

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 850554 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **850554**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D417/12
C07D307/52**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.02.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.02.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.09.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.03.1984 IT 19929/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Janus Farmaceutici S.r.l., Via Roma 117 Pomezia (Roma), Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • De Vicentiis, Leonardo, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on haavanvastainen vaikutus.

Förfarande för framställning av en förening med sårhäkande verkan.

27

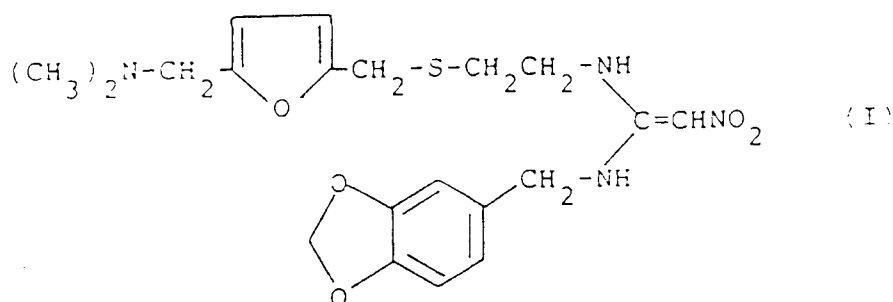
HYV. NAHT.

Uusi menetelmä N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)-metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistamiseksi

Nytt förfarande för framställning av ett N-[2-[[[5-[(dimethylamino)-metyl]-2-furanyl]metyl]tio]ethyl]N'-(3,4-metylendioxibenzyl)-2-nitro-1,1-etendiamin

10 Kyseessä oleva keksintö koskee kaavan (I) mukaisen yhdisteen N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiinin uutta valmistusmenetelmää.

15

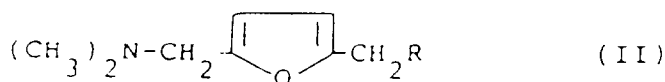


20

Mainittu yhdiste, jota kuvataan italialaisessa patenttihakemuksessa n:o 23546 A/81 patenttihakijoiden nimissä ja jolla on korkea haavanvastainen aktiivisuus ja joka käytännöllisesti katsoen ei ole ollenkaan toksinen, saatetaan saada kyseessä olevan keksinnön mukaisesti suurin saannoin sekä puhtaampana kuin menetelmän avulla, jotka kuvataan mainitussa hakemuksessa 23546 A/81, jossa esitettiin 2-(2-aminoetyyli)tio-metyyli)-5-(dimetyyliaminometyyli)furaanin ja 1-nitro-2-metyylitio-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-eteenin välinen reaktio.

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaisesti 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-(R-metyyli)furaani (kaava II)

35



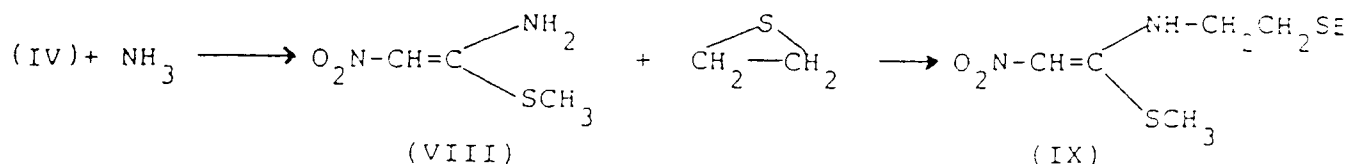
Yllä esitettyssä reaktiokaaviossa 1-nitro-2,2-bis-(metyylitio)-eteeni (kaava IV) reagoi 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiinin (kaava V) kanssa, jotta saadaan 1-nitro-2-metyylitio-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliami-
no)eteeni (kaava VI), jota käsitellään ammoniakilla N-(3,4-mety-
leenidioksibentsyyli)-1-nitroeteenidiamiinin (kaava VII) saamiseksi, ja
viimeksi mainittu, kun siihen lisätään etyleenisulfidia, tuottaa väli-
vaiheen III.

Vaihtoehtoisesti yhdiste VI voi haitatta reagoida kysteamiinin tai 2-
10 aminoetaanitiolin kanssa suoraan antaen välivaihe III:n.

