

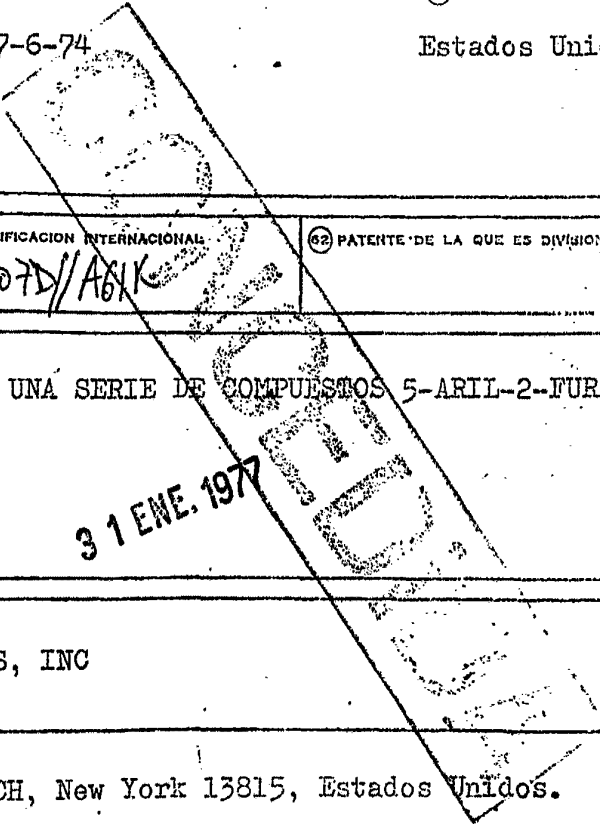


ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 438.652	(10) A 1
(12) FECHA DE PRESENTACION 17-6-75		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 479.830			(32) FECHA 17-6-74	(33) PAIS Estados Unidos..
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION UN METODO PARA OBTENER UNA SERIE DE COMPUESTOS 5-ARIL-2-FURAMIDINAS				
(71) SOLICITANTE (S) MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 17 Eaton Avenue, NORWICH, New York 13815, Estados Unidos.				
(72) INVENTOR (ES) Stanford S. Pelosi, Jr; Ronald E. White; Ralph L. White, Jr; George C. Wright; Chia-Nien Yu, todos de nacionalidad estadounidense.				
(73) TITULAR (ES)				
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU				

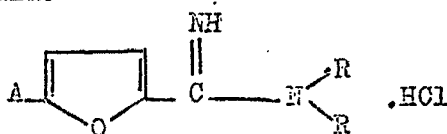


POOR
QUALITY

1 Resumen de la descripción.

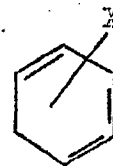
Una serie de 5-aril-2-furamidinas son útiles como antidepresores.

5 Esta invención trata de una serie de 5-aril-2-furamidinas de fórmula:



en la que A es 5-cloro-2-pirimidinil o

10



15

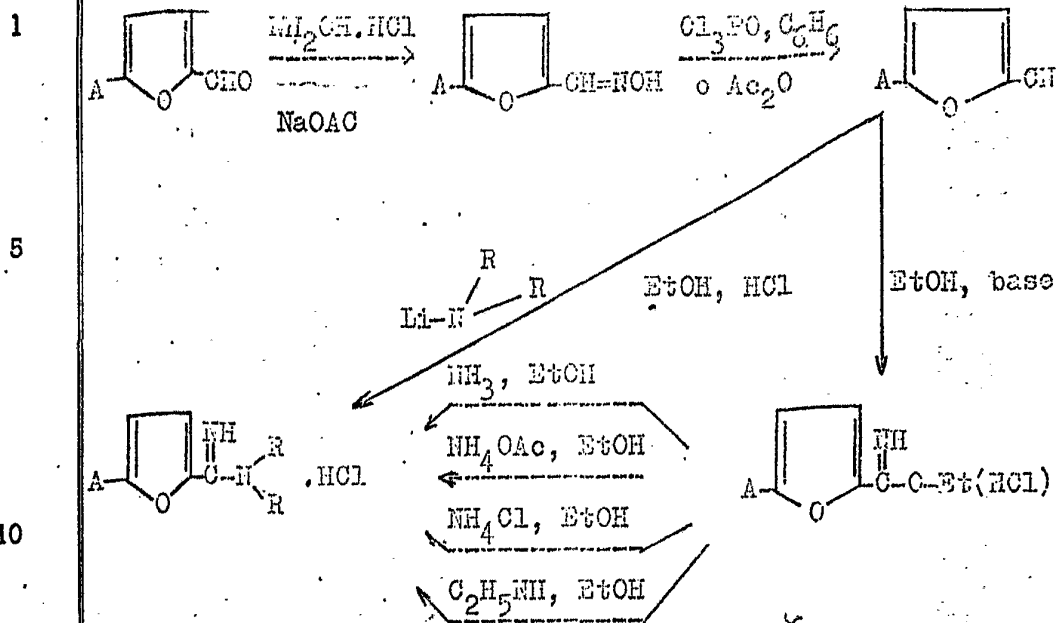
con X significando hidrógeno, nitro, amino, halo, dialilo, 4-alquil inferiores, 3-trifluorometil, 3,4-dimetoxi, 4-metil-3-cloro, 4-alcoxi, 4-dimetilamino, 4-etoxicarbónil, 4-hidroxil, 4-metil tio, 4-(1-hidroxi)-etil, o 4-acetil y R significa hidrógeno o etilo. Estos compuestos son útiles como antidepresores. Su útil actividad antidepresora se presenta en animales de sangre caliente en el ensayo antitetra-

20 benazina de ptosis patrón. Así, si se administra oralmente en suspensión (metil celulosa acuosa al 0,5 %) o en disolución acuosa en dosis de 50 a 200 mg/Kg a ratones poco antes de la administración intraperitoneal de 1-10 mg/Kg de tetrabenazina, la ptosis inducida por la tetrabenazina es restringida en la amplitud desde 50-100 %.

25

Las furamidinas de esta invención se preparan según se ilustra en el siguiente esquema:

30



En el esquema precedente, R y A tienen el significado anteriormente asignado.

15 La obtención de las amidinas de esta invención se describe mas completamente en los siguientes ejemplos

Ejemplo I

Clorhidrato de 5-(p-nitrofenil)-2-furamidina

20 Una mezcla agitada de 105 g (0,50 moles) de 5-(p-nitrofenil)-2-furonitrilo, 90 ml (1,5 moles) de etanol absoluto, y 1.500 ml. de p-dioxano se trata intermitentemente con ClH gaseoso durante 4 horas a 10-15°C. Después de dejar en reposo en una nevera durante la noche, se añade mas ClH gaseoso durante 2 horas a 25-30°C y la mezcla se enfría en

25 hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con éter anhidro, y se seca en una estufa de vacío a temperatura ambiente durante 14 horas para obtener 136 g (92 %) de clorhidrato de 5-(p-nitrofenil)-2-furimidato de etilo, p.f. 217-220°C.

30 Análisis. Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_4 \cdot HCl$: C, 52,62; H, 4,42;

1

N, 9,44

Encontrado: C, 52,46; H, 4,31

N, 9,35

5

Se añaden en porciones 60 g (0,20 moles) de clorhidrato de 5-(p-nitrofenil)-2-furimidato de etilo a una disolución agitada de 6,0 g (0,30 moles) de amoníaco en 1.500 ml de metanol anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas y se guarda en una nevera durante la noche. Se recoge el sólido por filtración para obtener 27 g. El filtrado se concentra en un evaporador rotatorio, y el sólido que se deposita se recoge por filtración para obtener 17 g más del compuesto del epígrafe, p.f. >300°C.

10

Análisis. Calculado para $C_{11}H_9N_3O_3 \cdot HCl$: C, 49,36; H, 3,77; N, 15,70.

15

Encontrado: C, 49,43; H, 3,76;

N, 15,72

Ejemplo II

Clorhidrato de 5-(p-aminofenil)-2-furamidina.

20

Una mezcla de 4,0 g (0,015 moles) del compuesto del Ejemplo I y 145 ml de EtOH absoluto se agita en presencia de Pd/C (H_2O) al 5 % (aproximadamente una cucharilla) a la presión de 2,8 atmósferas de H_2 durante 1-1/4 horas con la cantidad admitida de hidrógeno teórico. La mezcla se calienta y se filtra para separar el catalizador. El filtrado amarillo se diluye con 500 ml de éter anhidro y se enfría durante la noche. Se recoge el sólido por filtración para obtener 2,0 g (59 %) de clorhidrato de 5-(p-aminofenil)-2-furamidina. Secando a presión reducida a la temperatura que da el agua sometida a reflujo durante la noche se obtiene una muestra analítica, p.f. 253-261°C (desc.).

25

30

1 Análisis. Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O \cdot HCl$: C, 55,58; H, 5,09;
N, 17,68
Encontrado: C, 55,15; H, 5,19;
N, 17,42

5

Ejemplo III

Clorhidrato de 5-(p-clorofenil)-2-furamidina.

A. 5-(p-clorofenil)-2-furaldehidoxima

Se calienta a reflujo durante $3\frac{1}{2}$ horas una mezcla de
21 g (0,10 moles) de 5-(p-clorofenil)-2-furaldehido, 14 g
10 (0,20 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 16,5 g (0,20
moles) de acetato sódico anhidro, 350 ml de etanol al 95 %,
y 35 ml de agua. Después de enfriar, la mezcla se vierte
sobre 1 l de agua fría. El sólido que se deposita se recoge
por filtración y se seca en una estufa a 50°C durante la
15 noche para obtener 22 g (100 %) de 5-(p-clorofenil)-2-fu-
raldehidoxima. Una recristalización a partir de la mezcla
isopropanol-agua da una muestra analítica, p.f. 139-141°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_8ClNO_2$: C, 59,61; H, 3,64;
N, 6,32
20 Encontrado: C, 59,60; H, 3,57;
N, 6,28

B. 5-(p-clorofenil)-2-furonitrilo

Una disolución de 6,9 g (0,045 moles) de oxiclورو
de fósforo en 10 ml de benceno se añade gota a gota durante
25 0,5 horas a una disolución a reflujo, agitada de 20 g (0,09
moles) de A en 350 ml de benceno. La mezcla de reacción se
calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se filtra.
El filtrado se lava con disolución de bicarbonato sódico al
5 %, con agua, y se seca sobre SO_4Hg . Se elimina el disol-
30 vente en un evaporador rotatorio para obtener 16 g de sólido

1 do residual. El sólido se disuelve en MeOH caliente, y se
añade agua hasta turbidez. El material aceitoso negro que
se deposita se separa por filtración y se desecha. Se enfría
5 el filtrado para obtener un sólido de color canela que se
recoge por filtración y se seca en una estufa a 60°C; el
peso es 12 g (65 %), p.f. 76-77°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_6ClNO$: C, 64,88; H, 2,57;
N, 6,88

Encontrado: C, 64,73; H, 2,99;

N, 6,91

10

C. Clorhidrato de 5-(p-clorofenil)-2-furimidato de etilo

15

Una disolución en agitación de 150 g (0,74 moles) de
B en 3.000 ml de etanol absoluto se trata con cloruro de hi-
drógeno gaseoso durante 1½ horas con formación de un sólido.
Este sólido, después de reposar durante la noche, se filtra,
se lava sobre el embudo con éter y se seca en un desecador
para obtener 176 g (83 %). Se obtiene una muestra analítica
disolviendo una muestra en S.D.A. # 32, tratando con Darco,
y añadiendo hexano hasta que precipita un sólido, p.f. 191-
20 192°C (temperatura de reblándecimiento).

