



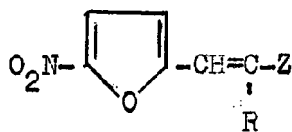
286460

286460

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na
 cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
 HEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDI-
 MIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERI-
 VADOS DE 5-NITROFURANO".



Los derivados de 5-nitrofurano de la fórmula general



en la que R, significa hidrógeno o un resto alquilo y Z representa un anillo heterocíclico con 2 o más heteroátomos el cual puede tam-
 5. bien estar sustituido o condensado con otro sistema cíclico, no han sido descritos hasta ahora en la bibliografía.



Se ha descubierto que estos compuestos tienen excelentes propiedades bacteriostáticas y fungistáticas; en comparación con los conocidos derivados de nitrofurano se obtiene principalmente una mejor eficacia frente al *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus aureus*, *Microsporium gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

Como resto heterocíclicos Z interesan, por ejemplo, piradizinas, pirimidinas, pirazinas, triazinas, oxazoles, tiazoles, pirazoles, triazoles, tiadiazoles así como benzotiazoles, etc.

Estos sistemas cíclicos pueden llevar como sustituyentes, por ejemplo halógeno, grupos nitro, amino, acilamino, sulfonilamino, hidroxilo, aciloxi o alcoxi.

La fabricación de los nuevos derivados de 5-nitrofurano se realiza por métodos en si conocidos, de preferencia condensando 5-nitrofurfurool con heterociclos alquil-sustituidos de la fórmula $H_2C(R)-Z$. Pero a la inversa que está reacción también pueden condensarse las correspondientes cetonas o aldehidos heterocíclicos con 5-nitro-2-metil-furano.

En estas condensaciones es también posible introducir derivados metalorgánicos haciendo reaccionar, por ejemplo, 5-nitrofurfurool con halogenuros de alquil-magnesio sustituidos heterocíclicamente o, a la inversa, cetonas o aldehidos heterocíclicos con compuestos Grignard de 5-nitro-2-halogen-metil-furanos, y deshidratarlos después. En algunos sustituyentes del anillo heterocíclico de los mencionados más arriba, es conveniente introducir o liberar los mismos una vez realizada la condensación; de este modo se preparan ventajosamente, por ejemplo, compuestos aminosustituidos por saponificación de los correspondientes compuestos acilamino.

286466



Los nuevos nitrofurfuril-etilenos sustituidos heterocíclicamente pueden traspasarse de forma en sí conocida a sus sales amónicas cuaternarias o a óxidos N.

EJEMPLOS

5 1º.- 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-3-piridazil)-etilano

1,51 g de 3-metil-6-acetamido-piridazina se calientan con 1,41 g de 5-nitro-2-fural, 10 ml de acetanhidrido y 10 ml de ácido acético glacial durante 3 horas a 160º (temperatura del baño). Después se concentra al vacío a 10 sequedad, se recoge el residuo en agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se aspira. El precipitado se extrae 5 veces por ebullición con 15 ml de dioxano cada vez. Cuando se enfrían los extractos de dioxano reunidos se obtienen 0,65 g de cristales del punto de fusión de 290 - 292º (descomposición); del agua madre concentrada se obtienen 15 otros 0,5 g del punto de fusión 290 - 291º. Después de la recristalización a partir de piridina, el 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-acetamido-3-piridazil)-etileno funde a 292º.

2º.- 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno

20 1 g del compuesto acetílico obtenido según el ejemplo 1º se hidroliza durante 1 hora a 110º con 30 ml de ácido clorhídrico Sn; al cabo de pocos minutos la suspensión original se convierte en una solución clara, la cual precipita un cristalizado después de algún tiempo - todavía en caliente. Se deja enfriar y se mete en un baño de hielo, se aspira 25 y se recristaliza a partir de 50 ml de agua añadiendo carbón activo y 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado.



Rendimiento: 0,75 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno en forma de hidrocioruro del punto de fusión de 290° .

3°.- 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-benzotiazolil)-etileno.

