,7 %) červenej kryštalickej látky, ktorá po kryštalizácii zo zmesi éter-benzén-benzín má t. t. 156–158 °C.

Príklad 3

Príprava 1-etoxykarbonyl-2,3-bis(5-nitro-2-furyl)indolizínu (zlúčenina I_E)

K zmesi 7 mmol (1,995 g) 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromidu a 7 mmol (1,4 g) etylesteru kyseliny 3-(5-nitro-2-furyl)akrylovej v 70 ml chlo-

roformu a 10 ml monometyléru etylénglykolu sa za miešania a chladienia ľadom postupne pridá 43 mmol (6 g) uhličitanu draselného a pokračuje sa v miešaní pri laboratórnej teplote tri dni. Po odfiltrovaní anorganického podielu sa rozpúšťadlá oddestilujú za zníženého tlaku a zvyšok sa delí na kolóne silikagélú za použitia zmesi benzén-acetón (40 : 1). Získa sa 0,4 g (13,9 %) tmavočervenej kryštalickej látky, ktorá po kryštalizácii z etanolu má t. t. 207–208 °C.

Príklad 4

Okrem látok uvedených v príklade 1–3 sa obdobným spôsobom pripravili aj zlúčeniny 1-etoxykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl) indolizín (I_B)
1,2-dietoxykarbonyl-3-(5-nitro-2-furyl)indolizín (I_C)
1-benzoyl-2-fenyl-3-(5-nitro-2-furyl)indolizín (I_D)
1-benzoyl-2,3-bis(5-nitro-2-furyl) idnolizín (I_F)
2-fenyl-1-nitro-3-(5-nitro-2-furyl)indolizín (I_G)

Fyzikálne konštanty a výsledky elementárnej analýzy substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl) indolizínov všeobecného vzorca I podľa príkladov 1–4 sú v tab. 1. Štruktúru uvedených derivátov potvrdzujú údaje IČ, UV VIS, $^1\text{H-NMR}$ a hmotnostných spektier (tab. 2, 3 a 4)

IČ spektrá sa namerali na dvojlúčovom spektrofotometri UR-20, Zeiss, Jena v KBr tabletkách, elektrónové absorpčné spektrá na spektrofotometri UV VIS, Zeiss, Jena. $^1\text{H-NMR}$ spektrá sa namerali na 80 MHz spektrometri Tesla BS 487 C v deuterochloroforme a hexadeuterodimetylsulfoxide pri 25–60 °C za použitia tetrametylsilánu a hexametyldisiloxánu ako interného štandardu. Vzhľadom na veľmi malú rozpustnosť sa deriváty I_A a I_B namerali na prístroji FX-100 s pracovnou frekvenciou 99,6 MHz. Hmotnostné spektrá boli namerané na prístroji MS 902 S fy AEI Manchester použitím priameho napúšťacieho systému, ionizačná energia 70 eV, prúd elektrónov 100 μA , teplota iónového zdroja 150 °C.

Tabuľka 1

Substituované 3-(5-nitro-2-furyl)indolizíny I

Zlúčenina	R^1	R^2	Sumárny vzorec (Mol. hmot.)	T.t. °C (Výťaž. %)	Vypočítané/Nájdene % C % H % N		
I_A	CN	H	$C_{13}H_7N_3O_3$ (253,2)	262–263 ^a (23,7) ^f	61,66 60,95	2,78 2,93	16,59 16,14
I_B	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,3)	213–214 ^b (20,0) ^f	60,00 59,87	4,03 4,00	9,33 8,99
I_C	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$C_{18}H_{16}N_2O_7$ (372,3)	144–145 ^c (21,5) ^f	58,06 58,07	4,33 4,39	7,53 7,50
I_D	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	C_6H_5	$C_{25}H_{16}N_2O_4$ (408,4)	206–207 ^d (12,2) ^f	74,07 73,86	3,95 3,96	6,86 6,72
I_E	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	5- NO_2 - 2-furyl	$C_{19}H_{13}N_3O_8$ (411,3)	207–208 ^c (13,9) ^f	55,48 56,00	3,18 3,64	10,22 3,64
I_F	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	5- NO_2 - 2-furyl	$C_{23}H_{13}N_3O_7$ (443,4)	137–138 ^d (9,0) ^f	62,31 59,76	2,95 3,56	9,48 7,81
I_G	NO_2	C_6H_5	$C_{18}H_{11}N_3O_5$ (349,3)	255,5–257 ^d (17,2) ^f	61,89 60,87	3,18 3,15	12,03 11,63
I_H	CO_2CH_3	CO_2CH_3	$C_{16}H_{12}N_2O_7$ (344,3)	156–158 ^e (23,2) ^g	55,81 55,54	3,51 3,67	8,14 7,53