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{12}ClNO_2 \cdot HCl$: C, 54,56; H, 4,58;
N, 4,90

Encontrado: C, 54,25; H, 4,59;

N, 4,86

25

D. Clorhidrato de 5-(p-clorofenil)-2-furamidina

30

A una disolución en agitación de 21 g (0,81 moles) de
 NH_3 anhidro en 500 ml de CH_3OH anhidro se añaden 103 g (0,36
moles) de C. La mezcla se somete a reflujo durante una hora
con disolución. Se continúa a reflujo durante 16 horas, y se
forma un precipitado. La mezcla de reacción se deja reposar

1 durante 24 horas, se filtra, y se seca en una estufa de va-
cío (bomba de aceite) a 50°C para obtener 74 g (80 %). Se
obtiene una muestra analítica secando una muestra con pi-
5 stola de vacío con reflujo de Cl_3Ch , p.f. 306-308°C (tempe-
ratura de reblandecimiento).

Análisis. Calculado para $C_{11}H_9ClN_2O.HCl$: C, 51,38; H, 3,92;
N, 10,90
Encontrado: C, 51,37; H, 3,99;
N, 10,87.

10

Ejemplo IV

Clorhidrato de 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furamidina

Se calienta a reflujo durante 3½ horas una mezcla de
5-(3-trifluorometilfenil)-2-furaldehído, 30 g (0,50 moles)
de clorhidrato de hidroxilamina y 41 g (0,50 moles) de ace-
15 tato sódico anhidro en 750 ml de etanol y 75 ml de agua. Des-
pués de enfriar, la mezcla se vierte en 1.250 ml de agua
fria. El sólido que se deposita se recoge por filtración y
se seca al aire para obtener 54 g (84 %) de la oxima, p.f.
70-72°C.

20

Se somete a reflujo durante 2½ horas una disolución
agitada de 54 g (0,21 moles) de 5-(3-trifluorometilfenil)-
2-furaldehídoxima y 550 ml de anhídrido acético. La disolu-
ción se enfría, se agita durante la noche y se vierte en
3 l de agua helada. El aceite castaño solidifica después de
25 agitar durante la noche y produce 51 g (100 %) del nitrilo.
Una pequeña muestra se recristaliza dos veces a partir de
ciclohexano, p.f. 61-64°C.

25

30

Una disolución en agitación de 45 g (0,19 moles de
5-(3-trifluorometilfenil)-2-furonitrilo en 775 ml de etanol
absoluto se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso durante

1 tres horas, con formación de un sólido. El sólido, después de reposar durante la noche, se filtra, se lava sobre el embudo con éter y se seca en un desecador para producir 27 g (44 %) de clorhidrato de imidato.

5 27 g (0,085 moles) de clorhidrato de 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furimidato de etilo se añaden en porciones a una disolución agitada de 17 g (1,0 moles) de NH_3 gaseoso que previamente se burbujea a través de 400 ml de etanol absoluto frío. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas y se guarda en una nevera durante la noche. El sólido que resulta se separa por filtración obteniendo 19 g (75 %, 25 % absoluto) de compuesto del epígrafe, p.f. 281-283°C.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 49,58; H, 3,47; N, 9,64

15 Encontrado: C, 49,69; H, 3,46; N, 9,54

Ejemplo V

Clorhidrato de 5-fenil-2-furamidina

20 Una disolución de 20 g (0,29 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua se añade a una disolución de 50 g (0,29 moles) de 5-fenil-2-furaldehído en 150 ml de etanol con agitación. El producto amarillo claro se recoge por filtración, produce: 48 g (89 %) de oxima. Se recristaliza una muestra a partir de isopropanol, p.f. 182-184°C.

25 Análisis. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 70,58; H, 4,64; N, 7,48

Encontrado: C, 70,35; H, 4,83; N, 7,37

30 Se calienta a reflujo una mezcla agitada de 39g (0,21 moles) de 5-fenil-2-furaldehído oxima y 850 ml de benceno, y se añade gota a gota durante 30 minutos una disolución de 7 ml (0,1 moles) de Cl_3PO en 20 ml de benceno. La mezcla se

1 comete a reflujo durante otras 1½ horas y se filtra mien-
tras está caliente. El filtrado se lava con 800 ml de CO_2HNC
al 5 %, 800 ml de agua, se seca sobre SO_4Mg y Darco, y se
5 filtra. Se elimina el disolvente del filtrado a presión re-
ducida; rendimiento: 29 g (88 %) de nitrilo.

Se pasa ClII seco a través de una disolución de 10 g
(0,06 moles) de 5-fenil-2-furonitrilo en 75 ml de etanol a
10-15°C con agitación durante 1 3/4 horas hasta que se sa-
tura. El producto se recoge por filtración; rendimiento:
10 9 g (60 %) de clorhidrato de imidato.

25 g (0,1 moles) de clorhidrato de 5-fenil-2-furini-
dato de etilo se añaden en porciones a una disolución agi-
tada de 10 g de amoníaco en 250 ml de metanol anhidro. La
mezcla se agita durante ½ hora a temperatura ambiente, luego
15 se somete a reflujo durante 1½ horas, se reduce el volumen
a 75 ml y se enfría durante la noche. Se recoge el producto
por filtración; rendimiento: 12 g (54 %) del compuesto del
epígrafe. Se recristaliza una muestra a partir de isopropa-
nol, p.f. 235-237°C.

20 Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 59,33; H, 4,98;
N, 12,58
Encontrado: C, 59,35; H, 5,01;
N, 12,63

Ejemplo VI

25 Clorhidrato de 5-(3-cloro-4-metilfenil)-2-furamidina

A. 5-(3-cloro-4-metil)-2-furaldehidoxina

A una mezcla de 200 g (1,41 moles) de 3-cloro-4-metil-
anilina en 250 ml de agua se añaden 430 ml (5 moles) de ClH
concentrado. Se produce sólido muy fácilmente y se añaden
30 otros 500 ml de agua para facilitar la agitación. La mezcla

1 se enfría a -5°C y se le añade una disolución de 97,5 g
(1,41 moles) de nitrito sódico en 320 ml de agua en aproxi-
madamente 1 hora mientras se mantiene la temperatura a -5°C .
5 Se deja agitando la mezcla en el mismo intervalo de
temperaturas durante $1\frac{1}{2}$ horas y a continuación se añaden
278 g (2,82 moles) de furfural en aproximadamente 500 ml de
agua y 28 g (0,16 moles) de cloruro cúprico dihidratado en
150 ml de agua. Se separa el baño de hielo y se deja agitar
la mezcla durante $1\frac{1}{4}$ horas a temperatura ambiente. A con-
10 tinuación se calienta la mezcla a aproximadamente 40°C . Se
inicia el burbujeo y la temperatura de la mezcla de reacción
aumenta muy rápidamente de 40°C a 55°C en aproximadamente
10 minutos. Se enfría la mezcla mediante un baño de hielo a
aproximadamente 30°C y se deja agitando durante la noche.

15 A continuación se extrae la mezcla de reacción con
tolueno y el extracto de tolueno se lava con agua. Después
de secar sobre SO_4Mg , se evapora el tolueno en un baño de
agua a presión reducida hasta un líquido viscoso oscuro. La
extracción repetida con hexano caliente da lugar a un pro-
20 ducto alquitranado negro que se desecha. A partir del extrac-
to de hexano se separa por enfriamiento un sólido amarillo.
La recristalización del sólido amarillo a partir de hexano
da un total de 43,9 g (14 %) de 5-(3-cloro-4-metil)-2-fural-
dehído. A continuación el sólido se calienta a reflujo con
25 28 g (0,4 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 54,5 g
(0,4 moles) de acetato sódico trihidrato en 1 l de etanol y
60 ml de agua. Después de 4 horas de reflujo, se enfría la
mezcla y se vierte sobre hielo machacado. Se separa un sólido
verde claro y se recoge, se lava bien con agua y se seca
30 al aire. El sólido pesa 46 g, p.f. $136-141^{\circ}\text{C}$. La recristali-

1 zación a partir de 1,2 l de nitrometano da 36 g de 5-(3-cloro-4-metil)-2-furaldehidoxima.

B. 5-(3-cloro-4-metil)-2-furonitrilo

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 34 g de 5-(3-cloro-4-metil)-2-furaldehidoxima en 340 ml de anhídrido acético. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado. Se recoge el sólido, se lava bien con agua y se seca al aire. El rendimiento es 30,8 g (98 %). La recristalización de 26,8 g a partir de hexano da 23,8 g de 5-(3-cloro-4-metil)-2-furonitrilo. Una muestra analítica funde a 101°C-103°C.

C. Clorhidrato de 5-(3-cloro-4-metil)-2-furamidina

15 Se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 2 horas a través de una mezcla de 21,8 g (0,1 moles) de 5-(3-cloro-4-metil)-2-furonitrilo en 400 ml de etanol absoluto. Después de enfriar, se filtra la mezcla. Se añade éter anhidro al filtrado hasta enturbiamiento y a continuación se enfria la mezcla. Se recoge el sólido, se lava con éter anhidro y se seca en un desecador de vacío. La producción del clorhidrato de imidato es 14 g. La concentración del filtrado da una segunda producción de 6 g.

20 Se calienta a reflujo durante 6½ horas una mezcla de 20 g (0,66 moles) del clorhidrato de imidato anterior y 80 g de acetato amónico anhidro en 550 ml de etanol absoluto. 25 A continuación se vierte la mezcla sobre hielo machacado y la disolución se hace débilmente alcalina con NH₄OH concentrado. Después de la concentración de esta mezcla a aproximadamente la mitad de su volumen original, la adición de mas agua produce 17 g de la base libre de F-829. La trituración 30 de este sólido en 300 ml de ClH etanólico produce 13,5 g

1 (50 %) del compuesto del epígrafe. Una muestra analítica funde a 307-310°C desc.

Análisis. Calculado para $C_{12}H_{11}ClN_2O.HCl$: C, 53,15; H, 4,46;

N, 10,33

5 Encontrado: C, 53,11; H, 4,46;

N, 10,24

Ejemplo VII

Clorhidrato de 5-(o-nitrofenil)-2-furamidina

Una mezcla de 138 g (1,0 moles) de o-nitroanilina,
10 200 ml de agua y 450 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un baño de vapor durante quince minutos, luego se enfría por debajo de 0°C, antes de añadir una disolución de 70 g de nitrito sódico en 300 ml de agua sin que aumente la temperatura por encima de 5°C. Se agita la disolución durante 0,5 horas, luego se añaden rápidamente 96 g de furfural en 100 ml de acetona seguido de 20 g de cloruro cúprico dihidratado en 80 ml de agua. Se agita la disolución con un baño de hielo durante la noche, y el sólido gomoso se
15 recoge y agita en 1 l de 2-propanol para obtener 100 g (46%) de aldehído impuro, p.f. 90-92°C.