5

2,82 g de 2-metil-benzotiazol se calientan con 2,82 g de 5-nitro-2-fural y 4 g de acetanhidrido durante 2 horas a 130° (temperatura del baño); después de enfriarse se mezclan con agua, se neutralizan con bicarbonato sódico, se aspiran y se lava el precipitado con agua.

10

Ahora se extrae 4 veces por ebullición con benzol (con 80 ml, 60 ml, 40 ml, y 20 ml respectivamente) y se concentra al vacío la solución clara de benzol. Después de la recristalización a partir de 20 ml de dioxano, el residuo suministra 1,75 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-benzotiazolil)-etileno del punto de fusión de 202 - 204° (de composición).

15

4°.- 1-(5-nitro-2-furil)-2(4-pirimidil)-etileno

20

0,48 g de 4-metil-pirimidina se calientan con 0,92 g de ácido acético glacial, 1,05 g de acetanhidrido y 0,72 g de 5-nitro-2-fural durante 1 hora hasta 130° (temperatura del baño); después de enfriarse se mezclan con agua, se neutralizan con bicarbonato sódico, se aspiran y lavan con agua. El producto en bruto obtenido se extrae 3 veces por ebullición con benzol (primero con 30 ml, y luego 2 veces con 15 ml cada vez) y se concentra la solución clara de benzol. Después de la recristalización a partir de 8,5 ml de dioxano, el residuo suministra 0,45 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(4-pirimidil)-etileno del punto de fusión de 223-224°.

25



59.-

1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metoxi-3-piridazil)-etileno.

7,44 g de 3-metil-6-metoxi-piridazina se calientan con 12,3 g de acetanhidrido y 8,5 g de 5-nitro-2-fural durante 3 horas hasta 160° (temperatura del baño); después se concentra al vacío a sequedad, se tritura el residuo negro con agua y se neutraliza con bicarbonato sódico. Después de aspirar, de lavar con agua y de secar el material obtenido se extrae 5 veces por ebullición una vez con 100 ml y 4 veces con 50 ml de benzol. Del filtrado claro de benzol enfriado se separan 2,2 g de cristales del punto de fusión 185 - 190°; el agua madre concentrada al vacío deja 3,4 g de residuo que, después de la recristalización a partir de 60 ml de toluol; suministra 2,2 g de cristales del punto de fusión 185 - 190°. 1,6 g del cristalizado reunido se disuelven en 20 ml de cloroformo, se separa la pequeña parte insoluble y la solución se echa en una columna (de unos 40 cm de larga) regada con benzol, de óxido de aluminio neutral (unas cien veces la cantidad en peso). Se eluye con benzol hasta haberse formado dos zonas amarillas bien separadas una de otra. Esta columna se corta luego entre estas zonas, y la inferior de ellas se extrae con cloroformo. Después de expulsar el disolvente se obtienen 1,1 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metoxi-3-piridazil)-etileno del punto de fusión 202 - 203°.

286466

26



6º.- Oxido N del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metoxi-3-piridazil)-etileno.

0,1 g del producto obtenido según el ejemplo 5º se disuelve en 3,3 ml de cloroformo y se mezcla con 4,3 ml de una solución de 0,07 g de ácido perbenzoico en cloroformo. Se deja reposar 4 días a temperatura ambiente y luego se aspira el cristalizado precipitado. Después de lavar con cloroformo y de secar se obtiene 0,1 g del óxido N del punto de fusión 244 - 245º (a partir de 180º la sustancia de color naranja se vuelve poco a poco en castaño oscuro).

7º.- 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonilamido-3-piridazil)-etileno.

a) 4,36 g de 6-amino-3-metil-piridazina se suspenden en 60 ml de dioxano absoluto y 30 ml de trietilamina y, bajo remoción simultánea, en el transcurso de una hora se mezclan a gotas con una solución de 10 g de sulfocloruro de metano en 50 ml de dioxano absoluto, y a continuación se sigue agitando durante 1 hora a 50º.