^a Kryštalizované z chloroform-benzín, ^b acetón, ^d metanol, ^e éter-benzén-benzén;

^f Reakcia v sústave chloroform-etanol, ^g benzén-etanol-voda

Tabuľka 2

Charakteristické hodnoty IČ a UV VIS spektier substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov I

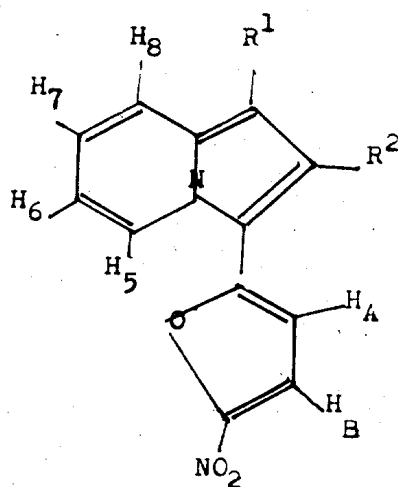
Zlúčenina	$\gamma(\text{C=O})$ cm^{-1}	$\gamma_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ cm^{-1}	$\gamma_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ cm^{-1}	δ_{br}^a cm^{-1}	Iné cm^{-1}	λ_{max} , nm (log E)
I_A	—	1550	1350	1033	2217	$\gamma(\text{C}\equiv\text{N})$ 435 (4,22)
I_B	1703	1535	1350	1039	1435 1378	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ 446 (4,13)

Pokračovanie tabuľky 2

Zlúčenina	$\gamma(\text{C=O})$ cm^{-1}	$\gamma_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ cm^{-1}	$\gamma_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ cm^{-1}	$\delta_{\text{br}}^{\text{a}}$ cm^{-1}	Iné cm^{-1}	λ_{max} , nm (log E)
I _C	1739 1706	1540	1350	1033	1448 1379	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ 426 (4,19)
I _D	1635	1542	1353	1025	—	444 (3,85)
I _E	1718	1541	1354	1031	1448 1380	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ 455 (4,30)
I _F	1665	1540	1352	1030	—	472 (3,93)
I _G	—	1555	1340	1032	—	407 (4,26)
I _H	1740 1702	1538	1356	1034	1450 1380	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ 426 (4,08)

a δ_{br} Kruhové dýchacie vibrácie

Tabuľka 3.

¹H-NMR údaje (δ ppm, J, Hz) substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov I

Zlúčenina	H _A (J _{A,B})	H _B	H ₅ (J _{5,6} ; J _{5,7})	H ₆ (J _{5,8})	H ₇ (J _{6,7})	H ₈ (J _{7,8} ; J _{6,8})	Iné signály
I _A	7,00 (4,1)	7,58	8,81 (7,1; 1,2)	7,07 (1,1)	7,30 (7,1)	7,70 (8,7; 1,5)	7,62 (H ₂)
I _B	7,31 (4,2)	7,76	8,80 (6,8; 1,0)	7,17 (1,0)	7,40 (6,8)	8,23 (8,8; 1,5)	4,30(CH ₂) 1,31(CH ₃)
I _C	6,80 (3,9)	7,44	8,78 (6,9; 1,1)	7,01 (1,1)	7,30 (6,9)	8,31 (9,0; 1,6)	4,50(CH ₂); 1,39 (CH ₃); 4,41(CH ₂); 1,39 (CH ₃)
I _D	5,81 (3,9)	7,22	9,03 (6,8; 1,1)	c (1,1)	c	8,10 (8,7; 1,4)	(7,00—7,62) ^c
I _E	7,03 7,23	7,70 7,79	8,62 (6,9; 1,1)	7,10 (1,1)	7,38 (7,0)	8,09 (9,0; 1,6)	4,32(CH ₂) 1,17(CH ₃)