Se agitan en 1600 ml de etanol y 160 ml de agua 98 g
(0,45 moles) de 5-(o-nitrofenil)-2-furaldehído, 63 g (0,9 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, y 74 g (0,9 moles) de acetato sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante
25 3,5 horas, luego se vierte sobre 2.300 ml de agua fría. Se recoge el sólido por filtración para obtener 98 g (93 %) de oxima. Se recristalizan 2 g a partir de tolueno para obtener una muestra de pureza analítica, p.f. 119-121°C.

93 g (0,40 moles) de 5-(o-nitrofenil)-2-furaldehídoxi-
30 ma se agitan a reflujo durante 2,5 horas en 930 ml de anhí-

1
5
drido acético. La disolución fría se vierte sobre 4 l de agua helada y se agita durante la noche. El sólido pardo se recoge por filtración para obtener 71 g de nitrito. La recristalización a partir de ciclohexano produce 65 g (75 %) de producto de pureza analítica después de secar en una estufa a 60°C, p.f. 89-91°C.

10
Una disolución en agitación de 60 g (0,28 moles) de 5-(o-nitrofenil)-2-furonitrilo en 1,100 ml de etanol absoluto se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 3,5 horas con formación de un sólido. Se deja el matraz en la nevera durante la noche, se filtra el sólido, se lava con éter y se coloca en un desecador de vacío durante la noche para obtener 35 g (42 %) de clorhidrato de imidato.

15
20
35 g (0,12 moles) de clorhidrato de 5-(o-nitrofenil)-2-furimidato de etilo se añaden a una disolución agitada de 900 ml de etanol anhidro frío que contiene 22 g (1,29 moles) de amoníaco. La suspensión amarilla se agita durante la noche y a continuación la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante cinco horas y se filtra en caliente. El filtrado se concentra para dos producciones más para obtener 25 g del compuesto del epígrafe (76 %, 9 % absoluto), p.f. 293-296°C.

25
Análisis. Calculado para $C_{11}H_9N_3O_3 \cdot HCl$: C, 49,35; H, 3,76;
N, 15,70
Encontrado: C, 49,38; H, 3,85
N, 15,68

Ejemplo VIII

Clorhidrato de 5-(p-hexiloxifenil)-2-furamida

30
Una mezcla de 230 g (1,0 moles) de clorhidrato de p-hexiloxianilina en 100 ml de agua y 270 ml de ClH concentra-

1 do se diazota por adición gota a gota de una disolución de
72 g (1,04 moles) de NO_2Na en 200 ml de agua, con la tem-
peratura del recipiente mantenida por debajo de 10°C . La
mezcla se agita durante una hora y se añaden 120 g (1,26
5 moles) de furfural en 200 ml de agua, seguidos de una diso-
lución de 23 g de Cl_2Cu en 200 ml de H_2O . La mezcla se agi-
ta a $35-45^\circ\text{C}$ durante 4 horas. El producto se extrae con
1.400 ml de éter, se seca durante la noche sobre SO_4Mg y
Darco, se filtra y del filtrado se elimina el disolvente
10 a presión reducida. El residuo se destila a vacío, recogien-
do el 5-(p-hexiloxifenil)-2-furaldehído a $195-215^\circ\text{C}$ a 1,5
mm de Hg, rendimiento: 60 g (22 %).

Se añade una disolución de 15,2 g (0,22 moles) de
clorhidrato de hidroxilamina en 38 ml de H_2O a una disolu-
15 ción de 60 g (0,22 moles) de 5-(p-hexiloxifenil)-2-fural-
dehído en 130 ml de etanol. La mezcla se calienta a 50°C ,
se separa del calor, y se agita durante $3/4$ de hora. La
oxima se recoge por filtración y se recristaliza a partir
de 300 ml de etanol, rendimiento, 32 g (51 %).

20 Se calienta a reflujo una mezcla de 27 g (0,06 moles)
de 5-(p-hexiloxifenil)-2-furaldehídoxima y 300 ml de bence-
no y se añade gota a gota durante 15 minutos una disolución
de 3 ml de Cl_3PO en 15 ml de benceno. La mezcla se somete a
reflujo durante $1\frac{1}{2}$ horas y se filtra mientras está caliente.
25 El filtrado se lava con 300 ml de CO_3HNa al 5 %, 300 ml de
 H_2O , se seca sobre SO_4Mg y Darco, se filtra y del filtrado
se elimina el disolvente. El nitrilo se recristaliza a par-
tir de éter de petróleo; p.f. $48-50^\circ\text{C}$; rendimiento: 14 g
(87 %).

30 Análisis. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 75,81; H, 7,11;

N, 5,20

Encontrado: C, 75,58; H, 7,17;

N, 4,91

Se pasa ClH seco a través de una disolución de 23 g (0,23 moles) de 5-(p-hexiloxifenil)-2-furonitrilo en 75 ml de etanol absoluto a 10-15°C durante 3 horas hasta saturación. Se separa el baño de hielo y se agita la mezcla durante otras dos horas. Se recoge el clorhidrato de imidato por filtración; rendimiento: 25 g (83 %).

Se somete a reflujo durante 6½ horas una mezcla de 25 g (0,70 moles) de clorhidrato de 5-(p-hexiloxifenil)-2-furimidato de etilo, 80 g de acetato amónico y 550 ml de alcohol absoluto y se guarda durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre hielo, se ajusta el pH a 8 con NH₄OH y se concentra a la mitad de su volumen a presión reducida. Se añaden otros 800 ml de agua y se recoge el producto por filtración. Se disuelve el material en 100 ml de etanol, se ajusta el pH de la disolución a 2 con etanol-ClH, se agita durante ¼ hora y se recoge por filtración el producto del epígrafe; rendimiento: 121,4 g (50 %). Se recristaliza una muestra a partir de isopropanol, p.f. 240-244°C.

Análisis. Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₂.HCl: C, 63,24; H, 7,18;

N, 8,68

Encontrado: C, 63,35; H, 7,22;

N, 8,52

Ejemplo IX

Clorhidrato de 5-(3,4-diclorofenil)-2-furamidina

se somete a reflujo durante 3,5 horas una mezcla de 241 g (1,0 moles) de 5-(3,4-diclorofenil)-2-furaldehido,

1 140 g (2,0 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 165 g
(2,0 moles) de acetato sódico anhidro en 3,5 l de etanol y
0,35 l de agua, se enfria a temperatura ambiente, y se vier-
te sobre 5,0 l de agua. El sólido que resulta se recoge y
5 se seca al aire para obtener 189 g de derivado de oxima
(74 %), p.f. 134-136°C.

Una disolución agitada de 40 g (0,15 moles) de la o-
xima en 0,40 l de anhídrido acético se somete a reflujo du-
rante 2,5 horas, se deja enfriar durante la noche y se vier-
10 te sobre 23 l de agua para obtener un sólido gomoso pardo.
Se recoge el sólido, se seca, y se recristaliza a partir
de tolueno para obtener 15 g de nitrilo (40 %) en dos pro-
ducciones, p.f. 149-151°C.

Se agitan 23 g (0,072 moles) del nitrilo anterior en
15 290 ml de etanol absoluto mientras se burbujea ClH gaseoso
a través del mismo durante una hora. Se forma un sólido y
se separa por filtración para obtener 17 g (75 %) de clor-
hidrato de imidato.

17 g (0,054 moles) del clorhidrato de imidato anterior
20 se colocan en una disolución de etanol absoluto que contie-
ne 5 g (0,3 moles) de amoniac y la disolución se somete a
reflujo durante cinco horas. Se enfria la mezcla para obte-
ner 7,4 g de clorhidrato de amidina. La concentración del
filtrado produce 5,3 g mas de producto, dando una produc-
25 ción de 12,8 g (81 %, o 18 % de rendimiento absoluto), p.f.
> 300°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_8Cl_2N_2O \cdot HCl$: C, 45,31; H, 3,11;

N, 9,61

Encontrado: C, 45,37; H, 3,21;

N, 9,34

Ejemplo X

Clorhidrato de 5-(p-dimetilaminofenil)-2-furamidina tetra-
tohidrato

A. 5-(p-dimetilaminofenil)-2-furaldehidoxima

5 A una disolución de 97 g (0,71 moles) de N,N-dime-
til-p-fenilendiamina en 570 ml de ClH concentrado se añade
una disolución de 49 g (0,71 moles) de nitrito sódico en
277 ml de agua a 1-5°C durante 75 minutos con agitación me-
cánica. Se permite que la temperatura de la mezcla de reac-
10 ción aumente a 18°C en 10 minutos, se trata con 65 ml (0,78
moles) de 2-furaldehido a 18-19°C en un minuto, y a conti-
nuación se trata rápidamente con una disolución de 28,4 g
(0,17 moles) de $Cl_2Cu \cdot 2H_2O$ en 150 ml de agua a 19-19,5°C.
Se calienta la mezcla a 25°C en 7 minutos, se agita a tem-
15 peratura ambiente durante 4 días, se extrae con 5x400 ml
de éter, se trata con Darco durante 20 minutos y se filtra.
El filtrado se trata con una disolución de 49 g (0,71 moles)
de $OHNH_2 \cdot HCl$ en 130 ml de agua y se calienta a 55°C en 15
minutos. Se añade a la mezcla una cantidad adicional de
20 48 g de $OHNH_2 \cdot HCl$ y se calienta a 68°C en 20 minutos con
agitación manual. La disolución fría se añade a 1.000 ml de
hielo, se guarda en un baño de hielo durante 4 horas, y se
recoge la oxima impura resultante, y se lava con 4x20 ml
de H_2O fría, 4x25 ml de isopropanol frío, éter, rendimiento:
25 21 g. El producto impuro se trata con 100 ml de agua, 130
ml de CO_3HNa sólido, y éter, enfriando en un baño de hielo.
La mezcla se extrae ulteriormente con 1.500 ml de éter; el
extracto se seca sobre SO_4Mg y Darco, se filtra y concentra
casi a sequedad a presión reducida. El residuo se enfría y
30 filtra para obtener la oxima, p.f. 209-213°C, rendimiento

1 2,0 g. La fase acuosa produce mas oxima (0,9 g, p.f. 208-
212°C) por tratamiento con NaOH al 20 % seguido de extrac-
ción con éter. Mas producto (2,6 g, p.f. 204-207°C) se ob-
tiene por concentración de la fase acuosa a un volumen de
5 250 ml, alcalinización con 276 ml de NaOH al 20 % y extrac-
ción con éter. Rendimiento total: 4,9 g (3,3 %).

Análisis. Calculado como $C_{18}H_{14}N_2O_2$: C, 67,81; H, 6,13;
N, 12,17

Encontrado: C, 68,00; H, 6,16;

N, 12,18

10 B. 5-(p-dimetilaminofenil)-2-furonitrilo

Una mezcla de 4,2 g (0,018 moles) de la oxima anterior
y 100 ml de benceno se trata con una disolución de 1,5 ml
(0,016 moles) de Cl_3PO en benceno. La mezcla se somete a
15 reflujo en un baño de vapor durante 1,5 horas, hasta que la
velocidad de desprendimiento de ClH haya disminuido grande-
mente. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo
y se trata con 60 ml de agua, 200 ml de éter y 25 g de
 CO_2HNa sólido. El extracto etereo se seca sobre SO_4Mg y Dar-
co, se filtra, y se concentra a sequedad a presión reducida.
20 La recristalización a partir de 120 ml de éter da el pro-
ducto; p.f. 162-164°C, rendimiento 1,3 g. 0,6 g mas de pro-
ducto, p.f. 158-159°C, se recuperan a partir del filtrado.
Rendimiento total: 1,9 g (50 %)

25 Análisis. Calculado como $C_{13}H_{12}N_2O$: C, 73,56; H, 5,70;
N, 13,20

Encontrado: C, 73,44; H, 5,64;

N, 13,13

30 C. Clorhidrato de 5-(p-dimetilaminofenil)-2-furimidato de
metilo

1 Una mezcla de 2,1 g (0,010 moles) del 2-furonitrilo anterior y 40 ml de CH_3OH anhidro se trata con ClH seco a 10-15°C durante una hora y se guarda a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto sólido color crema resultante se recoge por filtración y se lava con CH_3OH , rendimiento: 5 2,2 g (79 %).

D. Clorhidrato de 5-(p-dimetilaminofenil)-2-furamidina tartohidrato

10 A una mezcla de 10 g (0,13 moles) de AcONH_4 y 50 ml de etanol absoluto se añaden 2,2 g (0,078 moles) de 2-furimidato anterior con agitación mecánica. La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas, se guarda a temperatura ambiente durante el fin de semana, y se filtra para separar cualquier sólido inorgánico. El filtrado se trata con una disolución de isopropanol- ClH seco a un pH de 2-3, enfriando en un baño de hielo. El producto impuro resultante se recoge y se lava con etanol frío, éter. Rendimiento 3,6 g.

15 Análisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 57,74; H, 6,15
N, 15,55
20 Encontrado: C, 58,02; H, 6,22
N, 15,52

Ejemplo XI

Clorhidrato de p-[5-amidin)-2]benzoato de etilo

25 Se diazota una disolución de 165 g (1,0 moles) de p-aminobenzoato de etilo en 200 ml de agua y 450 ml de ClH concentrado por adición gota a gota de una disolución de 70 g de NO_2Na en 280 ml de agua con la temperatura del recipiente por debajo de 5°C. La mezcla se agita durante 1½ horas, a continuación se añaden 96 g de furfural seguidos de una disolución de 23 g de Cl_2Cu en 100 ml de H_2O . La mez- 30

1 cla se agita a 15-20°C durante 3 horas, luego a 35-45°C du-
rante dos horas y se guarda durante la noche a temperatura
ambiente. Se extrae el producto con 200 ml de éter; se seca
durante la noche sobre SO₄Mg y Darco, se filtra y del fil-
5 trado se elimina el disolvente a presión reducida. El resi-
duo se extrae con 2 l de hexano caliente y del extracto se
elimina el disolvente a presión reducida; rendimiento: 89 g
(36 %) de 5-(p-etoxicarbonilfenil)-2-furaldehido.

Se añaden 400 ml de etanol a 89 g (0,36 moles) de 5-
10 (p-etoxicarbonilfenil)-2-furaldehido y se filtra la mezcla.
Al filtrado se añade una disolución de 25 g (0,36 moles)
de clorhidrato de hidroxilamina en 60 ml de agua. La mezcla
se agita durante una hora, luego se enfría y se recoge la
oxima por filtración; rendimiento: 24 g (26 %).

15 Una mezcla agitada de 24 g (0,09 moles) de 5-(p-eto-
xicarbonilfenil)-2-furaldehidoxima y 400 ml de benceno se
calienta a reflujo y se le añade lentamente durante 10 mi-
nutos una disolución de 4 ml de Cl₃PO en 20 ml de benceno.
La mezcla se somete a reflujo durante otras 1½ horas y se
20 filtra mientras está caliente. Se lava el filtrado con 500
ml de CO₃HNa al 5 %, 500 ml de H₂O, se seca sobre SO₄Mg y
Darco, se filtra, y del filtrado se elimina el disolvente
a presión reducida; rendimiento: 20 g (89 %) de nitrilo.

Se pasa ClH seco a través de una disolución de 20 g
25 (0,83 moles) de p-[(5-ciano)-2-furil]benzoato de etilo en
en 100 ml de etanol absoluto con agitación a 10-15°C duran-
te 1½ horas hasta que está saturada. Se filtra la mezcla, se
guarda el filtrado a temperatura ambiente durante 3 horas
y se recoge por filtración el clorhidrato de imidato; ren-
30 dimiento: 8 g (31 %).

1 Se añaden en porciones 14 g (0,04 moles) de clorhidra-
to de 5-(p-etoxicarbonilfenil)-2-furimidato de etilo a una
disolución agitada de 11 g de amoniaco en 200 ml de metanol
absoluto. La mezcla se agita durante 17 horas a temperatura
5 ambiente y a continuación se elimina el disolvente a presión
reducida; rendimiento: 7,5 g (59 %) del producto del epígra-
fe. Se recristaliza una muestra a partir de isopropanol,
p.f. 293-296°C.

10 Análisis. Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$: C, 57,05; H, 5,13;
N, 9,51
Encontrado: C, 57,01; H, 5,15;
N, 9,37

Ejemplo XII

Clorhidrato de 5-(p-metilfenil)-2-furamidina

15 Una disolución de 216 g (2,0 moles) de p-toluidina
en 400 ml de agua y 540 ml de ClH concentrado se diazota
por adición gota a gota de una disolución de 144 g (2,08
moles) de NO_2Na en 400 ml de agua con la temperatura del re-
cipiente por debajo de 10°C. Se agita la mezcla durante $\frac{1}{2}$
20 hora y se añaden 246 g (2,56 moles) de furfural seguidos de
una disolución de 46 g de Cl_2Cu en 300 ml de agua. Se agita
la mezcla y se calienta a 40-50°C durante 5 horas y se guar-
da durante la noche a temperatura ambiente. El producto se
extrae con 1200 ml de éter, se seca durante la noche con
25 SO_4Mg y Darco, se filtra y el filtrado se libera del disol-
vente a presión reducida. El residuo se destila a vacío, re-
cogiendo el producto a 160-180°C/1,4 mm Hg; rendimiento:
70 g (19 %) de 5-(p-metilfenil)-2-furaldehído.

30 Se añade una disolución de 26 g (0,36 moles) de clor-
hidrato de hidroxilamina en 65 ml de agua a una disolución

1 de 70 g (0,38 moles) de 5-(p-metilfenil)-2-furaldehido en 200 ml de etanol absoluto, a continuación se agita durante 20 minutos y se enfria durante la noche. Se recoge la oxima por filtración; rendimiento, 60 g (79 %).

5 Se calienta a reflujo una mezcla agitada de 60 g (0,39 moles) de 5-(p-metilfenil)-2-furaldehidoxima y 1.200 ml de benceno y se le añade gota a gota durante 15 minutos una disolución de 11 ml de Cl_3PO -en 30 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante otras $1\frac{1}{2}$ horas y se filtra mientras está caliente. El filtrado se lava con 700 ml de CO_2HNa al 5 %, 700 ml de H_2O , se seca sobre SO_4Mg y Darco, se filtra y del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida; rendimiento 42 g (76 %) de nitrilo.

10

Se pasa ClH seco a través de una disolución de 27 g (0,15 moles) de 5-(p-metilfenil)-2-furonitrilo en 200 ml de metanol absoluto con agitación a 10-15°C durante 1-3/4 horas hasta saturación. Se recoge el clorhidrato de imidato por filtración y se lava con éter; rendimiento: 16 g (40%).

15

Se añaden en porciones 16 g (0,06 moles) de clorhidrato de 5-(p-metilfenil)-2-furimidato de metilo a una disolución agitada de 10 g de amoníaco en 150 ml de metanol anhidro. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se libera del disolvente a presión reducida, el residuo se lava con acetona y el producto se recristaliza a partir de isopropanol, p.f. 280-283°C; rendimiento: 7,2 g (50 %) del producto del epígrafe.

20

25

Análisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 60,89; H, 5,54;
N, 11,84

Encontrado: C, 60,83; H, 5,54;

N, 11,79

30

Ejemplo XIII

Clorhidrato de 5-(p-fluorfenil)-2-furamidina.

1
5
10
Se calientan a reflujo durante 3,5 horas 82 g (0,43 moles) de 5-(p-fluorfenil)-2-furaldehído, 60 g (0,86 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 70,5 g (0,86 moles) de acetato sódico anhidro, 1.500 ml de etanol y 150 ml de agua. La mezcla enfriada se vierte sobre 2 l de agua fría, y el sólido amarillo claro se recoge por filtración y se seca en una estufa a 60°C durante la noche para obtener 77 g (86 %) de oxima producto. Se recristaliza una muestra a partir de tolueno para obtener un producto de pureza analítica, p.f. 130-133°C.

15
Se somete a reflujo durante 2,5 horas una disolución agitada de 76 g (0,37 moles) de 5-(p-fluorfenil)-2-furaldehidoxima y 760 ml de anhídrido acético. La disolución se enfría, se vierte sobre 4 l de agua helada y se agita durante la noche. El nitrilo sólido pardo se recoge por filtración y se recristaliza a partir de ciclohexano obteniendo 44,5 g (62 %) de nitrilo de pureza analítica, p.f. 68-70°C.

20
25
Una disolución en agitación de 44,5 g (0,24 moles) de 5-(p-fluorfenil)-2-furonitrilo en 950 ml de etanol absoluto se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 3,5 horas, con formación de un sólido por enfriamiento. El sólido blanco se filtra, se lava con éter, y se coloca en un desecador de vacío para obtener 53 g (78 %) de clorhidrato de imidato.

30
Se añaden 53 g (0,19 moles) de clorhidrato de 5-(p-fluorfenil)-2-furimidato de etilo a 1 l de etanol absoluto frío que contiene 48 g (2,8 moles) de amoníaco gaseoso. La disolución se somete a reflujo durante cinco horas, se filtra en caliente y se refrigera durante la noche para obte-

1 ner 25 g (53 %, 23 % absoluto) del compuesto del epígrafe,
p.f. 269-271°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_9F_2O.HCl$: C, 54,89; H, 4,19;
N, 11,64

5 Encontrado: C, 54,94; H, 4,20;
N, 11,53

Ejemplo XIV

Clorhidrato de 5-(o-aminofenil)-2-furamidina

10 Una mezcla de 14,7 g (0,055 moles) de clorhidrato de
5-(o-nitrofenil)-2-furamidina y 500 ml de metanol absoluto
se agita en presencia de 2 g de Pd/C al 5 % (50 % de H_2O)
bajo presión de hidrógeno con menos que la cantidad necesari-
a teórica de hidrógeno (teórico 5 Kg, real 4). La mezcla
se filtra para separar el catalizador y el filtrado amari-
15 llo se diluye con 700 ml de éter anhidro y se enfria duran-
te la noche para obtener 10 g.

El producto es impuro y 9 g (0,037 moles) se agitan
en 250 ml de metanol absoluto en presencia de 2 g de Pd/C
al 5 % (H_2O) bajo presión de hidrógeno durante una hora con
20 un exceso de 2,27 Kg. Se separa el catalizador por filtra-
ción, y el filtrado se concentra a 100 ml. Una primera pro-
ducción se precipita con 250 ml de éter anhidro, y una segun-
da producción se cristaliza dejándolo en reposo para obtener
una muestra de sal de monoclóridato de pureza analítica.

25 El clorhidrato de 5-(o-aminofenil)-2-furamidina mez-
clado se añade a 10 ml de cloruro de hidrógeno etanólico en
100 ml de éter. El sólido blanco apagado se agita durante $\frac{1}{2}$
hora, se filtra, y se coloca en un desecador de vacío para
obtener 3,1 g (21 %), p.f. 250-252°C.

30 Análisis. Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O.HCl$: C, 48,19; H, 4,78;

N, 15,33

Encontrado: C, 48,25; H, 4,86;

N, 15,22

Ejemplo XV

Clorhidrato de 5-(p-hidroxifenil)-2-furamidina

A. 5-(p-benciloxifenil)-2-furaldehido

Se calienta en un baño de vapor durante $1\frac{1}{2}$ horas una mezcla de 236 g (1,0 moles) de clorhidrato de p-benciloxi-anilina en 1,5 l de agua y 230 ml de ClH concentrado. No se produce disolución. A continuación se enfria la mezcla a 0-5°C y se le añade una disolución de 75,9 g (1,1 moles) de nitrito sódico en 500 ml de agua en aproximadamente 1 hora mientras se mantiene la temperatura a 4-7°C. Se deja agitar la mezcla durante otros 45 minutos mientras se aumenta la temperatura gradualmente hasta 10°C. Se añaden 192 g (2 moles) de furfural y 55 g de cloruro cúprico dihidratado en la cantidad mínima de agua y la mezcla se deja agitar a la temperatura ambiente durante la noche. Comienza a separarse sólido después de dos días de agitación. Se recoge el sólido, se lava bien con agua. El filtrado y las aguas de lavado se mezclan y se dejan agitando durante otros cuatro días mientras se separa mas sólido. Se mezclan los sólidos gomosos oscuros, se trituran con éter, se filtran y se secan al aire. Recristalizaciones repetidas a partir de ciclohexano caliente dan 48,5 g (17,5 %).

B. 5-(p-benciloxifenil)-2-furonitrilo

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 34,6 g (0,125 moles) de 5-(p-benciloxifenil)-2-furaldehido, 17,3 g (0,25 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 20,4 g (0,25 moles) de acetato sódico anhidro en 900 ml de eta-

1 nol y 80 ml de agua. Después de enfriar, se vierte la mezcla en agua helada y se separa sólido muy fácilmente. Se recoge el sólido, se lava con agua y se seca al aire. La producción de oxima es 33 g (91 %).

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 38,5 g (0,131 moles) de la oxima anterior en 400 ml de anhídrido acético. Después de enfriar la disolución de reacción se vierte sobre hielo machacado con agitación. Solidifica gradualmente material aceitoso. Se recoge el sólido, se lava con agua y se seca para obtener 40,5 g de producto impuro. La recristalización a partir de 4 l de hexano da 30 g (83 %) de 5-(p-benciloxifenil)-2-furonitrilo.

10 C. Clorhidrato de 5-(p-hidroxifenil)-2-furamidina

15 30 g (0,109 moles) del nitrilo anterior se añaden a 1 l de etanol absoluto y se burbujea cloruro de hidrógeno seco a través de la mezcla durante 4 horas. Se filtra la mezcla y el sólido se lava con éter anhidro y se seca en un desecador de vacío. Se recogen dos producciones mas a partir del filtrado por adición de éter anhidro. La producción del clorhidrato de imidato es 26,2 g. Se añade este sólido a 500 ml de etanol absoluto que contiene 23 g de amoniaco anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 4 ½ horas. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción y el sólido se lava con éter y se seca al aire. Se separa mas sólido a partir del filtrado por adición de éter. 25 El producto mezclado de las tres producciones de clorhidrato de 5-(p-benciloxifenil)-2-furamidina es 16,6 g.

30 Se somete a reducción una mezcla del sólido anterior en 150 ml de etanol junto con 2 g de paladio al 5 % sobre carbón (50 % de agua). Después de la reacción con la canti-

1 solución de hidróxido sódico al 1 %. Se seca la capa eterea
(SO₄Mg) y se concentra hasta un aceite negro a presión re-
ducida. El aceite se calienta a 93-97°C en un evaporador
5 rotatorio a presión reducida durante 1 hora. A continuación
se disuelve el aceite en 200 ml de etanol, y se añaden 10 g
(0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 12 g (0,15
moles) de acetato sódico. La mezcla agitada se calienta a
reflujo durante 3 ½ horas, se enfria, y se vierte en 500
10 ml de agua fría. El sólido gomoso resultante se extrae con
3 porciones de 100 ml de éter y se concentra hasta un acei-
te oscuro. La agitación con ciclohexano produce oxima sóli-
da, p.f. 153-157°C. La síntesis de la oxima anterior a par-
tir de p-isopropil-anilina se repite tres veces a la misma
escala para producir 6,0 g de oxima (4,5 % de rendimiento
15 en base a p-nitrocumeno).

6,0 g (0,026 moles) de la oxima se someten a reflujo
en 60 ml de anhídrido acético durante 2 ½ horas. La mezcla
se enfria, se vierte sobre 500 ml de agua helada, y se agi-
ta durante la noche. El sólido gomoso se extrae con tres
20 porciones de 100 ml de acetato de etilo, y el extracto se
seca (SO₄Mg) y se concentra hasta una goma negra. La diso-
lución en hexano caliente y subsiguiente enfriamiento por
refrigeración produce 3,0 g (55 %) del nitrilo deseado,
p.f. 44-46°C.

25 Se saturan 50 ml de metanol con ClH gaseoso y se en-
frian a 26°C. Se añaden 3,0 g (0,014 moles) del 5-(p-iso-
propilfenil)-2-furonitrilo y la mezcla se agita 4 horas y
se deja en reposo durante la noche. La adición de 200 ml
de éter produce sólido blanco apagado que se recoge. Este
30 clorhidrato de imidato se añade a una disolución de 1,4 g

1 (0,1 moles) de amoniaco en 50 ml de metanol y la mezcla se
agita a reflujo durante seis horas. Con enfriamiento, se
añaden 200 ml de éter y se recogen 0,65 g (17 %, 0,42 % de
rendimiento absoluto) del clorhidrato de amidina resultante,

5 p.f. 270-272°C.

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O \cdot HCl$: C, 63,51; H, 6,47;

N, 10,58

Encontrado: C, 63,11; H, 6,51;

N, 10,57

10 Ejemplo XVII

Clorhidrato de 5-(p-metiltiofenil)-2-furamidina

Una disolución de 175 g (1,0 moles) de clorhidrato
de 4-metiltioanilina en 200 ml de agua y 450 ml de ClH con-
centrado se diazota por adición gota a gota de una disolu-
ción de 70 g de NO_2Na en 200 ml de H_2O y 450 ml de ClH con-
centrado, con la temperatura del recipiente por debajo de
15 10°C. Se agita la mezcla durante $\frac{1}{2}$ hora, a continuación se
añaden 192 g (2,0 moles) de furfural seguidos de una diso-
lución de 23 g de Cl_2Cu en 100 ml de H_2O . Se agita la mez-
cla a la temperatura ambiente durante dos días. Se extrae
20 el producto con 1.800 ml de éter en fracciones, se seca
sobre SO_4Mg y Darco, se filtra; del filtrado se elimina el
disolvente a presión reducida. El residuo se destila a va-
cío, recogiendo a 180-220°C y 1-3 mm Hg el 5-(p-metiltiofe-
nil)-2-furaldehído, rendimiento: 52 g (24 %).

Una disolución de 16,5 g (0,24 moles) de clorhidrato
de hidroxilamina en 35 ml de H_2O se añade a una disolución
de 52 g (0,24 moles) de 5-(p-metiltiofenil)-2-furaldehído
en 300 ml de alcohol absoluto y se agita durante 1 hora.
30 Se recoge la oximá por filtración, rendimiento 41 g (73 %).

1 Se calienta a reflujo una mezcla agitada de 41 g
(0,18 moles) de 5-(p-metiltiofenil)-2-furaldehidoxima y
300 ml de benceno y se añade gota a gota durante 20 minutos
una disolución de 8 ml de Cl_3PO en 40 ml de benceno. La mez-
5 cla se somete a reflujo durante otras $1 \frac{1}{2}$ horas y se filtra
mientras está caliente. El filtrado se lava con 500 ml de
 CO_3HNa al 5 %; 500 ml de H_2O , se seca sobre SO_4Mg y Darco,
se filtra; del filtrado se elimina el disolvente a presión
reducida, rendimiento: 31 g (80 %) de nitrilo.

10 Se pasa ClH seco a través de una disolución de 31 g
(0,15 moles) de 5-(p-metiltiofenil)-2-furonitrilo en 120
ml de metanol absoluto con agitación a $10-15^\circ\text{C}$ durante $\frac{1}{2}$
hora hasta que está saturada. Se separa el baño de hielo y
se agita la mezcla durante 1 hora. Se recoge por filtración
15 el clorhidrato de imidato, rendimiento: 25 g (59 %).

20 25 g (0,085 moles) de clorhidrato de 5-(p-metiltiofe-
nil)-2-furimidato de metilo se añaden en porciones a una
disolución agitada de 10 g de amoniaco en 200 ml de metanol,
se agita a temperatura ambiente durante la noche y se some-
te a reflujo durante 1 hora. De la mezcla se elimina el di-
solvente a presión reducida y el residuo se recristaliza a
partir de 400 ml de etanol. El producto se lava con aceto-
nitrilo y se recristaliza a partir de tetrahidrofurano- H_2O
(4:1), rendimiento 5,3 g (23 %). Una muestra se recristali-
za a partir de tetrahidrofurano- H_2O (4:1), p.f. $284-288^\circ\text{C}$.

25 Análisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$: C, 53,62; H, 4,88;

N, 10,42

Encontrado: C, 53,33; H, 4,90;

N, 10,32

30 Ejemplo XVIII

1 Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-pirimidinil)-2-furamidina

Un matraz de 2 l de tres bocas, provisto de dos refrigerantes, se carga con 300 g (1,33 moles) de ácido 2-(2-furil)-5-cloro-4-pirimidincarboxílico. El ácido se calienta hasta fusión y se mantiene durante 5-10 minutos. La masa oscura resultante se enfría y a continuación se disuelve en 1.000 ml de cloroformo a ebullición, se decolora y se filtra en caliente. La disolución de cloroformo se concentra a presión reducida para obtener 238 g (98 %) 2-(2-furil)-5-cloropirimidina, p.f. 106-109°C. La muestra analítica, p.f. 108-110°C, se obtiene por recristalización a partir de heptano.

10 Análisis. Calculado para $C_8H_5ClN_2O$: C, 53,20; H, 2,79;
N, 15,51; Cl, 19,63
15 Encontrado: C, 53,05; H, 3,08;
N, 15,00; Cl, 19,52

Un matraz de tres bocas de 3 l se carga con 1.000 ml de dimetilformamida y a continuación se enfría a 10°C con un baño de agua externo. A través de un embudo se añaden lentamente 183 ml, 307 g (2 moles) de oxloruro de fósforo. A continuación se trata la disolución con 181 g (1,0 moles) de 2-(2-furil)-5-cloropirimidina disueltos en 600 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a 90-100°C durante 8 horas y luego se guarda en una nevera durante 4 días. La suspensión oscura se vierte sobre 5.000 ml de hidróxido sódico al 2 %. Se añaden otros 450 ml de hidróxido sódico al 20 %, pH 8-9. Se agita el material durante 0,5 horas y a continuación se hace ácido con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar duran-

1 te 0,5 horas, la suspensión resultante se filtra y se lava
con agua. El sólido se seca a 60°C durante 5 horas para ob-
tener 143 g (69,4 %) de 5-(5-cloro-2-pirimidinil)furfural,
5 p.f. 179-182°C. La muestra analítica se obtiene por recris-
talización a partir de benceno, p.f. 209-210°C.