El cristalizado obtenido se aspira a temperatura ambiente y se lava con dioxano. El filtrado concentrado al vacío deja 11,4 g de residuo que después de molerlo en agua suministra 5,6 g de 3-metil-6-(bis-metil sulfonilo)-amino-piridazina del punto de fusión 194 - 196º

1,9 g de este compuesto se hidrolizan con lejía de sosa 0,5n en exceso durante 20 minutos a temperatura ambiente; luego se filtra para separar la pequeña parte insoluble, se acidifica el filtrado con ácido clor-



hídrico fuerte hasta un pH de 3 aproximadamente, se concentra al vacío a sequedad, al final repitiendo la adición de benzol. El residuo seco completo se extrae 3 veces con cetato de etilo y se obtienen así 0,95 g de 3-metil-6-metilsulfonilamido-piridazina en bruto del punto de fusión 146 - 150°.

0,94 g de este producto bruto se calientan con 0,7 g de 5-nitro-2-fural y una mezcla de 5 ml de ácido acético glacial y 5 ml de acetanhidrido durante 3 horas hasta 160° (temperatura del baño); el preparado enfriado se trata con agua, se neutraliza con bicarbonato sódico, se decanta la fase acuosa y se muele al residuo anaranjado con cloroformo. 0,3 g de sustancia quedan sin disolver; se extraen por ebullición con dioxano y el filtrado se concentra por evaporación. De este modo se obtienen 0,06 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonilamido-3-piridazil)-etileno del punto de fusión 242 - 244°. Después de la recristalización a partir de eter monometílico de etilenglicol, el compuesto funde a 255 - 257°.

No es necesario que la 3-metil-6-(bis-metil-sulfonil)-amino-piridazina se saponifique antes de la condensación al estado del compuesto mono-metilsulfonilo; más bien, el compuesto bis-metil-sulfonilo puede condensarse también muy ventajosamente directamente con el 5-nitro-2-fural, en cuyo caso se hace uso de las mismas condiciones de reacción que en el punto a). Se obtienen así el 1-(5-nitro-2-furil)-2-[6-(bis-metilsulfonil)-amino-3-piridazil]-etileno del punto de fusión 198 - 199°. Si una solución de dioxano de este compuesto bis se trata durante poco tiempo en frío con lejía de sosa 0,1n, por acidificación puede precipitarse entonces el 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonilamido-3-piridazil)-etileno; punto de fusión 253 - 255°.



c) Otra posibilidad para la fabricación de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonilamido-3-piridazil)-etileno es la de disolver en piridina el hidrocioruro de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno obtenido según el ejemplo 2º y tratarlo con sulfocloruro de metano a temperatura ambiente en presencia de trietilamina. Después de terminar la preparación, análogamente a lo descrito más arriba en el ejemplo de la 6-amino-3-metilpiridazina (véase en a) se obtiene el 1-(5-nitro-2-furil)-2-[6-(bis-metilsulfonil)-amino-3-piridazil]-etileno del punto de fusión 198 - 199º, el cual puede saponificarse como se describe en b) al estado del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonilamido-3-piridazil)-etileno.

8º 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno.

28,2 g de 5-metil-2-amino-1,3,4-tiadiazol se calientan con 150 g de acetanhidrido durante 10 minutos hasta 160º, se añaden luego 36,2 g de 5-nitro-fural y se calientan durante 4 horas bajo reflujo (160º temperatura del baño). Se deja enfriar se aspira y se lava el residuo con ácido acético glacial. Después del secado se obtienen 51,7 del compuesto N-acetil del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno; el compuesto se puede recristalizar a partir de dimetilformamida, punto de fusión 290º (tonalidad negra).

C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ S (280)	Calculado	N 20,0 % :	S 11,43 %
	Hallado	N 19,85 % :	S 11,2 %

51,7 g de este compuesto de N-acetil, removiendo al mismo tiempo, se hierven con 1,52 ltr. de una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial (1:1) durante 1 hora bajo reflujo. Después del enfriamiento se aspira, se lava con agua clorada y se seca. De este modo se obtienen 30 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno en forma de hidrocioruro



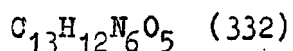
del punto de fusión de 260° (descomposición); después de la recristalización a partir de ácido clorhídrico al 3% aproximadamente o de una mezcla de ácido clorhídrico al 10% y glicol (1:1) el punto de descomposición permanece invariable.

5	$C_8H_6N_4O_3S.HCl$ (274,5)	Calculado	S 11,63 %;	Cl 12,9 %
		Hallado	S 11,5 %;	Cl 12,77 %

El compuesto amino liberado del hidrocioruro por tratamiento con lejía de sosa diluida es un producto rojo, que se descompone a 228°.

9° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(4,6-diacetamido-2-triazil)-etileno.

10. 7,05 g de 5-nitro-2-fural se hierven 3 horas bajo reflujo (temperatura del baño 190°) con 10,45 g de 2-metil-4,6-diacetamido-triazina y 5 ml de acetanhidrido; luego se concentran por evaporación al vacío y el residuo se muele con éter isopropílico. La parte insoluble se hierve con 200 ml de ácido acético glacial, se separa de la
15 fracción no disuelta y se deja cristalizar el filtrado; este cristalizado y el residuo que ha quedado sin disolver en ácido acético glacial se recristalizan a partir de dioxano. De este modo se obtienen 6 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(4,6-diacetamido-2-triazil)-etileno del punto de fusión de 260-262°; del agua madre de dioxano y de ácido acético
20 glacial pueden obtenerse todavía por concentración otros 1,5 g del punto de fusión 260 - 262°.



Calculado	C 46,95%	H 3,61 %;	N 25,32 %;	CH ₃ CO 25,9 %
Hallado	C 46,73%	H 3,59 %;	N 24,99 %;	CH ₃ CO 26,12 %

25 10° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-tiazolil)-etileno.



1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilmercapto-3-piridazil)-etileno del punto de fusión de 208 - 209°.

$C_{11}H_9N_3O_3S$	(263)	Calculado	C 50,2 %;	H 3,42%;	S 12,17 %
		Hallado	C 50,3 %;	H 3,37%;	S 12,2 %

5 12° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonil-3-piridazil)-etileno.

1,32 g del compuesto preparado según el ejemplo 11° se disuelven en 100 ml de cloroformo caliente, a temperatura ambiente se añaden 104 ml de una solución de 2,21 g de ácido perbenzoico en 104 ml de cloroformo, se aspira el cristalizado obtenido después de reposar durante la noche a temperatura ambiente y se le lava con cloroformo. De este modo se obtiene 1 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-metilsulfonil)-3-piridazil)-etileno del punto de fusión de 218 - 219°.

La oxidación puede hacerse también con permanganato potásico en lugar de ácido perbenzoico.

$C_{11}H_9N_3O_5S$	(295)
--------------------	-------

Calculado	C 44,75 %;	H 3,05 %;	N 14,23%	S 10,85 %
Hallado	C 44,64 %;	H 3,32 %;	N 13,97%	S 10,9 %

13° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-metilsulfonilamino-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno

0,55 g del compuesto preparado según el ejemplo 8° se suspenden en 12,5 ml de piridina absoluta y se añaden 0,73 g de trietilamina absoluta. En esta suspensión se introducen ahora a gotas, removiendo al mismo tiempo, a 50° y en el transcurso de 30 minutos 0,5 g de sulfocloruro de metano, que está disuelto en 2 ml de dioxano absoluto y se sigue removiendo durante 1 ½ horas

2 - MAR



a 50°. Después del enfriamiento se aspira, se lava con dioxano absoluto (en el filtrado), y por evaporación se concentra el filtrado al vacío a sequedad. El residuo (1 g) se recoge con agua, se agrega solución de sosa 2n, se aspira el material no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado; el cristalizado amarillo que se precipita entonces funde, después de lavado con agua, a 259 - 260° (descomposición). Rendimiento en 1-(5-nitro-2-furil-2-(5-metilsulfonilamino-1,3,4-tiadiazolik-2)-etileno: 0,45 g

10	$C_9H_8N_4O_5S_2$	(316)	Calculado	C	34,18 %;	H	2,53 %;	S	20,27 %
			Hallado	C	34,22 %;	H	2,49 %;	S	20,2 %

14° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-dimetilolmetilamino-3-piridazil)-etileno.

2,84 g de una mezcla de 3-metil-6-cloropiridazina y 3-metil-6-bromopiridazina (aprox. 1/3 : 2/3) se calientan en 14,5 g de 2-amino-propandiol-(1,3) durante 4 horas hasta 120°C (temperatura del baño). Después del enfriamiento se diluye la solución clara con 50 ml de agua, se agregan, enfriando al mismo tiempo, 25 ml de lejía de sosa concentrada y se extrae la solución repetidamente con benzol con el fin de separar la 6-halogen-3-metil-piridazina que no ha reaccionado. Después de agregar previamente 10 g de sosa anhidra se extrae la fase acuosa 5 veces con unos 30 - 50 ml de dioxano cada vez, y a los extractos de dioxano reunidos, después de secados a través de sosa anhidra, se les concentra al vacío por evaporación. Como residuo se obtiene 1 g de 3-metil-6-(dimetilolmetilamino)-piridazina siruposa; de la fase alcalina acuosa pueden obtenerse otra vez 0,8 g del compuesto por adición posterior de 10 g de sosa anhidra y repitiendo 5 veces la extracción con dioxano.



1 g de este producto bruto se calienta durante 30 minutos con 5,5 ml de acetanhidrido hasta 120°, se agregan 0,77 g de 5-nitro-2-fural y se conserva todo 3 horas más a 120°C (temperatura del baño). Después del enfriamiento se mezcla con 70 ml de benzol se filtra para separar el precipitado resultante (0,14 g) y por evaporación se concentra la solución al vacío. Se muele luego repetidamente el residuo con éter isopropílico (para eliminar el ácido acético glacial, acetanhidrido y el nitrofural que haya podido quedar sin reaccionar decantándolo cada vez. El residuo no disuelto en éter isopropílico se hierve con 17 ml de ácido clorhídrido 5n durante 1 hora bajo reflujo, se diluye la solución con agua y se la trata con 0,8 g de carbón activo; después de filtrar se añade solución de sosa 2n a la solución acuosa clara (aprox. hasta pH 8-9), se extrae a fondo con acetato de etilo, y por evaporación se concentra al vacío a sequedad los extractos reunidos de acetato de etilo (0,35 g de residuo). Después de la recristalización a partir de 10 ml de isopropanol se obtienen 0,15 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-dimetilolmetilamino-3-piridazil)-etileno del punto de fusión de 170 - 172°. Los cristales rojos son recristalizables a partir de agua; se disuelven en ácido clorhídrico diluido con color amarillo y por adición de bicarbonato sódico pueden precipitarse otra vez rojos.

15° Sal de amonio cuaternario a partir de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno y de etilenclorhidrina

0,93 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno (preparado por tratamiento del hidrocloreuro obtenido según el ejemplo 2° con lejía de sosa diluida) se suspenden en 10 ml de etilenclorhidrina y se calientan luego durante 3 horas hasta 135° (temperatura del baño). A continuación se concentra la solución clara aproxi-



madamente hasta la mitad al vacío, se precipita con éter y se aspira. El cristalizado obtenido se recrystaliza a partir de 7,5 ml de una mezcla de 85% de dioxano y 15% de ácido clorhídrico 1n, con lo cual se separa del material no disuelto. El producto obtenido (0,65 g, punto de fusión 225°, descomposición) se disuelve en caliente en 15 ml de agua, se agrega a temperatura ambiente bicarbonato sódico hasta pH 7-8 y se deja reposar 30 minutos a temperatura ambiente. Ahora se aspira y se lava con agua; rendimiento 0,45 g. Después de la recrystalización a partir de 4 ml de dioxano acuosa al 80% (con lo que se separa de algo del material no disuelto) la sustancia funde a 194° bajo descomposición (0,32 g); la misma es difícilmente soluble en agua fría, pero se disuelve con facilidad en ácido acético acuoso muy diluido.

16° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-metilureido-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno

15 0,69 g de metilisocianato se disuelve en 40 ml de piridina seca y se mezclan con 1,9 g del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno preparado según el ejemplo 8°. Se remueve 15 minutos a 80°; después del enfriamiento se aspira el cristalizado amarillo y se lava con piridina. De esta manera se
20 obtiene 2 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-metilureido-1,3,4-tiadiazolil-2)-etileno; después de la recrystalización a partir de 10 ml de dimetilformamida el producto funde a 267-268° bajo descomposición (a partir de 220° tonalidad parda). Para la depuración se suspende
25 1 g de este derivado de urea en agua y se mezcla con lejía de sosa 2n, hasta que entra en solución. Se filtra para separarlo del poco material no disuelto y se acidifica la solución roja oscura con ácido acético glacial, con lo que resulta una masa amorfa, se calienta ahora brevemente hasta 60°C, se deja enfriar, se aspira, se lava con agua y seguidamente con éter. Rendimiento: 0,8 g; después de



23

volver a recristalizar a partir de dimetilformamida, el punto de fusión es invariablemente de 267 - 268°C (descomposición).

$C_{10}H_9N_5O_4S$ (295) Calculado S 10,85 % Hallado S 10,8 %

Peso equivalente hallado 298 (titulado con hidróxido amónico tetrabutílico en metiletilcetona).

17^a 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-(β , γ -dioxi-n-propoxi)-3-piridazil)-etileno

8,7 g de compuesto monosódico de la glicerina se disuelven en caliente en 48 ml de glicerina seca y se incorporan a 10,85 g de una mezcla de 3-metil-6-cloropiridazina y 3-metil-6-bromopiridazina (aprox. 2:1). Se calienta durante 2 horas hasta 150°C (temperatura del baño), después de enfriarse se añaden 150 hasta 200 ml de agua y se satura la solución con carbonato potásico (con refrigeración simultánea). El aceite que se precipita ahí se extrae con cloroformo se seca con sulfato sódico y el disolvente se evapora entonces al vacío, quedando así 9,2 g de aceite viscoso (= 65,7 % del teórico), que cristaliza después de reposar algún tiempo. Después de triturar con dioxano/cloroformo (1:1) la 3-metil-6-(β , γ -dioxi-n-propoxi)-piridazina funde a 74 - 76°C.

9,2 g del producto bruto oleoso se calientan bajo reflujo con 67,5 ml de acetanhidrido durante 10 minutos hasta 160°C (temperatura del baño) y después de añadir 7,05 g de 5-nitro-2-fural bruto, otras 3 horas hasta 160°C (temperatura del baño).

Después de evaporar seguidamente el exceso de acetanhidrido al vacío se muele el residuo con benzol, se filtra lo poco que ha quedado sin disolver y por evaporación se concentra (al vacío) la



solución benzólica. El residuo se vuelve a disolver en benzol, se diluye mucho con éter, se filtra el material floculento precipitado y se concentra por evaporación al vacío el filtrado claro, obteniéndose como residuo oleoso 16,25 g (= 83,3 % del teórico) de 1-(5-nitro-2-furil)-2-[6-(β , γ -diacetoxi-n-propoxi)-3-piridazil]-etileno.

Este producto bruto se disuelve en 172 ml de metanol, con refrigeración simultánea se agregan 92 ml de lejía de sosa acuosa 1 n y luego se deja reposar 10 minutos a temperatura ambiente. Se acidifica entonces con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1, se concentra al vacío por evaporación, se muele el residuo 2 veces con unos 100 ml de agua se separa el agua por decantación y el aceite que queda se disuelve en metanol. Después de separar el poco material no disuelto se diluye con benzol y se vuelve a concentrar al vacío por evaporación. El residuo de esta concentración se disuelve ahora en un poco de metanol, se diluye entonces fuertemente con éter y por filtraje se separa el producto amorfo, pardo, precipitado después de la concentración por evaporación el filtrado claro suministra 3,45 g de un residuo amorfo amarillo-naranja. Para la purificación 2,45 g de ellos se disuelven en caliente en 15 ml de una mezcla de dioxano/cloroformo (1:1) y se dejan reposar algún tiempo a temperatura ambiente. De este modo se obtienen 1,3 g de 1-(5-nitro-2-furil)-2-[6-(β , γ -dioxi-n-propoxi)-piridazil]-etileno del punto de fusión de 147 - 148° (descomposición).