Toinen reaktiokaavio (kaavio 2) koskee 1-nitro-2,2-bis(metyylitio)-eteenin (kaava IV) käsittelyä ammoniakilla, jotta saadaan 1-nitro-2-amino-2-metyylitio-eteeni (VIII), joka reagoi etyleenisulfidin kanssa 15 1-nitro-2-metyylitio-2-(2-merkaptoetyyliamino)-eteenin (kaava IX) muodostamiseksi, jota vuorostaan käsitellään 3,4-metyleenidioksi-bentsyyliamiinilla (V), jotta saadaan välivaihe (III):

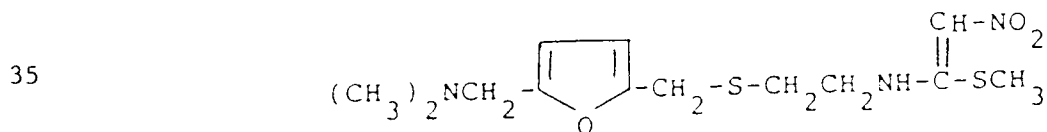
Kaavio 2

20



30

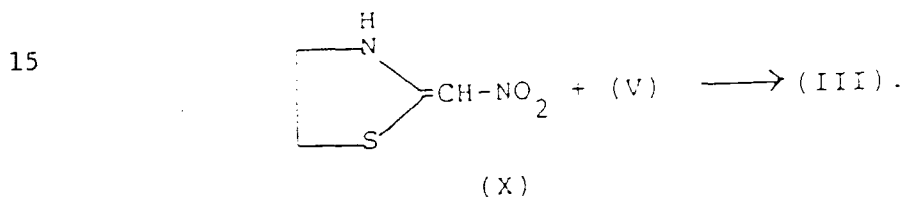
Yhdisteen IX voidaan myös antaa reagoida jonkin kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan seuraavan kaavan mukainen välivaihe:



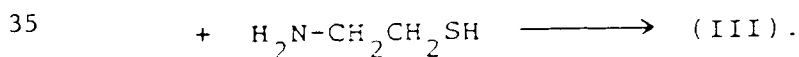
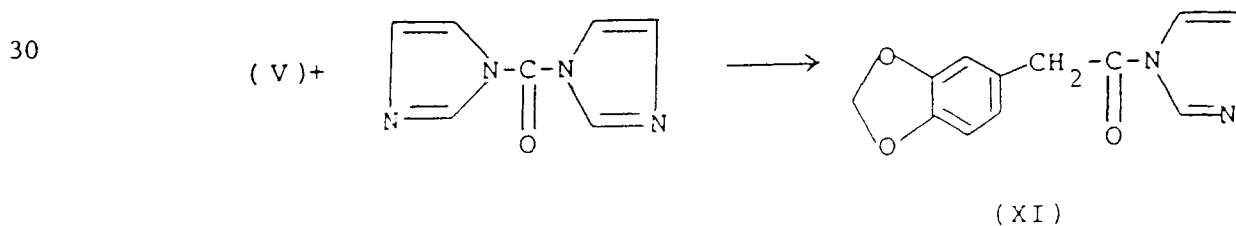
joka 3,4-metyleenidioksi-bentsyyliamiinin (V) kanssa suoritettun käsittelyn avulla antaa yhdisteen I.

Lopuksi kaavio 3, joka on paljon yksinkertaisempi ja nopeampi, tuottaa välivaiheen (III), siten että 2-(nitrometyleeni)-tiatsolidiini (kaava X), tunnettu yhdiste [ranskalainen patenttijulkaisu n:o 2 384 765; saksalainen hakemusjulkaisu n:o 2 734 070 S.B. Soloway et al. - Pestic Venom. Neuz. 15^o Congr. Entom. 1976, 153 - (C.A. 89, 101812 - 1978) sekä Chem. Abstr. 99, 70613v], reagoi 3,4-metyleenidioksisibentsyyliamiinin (kaava V) kanssa.

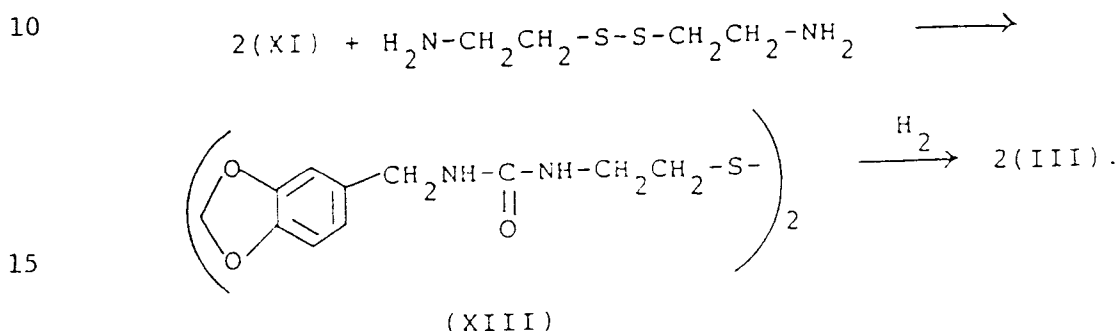
Kaavio 3



20 Kaavan III mukainen välivaihe, jossa X on happi, on vuorostaan saatu siten, että 3,4-metyleenidioksisibentsyyliamiini (kaava V) reagoi N,N-karbonyyli-di-imidatsolin kanssa, jolloin saadaan N-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)imidatsoli-karbonyyliamidi (kaava IX), jonka talteenotto ei
25 ole välttämätöntä, mutta joka reagoi suoraan kystamiini tai 2-amino-etaanitiolin kanssa halutun välivaiheen III (X = O) saamiseksi seuraavan kaavion mukaisesti:



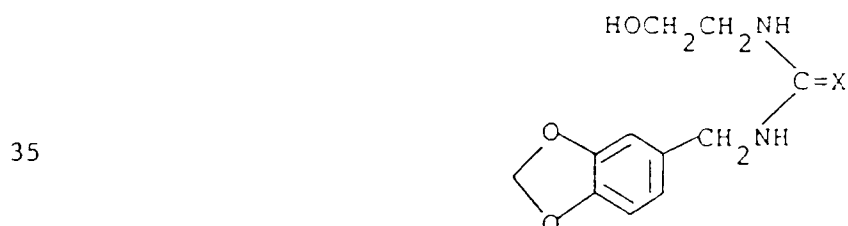
Samalla tavalla, mutta korkeammin saannoin, on saatu urea III, siten että N-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)imidatsoli-karbonyyliamidi (kaava XI) reagoi kystamiini tai 2,2-diaminodietyyli-disulfidin (kaava XII) kanssa suhteessa 2:1, jolloin saadaan 2,2'-bis-(3,4-metyleenidioksi-
 5 bentsyyliaminokarbonyyliaminoetyyli)disulfidi (kaava XIII), joka sinkin ja etikkahapon kanssa suoritettuna yksinkertaisen pelkistysavulla antaa välivaiheen III



Kaavan III mukainen välivaihe, jossa X on rikki, saadaan toisaalta kondensoimalla 3,4-metyleenidioksibentsyyli-isotiosyanaatti kystamiinin kanssa.

Välivaiheet II ovat tunnettuja, ja niitä voidaan valmistaa E.W. Gill et al.:n (J. Chem. Soc. 1958, 4728) ja O. Moldenhauer et al.:n (Ann. 580,
 25 169, 1953) mukaisesti, kuvattujen menetelmien itsestään selvin muunnoksin.

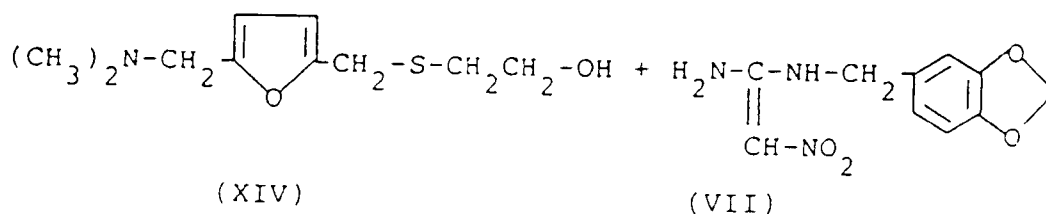
Yhdisteen I valmistusta koskevien, yllä kuvattujen menetelmien muunnoksen mukaisesti, kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R = kloori, voidaan muuntaa yhdisteeksi, jossa R = SH ja joka voi reagoida seuraavan
 30 kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:



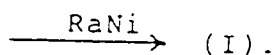
joka voidaan saada yhdisteistä VII tai VIII etyleenidioksidilla suoritettavan reaktion avulla.

Keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaisesti yhdiste I saadaan
 5 aloittaen 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-(2-hydroksi)etyylitiometyyli-
 furaanista (kaava XIV), joka reagoi 2-amino-2-(3,4-metyleenidioksibent-
 syyliamino)-1-nitro-eteenin (kaava VII, kaavio 1) kanssa Raney-nikkelin
 läsnäollessa seuraavan kaavion mukaisesti:

10



15



20

Yhdiste XIV voidaan valinnaisesti transformoida vastaavaksi tosylaatiksi, joka sitten reagoi yhdisteen (VII) kanssa.

Yhdistettä XIV sekä sen tosylaattia kuvataan italialaisessa patentti-
 25 hakemuksessa n:o 20461 A/82.