Análisis. Calculado para $C_9H_5ClN_2O_2$: C, 51,82; H, 2,42;
N, 13,43

Encontrado: C, 51,79, 51,72; H, 2,40,
2,34; N, 13,35, 13,21

10 Se añade una disolución de 3,5 g (0,05 moles) de clor-
hidrato de hidroxilamina en 9 ml de agua a una disolución
de 10,5g(0,05 moles) en 260 ml de metanol y se agita duran-
te $\frac{1}{2}$ hora a temperatura ambiente. Se recoge la oxima por fil-
tración, rendimiento: 10 g (91 %). Esta obtención se repite.

15 Se calienta a reflujo una mezcla agitada de 15 g (0,05
moles) de oxima y 380 ml de benceno y se añade lentamente
durante 15 minutos una disolución de 2,5 ml de Cl_3PO en 8
ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante otras
1 $\frac{1}{2}$ horas y se filtra mientras está caliente. Del filtrado
20 se elimina el disolvente a presión reducida, rendimiento 11
g (77 %) de nitrilo.

Se pasa ClH seco a través de una disolución de 11 g
(0,049 moles) de 5-(5-cloro-2-pirimidinil)-2-furonitrilo en
90 ml de alcohol absoluto con agitación a 10-15°C durante
25 2 horas hasta saturación. La mezcla se agita otra hora y el
imidato se recoge por filtración, rendimiento: 12 g (85 %).

Una mezcla de 11 g (0,044 moles) de 5-(5-cloro-2-piri-
midinil)-2-furimidato, 40 g de $AcONH_4$ y 250 ml de alcohol
absoluto se somete a reflujo durante 6 $\frac{1}{2}$ horas y se guarda
30 durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla

1 se vierte sobre 400 ml de hielo, se ajusta a pH 8 con NH_4OH
y la mezcla se concentra a la mitad de su volumen. Se aña-
den 400 ml de H_2O mas y el producto se recoge por filtración.
La amidina se recristaliza a partir de acetonitrilo, se di-
5 suelve en isopropanol, se ajusta a pH 2 con isopropanol- ClH ,
se enfria y el producto se recoge por filtración; p.f. $>300^\circ\text{C}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 41,72; H, 3,11;

N, 21,63

Encontrado: C, 41,80; H, 3,22;

N, 21,17

10

Ejemplo XIX

Clorhidrato de 5-(p-1-hidroxietilfenil)-2-furamidina

A. 5-(p-acetilfenil)-2-furonitrilo

15 43 g (0,2 moles) de 5-(p-acetilfenil)-2-furaldehido
se disuelven en una mezcla de 2,8 l de etanol y 150 ml de
dimetilformamida por calentamiento sobre un baño de vapor
con agitación. La disolución parda débilmente opalescente
se enfria a 35°C y a continuación se añaden aproximadamente
en 5 minutos 13,9 g (0,2 moles) de clorhidrato de hidroxil-
20 amina en una cantidad mínima de agua (50 ml). La disolución
opalescente se deja agitando a temperatura ambiente durante
5-3/4 horas. Después de dejar en reposo durante la noche, la
mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado. Se sepa-
ra un sólido pardo claro que se recoge, se lava con agua y
25 se seca al aire. Se separa mas sólido a partir del filtrado
y también se recoge. La producción mezclada de la oxima es
43 g (93,5 %). El sólido se añade a 500 ml de anhídrido acé-
tico y se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de en-
friar, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo machaca-
30 do y se deja hidrolizar gradualmente. Se recoge el sólido

1 pardo, se lava bien con agua y se seca al aire para obtener 37,5 g de material impuro. La recristalización a partir de 1,1 l de metilciclohexano produce 22 g (52,5 %) de 5-(p-acetilfenil)-2-furonitrilo.

5 La recristalización de 1 g a partir de 100 ml de metilciclohexano da 0,4 g de producto analíticamente puro, p.f. 122-125°C.

B. 5-(p-1-hidroxietilfenil)-2-furimidato de metilo

10 A una mezcla de 10,8 g (0,051 moles) 5-(p-acetilfenil)-2-furonitrilo en 125 ml de metanol anhidro en agitación a 15°C se añade en porciones 1,94 g de borohidruro sódico. Durante la adición se mantiene la temperatura a 15-22°C mediante un baño de agua y hielo. Resulta una disolución castaño clara que se deja agitando durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la disolución se vierte sobre hielo machacado y se separa muy rápidamente sólido amarillo. El sólido se recoge, se lava bien con agua y se seca al aire sobre el embudo. Se obtiene una segunda producción a partir del filtrado por adición de mas agua. El producto mezclado es 11,35 g (91 %). La recristalización de 15 1 g a partir de 200 ml de metilciclohexano produce 0,8 g de sólido cristalino amarillo pálido, p.f. 134-136°C.

20

C. Clorhidrato de 5-(p-1-hidroxietilfenil)-2-furamidina

25 A una disolución de 8,1 g (0,033 moles) del imidato anterior en 200 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente se añaden con agitación 1,77 g (0,033 moles) de cloruro amónico sólido. Se disuelve el sólido poco a poco y la disolución se deja agitando durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la disolución se concentra a sequedad a presión reducida para obtener un residuo sólido amari-

30

1 llo. El producto impuro se tritura con éter, se filtra y se
seca. La producción es 7,1 g. Una muestra analítica funde
a 227-228°C.

5 Análisis. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 58,54; H, 5,67;
N, 10,50; Cl, 13,29
Encontrado: C, 58,16; H, 5,63;
N, 10,23; Cl, 13,38

Ejemplo XX

Clorhidrato de 5-(p-bromofenil)-2-furamidina

10 Una mezcla de 344 g (2,0 moles) de p-bromoanilina en
400 ml de agua y 900 ml de ClH concentrado se diazota por
adición gota a gota de una disolución de 140 g de NO_2Na en
560 ml de agua, con la temperatura del recipiente por deba-
15 jo de 10°C. La mezcla se agita durante media hora, a conti-
nuación se añaden 192 g de furfural, seguidos por una diso-
lución de 46 g de Cl_2Cu en 200 ml de agua. La mezcla se agi-
ta durante 20 horas manteniendo la temperatura por debajo
de 40°C. Se decanta la fracción acuosa y el residuo se di-
suelve en Cl_3CH , se seca sobre SO_4Mg y Darco, y del filtrado
20 se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se
extrae con 2 l de ciclohexano, el extracto se enfria, y se
recoge por filtración 5-(p-bromofenil)-2-furaldehído. Ren-
dimiento: 25 g (5%).

25 Una disolución de 7 g (0,1 moles) de clorhidrato de
hidroxilamina en 20 ml de agua se añade a una disolución de
25 g (0,1 moles) de 5-(p-bromofenil)-2-furaldehído en 150
ml de etanol y se agita durante 1 hora. La mezcla se enfria
durante la noche y se recoge la oxina por filtración. Ren-
dimiento: 25 g (93 %).

30 Se calienta a reflujo una mezcla agitada de 25 g (0,1

1 moles) de 5-(p-bromofenil)-2-furaldehidoxima y 400 ml de
benceno y se añade gota a gota durante 15 minutos una diso-
lución de 6 ml de Cl_3PO en 30 ml de benceno. La mezcla se
5 somete a reflujo durante otras $1\frac{1}{2}$ horas y se filtra mientras
está caliente. El filtrado se lava con 600 ml de CO_2HNa al
5 % y 600 ml de agua, se seca sobre SO_4Mg y Darco y se fil-
tra. Del filtrado se elimina el disolvente a presión redu-
cida, rendimiento: 24 g (96 %) de nitrilo.

10 Se pasa ClH seco a través de una disolución de 24 g
(0,087 moles) de 5-(p-bromofenil)-2-furonitrilo en 100 ml
de metanol absoluto con agitación a $10-15^\circ\text{C}$ durante $1\frac{1}{2}$ horas.
Se separa el baño de hielo y la mezcla se agita durante otra
hora mas. El clorhidrato de imidato se recoge por filtración,
rendimiento: 17 g (59 %).

15 Una mezcla de 17 g (0,057 moles) de clorhidrato de 5-
(p-bromofenil)-2-furimidato de metilo, 80 g de AcONH_4 y 550
ml de alcohol absoluto se somete a reflujo durante 6 horas
y se guarda durante la noche a temperatura ambiente. La mez-
cla se vierta sobre hielo, se ajusta el pH a 8 con NH_4OH ,
20 y se concentra a la mitad de su volumen. Se añaden 800 ml
mas de agua y se recoge el producto por filtración. El pro-
ducto se disuelve en isopropanol, se ajusta el pH a 3 con
etanol- ClH , se enfria, y el clorhidrato de amidina se reco-
ge por filtración, rendimiento: 4 g (23 %).

25 Análisis. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 43,81; H, 3,34;
N, 9,29
Encontrado: C, 43,89; H, 3,44;
N, 9,00

Ejemplo XXI

30 Dihidroclorhidrato de 5-(m-aminofenil)-2-furamidina

1 En un recipiente de reducción de 500 ml se colocan 16
g (0,060 moles) del compuesto del Ejemplo XXII, 2,0 g de Pd/C
al 5% (50 % de agua), y 200 ml de metanol. Se lleva a cabo
5 la reducción a una presión inicial de 2,1 atmósferas y se
observa una aceptación de hidrógeno hasta la teórica en 10
minutos sin que se observe ulterior aceptación. La mezcla
de reducción se filtra y el filtrado se concentra hasta un
sólido. El sólido se disuelve en 200 ml de etanol y se aña-
de una disolución de 20 ml de ClH/EtOH saturada. Se obtiene
10 un precipitado blanco, se separa por filtración, y se recris-
taliza por disolución en etanol caliente, enfriando y aña-
diendo éter hasta turbidez. Se recogen 14 g (85 %) del pro-
ducto del epígrafe de pureza analítica, p.f. 307-309°C.

15 Análisis. Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O \cdot 2HCl$: C, 48,19; H, 4,78;
N, 15,33
Encontrado: C, 47,84; H, 5,01;
N, 14,96

Ejemplo XXII

Clorhidrato de 5-(m-nitrofenil)-2-furamidina

20 Una mezcla de 217 g (1,0 moles) de 5-(m-nitrofenil)-
2-furaldehído, 140 g (2,0 moles) de clorhidrato de hidroxil-
amina y 164 g (2,0 moles) de acetato sódico en una disolu-
ción de 3.500 ml de etanol y 350 ml de agua se somete a re-
flujo durante 3½ horas, se deja enfriar, y se vierte sobre
25 5.000 ml de agua. Se recoge el producto sólido para obtener
218 g (94 %) de oxima. Se recristaliza una muestra a partir
de tolueno para obtener oxima.

30 209 g (0,90 moles) de la oxima se dejan a reflujo en
2.000 ml de anhídrido acético durante 2½ horas, y la diso-
lución se enfria y se vierte sobre 9.000 ml de agua helada.

1 La mezcla se agita durante la noche y se separa por filtra-
ción el sólido para obtener 190 g (99 %) de nitrilo.

5 Se burbujea lentamente durante ocho horas cloruro de
hidrógeno a través de una disolución agitada de 64 g (0,30
moles) del nitrilo en 800 ml de etanol absoluto, manteniend-
do la temperatura a 33-38°C. La disolución se enfria duran-
te la noche y se recogen 52 g (59 %) del imidato sólido re-
sultante y se secan al aire.

10 Se disuelven 8,5 g (0,50 moles) de amoniaco en etanol
absoluto. A continuación se añaden 52 g (0,17 moles) del
clorhidrato de imidato, y la mezcla se somete a reflujo con
agitación durante 6 horas. La disolución se filtra mientras
está caliente y se enfria durante la noche. Se separa el so-
lido cristalizado para obtener 32 g (70 %, 38 % de rendi-
15 miento absoluto) de la amidina deseada, p.f. 298-300°C. La
concentración del líquido madre da un producto adicional de
pureza analítica, p.f. 291-294°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_9N_3O_3 \cdot HCl$: C, 49,36; H, 3,77;

N, 15,70

20 Encontrado: C, 49,36; H, 3,96;

N, 15,58

Ejemplo XXIII

Clorhidrato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furamidina

A. Obtención de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehido

25 Una mezcla de 162 g (1,0 moles) de 2,4-dicloroanilina,
200 ml de agua y 450 ml de ácido clorhídrico se calienta so-
bre un baño de vapor durante 2 horas y a continuación se en-
fria a -10°C. Se añade gota a gota una disolución de 70 g
(1,0 moles) de nitrito sódico en 750 ml de agua mientras se
30 mantiene la temperatura a -10°C. Se deja que la mezcla de

1 reacción se calienta a 0°C y se mantiene a esta temperatura
durante 45 minutos. Se añade una disolución de 96 g (1,0
moles) de furfural en 100 ml de acetona seguida de una di-
5 solución de 20 g de $\text{Cl}_2\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 30 ml de agua. Se separa
el baño de refrigeración y la reacción se hace exotérmica
alcanzando una temperatura máxima de 47°C. Después que la
mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente se
separa el sólido por filtración, se lava con agua y se re-
cristaliza a partir de isopropanol para obtener 125 g (52%).

10 B. Obtención de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehidoxima

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de
121 g (0,50 moles) de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehido,
82,5 g (1,0 moles) de acetato sódico anhidro, 70 g (1,0 mo-
les) de clorhidrato de hidroxilamina, 1.750 ml de EtOH al
15 95 % y 175 ml de agua. La mezcla se enfría a temperatura
ambiente y a continuación se añade a 8 l de agua helada.
El sólido resultante se lava con agua y se seca a 60°C pa-
ra obtener 123 g (96 %).

C. Obtención de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furonitrilo

20 Se somete a reflujo durante 3 horas una mezcla de 114
g (0,445 moles) de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehidoxima
y 560 ml de anhídrido acético, se enfría, y a continuación
se vierte sobre hielo. El sólido resultante se filtra, se
lava con agua y se seca a 60°C para obtener 105 g (99 %).

25 D. Obtención de clorhidrato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furi-
midato de etilo

Una mezcla de 114 g (0,48 moles) de 5-(2,4-diclorofenil)-
2-furonitrilo, y 2.000 ml de etanol absoluto se satura con
ClH gaseoso con formación de una disolución. Utilizando una
30 trompa de agua, se eliminan por destilación aproximadamente

1 1.500 ml de disolvente, y la mezcla resultante se filtra y se seca al aire para obtener 80 g (59 %).

E. Obtención de clorhidrato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furamidina

5 Una disolución de 50 ml de metanol anhidro que contiene 9 g (0,530 moles) de NH_3 se trata en porciones con 10 g (0,035 moles) de clorhidrato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furimidato de etilo. La mezcla resultante se somete a reflujo durante dos horas, se enfría, se filtra y se seca al aire para obtener 7,5 g (74 %). Se prepara una muestra analítica disolviendo una muestra en CH_3OH a reflujo, tratando con Darco, enfriando y diluyendo con éter. Este procedimiento se repite dos veces y el sólido blanco resultante se seca en la pistola de vacío a la temperatura de Cl_3CH a reflujo, p.f. > 300°C.

10

15

Análisis. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 45,31; H, 3,11; N, 9,61
Encontrado: C, 45,22; H, 3,22; N, 9,52

20 Ejemplo XXIV

Clorhidrato de 5-(o-clorofenil)-2-furamidina

Obtención de 5-(o-clorofenil)-2-furaldehído

Una mezcla de 255 g (2,0 moles) de o-cloroanilina, 690 ml de ácido clorhídrico concentrado y 260 ml de agua se calienta a 80°C durante 20 minutos y luego se enfría a 0°C. Se añade una disolución de 138 g (2,0 moles) de nitrito sódico en 500 ml de agua mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C mediante un baño de hielo. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 2 horas. Se añade una disolución de 192 g (2,0 moles) de furfural en 200 ml de acetonitrilo se-

25

30

1 guida de una disolución de 40 g de $\text{Cl}_2\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 100 ml de
agua. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante una hora
y a continuación a la temperatura ambiente durante la noche.
La mezcla aceitosa se extrae con 3x750 ml de éter y los ex-
5 tractos etereos mezclados se lavan con 1000ml de disolución
de carbonato sódico al 6 % , se lava con 1000 ml de agua y
se seca sobre sulfato magnésico. Se separa el éter en el e-
vaporador de Calab y el sólido residual se lava con hexano
y se seca al aire para obtener 89 g (22 %).

10 B. Obtención de 5-(o-clorofenil)-2-furaldehidoxima

Se calienta a 60°C durante 15 minutos una mezcla de
89 g (0,43 moles) de 5-(o-clorofenil)-2-furaldehido, 1000
ml de etanol, 60 g (0,86 moles) de clorhidrato de hidroxil-
amina y 200 ml de agua. El disolvente se separa en el evapo-
15 rador de Calab y el sólido residual se lava con agua y se
seca al aire para obtener 96 g (100 %).

C. Obtención de 5-(o-clorofenil)-2-furonitrilo

Una mezcla de 96 g (0,43 moles) de 5-(o-clorofenil)-
2-furaldehidoxima, y 1150 ml de anhídrido acético se somete
20 a reflujo durante 4 horas y la disolución resultante se aña-
de a 6 l de hielo y se deja en reposo durante 48 horas. El
sólido resultante se separa por filtración, se lava dos ve-
ces con agua y se seca en un desecador sobre P_2O_5 para obte-
ner 84 g (100%).

25 D. Obtención de clorhidrato de 5-(o-clorofenil)-2-furimida-
to de etilo

Una disolución en agitación de 82 g (0,45 moles) de
5-(o-clorofenil)-2-furonitrilo y 2.200 ml de etanol absolu-
to se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta el punto
30 de saturación. El alcohol se separa en el evaporador de Ca-

1 lab y el sólido residual se lava dos veces con hexano para obtener 28 g (22 %).

E. Obtención de clorhidrato de 5-(o-clorofenil)-2-furamidina

5 A 50 ml de metanol anhidro que se ha saturado con amoniacco gaseoso, se añaden en porciones 10 g (0,035 moles) de clorhidrato de 5-(o-clorofenil)-2-furimidato de etilo. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido se separa por filtración y se seca al aire para obtener 6 g (67 %). Se obtiene una muestra analítica disolviendo una muestra en CH₃OH a reflujo, tratando con Darco, enfriando, y diluyendo con éter. Este procedimiento se hace dos veces y el sólido resultante que es blanco se seca en la pistola de vacio a la temperatura del agua hirviendo, p.f. aproximadamente 290°C.

10 Análisis. Calculado para C₁₁H₉ClN₂O.HCl: C, 51,38; H, 3,92; N, 10,90
Encontrado: C, 51,36; H, 3,95; N, 10,80

20 Ejemplo XXV

Clorhidrato de 5-(p-metoxifenil)-2-furamidina

25 Una mezcla de 186 g (1,5 moles) de p-anisidina en 150 ml de agua y 400 ml de ClH concentrado se diazota por adición gota a gota de 108 g (1,56 moles) de NO₂Na en 300 ml de agua, con la temperatura del recipiente por debajo de 10°C. treinta minutos después de completar la adición se añaden 184 g (1,89 moles) de furfural en 600 ml de agua seguido por 45 g de Cl₂Cu en 300 ml de agua. La mezcla se calienta a 50-60°C durante cuatro horas y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto se extrae con

30

1 1.800 ml de éter, se seca sobre SO_4Mg y Darco, y se filtra; del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se destila a vacío, recogiendo el producto a 175-185°C, 0,6-1,0 mm, rendimiento: 75 g (24 %).

5 Una disolución de 25,5 g (0,37 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua se añade a una disolución de 75 g (0,37 moles) de 5-(p-metoxifenil)-2-furaldehído en 250 ml de etanol y se agita durante 45 minutos. La mezcla se enfría durante la noche y el producto se recoge por filtración, rendimiento: 66 g (88 %).

10 Se calienta a reflujo una mezcla de 21 g (0,096 moles) de 5-(p-metoxifenil)-2-furaldehídoxíma y 400 ml de benceno y se añade gota a gota durante 10 minutos una disolución de 4 ml de Cl_3PO en 10 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 1½ horas y se filtra mientras está caliente. El filtrado se lava con 400 ml de CO_3HNa al 5 %, 400 ml de agua, se seca sobre SO_4Mg y Darco, y se filtra; del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida, rendimiento: 17 g (90 %).

20 Se agita 15 horas a temperatura ambiente una mezcla de 22 g (0,11 moles) de 5-(p-metoxifenil)-2-furonitrilo, 500 ml de metanol absoluto y 5,5 g (0,11 moles) de CH_3ONa , se vierte sobre hielo, se agita durante 45 minutos y el producto se recoge por filtración, rendimiento: 19 g (75 %).

25 Una mezcla de 19 g (0,082 moles) de 5-(p-metoxifenil)-2-furimidato, 4,4 g (0,082 moles) de ClNH_4 y 200 ml de metanol se agita durante la noche a temperatura ambiente y se somete a reflujo durante treinta minutos y se enfría. Se recoge por filtración el clorhidrato de amidina, rendimiento: 13,5 g (66 %). Se recristaliza una muestra a partir de meta-

30

1 nol, p.f. 290-293°C.

Análisis. Calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 57,03; H, 5,19;

N, 11,09

Encontrado: C, 56,84; H, 5,10;

N, 10,97

5

Ejemplo XXVI

Clorhidrato de 5-(p-acetilfenil)-2-furamidina

A. 5-(p-acetilfenil)-2-furimidato de metilo

10 Se disuelven 14,3 g (0,068 moles) de 5-(p-acetilfenil)-
2-furonitrilo en 1,800 ml de metanol anhidro con agitación.
A continuación se añaden 3,66 g (0,068 moles) de metóxido
sódico en polvo y la disolución roja se deja agitando du-
rante la noche a temperatura ambiente. Se filtra la disolu-
ción y el filtrado se concentra a presión reducida hasta
15 aproximadamente 1/4 de su volumen original y a continuación
se vierte sobre agua helada. Se separa un sólido amarillo
muy fácilmente y se recoge, se lava con agua y se seca a
100°C. La producción del imidato es 15,5 g (94 %).

B. Clorhidrato de 5-(p-acetilfenil)-2-furamidina

20 Se calientan a reflujo 15,5 g (0,064 moles) del imida-
to anterior con 15 g de acetato amónico anhidro en 500 ml
de metanol anhidro durante 2½ horas. Después de enfriar, se
filtra la mezcla y el filtrado se concentra a presión redu-
cida hasta un sólido pastoso amarillo. El sólido se tritura
25 con agua disolviéndose la mayor parte del mismo. Se filtra
la mezcla y el filtrado se hace alcalino con hidróxido amó-
nico concentrado hasta que no se separa mas sólido amarillo.
Después de enfriar, se filtra la mezcla y se recoge el só-
lido, se lava bien con agua y se seca al aire. La producción
30 de material impuro es 12,2 g. La recristalización a partir

1 de 3 l de acetato de etilo da 10,5 g de la amidina libre.
El sólido se pulveriza y se agita en 100 ml de disolución
etanólica de ClH durante 1 hora. Después de enfriar, se re-
5 coge el sólido, se lava con etanol y se seca a 100°C. El
rendimiento de clorhidrato de amidina es 11,0 g (65 %).

Una muestra analítica se descompone a 290°C.

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 58,98; H, 4,95;

N, 10,58

Encontrado: C, 58,80; H, 4,88;

N, 10,28

10

Ejemplo XXVII

Clorhidrato de 5-(p-aminofenil)-N,N-dietil-2-furamidina

Una mezcla de 30 g (0,1 moles) de clorhidrato de 5-
15 (p-nitrofenil)-2-furimidato de etilo, 108 ml de dietilamina
y 200 ml de etanol se somete a reflujo durante 5 horas y se
guarda durante la noche a temperatura ambiente. De la mezcla
se elimina el disolvente a presión reducida, se lava el re-
siduo con 500 ml de CO_3HNa al 5 % y 500 ml de agua, y el
producto se recoge por filtración (se seca al aire). El ma-
20 terial castaño claro se disuelve en isopropanol, se ajusta
el pH a 3 con etanol-ClH, y se recoge por filtración el
clorhidrato de 5-(p-nitrofenil)-N,N-dietil-2-furamidina, ren-
dimiento: 18 g (56 %). Se recristaliza una muestra a partir
de isopropanol, p.f. 240-242°C.

25 Análisis. Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 55,64; H, 5,60;

N, 12,98

Encontrado: C, 55,62; H, 5,65;

N, 12,95

30 Una mezcla de 18 g (0,056 moles) de clorhidrato de
5-(p-nitrofenil)N,N-dietil-2-furamidina, 580 ml de etanol y

1 10 g de Pd/C al 5 %-50 % de H₂O se somete a hidrogenación durante dos horas a temperatura ambiente, utilizando 11,5 atmósferas absolutas de H₂ (teórico: 11,83). Se separa el catalizador por filtración, se diluye el filtrado con 500
5 ml de éter anhidro y se enfria, y se recoge por filtración el producto del epígrafe, rendimiento: 10 g (61 %). Se re-cristaliza una muestra a partir de acetonitrilo, p.f. 279-282°C.

10 Análisis. Calculado para C₁₅H₁₉N₄O.HCl: C, 61,32; H, 6,86;
N, 14,30
Encontrado: C, 61,40; H, 6,98
N, 14,27

Ejemplo XXVIII

15 Clorhidrato de N,N-dietil-5-(m-trifluormetilfenil)-2-furamidina

Se somete a reflujo durante 4 horas una disolución de 7,0 (0,22 moles) de clorhidrato de 5-(3-trifluormetilfenil)-2-furimidato de etilo y 17,7 g (0,242 moles) de dietilamina anhidra en 10 ml de etanol absoluto y se guarda en una nevera durante la noche. Algo de clorhidrato de dietilamina se separa por filtración y el filtrado se concentra hasta un aceite oscuro que produce 4 g (50 %) sólido pardo claro cuando se agita con éter, p.f. 154-160°C.

25 Análisis. Calculado para C₁₆H₁₇F₃N₂O.HCl: C, 55,41; H, 5,23;
N, 8,08
Encontrado: C, 55,43; H, 5,15;
N, 8,08

Ejemplo XXIX

30 Clorhidrato de 5-(p-clorofenil)-N,N-dietil-2-furamidina

Se añade una disolución de 125 ml (0,13 moles) de n-

1 butillitio al 15% en hexano a una disolución enfriada con
hielo de 9,5 g (0,13 moles) de dietilamina en 150 ml de é-
ter anhidro en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar
durante 10 minutos se añade lentamente una disolución de
5 20,3 (0,10 moles) de 5-(p-clorofenil)-2-furonitrilo en 400
ml de éter anhidro, manteniendo la temperatura por debajo
de 5°C. Se separa el baño de hielo, se agita la mezcla du-
rante 1½ horas y se añaden lentamente 500 ml de agua, mante-
niendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita la mez-
10 cla durante ½ hora y se separa la capa orgánica. La capa
acuosa se extrae con 400 ml de éter, y el extracto se mezcla
con la capa orgánica. La disolución se seca con SO₄Mg y Dar-
co y se filtra, y del filtrado se elimina el disolvente a
presión reducida. El residuo se disuelve en ciclohexano ca-
15 liente, se agita durante 10 minutos en Darco y se filtra y
del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida.
El residuo se disuelve en éter anhidro y se ajusta el pH a
2 con éter-OH. El producto se recoge por filtración y se
recristaliza a partir de isopropanol; p.f. 235-238°C; rendi-
20 miento 11 g (35 %).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₇ClN₂O.HCl: C, 57,51; H, 5,79;
N, 8,94
Encontrado: C, 57,57; H, 5,84;
N, 9,04

25

Ejemplo XXX

Fumarato de N,N-dietil-5-(p-metoxifenil)-2-furamidina

Una disolución de 83 ml (0,086 moles) de n-butillitio
al 15 % en hexano se añade a una disolución enfriada con
hielo de 6,3 g (0,086 moles) de dietilamina en 100 ml de é-
30 ter anhidro en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar du-

1 rante 10 minutos, se añade lentamente a 0-5°C una disolu-
ción de 17 g (0,086 moles) de 5-(p-metoxifenil)-2-furonitri-
lo en 400 ml de éter anhidro. Se separa el baño de hielo,
se agita la mezcla durante 1½ horas, se añaden lentamente
5 450 ml de agua manteniendo la temperatura por debajo de 10°C
y la mezcla se agita durante ½ hora. Se separa la capa orgá-
nica, se extrae la fase acuosa con éter, y el extracto se
mezcla con la capa orgánica. La disolución se seca sobre
SO₄Mg y Darco y se filtra, y del filtrado se elimina el di-
10 solvente a presión reducida. El residuo se disuelve en ci-
clohexano caliente, se agita durante 10 minutos sobre Dar-
co y se filtra, y del filtrado se elimina el disolvente a
presión reducida. Una disolución de 15 g (0,055 moles) del
residuo en 60 ml de etanol se añade a 6,4 g (0,055 moles)
15 de ácido fumárico disueltos en 150 ml de etanol, se agita
durante 45 minutos y se enfria durante el fin de semana. Se
recoge el producto por filtración, rendimiento: 10 g (30 %).
Se recristaliza una muestra a partir de isopropanol, p.f.
184-186°C.

20 Análisis. Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₂.C₄H₄O₄: C, 61,84; H, 6,23;
N, 7,21
Encontrado: C, 61,67; H, 6,30;
N, 7,04

Ejemplo XXXI

25 Fumarato de N,N'-diesel-5-fenil-2-furamidina

Se añade una disolución de 250 ml (0,26 moles) de n-
butillitio al 5 % en hexano a una disolución enfriada con
hielo de 19 g (0,26 moles) de dietilamina en 300 ml de éter
anhidro en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar duran-
30 te 10 minutos, se añade lentamente a 0-5°C una disolución

1 de 34 g (0,20 moles) de 5-fenil-2-furonitrilo en 800 ml de
éter anhidro. Se separa el baño de hielo, se agita la mezcla
durante 1½ horas y se añaden lentamente 1.200 ml de agua a
2 <10°C. Se agita la mezcla durante ½ hora, se separa la capa
5 orgánica, se seca sobre SO₄Mg y Darco y se filtra, y del
filtrado se elimina el disolvente a presión reducida. El
residuo se disuelve en éter de petróleo caliente, se agita
10 minutos sobre Darco, se filtra, y del filtrado se elimi-
na el disolvente a presión reducida. 41 g (0,17 moles) del
10 residuo se disuelven en 200 ml de etanol y se añaden a una
disolución de 19,7 g (0,17 moles) de ácido fumárico en 400
ml de etanol. La mezcla se agita durante media hora, se en-
fria durante la noche, y el producto se recoge por filtra-
ción. Se recristaliza el producto a partir de etanol; p.f.
15 187-190°C, rendimiento: 19 g (27 %).

Análisis. Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄.C₄H₄O₄: C, 63,67; H, 5,19;
N, 7,82
Encontrado: C, 63,32; H, 5,29;
N, 7,66

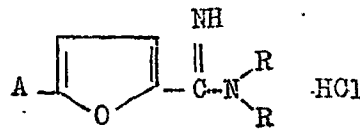
20 Si bien la obtención de las amidinas de esta inven-
ción descrita aquí anteriormente da lugar a la obtención de
las mismas en forma de las sales de clorhidrato o fumarato,
otras sales farmacéuticamente aceptables se obtienen fácil-
mente por tratamiento de la amidina o sus clorhidratos con
25 ácidos tales como maleico, pámico, tartárico y sulfúrico.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes

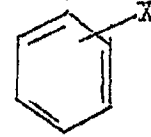
REIVINDICACIONES

30 1.- Un método para obtener una serie de compuestos
5-aril-2-furamidinas de fórmula:

1



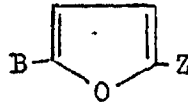
en la que A es 5-cloro-2-pirimidinil o



5

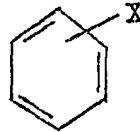
con X significando hidrógeno, nitro, amino, halo, dihalo, 4-alquilos inferiores, 3-trifluorometil, 3,4-dimetoxi, 4-metil-3-cloro, 4-alcoxi, 4-dimetilamino, 4-etoxicarbonilo, 4-hidroxi, 4-metil mercapto, 4-(1-hidroxi)etilo, o 4-acetilo; y R significa hidrógeno o etilo que consiste en tratar un compuesto de fórmula:

10



o su sal clorhidrato en la que B es 5-cloro-2-pirimidinil o

15



con X significando hidrógeno, nitro, halo, dihalo, 4-alquilos inferiores, 3-trifluorometilo, 3,4-dimetoxi, 4-metil-3-cloro, 4-alcoxi, 4-dimetilamino, 4-etoxicarbonilo, 4-hidroxi 4-metilmercapto, 4-(1-hidroxi)etilo o 4-acetilo y Z es

20

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{CN}$ con amoniaco o un derivado de amoniaco en presencia de un disolvente inerte a los reactivos y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente por un tiempo suficiente para asegurar la reacción, y si A es nitro, reducción catalítica al correspondiente amino

25

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO PARA OBTENER UNA SERIE DE COMPUESTOS 5-ARIL-2-FURAMIDINAS.

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y una
páginas mecanografiadas .

Madrid, 17 de junio de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30