25	$C_{13}H_{13}N_3O_6$	(307)	Calculado	C 50,8 %;	H 4,23 %;	N 13,68 %
			Hallado	C 50,65 %;	H 4,22 %;	N 13,38 %



18º 1-(5-nitro-2-furil)-2-(piracil-2)-etileno

2,4 g de 2-metil-piracina se calientan con 4,6 g de ácido acético glacial 5,22 g de acetanhidrido y 3,6 g de 5-nitro-2-fural durante 2 horas hasta 130º de temperatura del baño (refrigerador de reflujo). Luego se añaden otros 2,5 ml de acetanhidrido y se vuelve a calentar durante 2 horas hasta 160º (temperatura del baño). Los cristales (1 g) que se precipitan del preparado frío se aspiran, se lavan con ácido acético glacial, se hierven varias veces con benzol y se concentran por evaporación los extractos reunidos. El residuo (0,6 g) funde a 210ºC después de la recristalización a partir de 7,5 ml de dioxano; de las aguas madre pueden aislarse, por adición de agua (y eventualmente por neutralización), otras cantidades del producto deseado. Rendimiento total: 3,4 g.

$C_{10}H_7N_3O_3$ (217): Calculado C 55,3%; H 3,23%; N 19,36%
 Hallado C 55,38%; H 3,36%; N 19,07%

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos: 1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-amino-1,3,4-oxdiazolil-2)-etileno, punto de fusión 272º (disgregación).

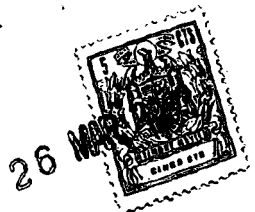
$C_8H_6N_4O_4$ (222) : Calculado, C 43,25 %; H 2,7%; N 25,2 %;
 Hallado C 43,2 %; H 3,1%; N 25,2 %.

1-(5-nitro-2-furil)-2-(5-oximetil-1,2,4-triazolil-3)-etileno, punto de fusión 202-205º (disgregación).

$C_9H_8N_4O_4$ (236) : Calculado, C 45,75 %; H 3,39%; N 23,73 %
 Hallado C 45,74 %; H 3,51%; N 23,86 %

19º N-óxido del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno

38,5 g del clorhidrato, punto de fusión 290º, preparado según el ejemplo 2, se disuelven en etanol acuoso, y por adición



y se obtienen así 1,55 g de la sustancia deseada, la cual se descompone a 283°.

$C_9H_6N_4O_4S$ (266): Calculado 40,6 %; H 2,25 %; S 12,02 %
Hallado 40,14%; H 2,24 %; S 11,9 %.

5 21°. 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6- β -oxietoxi-3-piridazil)-etileno

2,5 g de sodio se disuelven con precaución en 60 ml de etilenglicol absoluto; en esta solución se introducen 14,2 g de una mezcla de 3-metil-6-cloropiridacina y 3-metil-6-bromopiridacina (aprox. 2:1) y se calienta el preparado durante 2 horas hasta 150°C (temperatura del baño). Después del enfriamiento se mezcla con 250 ml de agua, se satura con carbonato potásico y con cloroformo se extrae el aceite precipitado de la solución acuosa. Después del secado y de la concentración por evaporación, los extractos de cloroformo dejan 15,6 g de residuo oleoso, el cual se va volviendo cristalino paulatinamente.

La 3-metil-6- β -oxietoxi-piridacina roja obtenida de esta manera se hace reaccionar como de costumbre con 5-nitro-2-fural. Se obtienen 1,4 g del producto deseado; punto de fusión 145 - 146°C.

