

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

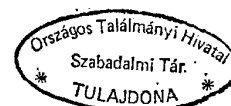
SZOLGÁLTATITALÁLMÁNY

(11) (13)
193496 B

(22) A bejelentés napja: 83.07.15. (21) 25 14/83

(51) Int. Cl4
C 07 D 307/52

(41) (42) A közzététel napja: 1985. 05. 28.
(45) Megjelent: 1989. 01. 02.



(72) Feltalálók:

LÁZÁR Árpád 10,5 %, dr. LÁNG Tibor 9 %,
dr. STEFKÓ Béla 9 %, dr. ENGLER József
4 %, dr. BALOGH Tibor 6,5 %, SOMOGYI Ti-
bor 6,5 %, DIESLER Eszter 2 %, dr. KASZTRE-
NER Endre 10,5 %, dr. MAKK Nándor 10,5 %,
dr. TOLDY Lajos 9 %, dr. KOSÁRY Judit 4 %,
dr. BORVENDEG János 3 %, dr. VITALIS Be-
áta 1 %, dr. SZABÓ Antal 2 %, dr. MÁTYUS
Péter 2 %, Budapest, dr. FUCHS Oszkár
10,5 %, Dunakeszi

(73) Szabadalmaz:

Gyógyszerkutató Intézet Kv., Budapest

(54) ELJÁRÁS BÁZISOS TIOÉTER ÉS SÓI ELŐÁLLÍTÁSÁRA I.

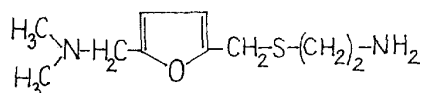
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű
2-[/2-amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-
-metil/-furan hidrokloridjainak az előállítására,
valamint kívánt esetben a kapott sók bármelyi-
kének az ismert (I) képletű bázissá való alakítá-
sára, amely abban áll, hogy a (III) képletű 5-/di-
metil-amino-metil/-furfuril-alkohol hidroklorid-
ját és a ciszteamin hidrokloridját 20 C° és 120 C°
közötti hőmérsékleten, oldószer hozzáadása
nélkül, kívánt esetben valamely közömbös szer-
ves hígítószer jelenlétében, adott esetben enyhe
vákuum alkalmazása mellett

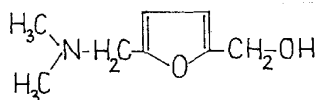
a/ katalitikus mennyiségű ásványi sav és
adott esetben /0-2 pKa értékű/ szerves sav vagy

b/ a fenti reakciókörülmények között katali-
tikus mennyiségű ásványi savat és adott esetben
/0-2 pKa értékű/ szerves savat is szolgáltató ve-
gyület jelenlétében

reagáltatják, majd kívánt esetben az a/ vagy
b/ eljárások bármelyikével nyert dihidrokloridot
elkülönítik, és az (I) képletű bázist kívánt eset-
ben felszabadítják, és/vagy kívánt esetben az (I)
képletű bázis monohidrokloridjává alakítják.



(I)



(III)

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 2 [(2-amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil) furán és hidrokloridjainak előállítására.

Az (I) képletű vegyület és savaddíciós sói az ismert, kitűnő gyomor- és nyombélfekélyellenes hatású, (II) képletű 1-[(2-[5-(dimetil-amino-metil)-2-(furyl-metil-tio)-etil]-amino-1-(metil-amino)-2-nitro-etilén (nemzetközi generikus néven: ranitidin) előállításának intermedierei. Az (I) képletű vegyület hidrokloridjai új vegyületek.

Az (I) képletű bázis előállítására az irodalom (2 734 070 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat) két eljárást ismertet. A következőkben ezen eljárásokat „irodalmi A” és „irodalmi B” eljárásnak nevezzük.

Az irodalmi A eljárást az idézett közrebocsátási irat 37. oldalán leírt A/ példa mutatja be. Ennek értelmében ciszteamin hidroklorid, 5-(dimetil-amino-metil) furfurilalkohol /a következőkben: (III) képletű vegyület/ és tömény sósav elegyét 0 °C-on tartják 18 órán át. E reakcióban a sósav mintegy tízszeres mólfeleslegben van jelen. A feldolgozást követő desztilláció során mintegy 54 % hozammal jutnak az (I) képletű vegyület bázisformájához.