Pokračovanie tabuľky 3

Zlúčenina	H _A (J _{A,B})	H _B	H ₅ (J _{5,5} ; J _{5,7})	H ₆ (J _{5,8})	H ₇ (J _{6,7})	H ₈ (J _{7,8} ; J _{6,8})	Iné signály
I _F	6,31 6,56	7,23 7,27	8,88 (6,9; 1,1)	c	c	8,34 (9,0; 1,5)	(7,01—8,12) ^c
I _G	5,74 3,9	7,20	9,07 (6,9; 1,1)	c	c	8,64 (9,0; 1,6)	(7,10—7,75) ^c
I _H	6,80 3,9	7,44	8,78 (6,9; 1,1)	7,01 (1,1)	7,30 (6,90)	8,30 (9,0; 1,6)	3,99(CH ₃) 3,91(CH ₃)

^aMerané v hexadeuterodimetylsulfoxide, ^bdeuterochloroforme;^cmultiplet aromatických protónov

Tabuľka 4

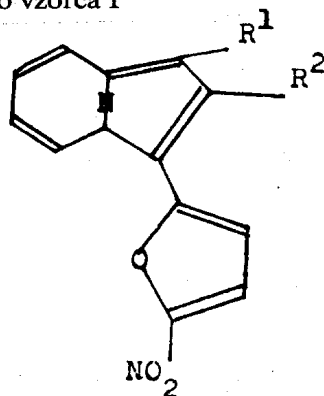
Hmotnostné spektrá substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov I_A-I_E, I_G-I_H

Zlúčenina	m/z (%)
I _A	254(12), 253,M ⁺ (58), 207(28), 180(17), 179(100) 178(16), 152(9), 78(14), 76(9), 51(11)
I _B	301(18), 300,M ⁺ (100), 268(18), 255(24), 254(46) 226(75), 198(51), 153(18), 152(19), 78(14)
I _C	373(23), 372,M ⁺ (100), 340(23), 327(23), 326(22), 298(41), 252(61), 224(20), 152(26), 78(23)
I _D	409(19), 408,M ⁺ (67), 376(25), 362(30), 334(15), 257(13), 228(28), 166,5(21), 105(100), 77(38)
I _E	412(23), 411,M ⁺ (100), 379(14), 338(19), 337(80), 309(27), 234(21), 206(16), 178(17), 78(16)
I _G	350(23), 349(M ⁺ (100), 287(18), 286(62), 275(17) 256(25), 229(21), 228(72), 227(24), 78(34)
I _H	345(21), 344,M ⁺ (100), 313(27), 298(30), 271(15), 270(94), 266(26), 153(20), 152(17), 78(19)

^a 10 najintenzívnejších píkav je uvedených v spektre každej zlúčeniny

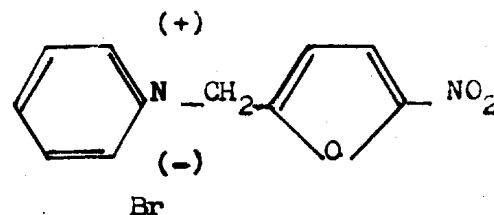
PREDMET VYNÁLEZU

1. Substituovaná 3-(5-nitro-2-furyl)indolizíny všeobecného vzorca I

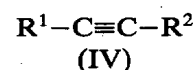
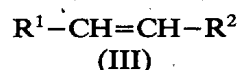


kde R¹ je kyano, nitro, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, benzoyl a R² je vodík, fenyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, 5-nitro-2-furyl.

2. Spôsob prípravy substituovaných 3-(5-nitro-2-furyl)indolizínov podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa na 5-nitro-2-furfurylpyridíniumbromid vzorca II



pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III alebo IV



kde R^1 a R^2 majú už uvedený význam, v prostredí organických rozpúšťadiel s výhodou v zmesi chloroformu a etanolu, popřípade chloroformu a monometylésteru etylénglykolu alebo v zmesi benzé-

nu, vody a etanolu, za prítomnosti alkalických uhličitanov, s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 5 °C až 50 °C.