$C_{12}H_{11}N_3O_5$ (277) : Calculado C 52 %; H 3,97 %; N 15,15 %
Hallado C 52,37%; H 4,10 %; N 14,83 %

20 22°. 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6- β -oxietilamino-3-piridazil)-etileno.

5,68 g de una mezcla de 3-metil-6-cloropiridacina y 3-metil-6-bromo-piridacina (aprox. 2:1) se calientan con 12,2 g de monoetanolamina durante 4 horas hasta 120°. Después del enfriamiento se diluye con 100 ml de agua, enfriando al mismo tiempo se echan 50 ml de lejía de sosa concentrada, se extrae varias veces con dioxano y se secan con sosa anhidra los extractos reunidos de dioxano. El residuo oleoso que se obtienen por evaporación cristaliza enseguida: después de moler repetidamente con éter se recrystaliza el

283466 26



cristalizado (4,5g) a partir de 20 ml de dioxano y funde entonces a 92 - 94°C.

La 3-metil-6-β-oxietilamino-piridacina obtenida de esta manera se hace reaccionar como de costumbre con 5-nitro-2-fural. Se obtiene 0,1 g del producto obtenido en forma de cristales rojo anaranjado del punto de fusión de 200° (disgregación).

5

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276): Calculado C 52,2 %; H 4,35 %; N 20,28%;
Hallado C 52,1 %; H 4,19 %; N 18,95 %;

23° 1-(5-nitro-2-furil)-2-(2-metil-imidazo-1,2-b/-piridazil-6)-etileno

10 El clorhidrato obtenido por el ejemplo 2, del 1-(5-nitro-2-furil)-2-(6-amino-3-piridazil)-etileno se traspasa como de costumbre a la base mediante amoníaco o lejía de sosa. 1 g de este compuesto amino se calienta con 0,5 g de cloracetona durante 4 horas a 100° temperatura del baño (refrigerador de reflujo). Luego

15 se aspira el cristalizado; se le hierve 5 veces con 40 ml de cloriformo cada vez, se concentra el filtrado claro y se recristaliza el residuo a partir de 50 ml de dioxano acuoso al 80%. Para seguir purificando el cristalizado obtenido (0,55 g, punto de fusión

20 263-266°C, (disgregación), se le disuelve en agua caliente, que contenga un poco de ácido clorhídrico 2n, y después de separarlo de lo poco que ha quedado sin disolver se le precipita con amoníaco

$C_{13}H_{10}N_4O_3$ (270) : Calculado C 57,75 %; H 3,70%; N 20,75 %;
Hallado C 57,85 %; H 3,86%; N 20,56 %;

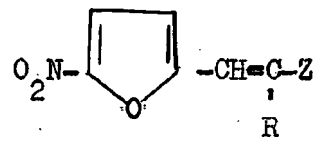


N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

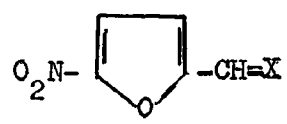
1.- Procedimiento para la fabricacion de nuevos derivados de 5-nitro-furano, caracterizado porque partiendo de la fórmula general

5

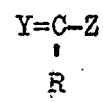


en la que R. significa hidrógeno o un resto alquilo y Z representa un anillo heterocíclico con 2 o más heteroátomos, el cual también puede estar sustituido o condensado con otro sistema cíclico más, así como de sus sales de amonio cuaternario y óxidos N, se condensan compuestos de 5-nitrofurano de la fórmula

10



con compuestos heterocíclicos de la fórmula



15

en la que R y Z tienen el significado anterior y uno de ambos restos X e Y significa un átomo de oxígeno, mientras que el otro significa hidrógeno o un agrupamiento metalorgánico.

286466

26 MAR



con lo que los sustituyentes del sistema heterocíclico se introducen o liberan eventualmente una vez que se ha llevado a cabo la condensación y si interesa se traspasa seguidamente como de costumbre los compuestos obtenidos o sus sales de amonio cuaternario o a óxidos N.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 5-NITROFURANO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 MAR. 1963

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.