Saját kísérleteink rámutattak, hogy az igen mérsékelt hozam a szélsőségesen erős savas reakcióközeg következménye. A körülmények között ugyanis a reakciót erős kátrányképző és károsítja. Megjegyezzük, hogy a furánvegyületek savval szemben mutatott érzékenysége a szakirodalomban jól ismert jelenség. Lásd például: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Ed. S. Coffey, IV/A köt. 91. old., Elsevier Co., New York, 1973.

E módszer hátránya, hogy

— az (I) képletű termék „átfutási ideje” nagyon hosszú;

— a közeg szélsőségesen korrózív;

— a desztilláció után kapott (I) képletű bázis még hűtőszekrényben, 0–4 °C hőmérsékleten tárolva sem stabilis, néhány nap múlva megsötétedik, s ekkor már nem egységes, tehát viszonylag rövid idő alatt a további felhasználásra alkalmatlanná válik. Az (I) képletű szabad bázisnak — különösen hővel szemben való — stabilitását jól mutatja az a tény, hogy ha egységes, tiszta bázist vákuumdesztillációnak vetünk alá, akkor — még igen jó vákuumban, viszonylag alacsony hőmérsékleten is (pl. 120–124 °C/80–107 Pa-on), a tiszta anyagnak legfeljebb 60–70 % a desztillálható lebomlás nélkül.

Mindezen okok következtében az irodalmi A eljárás ipari méretekben való kivitelre nem alkalmas.

Az irodalmi B eljárást a 2 734 070 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat 40. oldalán leírt D/, 41. oldalán leírt E/ és 48. oldalán leírt 1. példa csak részben mutatja be. Ennek értelmében három lépésben jutnak az (I) képletű bázishoz: első lépésben (40. oldal, D/ példa) a furil 2 metil merkaptánt kondenzálják N (2-brom-etil) ftálimiddal (hozam 52,3 %);

második lépésben (41. oldal E/ példa) az így kapott 2-[(2-ftálimido-etil)-tio-metil]-furánt Mannich-reakcióval, dimetil amin hidroklorid és formaldehid együttes hatásával 2-[(2-ftálimido-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furánná, azaz az (I) képletű vegyület N-ftaloil-származékává alakítják (hozam 47,3 %); harmadik lépésben pedig (48. oldal, 1. példa) deftaloilezést végeznek, s így az (I) képletű vegyület ftálsav-hidraziddal képzett sójához jutnak. Az (I) képletű vegyület elkülönítését nem írják le, s a hozamot sem adják meg. Így az irodalmi B eljárás nem ad lehetőséget az összehasonlításra. Saját kísérleteink megmutatták, hogy az utolsó lépés — a deftaloilezés hozama legfeljebb 84 %-nak vehető. Ennek alapján az irodalmi B eljárás összhozama az első lépés kiinduló anyagként felhasznált 2-furyl-metil merkaptánra vonatkoztatva legfeljebb 20,78 % (I) képletű bázis.

Ha az irodalmi A és irodalmi B eljárást összevetni kívánjuk, teljes összehasonlítás céljából célszerű mind az irodalmi A eljárás kiinduló anyagát, tehát a (III) képletű vegyületet, mind az irodalmi B eljárás kiinduló anyagát, tehát a furil-2-merkaptánt ezek közös, kereskedelmi forgalomból beszerezhető alapanyagára, tehát a furfuril-alkoholra visszavezetni. A (III) képletű vegyület irodalomból ismert hozama (J. Chem. Soc. 1958, 4728) furfuril-alkoholra vonatkoztatva 70 %, a furil 2 merkaptán irodalomból ismert hozama furfuril-alkoholra vonatkoztatva 60 %. (Organic Syntheses Coll. Vol. 4, 491. old., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963.)

Nyilvánvaló, hogy a két, irodalomból ismert eljárás közül egyértelműen az irodalmi A eljárás az előnyösebb, mert ezen az úton kevesebb lépésben, és jobb összhozammal (37,8 %, szemben a B eljárás 12,47 % összhozamával) jutnak el kereskedelmi forgalomból beszerezhető kiinduló anyagból az (I) képletű bázisig. Fentebb azonban rámutattunk, hogy — főként ipari méretű kivitelezés szempontjából az A eljárás is hátrányos.