ESIMERKKI 1

a) 1-nitro-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-2-(2-merkaptotoetyyli-
 30 amino)-eteeni - (kaava III: X = CH-NO₂; kaavio 1)

1-nitro-2,2-bis-(metyylitio)-eteeniä (33,05 g; 0,2 moolia) lisätään
 1,1,2-trikloorietyyleeniin (200 ml) ja seosta palautusjäähdytetään täy-
 dellisen homogeenisuuden saavuttamiseksi. Kiehuvaan liuokseen lisätään
 35 sitten 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiinia (15,1 g; 0,1 moolia), joka
 on liuotettu samaan liuottimeen (100 ml). Palautusjäähdytystä jatketaan

HYV. NAHT.

7

seuraavien 90 minuutin ajan, sitten liuotin poistetaan tislamalla vähennetyssä paineessa ja jäännöstä puhdistetaan piihappogeelipylväs-kromatografian avulla eluoiden ensin petrolieetterillä ja sitten dikloorimetaanilla.

5

1-nitro-2-metyylitio-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-eteeni (kaava VI) kiteytetään dikloorimetaanieetteristä. Analyytisesti puhdas tuote (16,7 g; 62 %:n saanto) sulaa 118-119°C:ssa (ei virheetön).

10 Rikki (Schoeninger) = laskettu % 11,95; määritetty % 12,00.

Aiemmin saatu yhdiste (15,0 g; 0,056 moolia) lisätään väkevöityyn ammoniakkiin (200 ml), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa noin 48 tunnin ajan. Vähennetyssä paineessa suoritettun haihduttamisen jälkeen
15 saatua raakaa tuotetta käytetään seuraavassa vaiheessa: 1-nitro-2-amino-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-eteeni voidaan kiteyttää alkoholista, mieluummin 2-propanolista (12,9 g; saanto 97 %).

Edellä esitetyn yhdisteen merkaptoetylointi on suoritettu etyleenisulfidin avulla H.R. Snyder et al.:n kuvaaman menetelmän mukaisesti (J. Am. Chem. Soc. 69, 2672-1947).

Aiemmin valmistettua 1-nitro-2-amino-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-eteeniä (11,8 g; 0,05 moolia), tolueenia (50 ml) sekä etyleenisulfidia (3,0 g; 0,05 moolia) sekoitetaan astiassa, paineen alla.
25 Astian sulkemisen jälkeen seosta kuumennetaan 90-100°C:ssa 24 tunnin ajan samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen ja vähennetyssä paineessa suoritettun haihduttamisen jälkeen saadaan raaka tuote, joka puhdistetaan W.C. Still et al.:n menetelmän mukaisesti (J. Org. Chem. 43, 2923-
30 1978).

Alkuaineanalyysi: $C_{12}H_{15}N_3O_4S$:lle (297,33)

laskettu % : C = 48,47; H = 5,08; N = 14,13; S = 10,78;

määritetty % : C = 48,62; H = 5,12; N = 14,10; S = 10,52.

35

b) 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-kloorimetyyli-furaani (kaava II: R = Cl)

2-(dimetyyliaminometyyli)-5-hydroksimetyylifuraania (15,6 g; 0,1 moolia), joka on valmistettu E.W. Gill et al.:n kuvaamalla tavalla (J. Chem. Soc. 1958, 4728), liuotetaan dikloorimetaaniin (100 ml), ja liuosta käsitellään ensin vedettömällä kloorivetyhapolla, sitten fosforipentakloridilla, huoneenlämpötilassa ja heterogeenisessä jakeessa. Klooraus on täydellinen noin 4 tunnin kuluttua. Kiinteä aine kootaan ja pestään perusteellisesti suodattimella dikloorimetaanin kanssa fosforihalogenidin poistamiseksi. Emäs saadaan puhtaalla alkaloinnilla, joka suoritetaan 20 %:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella, ja se uute-
 5 taan dikloorimetaanilla. Orgaaninen liuos, joka on pesty vedellä, kuivattu (Na₂SO₄) sekä haihdutettu, tuottaa öljymäisen jäännöksen (14,0 g; saanto 80,6 %).

15

Kloori (Schoeninger) - laskettu % = 20,42; määritetty % = 20,77.

c) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]-tio]-etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
 20 (kaava I)

Natriummetallia liuotetaan pieninä palasina (1,15 g; 0,05 g keskimäärin), tyypikehän alla, absoluuttiseen etanoliin (200 ml). Kun kaikki metalli on liuennut, lisätään 1-nitro-2-(3,4-metyleenidioksisibentsyyliamino)-2-(2-merkaptometyyliamino)eteeniä (14,8 g; 0,05 moolia). Noin
 25 20 minuutin pituisen palautusjäähdytyksen jälkeen seos jätetään jäähtymään ja 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-kloorimetyyli-furaania (8,7 g; 0,05 moolia), joka on liuotettu absoluuttiseen etanoliin (50 ml), lisätään hitaasti, samalla sekoittaen.