Mindezek alapján a találmány célja olyan eljárás biztosítása az (I) képletű vegyület és/vagy sósavas sóinak előállítására, amely mentes a fentebb említett, a technika jelenlegi állása szerint ismert eljárások hátrányaitól, s amellyel ipari méretben is jó hozamokkal és egyszerűen lehet az (I) általános képletű vegyületet és/vagy sósavas sóit előállítani.

Azt találtuk, hogy az előzőekben ismertetett hátrányok kiküszöbölhetők, ha a (III) képletű vegyület hidrokloridját reagáltatjuk a ciszteamin hidrokloridjával, továbbá azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyület íly módon kapott hidrokloridjából kívánt esetben könnyen és nagy tisztaságban szabadítható fel az (I) képletű bázis, illetve a kapott sók egy részéből közvetlenül jó minőségű ranitidin állítható elő.

A fentiek alapján a találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 2 [(2-amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil) furán hidrokloridjai

nak előállítására, valamint kívánt esetben a kapott sók bármelyikének az ismert, (I) képletű bázissá való alakítására, amely abban áll, hogy a (III) képletű 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril-alkohol hidrokloridját és a ciszteamin hidrokloridját 20 és 120 C° közötti hőmérsékleten oldószer hozzáadása nélkül, kívánt esetben valamely közömbös szerves hígítószer jelenlétében, adott esetben enyhe vákuumban

a/ katalitikus mennyiségű ásványi sav és adott esetben /0-2 pKa értékű/ szerves sav vagy

b/ a fenti reakciókörülmények között katalitikus mennyiségű ásványi savat és adott esetben /0-2 pKa értékű/ szerves savat is szolgáló vegyület jelenlétében

reagáltatjuk, majd kívánt esetben az a/ vagy b/ eljárások bármelyikével nyert dihidroklorid sóit elkülönítjük, és belőle az (I) képletű bázist kívánt esetben felszabadítjuk és/vagy kívánt esetben az (I) képletű bázis monohidrokloridját képezzük. A találmány szerinti a/ eljárás szerint előnyösen úgy járunk el, hogy a (III) képletű vegyület hidrokloridját ciszteamin hidrokloridjával katalitikus mennyiségű ásványi sav, előnyösen sósav jelenlétében, oldószer nélkül, kívánt esetben valamely közömbös szerves hígítószer jelenlétében, adott esetben enyhe vákuum alkalmazása mellett reagáltatjuk. A reakciót 20 és 120 C° közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-75 C° közötti hőmérsékleten végezzük.

A katalitikus mennyiségű ásványi sav egy részét hasonló erősségű /0-2 pKa értékű/ szerves savval, előnyösen valamely szulfonsavval, például p-toluolszulfonsavval helyettesíthetjük. A kiindulási vegyületek /sók/ egyikét sem oldó szerves hígítószerek alkalmazása különösen előnyös lehet a találmány szerinti eljárás ipari méretű megvalósítása esetén. Hígítószerként alifás-vagy aromás-szénhidrogéneket vagy halogénezett-alifás-szénhidrogéneket használhatunk. A reakció előnyös hígítószere lehet például a benzol, toluol, diklórmétán vagy valamely 60-100 C°-on forró petroléter. A találmány szerinti eljárásban képződött savaddíciós só elkülönítését például úgy végezhetjük, hogy a reakcióelegyhez lehűlése után valamely rövid szénláncú alkohol, például etanol vagy egy fenti alkohol és egy rövid szénláncú alifás-ke-ton, például aceton elegyét tesszük hozzá, melynek hatására az (I) képletű bázis savaddíciós sója többnyire kristályos formában kiválik, és szűréssel elkülöníthető. A fenti módon eljárva például az (I) képletű bázis dihidrokloridja 87 %-os hozammal állítható elő.