30

Seosta kuumennetaan 50-80°C:een noin kahden tunnin ajan, jotta reaktio on täydellinen, sitten aina samassa lämpötilassa lisätään vettä, kunnes liuos on vähän samea. Seos jätetään jäähtymään ja sitten seisomaan yön yli kylmässä.

35

HYV. NAHT.

9

Kiteinen tuote, sulamispiste 98-102°C:ssa (ei virheetön), otetaan talteen. Saanto: 16,3 g (75 %).

Alkuaineanalyysi $C_{20}H_{26}N_4O_5S$:lle (454,51)

5 laskettu % : C = 55,29; H = 5,99; N = 12,90; S = 7,05;
määritetty % : C = 55,39; H = 6,02; N = 12,79; S = 7,10.

1H -NMR-spektri varmistaa yhdisteen rakenteen: (sisäinen vertailuarvo TMS; liuotin DMSO): 2,1, s, 6H; 2,7, m, 4H; 3,4, s, 2H; 3,7, d, 2H;
10 3,85, s, 2H; 4,3, s, 2H; 6-7, m, 6H arom. ja $CHNO_2$; 8 ja 10, s leveä, 2H.

Yhdiste on täten yhtäläinen yhdisteen kanssa, joka on saatu italialaisen patenttihakemuksen n:o 23546 A/81 mukaisesti.

15

ESIMERKKI 2

a) 1-nitro-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-2-(2-merkaptotyyliamino)-eteeni (kaava III: X = $CH-NO_2$; kaavio 3)

20

2-(nitrometyyli)tiatsolidiini (ranskalainen patenttijulkaisu n:o. 2,384,765; saksalainen hakemusjulkaisu n:o 2,734,070; S.B. Soloway et al. -Pestic. venom. neurotoxic. 153, 1976-C:A, 89, 101812) (7,3 g; 0,05 moolia) liuotetaan korkealla kiehuvaan, apolaariseen liuottimeen, mie-
25 luumin tolueeniin tai ksyleeniin (100 ml). Seosta palautusjäähdytetään inertissä atmosfäärissä, sitten 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiini (15,1 g; 0,1 moolia) lisätään pisaroittain 30-40 minuutin kuluessa. Kun lisäys on suoritettu, palautusjäähdytystä jatketaan noin 12 tunnin ajan, sitten seos jäähdytetään, suodatetaan, suodos pestään vedellä,
30 10 %:isella laimealla kloorivetyhapolla, vedellä, 5 %:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella, sitten jälleen vedellä; kuivauksen jälkeen ($MgSO_4$) liuotin haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös, joka pääasiallisesti muodostuu raa'asta tuotteesta, puhdistetaan piihappogeeli (70-230 mesh)-pylväskromatografian avulla eluoimalla etyyliasetaatti-petroli-
35 eetterillä. Saadaan analyttisesti puhdas tuote (10,1 g; 68 %:n saanto).

Alkuaineanalyysi $C_{12}H_{15}N_3O_4S$:lle (297,33)

laskettu % : $C = 48,47$; $H = 5,08$; $N = 41,13$; $S = 10,78$;

määritetty % : $C = 48,53$; $H = 5,15$; $N = 14,08$; $S = 10,48$

yhtäläinen tuloksen kanssa, joka on saatu esimerkissä 1.

5

b) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio-
etyyli]N'-(2,4-metyleenidioksibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
(kaava I)

- 10 Aiemmin, esimerkissä 1 kuvatulla tavalla saadun välivaiheen III reaktion avulla saadaan yhdiste, joka on yhtäläinen esimerkissä 1 saadun yhdisteen kanssa (saanto 72 %).

ESIMERKKI 3

15

a) 2,5-bis-(dimetyyliaminometyyli)furaanin monojodimetylaatti (kaava II, $R = N^+(CH_3)_3I^-$)

- 2,5-bis-(dimetyyliaminometyyli)furaania (9,9 g; 0,05 moolia), joka on
20 saatu E.W. Gill et al.:n kuvaamalla tavalla (J. Chem. Soc. 1958, 4728) liuotetaan vedettömään asetonitriiliin (100 ml). Liuokseen lisätään pisaroittain jodimetaania (7,1 g, 0,05 moolia). Noin 30 minuutin kuluttua alkaa kiteytyä kvaternäärinen ammoniumsuola, joka kootaan ja ki-
teytetään alkoholista, mieluummin etanolista (12,1 g; 71 %:n saanto).

25

Jodi ($AgNO_3$): laskettu % = 37,3; määritetty % = 36,9.

b) N-[2-[[[5-[(Dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio|etyyli]-
N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

30 (kaava I)

- Aiemmin valmistettua jodimetylaattia (6,8 g; 0,02 moolia) liuotetaan dimetyyliformamidiin (80 ml). Liuokseen lisätään 1-nitro-2-(3,4-metyleenidioksibentsyyliamino)-2-(2-merkaptometyyliamino)eteeniä, joka on
35 valmistettu esimerkin 2a) mukaisesti (5,9 g; 0,02 moolia).

Seosta kuumennetaan samalla sekoittaen 80-120°C:ssa, inertissä atmosfäärissä noin yhden päivän ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioliuos kaadetaan veteen ja jäihin, mikä aiheuttaa kumimaisen kiinteän aineen erottumisen, joka aine kootaan dekantoimalla, pestään jälleen vedellä ja kiteytetään vettä sisältävästä etanolista (6,5 g; saanto 72 %); sp. 98-102°C (ei virheetön).

Saatu yhdiste on yhtäläinen esimerkissä 1 valmistetun yhdisteen kanssa.

10 ESIMERKKI 4

a) 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-kloorimetyyli-furaani (kaava II: R = Cl)

2,5-bis-(kloorimetyyli)furaania (16,5 g; 0,1 moolia), joka on saatu O. Moldenhauer et al.:n kuvaamalla tavalla (Ann. 580, 169-1953), liuotetaan eetteriin (200 ml) ja lisätään dimetyyliamiinin hydrokloridia (8,1 g; 0,1 moolia). Seosta jäähdytetään 0-5°C:een, sitten lisätään vedetöntä kaliumkarbonaattia (27,6 g; 0,2 moolia) pienissä erissä, samalla sekoittaen, pitäen lämpötila samana sekä huolehtien siitä, että kaasun kehitys on päättynyt jokaisen lisäyksen jälkeen ennen uutta lisäystä. Kun lisäykset on suoritettu, lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan ja seosta sekoitetaan vielä kahden tunnin ajan.

Läsnäolevat epäorgaaniset suolat suodatetaan, ja suodos haihdutetaan vähennetyssä paineessa. Saatu tuote, epäpuhdas, bis-substituoitu yhdiste, puhdistetaan W.C. Still et al.:n menetelmällä (J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Haluttu tuote saadaan sakeana öljynä (12,4 g; 72 %:n saanto), lähes värittömänä.

30 Kloori (Schoeninger): laskettu % = 20,42; määritetty % = 20,33.

b) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (kaava I)

Samaa, esimerkin 1 mukaista menetelmää käyttäen saadaan kaavan I mukainen yhdiste, joka on yhtäläinen esimerkin 1 yhdisteen kanssa (saanto 81 %).

5 ESIMERKKI 5

a) N-(2-merkaptotyyli)-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)urea
(kaava III, X = O)

10 3,4-metyleenidioksibentsyyliamiinia (15,1 g; 0,1 moolia) sekä N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia (16,2 g; 0,1 moolia) liuotetaan vedettömään kloroformiin (200 ml). Liuosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa noin 30 minuutin ajan, sitten siihen lisätään kysteamiinia tai 2-aminoetaanitoliä (7,7 g; 0,1 moolia) vedettömään kloroformiin (50 ml) liuotettu-

15 na. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan, sitten se suodatetaan ja suodos pestään vedellä, 10 %:isella suolahapolla, jälleen vedellä, kuivataan (MgSO₄) ja liuotin haihdutetaan. Saatu raaka tuote kiteytetään etanoli-petrolieetteri-seoksesta, jolloin saadaan analyttisesti puhdas tuote (13,2 g; 52 %:n saanto).

20

Rikki (Schoeninger): laskettu % = 12,61; määritetty % = 12,44.

Sama välivaihe saatetaan saada analogisen menetelmän avulla, mutta korkeammin saannoin (75-80 %) käyttämällä kystamiinia tai 2,2'-diamino-di-

25 etyyliisulfidia (kaava XII) 2-aminoetaanitiolin sijasta. N,N'-bis-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-kystamiini (kaava XIII) pilkotaan sitten sinkin ja etikkahapon kanssa 2 mooliksi merkaptania C.F. Allen et al.:n kuvaamalla tavalla (Org. Synth. - koottu osa II, sivu 580).

30 b) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)urea

Natriummetallia pieninä palasina (0,6 g; 0,025 moolia) liuotetaan absoluuttiseen etanoliin (100 ml). Kun kaikki metalli on liuennut, liuok-

35 seen lisätään N-(2-merkaptotyyli)-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-ureaa (6,35 g; 0,025 moolia), joka on aiemmin valmistettu. Seosta kuu-

HYV. NAHT.

13

mennetaan samalla sekoittaen 15 minuutin ajan, ja 15 minuutin kuluttua ja jäädyttämisen jälkeen lisätään hitaasti 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-kloorimetyyli-furaania (4,35 g; 0,025 moolia), joka on liuotettu absoluuttiseen etanoliin (20 ml). Seosta kuumennetaan noin 70°C:een
5 kahden tunnin ajan, sitten se jäädytetään ja vettä lisätään vähäiseen samennukseen saakka. Yhden yön ajan kylmässä suoritettun säilyttämisen jälkeen kiteytynyt aine kootaan, tuote (7,40 g; 75,8 %:inen saanto), joka käytetään seuraavassa vaiheessa.

10 Näyte on kiteytetty alkuaineanalyysiä varten.

Alkuaineanalyysi: $C_{19}H_{25}N_3O_4S$:lle (391,40)

laskettu % : C = 58,29; H = 6,43; N = 10,73; S = 8,18;

määritetty % : C = 58,52; H = 6,25; N = 10,79; S = 8,10.

15

c) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini
(kaava I)

20 Nitrometaania (3,5 g; 2,7 ml; 0,05 ml) sekä aiemmin valmistettua urea-johdannaista (19,5 g; 0,05 moolia) pannaan jää-suola-hauteeseen upotettuun pulloon; seokseen lisätään metanolia (50 ml) sekä natriumhydroksidia (2,1 g) -liuos samassa tilavuudessa esijäädytettyä vettä, niin hitaasti, ettei lämpötila ylitä 10-15°C. Lisäyksen aikana muodostuu saos-
25 tuma, joka voidaan laimentaa lisäämällä metanolia.

Yhden tunnin mittaisen sekoituksen jälkeen lisätään laimeata suolahappoa, kunnes liuos on neutraali, ja sitten vettä vähäiseen samennukseen saakka. Yön yli kylmässä suoritettun seisottamisen jälkeen kootaan ki-
30 teytynyt tuote, joka, jos se ei ole riittävän puhdas, uudelleenkiteytetään vettä sisältävästä etanolista (16,9 g; 77,8 %); sp. 98-102°C (ei virheetön). Yhdiste on yhtäläinen esimerkissä 1 saadun yhdisteen kanssa.

35

ESIMERKKI 6a) 3,4-metyleenidioksisibentsyyli-isotiosyanaatti

- 5 Jäähauteeseen upotettuun pulloon pannaan hiilisulfidia (38,1 g; 30,2 ml; 0,5 moolia) sekä kylmää natriumhydroksidiliuosta (20 g; 0,5 ml) vedessä (45 ml).

Seokseen, jonka lämpötila on noin 10-15°C, lisätään 3,4-metyleenidioksi-
10 bentsyyliamiinia (75 g; 0,5 ml) noin 30'. Sekoittamista jatketaan edelleen 30 minuutin ajan, ja sitten seosta palautusjäähdytetään noin 2 tunnin ajan. 35°C:een suoritettun jäähdyttämisen jälkeen lisätään hitaasti etyylikloorikarbonaattia (52,2 g; 47,5 ml; 0,5 moolia), ja sekoittamista jatketaan vielä 30 minuutin ajan samassa lämpötilassa.

15

Sen jälkeen kun reaktioseos on jäähdytetty huoneenlämpötilassa, se siirretään erotussuppiloon ja supernatantti erotetaan, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihtuvampi osa poistetaan 35-40°C:ssa tyhjössä, jotta saadaan tuote, joka on riittävän puhdas seuraavaa vaihetta varten (73,5 g;
20 76 %:n saanto).

b) N-(2-merkaptotyyli)-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)urea
(kaava III: X = S)

- 25 Liuos, jossa on 3,4-metyleenidioksi-isotiosyanaattia (19,3 g; 0,1 moolia) dikloorimetaanissa (80 ml), jäähdytetään 5°C:een. Liuokseen lisätään 2-aminoetaanitiolia (7,7 g; 0,1 moolia), joka on laimennettu dikloorimetaanilla (50 ml). Lisäys suoritetaan niin hitaasti, ettei reaktioliuoksen lämpötila ylitä 10°C. Kun lisäys on suoritettu, sekoittamis-
30 ta jatketaan yhden tunnin ajan, ja lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan. Sen jälkeen kun reaktioliuos on siirretty erotussuppiloon, se pestään vedellä, 10 %:isella suolahapolla, jälleen vedellä, kuivataan (MgSO_4), suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin jäännöksenä saadaan raaka tuote, joka puhdistetaan Still et al.:n mukaan (J. Org. Chem. 43,
35 2923-1978). Saatu tuote (18,4 g; 68 %:inen saanto) on riittävän puhdas seuraavaa vaihetta varten.

Rikki (Schoeninger): laskettu % = 23,71; määritetty % = 23,83.

c) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)tiourea

5

Otsikon mukainen yhdiste saadaan siten, että aiemmin valmistettu tiourea reagoi 2-(dimetyyliaminometyyli)-5-kloorimetyyli-furaanin (II, R = Cl) kanssa natriumetoksidin läsnäollessa, esimerkissä 5b) kuvatulla tavalla.

10

Alkuaineanalyysi: C₁₉H₂₅N₃O₃S₂:lle (407,55)

laskettu % : C = 55,99; H = 6,18; N = 10,31; S = 15,73;

määritetty % : C = 60,11; H = 5,99; N = 10,29; S = 15,56.

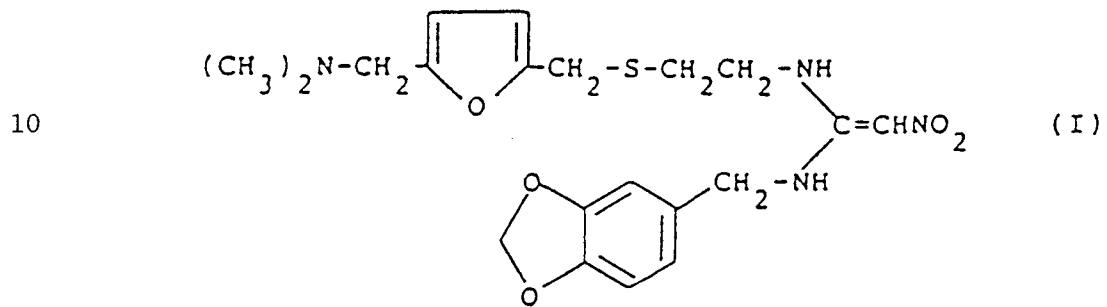
15 d) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksisibentsyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (kaava I)

Toimimalla samalla tavalla kuin esimerkissä 5c) on saatu kaavan I mukainen yhdiste 81 %:n suuruisena saantona, joka on yhtä suuri kuin

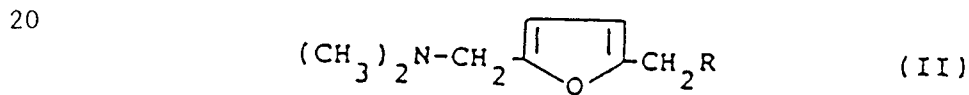
20 esimerkissä 1 saatu saanto: sp. 98-102°C; sp. (seoksen): 98-102°C.

Patenttivaatimukset

1. Uusi menetelmä kaavan I mukaisen N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)-metyy-
li]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-
5 2-nitro-1,1-eteenidiamiinin valmistamiseksi

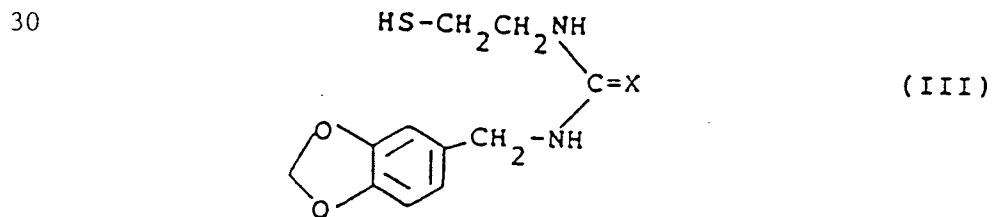


t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen



25 jossa R on halogeeni, dimetyyliamino tai trimetyyliammoniumjodidi,

annetaan reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa kaavassa X:llä on merkitys O, S tai kaavan CH-NO_2 mukainen ryhmä ja että kun X on happi tai rikki, saadun yhdisteen annetaan reagoida nitrometaanin kanssa.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisessa yhdisteessä R on Cl.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisessa yhdisteessä R on $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ tai $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ tai
10 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ \text{I}^-$.

3



II



25

reagera med en förening med formeln III



(III)

där X i formeln är O, S eller en grupp enligt formeln CH-NO_2 och att då X är syre eller svavel, låter man den erhållna föreningen reagera med nitrometan.

5 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R i föreningen med formeln II är Cl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R i föreningen med formeln II är $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$ - eller $(\text{CH}_3)_3$ eller

10 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ \text{I}^-$.

L21

HYV. NAHT.

Hak.n:o

850554

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

P 72318

C07D 307/52

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

17/9-92 Pekka Salmela

Allekirjoitus