Az (I) képletű bázis e reakcióban kapott dihidrokloridjából megfelelő alkálikus anyag, például valamely alkálifém-hidroxid hozzáadásával, akár helyben, akár a só elkülönítése után felszabadítható (I) képletű szabad bázis. Az (I) képletű bázis találmány szerinti eljárásban képződött dihidroklorid sója azonban közvetlenül, a bázis felszabadítása nélkül átalakítható az (I) képletű vegyület monohidroklorid sójává. Az (I)

képletű bázis új monohidrokloridja közvetlenül is felhasználható a ranitidin előállítására.

A találmány szerinti b/ eljárás szerint előnyösen úgy járunk el, hogy a (III) képletű vegyület és a ciszteamin sósavas sójának keverékéhez a reakció feltételei között sósavat és egy, a sósavhoz hasonló erősségű szerves savat szolgáló vegyületet, előnyösen valamely foszfor-sav-halogenidet /például foszfor-oxid-trikloridot/ vagy valamely szervetlen, vagy szerves savhalogenidet /például tionil-kloridot, acetil-kloridot, p-toluolszulfonsav-kloridot/ vagy alumínium-kloridot adunk katalitikus mennyiségben, majd ezt követően a komponenseket 2-3 órán át 50-90 C° on oldószer távollétében, enyhe vákuum alkalmazása mellett megömlesztjük. A kapott savaddíciós sók elkülönítését és átalakítását az a/ eljárásnál bemutatott módon végezhetjük. Ily módon eljárva 82-92 %-os hozammal állítható elő az (I) képletű bázis dihidrokloridja.

A találmány szerinti eljárás kiindulási vegyületei ismert vegyületek /az 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril alkohol hidrokloridját leírták például a következő helyen: J. Am. Chem. Soc. 69, 464 (1947). A ciszteamin hidrokloridja kereskedelmi forgalomban van.

A találmány szerinti eljárás előnyeit az alábbiakban összegezhetjük.

1. Az ismert eljárással szemben nem szükséges nagy mennyiségű tömény ásványi sav a reakcióhoz, s így a korróziós veszély jelentős mértékben lecsökken.

2. Jórészt az erős sav feleslegének katalitikus szintre való csökkentésének tulajdonítható, hogy a hőmérséklet ezáltal a kívánt termék minőségi károsodása nélkül lényegesen (például 0 C°-ról 90 C°-ra) emelhető, s így a reakcióidő nagyon jelentősen (legalább egy nagyságrenddel) megrövidül. Ez egyértelmű az „átfutási idő” csökkenésével. Mindez hozzájárul ahhoz, hogy jó minőségű, kátránymentes célterméket kapjunk.

3. Az (I) képletű vegyület találmány szerinti eljárással előállított hidrokloridjai jól definiált, stabilis, változás nélkül eltartható anyagok, melyekből kívánt esetben, célszerűen röviddel a felhasználás előtt, bármikor felszabadítható az (I) képletű bázis.

4. Az (I) képletű vegyület találmány szerinti eljárással előállított hidrokloridok részben közvetlenül (a bázis felszabadítása nélkül) felhasználhatók a ranitidin előállítására.

5. A savfelesleg kiküszöbölése, azaz a reakció ömlesztéses formában való kivitele nagyon lényegesen csökkenti a reakcióhoz szükséges hasznos térfogatot, tehát növeli a végrehajtáshoz szükséges berendezés térfogat kihasználását.

Könnyen belátható, hogy a fentebb összefoglalt előnyök mindegyike hozzájárul a találmány szerinti eljárás ipari alkalmasságához is.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

9,08 g (0,08 mól) ciszteamin hidroklorid és 15,32 g (0,08 mól) 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét keverés közben 70-75 °C-on megömlesztjük, hozzáadunk 0,75 ml tömény sósavat, és egy órán át 80 °C-on, majd 20 percig 90 °C-on keverjük, mindvégig enyhe 40.000-60.000 Pa-os vákuumban. Ezután 70 °C-ra hagyjuk lehűlni, hozzáadunk 15 ml absz. etanolt, 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, hozzákeverünk 15 ml absz. acetont, és másnapig 0-4 °C-on hűtjük, majd a kivált kristályos csapadékot nuccsoljuk, 1:1 arányú etanol-aceton eleggyel mossuk, szárítjuk. Így 20,19 g (87,2 %) hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op.: 160-162 °C.

2. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

4,54 g (0,04 mól) ciszteamin hidroklorid és 7,66 g (0,04 mól) 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét keverés közben 70-75 °C-on megömlesztjük, hozzáadunk 0,18 ml tömény sósavat, majd 80 °C-ra melegítjük, és 0,5 g p-toluolszulfonsav hozzáadása után e hőmérsékleten keverjük egy órán át, s ezt követően 90 °C-on 20 percen át, mindvégig enyhe 40.000-60.000 Pa-os vákuumban. Lehűlés után a reakcióelegyet az 1. példa szerint dolgozzuk fel. Így 9,83 g (85,4 %) hozammal kapjuk a cím szerinti terméket, op. 158-160 °C.

3. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

Ugyanúgy járunk el, mint a 2. példában, azonban p-toluolszulfonsav helyett 0,3 ml 85 %-os foszforsavat alkalmazunk. Hozam: 9,8 g (85,3 %) cím szerinti termék, op.: 158-160 °C.

4. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-(I) képletű vegyület előállítása

38,6 g (0,134 mól) 2-[(2-amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid és 19 ml víz keverékéhez 5-20 °C hőmérsékleten, rázogatás közben 29 ml 40 %-os nátronlúgot adagolunk, és 3x30 ml etil acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes kálium karbonáttal megszáritjuk, szűrjük, a szűrletből az oldószert lepároljuk, s a maradékot vákuumban Vigreux-feltéttel frakcionáljuk. Hozam: 22,88 g (79,49 %) cím szerinti bázis, forráspontja 116-120 °C / 13,3322 Pa.

5. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

9,08 g (0,08 mól) ciszteamin hidroklorid és 15,32 g (0,08 mól) 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét 78 °C-on megömlesztjük, hozzáadunk 0,2 ml tionil kloridot, 10 percen át 80 °C-on keverjük, majd eny-

he 40.000-60.000 Pa vákuumban 80 °C-on 50 percig és 90 °C-on 20 percig keverjük. Ezután 70 °C-ra hagyjuk lehűlni, 20 ml absz. etanolt adunk hozzá, felforraljuk, hozzáadunk 20 ml absz. etanolt, utána 40 ml acetont, és másnapig 5 °C-on hűtjük. A kivált kristályos csapadékot 1:1 arányú etanol-aceton eleggyel mossuk, szárítjuk. Így 19,6 g (85,36 %) hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 156-158 °C.

6. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

Ugyanúgy járunk el, mint az 5. példában, azonban tionil-klorid helyett 1 g alumínium-kloridot alkalmazunk. Hozam: 21,1 g (91,9 %) cím szerinti termék.

7. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

19,0 g (0,167 mól) ciszteamin hidroklorid és 32,4 g (0,169 mól) 5-(dimetil-amino-metil)-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét 67 °C-on megömlesztjük, és hozzáadunk 1,0 ml tömény sósavat. A hőmérséklet 16 perc alatt 90 °C-ra emelkedik, ekkor további 0,5 ml tömény sósavat teszünk hozzá, e hőmérsékleten keverjük 40 percig, majd 80 °C-ra hagyjuk lehűlni, és hozzáadunk 95 ml absz. etanolt, a kristályosodó keveréket alaposan átkevertetjük, lehűtjük, nuccsoljuk, absz. etanollal mossuk, szárítjuk. Így 40,1 g (ciszteamin hidrokloridra számítva 83,7 %) hozammal kapjuk a cím szerinti terméket, op. 159-161 °C.

8. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

14,7 g /0,13 mól/ ciszteamin hidroklorid, 23,0 g /0,12 mól/ 5-(dimetil-amino-metil)-2-furfuril-alkohol hidroklorid és 5 ml tömény vizes sósav keverékét keverés közben néhány perc alatt 60 °C hőmérsékletre hevítjük. Kb. 10 perc keverés után ömledék képződik; ezt szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk, szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd szobahőmérsékleten tartjuk 60 órán át. A kristályos keveréket 100 ml etanolban szuszpendáljuk, forráig hevítve feloldjuk, keverés közben gyorsan lehűtjük, egy órán át 0-5 °C hőmérsékleten hűtjük, majd szűrjük és a csapadékot jéghideg etanollal mossuk. Így 25 g /72,5 %/ hozammal kapjuk a cím szerinti terméket, op. 96 %-os etanóból való átkristályosítás után 163-165 °C.

9. példa

2-[(2-Amino-etil)-tio-metil]-5-(dimetil-amino-metil)-furan-dihidroklorid előállítása

29,4 g /0,24 mól/ ciszteamin hidroklorid és 45,96 g /0,24 mól/ 5-(dimetil-amino-metil)-2-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét 70-75 °C hőmérsékletű fürdőn, keverés közben megömlesztjük. 60 °C belső hőmérsékleten, keverés közben 3,6 ml tömény vizes sósavat csepegtetünk hozzá kb. 10 perc alatt, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 3 órán át, s utána 70 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük, s ek-

kor 60 ml absz. etanolt keverünk hozzá. A keveréket 40 C°-ra hagyjuk lehűlni, ekkor 60 ml acetont adunk hozzá, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk /kb. 5 C° hőmérsékleten/. A kristályos csapadékot kiszűrjük, etanol-aceton eleggyel mossuk, szárítjuk. Így 55,4 g /80,4 %/ hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 158-160 C°. E termék háromszoros térfogatú, 96 %-os etanolból szenezással való derítés közben átkristályosítva analitikailag tiszta terméket ad, op. 164-165 C°.

10. példa

2-[2-Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidroklorid előállítása

9,8 g /0,08 mól/ ciszteamin hidroklorid, 1 ml víz és 15,32 g /0,08 mól/ 5-/dimetil-amino-metil/-2-furfuril-alkohol hidroklorid keverékét 45 C°-os vízfürdőn keverés közben melegítjük: a 30 C° belső hőmérséklet elérésekor — ekkor tiszta ömledéket kapunk — 10 perc alatt 0,6 ml tömény vizes sósavat és 0,5 ml etil-klor-szulfid oldatot /készítését lásd alább/ adunk hozzá, s ezután az elegyet 3 órán át 60 C° hőmérsékleten, majd 1 órán át 70 C° hőmérsékleten keverjük. Ekkor 20 ml absz. etanolt adunk hozzá, utána 40 C°-ra lehűlni hagyjuk, hozzákeverünk 20 ml acetont, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd másnapig 5-10 C°-on állni hagyjuk. A továbbiakban a fenti 9. példa szerint járunk el. Így 19,48 g /84,8 %/ hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 158-160 C°.

Az etil-klor-szulfid oldat előállítása úgy történik, hogy 10 ml 20 C° hőmérsékletű absz. etanolba 2,8 ml tionil-kloridot csepegtetünk, s utána az elegyet 30 percig 10 C°-on keverjük.

11. példa

2-[2-Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidroklorid előállítása

95,75 g /0,5 mól/ 5-/dimetil-amino-metil/-2-furfuril-alkohol hidroklorid és 64 g /0,52 mól/ 92 %-os ciszteamin hidroklorid bensőleg összekevert elegyét 9,3 ml tömény vizes sósav és 250 ml benzol hozzáadása után 4 órán át 60-62 C° hőmérsékleten keverjük. Ezután a benzolt dekantáljuk, a maradékot 235 ml absz. etanol hozzáadása után néhány percig 80 C°-os fürdőn keverjük, hozzáadunk 235 ml acetont, és az alaposan elkevert elegyet másnapig 0-4 C° hőmérsékleten állni hagyjuk. Nuccsolás és mosás után szárítva 124,5 g /86,7 %/ hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 161-164 C°.

Az anyag kis mintáját /3,8 g/ 6 ml absz. etanollal átkristályosítva, és lehűlés közben 6 ml acetont hozzáadva, szárítás után 3,59 g terméket kapunk. Op. 163-166 C°.

12. példa

2-[2-Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidroklorid előállítása

Mindenben a fenti 11. példa szerint járunk el, azonban benzol helyett azonos mennyiségű diklór-etánt alkalmazunk. Így 89 % hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 157-161 C°.

13. példa

2-[2-Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidroklorid előállítása

Mindenben a fenti 11. példa szerint járunk el, azonban benzol helyett azonos mennyiségű 70-80 C° forráspontú petrolétert alkalmazunk. Így 83 % hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op. 160-162 C°.

14. példa

2-[Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan-monohidroklorid előállítása

2,86 g /0,01 mól/ 2-[amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidroklorid és 25 ml absz. etanol szuszpenziójához keverés közben, 20 C°-on 1,0 g /0,01 mól/ kálium-hidrogén-karbonát 4 ml vízzel készült oldatát adjuk keverés közben. A keverést 30 percig folytatjuk, utána a kicsapódott kálium-kloridot kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot éterrel alaposan átdolgozzuk, szűrjük, éterrel mossuk, szárítjuk. Így 2,42 g /96 %/ hozammal jutunk a cím szerinti mono-hidrokloridhoz, op. 115-116 C°.

15. példa

2-[Amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan-monohidroklorid előállítása

21,4 g /0,1 mól/ 2-[amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan-bázis 50 ml etanollal készült oldatához csepegtetjük keverés közben, néhány percig keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot alaposan átdolgozzuk 100 ml éterrel, 2 órán át 0-4 C° hőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük, a csapadékot éterrel mossuk, 20 C°-on szárítjuk. Így 48 g /89 %/ hozammal jutunk a cím szerinti mono-hidrokloridhoz, op. 111-112 C°.

SZABADALMI GÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 2-[2-amino-etil/-tio-metil]-5-/dimetil-amino-metil/-furan dihidrokloridjainak az előállítására, (II) képletű és ciszteamin hidroklorid reagáltatásával, valamint kívánt esetben a kapott sók bármelyikének az ismert, (I) képletű bázissá való alakítására, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű 5-/dimetil-amino-metil/-furfuril-alkohol hidrokloridját és a ciszteamin hidrokloridját 20 C° és 120 C° közötti hőmérsékleten, oldószer hozzáadása nélkül, kívánt esetben valamely közömbös szerves higítószer jelenlétében, adott esetben enyhe vákuum alkalmazása mellett

a/ katalitikus mennyiségű ásványi sav és adott esetben /0-2 pKa értékű/ szerves sav vagy

b/ a fenti reakciókörülmények között katalitikus mennyiségű ásványi savat és adott esetben /0-2 pKa értékű/ szerves savat is szolgáló vegyület jelenlétében

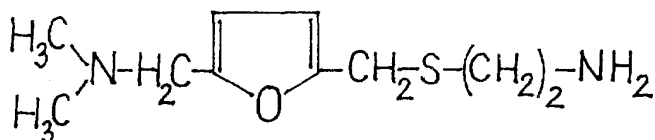
reagáltatjuk, majd kívánt esetben az a/ vagy b/ eljárások bármelyikével nyert dihidroklorid sóit elkülönítjük, és kívánt esetben a hidroklorid sókból az (I) képletű bázist felszabadítjuk és/vagy monohidrokloriddá alakítjuk

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jel lemezve*, hogy ásványi savhoz hasonló erősségű szerves savként p-toluolszulfonsavat alkalmazunk.

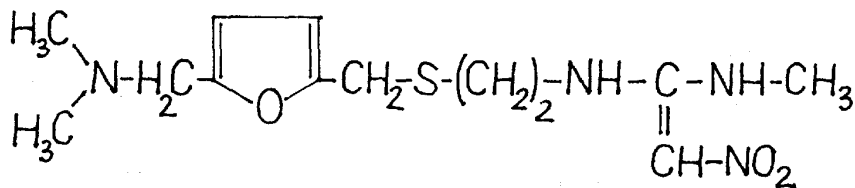
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jel lemezve*, hogy katalitikus mennyiségű ásványi savat szolgáltató vegyületként tionilkloridot alkalmazunk.

1 lap rajz

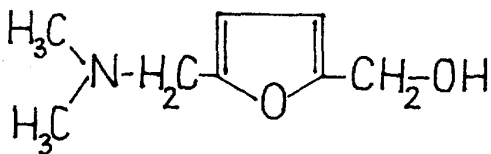
Int.Cl₄ C 07 D 307/52



(I)



(II)



(III)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 6870. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod