



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 155136

STYRET FOR DET
DUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 333/20, 409/12

(21) Patentsøknad nr. 822224
(22) Inngivelsesdag 29.06.82
(24) Lopedag 29.06.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 03.01.83
(44) Utlegningsdag 10.11.86
(72) Oppfinner ISAAC CHEKROUN, Toulouse,
ALAIN HEYMES, Sisteron,
Frankrike.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANOFI,
40 Avenue George V,
F-75008 Paris, Frankrike.

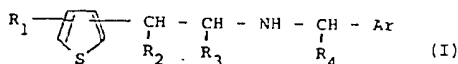
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.06.81, Frankrike,
nr. 8113062.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV 2-(2-THIENYL)-
OG 2-(3-THIENYL)-ETHYLAMINDERIVATER.

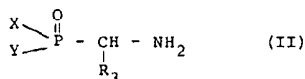
(57) Sammendrag

Fremgangsmåte ved fremstilling av
thienylaminer med formelen:



hvor:

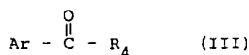
R_1 , i 2-, 3-, 4- eller 5-stillingen, er hydrogen, halogen, nitro, carboxy, cyano, amino eller rettkjedet eller forgrenet alkyl eller alkoxy, en heterocyclisk eller ikke-heterocyclisk aromatisk gruppe eventuelt mono- eller flersubstituert med halogen, nitro, cyano, amino, carboxy, alkyl, alkoxy eller fenyl, i aminoethylkjeden som kan være bundet til 2- eller 3-stillingen, er R_2 , R_3 og R_4 hydrogen eller en heterocyclisk eller ikke-heterocyclisk aromatisk gruppe eventuelt substituert med halogen, nitro, cyano, amino, carboxy, alkyl, alkoxy eller fenyl, Ar er en heterocyclisk eller ikke-heterocyclisk gruppe eventuelt mono- eller flersubstituert med alkyl eller fenyl, som omfatter kondensering av et derivat med formelen:



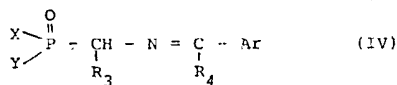
hvor R_3 er som ovenfor angitt, og X og Y er uavhengig av hverandre alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, dialkylamino eller diarylamino,

(56) Anførte publikasjoner

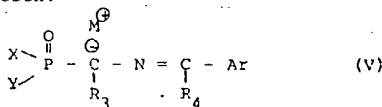
med en carbonylforbindelse med formelen:



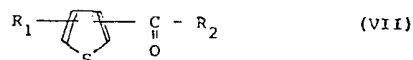
hvor Ar og R_4 er som ovenfor angitt, for å få et derivat med formelen:



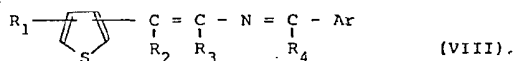
hvor X, Y, Ar, R_3 og R_4 er som ovenfor angitt forbindelse (IV) behandles med en base med formelen $\text{B}^{\ominus} \text{M}^{\oplus}$, for å få et carbanion med formelen:



carbanionet med formel (V) omsettes med et carbonylderivat med formelen:

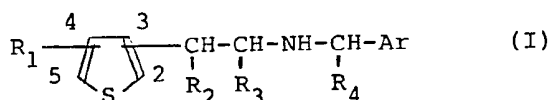


hvor R_1 og R_2 er som ovenfor angitt, for å få en forbindelse med formelen:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Ar er som ovenfor angitt; og forbindelsen (VIII) behandles med et reduksjon middel, for å få en forbindelse med formel (I)

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte ved fremstilling av 2-(2-thienyl)- og 2-(3-thienyl)-ethylamin-derivater med den generelle formel:



hvor

R_1 står i 2-, 3-, 4- eller 5-stillingen og er hydrogen, halogen, nitro, carboxy, cyano, amino eller rettkjedet eller forgrenet alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer, aminoethylkjeden står i 2- eller 3-stillingen,

R_2 , R_3 og R_4 er hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller fenyl, og

Ar er en thienyl-, furyl-, pyridyl- eller fenylgruppe som eventuelt er mono- eller flersubstituert med halogen eller nitro.

En rekke av forbindelsene med formel (I) er kjent og anvendes som utgangsmaterialer ved fremstilling av forbindelser som er nyttige både i den kjemiske og farmasøytiske industri.

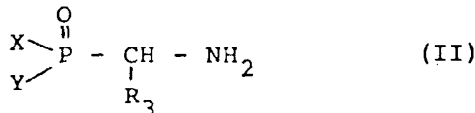
Blant forbindelsene som fåes ved den nye fremgangsmåte kan nevnes slike som har aminoethylkjeden i 2-stilling og substituenten R_1 i 4- eller 5-stilling og som ved hjelp av kjente fremgangsmåter kan overføres til 4,5,6,7-tetrahydrothieno-(3,2-c)-pyridinderivater, og slike som har aminoethylkjeden i 3-stilling og substituenten R_1 i 4- eller 5-stilling og som ved hjelp av kjente fremgangsmåter kan overføres til 4,5,6,7-tetrahydrothieno-(2,3-c)-pyridinderivater. Begge typer derivater er beskrevet i en rekke patentskrifter (FR 73 03 503; FR 75 03 968; FR 75 20 241; FR 75 23 786; FR 75 24 486; FR 76 00 003; FR 77 21 517) hvor det redegjøres for deres terapeutiske anvendelser og/eller deres fremstilling.

For fremstilling av de innledningsvis angitte forbindelser er det tidligere blitt benyttet en flertrinns fremgangsmåte som er beskrevet i ovennevnte franske patentskrift FR 75 03 968. Denne fremgangsmåte har imidlertid betydelige

155136

- ulemper, som unngåes ved den nye fremgangsmåte som nu foreslåes. Ved den nye fremgangsmåte kreves det således ikke anvendelse av baser som er farlige og besværlige å arbeide med, såsom visse organolithiumbaser eller organonatriumbaser som kreves ved den kjente fremgangsmåte. Den nye fremgangsmåte krever heller ikke, slik som den kjente fremgangsmåte, bruk av ethylenoksid eller høyere derivater derav, hvis anvendelse krever omfattende sikkerhetsforanstaltninger når fremgangsmåten skal utføres i industriell målestokk.

- I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes det nu en enklere, sikrere og billigere fremgangsmåte for fremstilling av de innledningsvis angitte 2-(2-thienyl)- og 2-(3-thienyl)-ethylaminderivater, hvilken fremgangsmåte er særpreget ved at en forbindelse med den generelle formel:



20

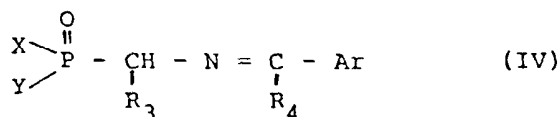
hvor R_3 er som ovenfor angitt og X og Y uavhengig av hverandre er alkoxy med 1-4 carbonatomer, kondenseres med en carbonylforbindelse med den generelle formel:

25



30

hvor Ar og R_4 er som ovenfor angitt, til en forbindelse med den generelle formel:



35

hvor X, Y, Ar, R_3 og R_4 er som ovenfor angitt; forbindelsen (IV) behandles med en base med formelen $\text{M}^+ \text{B}^-$ fortrinnsvis med en base $\text{M}^+ \text{B}^-$ hvor M^+ er et alkali- eller jordalkalimetall og B^- er et carbanion valgt blant de nega-

5



15



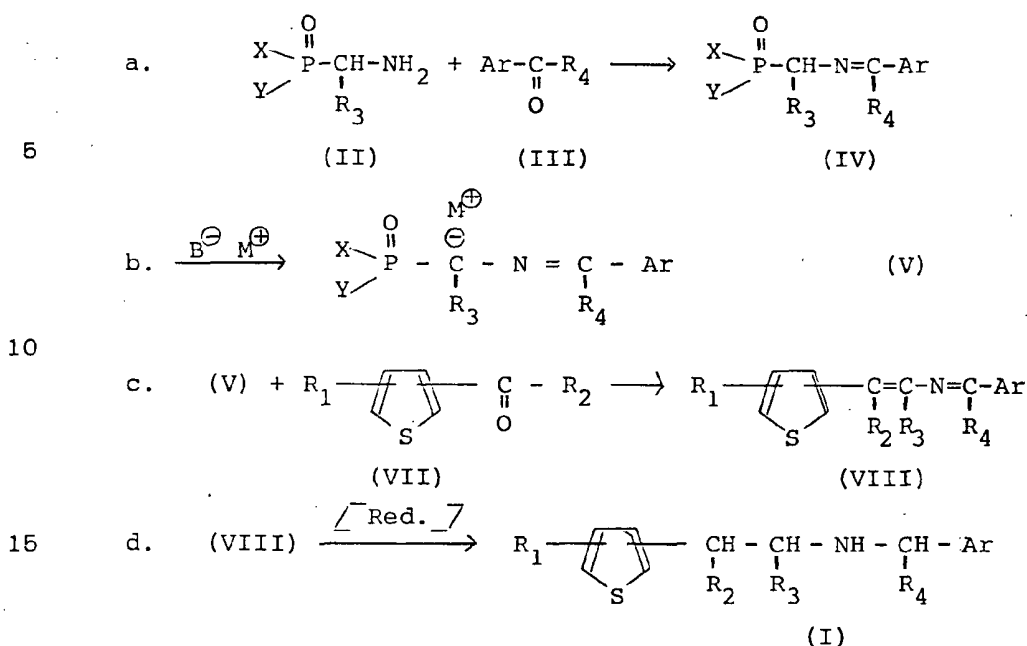
20



26

30

35



Fremgangsmåten kan med fordel utføres som følger:

- 20 a) Organofosforforbindelsene med formel (II), som er lett tilgjengelige ved kjente fremstillingsmåter som f.eks. den beskrevet av I. C. Popoff og medarbeidere (J. Org. Chem. 28, 2898 (1963)), kan omsettes med carbonylderivatene (III) i fravær av oppløsningsmiddel og av katalysator, idet vannet
- 25 som dannes under reaksjonen fjernes på passende måte ved slutten av prosessen. Kondensasjonen kan med fordel utføres i et oppløsningsmiddel som et aromatisk hydrocarbon, f.eks. toluen, eller en alkohol, f.eks. ethanol, fra hvilket vannet kan fjernes ved azeotrop destillasjon. Kondensasjonen kan
- 30 også med fordel utføres (fra hastighetssynspunkt) i nærvær av katalytiske mengder av en uorganisk eller organisk syre som f.eks. paratoluensulfonsyre. Temperaturen ved hvilken denne overføring utføres, kan variere, men ligger i alminnelighet mellom 20°C og 120°C.
- 35 b) Basen $\text{B}^\ominus \text{M}^\oplus$ som anvendes, kan være et alkalimetallhydrid, typisk natrium-, lithium- eller kaliumhydrid, et alkalimetallamid eller alkylamid, typisk et dialkylamid som lithium-diisopropylamid, en organometallforbindelse, typisk

en organolithiumforbindelse som n-butyllithium, eller en organonatrium- eller organomagnesiumforbindelse. Nyttige er også alkalimetall- eller jordalkalimetall-alkoxyder som natrium-, lithium-, kalium- og magnesium-methoxyd, kalium-t-butoxyd og natrium-t-amylat. Alkalimetall- eller jordalkalimetall-hydroxyder som natrium-, lithium-, kalium- og magnesium-hydroxyd kan også anvendes.

I alminnelighet anvendes basen i et lite overskudd, f.eks. i et 10% overskudd med hensyn på den støkiometrisk ekvivalente mengde.

Reaksjonen utføres i alminnelighet ved en temperatur mellom -78°C og $+100^{\circ}\text{C}$, og ved en temperatur mere spesifikt valgt som en funksjon av basen $\text{B-M}^{\ominus\oplus}$ innen de lavere temperaturer i området for å unngå dannelsen av derivatet (VI), som nevnt ovenfor.

De foretrukne oppløsningsmidler er rettkjedede eller cycliske ethere som tetrahydrofuran; hydrocarboner, typisk aromatiske hydrocarboner som benzen, toluen, xylener, alkoholer; amider, typisk dimetylformamid; sulfoxyder, typisk dimethylsulfoxyd. Det kan også være fordelaktig, særlig når metallhydroxyder anvendes, å arbeide i et to-fasesystem (vann + oppløsningsmiddel som et halogenert oppløsningsmiddel, f.eks. diklormethan, eller et aromatisk hydrocarbon som benzen, toluen, xylenene) i nærvær av en fase-overføringskatalysator, typisk et kvartært ammoniumsalt som tetra-n-butylammoniumjodid, eller et fosfoniumsalt.

c) Derivatet (V) omsettes med carbonylforbindelsen (VII) i reaksjonsmediet som angitt ovenfor ved en temperatur liggende mellom -78°C og $+100^{\circ}\text{C}$, og mere spesifikt valgt etter naturen av basen $\text{B-M}^{\ominus\oplus}$ innen de lavere temperaturer i området, av ovennevnte grunner.

d) Reduksjonen av derivatet (VIII) utføres med fordel med et blandet alkalimetallhydrid, typisk et borhydrid som natriumborhydrid eller kaliumborhydrid. Reduksjonen utføres i et inert oppløsningsmiddel som en ether, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, eller en alkohol, f.eks. metanol eller ethanol. I noen tilfelle, og særlig i slike tilfelle hvor minst én av substituentene R_2 , R_3 , R_4 er forskjellig

155136

fra hydrogen, kan det være fordelaktig å tilsette reaksjonsmediet en molar ekvivalent (med hensyn på det anvendte borhydrid) av en organisk syre som f.eks. eddiksyre eller trifluoreddiksyre.

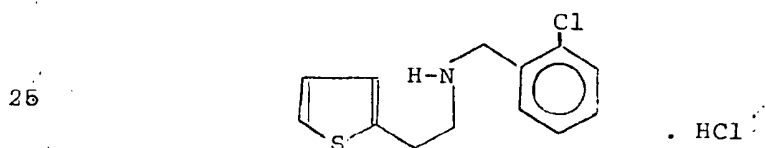
Denne reduksjon kan også utføres ved katalytisk hydrogenering i homogen eller heterogen fase, under vanlig kjente betingelser.

De dannede forbindelser med formel (I) kan så isoleres og renses ved konvensjonelle metoder. Til dette formål kan det være fordelaktig å overføre de frie forbindelser med formel (I) til deres salter, f.eks. til deres syreaddisjons-salter, ved omsetning med uorganiske eller organiske syrer. Forbindelsene med formel (I) kan frigjøres fra slike salter ved kjente metoder.

De følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse.

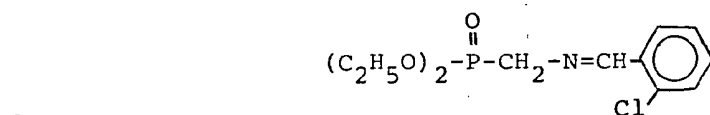
Eksempel 1

Fremstilling av N-orthoklorbenzyl-2-(2-thienyl)-ethylaminhydroklorid



Trinn a

Diethyl-N-orthoklorbenzyliden-aminomethylfosfonat



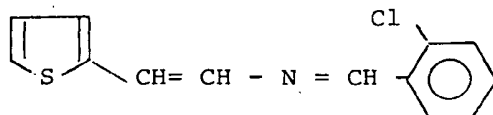
Til 16,7 g (0,1 mol) diethyl-aminomethylfosfonat oppløst i 200 ml toluen tilsettes dråpevis ved værelsetemperatur 14 g (0,1 mol) 2-klorbenzaldehyd. Etter avsluttet tilsetning fortsettes omrøringen i ytterligere 30 minutter. Vannet som dannes under reaksjonen, fjernes ved dekantering. Toluenefasen vaskes med 50 ml av en mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørres over natriumsulfat og inndampes så, hvorved man får 29 g (utbytte: 100%) diethyl-N-orthoklorbenzyliden-aminomethylfosfonat som en gul olje med en enkelt flekk på TLC (siliciumdioxypate, elueringsmiddel: AcOEt, $R_f = 0,45$).

I.R. (film) $\left\{ \begin{array}{l} \text{C} = \text{N} \quad 1635 \text{ cm}^{-1} \\ \text{P} = \text{O} \quad 1250 \text{ cm}^{-1} \\ \text{P-O-C} \quad 1060 \text{ cm}^{-1} - 1030 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

N.M.R. (CDCl_3) $\delta/\text{TMS} \left\{ \begin{array}{l} 1,35 \text{ ppm (t, 6H)} \\ 4,2 \text{ ppm (m, 6H)} \\ 7,1 - 7,5 \text{ ppm (m, 3H)} \\ 8 \text{ ppm (m, 1H)} \\ 8,7 \text{ ppm (d, 1H)} \end{array} \right.$

Trinn b

1-(2-klorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



Til en kraftig omrørt blanding av en 50%-ig vandig natriumhydroxydoppløsning og 80 ml toluen tilsettes 1,47 g (4 mmol) tetra-n-butylammoniumjodid, hvorefter der dråpevis tilsettes en oppløsning av 28,95 g (0,1 mol) av iminet

155136

fremstilt på forhånd og 11,2 g (0,1 mol) 2-thenaldehyd i 20 ml toluen.

- 5 Etter avslutning av tilsetningen hvorunder temperaturen øker fra 20°C til 35°C, oppvarmes reaksjonsblandingen til 40°C i 30 minutter under fortsatt omrøring.

- 10 Etter avkjøling og faseadskillelse ved dekantering ekstraheres den isolerte vandige fase med 2 x 50 ml toluen. De forenede organiske faser vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, hvorved man får 19,8 g (utbytte: 80%) 1-(2-klorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien som en gul olje med praktisk talt en enkelt topp på GPC (OV 17).

I.R. (film) C = N 1640 cm⁻¹

- 15 N.M.R. (CDCl₃)
- | | | |
|---|-------|-----------------------|
| { | C = N | 8,6 ppm (s, 1H) |
| | H | |
| | | 8 ppm (m, 1H) |
| { | | 6,9 - 7,9 ppm (m, 8H) |

Trinn c

- 20 N-orthoklorbenzyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

Til en oppløsning av 6,08 g (0,16 mol) natriumborhydrid i 150 ml ethanol tilsettes dråpevis i løpet av 5 minutter det foregående rå azadien (19,8 g) oppløst i 50 ml ethanol.

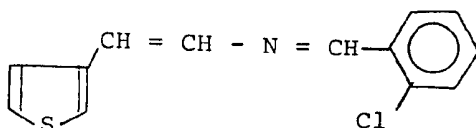
- 25 Etter avslutning av tilsetningen hvorunder temperaturen øker fra 20 til 30°C oppvarmes reaksjonsmediet langsomt til en temperatur på 45-50°C, og reaksjonen får lov til å fortsette ved denne temperatur i 1 time. Reaksjonsmediet fordampes så, og det dannede residuum taes opp i isopropylether.
- 30 Etherfasen vaskes gjentatte ganger med 1N natriumhydroxyd, og med vann; den tørres så over natriumsulfat og inndampes, hvorved man får 20 g (utbytte: 100%) N-orthoklorbenzyl-2-(2-thienyl)-ethylamin som en lys gul olje.

- 35 Til den dannede urene base suspendert i 50 ml vann tilsettes dråpevis ved 50°C 8,3 ml 12N vandig saltsyre, hvorefter blandingen oppvarmes til 90°C. Krystaller felles ut fra den dannede homogene oppløsning ved avkjøling, hvilke krystaller frafiltreres, vaskes med ionebyttet vann, og

155136

Trinn b1-(2-klorfenyl)-4-(3-thienyl)-2-aza-1,3-butadien

5



10

Videre behandling som beskrevet i eksempel 1, men under
 anvendelse av 3-thenaldehyd, gir 19,6 g (utbytte: 79%) 2-aza-
 1,3-butadien som en gul olje som omsettes som sådan i det
 15 påfølgende trinn.

Trinn cN-orthoklorbenzyl-2-(3-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

Fremgangsmåten i eksempel 1 på produktet fremstilt
 20 ovenfor, gir 19,2 g (utbytte: 66% med hensyn på diethyl-
 aminomethylfosfonatet anvendt i trinn a) av tittelproduktet
 som hvite krystaller.

Smp. = 175°

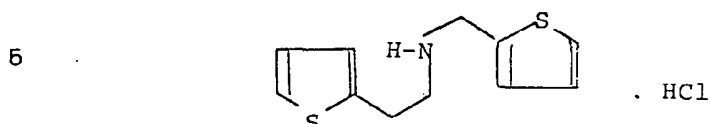
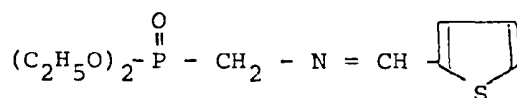
25 N.M.R. ((DMSO d_6) δ /TMS { 3,2 ppm (s, 4H)
 { 4,05 ppm (s, 2H)
 { ca. 9 ppm (m, 2H) utbyttbar
 (med D_2O
 (6,9-7,8 ppm (m, 7H)

30 I.R. (KBr pellet) { 3400 cm^{-1}
 { 2900 cm^{-1}
 { 2700-2800 cm^{-1}
 { 1575 cm^{-1}
 { 1450 cm^{-1}

Analyse: $C_{13}H_{14}Cl$ NS. HCl = 288,236

35 Beregnet %: C 54,16; H 5,24; N 4,85

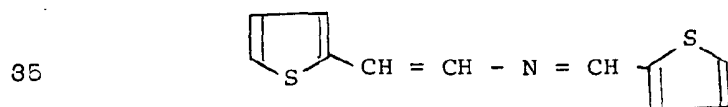
Funnet %: 54,13 5,30 4,82

Eksempel 3N-(2-thienyl)-methyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydrokloridTrinn a10 Diethyl-N-2-thenyliden-aminomethylfosfonat

- 15 Til en oppløsning av 16,7 g (0,1 mol) diethyl-amino-methylfosfonat i 200 ml absolutt ethanol tilsettes 11,2 g (0,1 mol) 2-thenaldehyd, hvorefter oppløsningen kokes under tilbaketiløp og så inndampes, hvorved man får 26 g diethyl-N-2-thenyliden-aminomethylfosfonat (utbytte: ca. 100%) som en
- 20 gul olje som gir en enkelt flekk ved TLC (siliciumdioxypate; elueringsmiddel: ethylacetat).

I.R. (film) (C = N 1640 cm^{-1})
 (P = O 1260 cm^{-1})
 (P-O-C $1060\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$)

- 25 N.M.R. (CDCl_3) δ/TMS (1,35 ppm (t, 6H))
 (3,9-4,45 ppm (m, 6H))
 (7-7,8 ppm (m, 3H))
 (8,5 ppm (d, 1H))

30 Trinn b1-(2-thienyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien

Fremgangsmåten i eksempel 1 gir 18,6 g (utbytte: 85%) av tittelforbindelsen 2-aza-1,3-butadien, som gule krystaller.

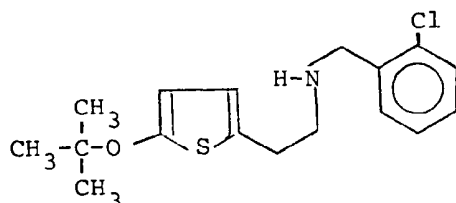
155136

12

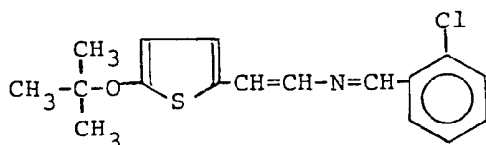
- Smp. = 153°C
 I.R. (KBr pellet) C = N 1635 cm⁻¹
 N.M.R. (DMSO d₆) { 8,35 ppm (s, 1H)
 { 6,9-7,5 ppm (m, 8H)
- 5 Analyse: C₁₁H₉N S₂ = 219,322
 Beregnet %: C 60,27; H 4,10; N 6,39
 Funnet %: 60,25 4,07 6,40

Trinn c

- 10 N-(2-thienyl)-methyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid
 Til 10,95 g (0,05 mol) av 2-aza-1,3-dienet erholdt ovenfor, suspendert i 100 ml ethanol, tilsettes porsjonsvis 3,7 g (0,1 mol) natriumborhydrid, og reaksjonsmediet oppvarmes så til 40-45°C. Etter omrøring i 2 timer ved denne
- 15 temperatur behandles det nu homogene og farveløse reaksjonsmedium som beskrevet i eksempel 1. Til den dannede urene base, oppløst i isopropylether, tilsettes en 4,5 N oppløsning av gassformig hydrogenklorid i det samme oppløsningsmiddel. Det dannede bunnfall frafiltreres, vaskes med isopropylether
- 20 og tørres så ved 50°C i vakuum, hvorved man får 11,15 g (utbytte: 73% med hensyn på diethyl-aminomethylfosfonatet) av N-(2-thienyl)-methyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid, som hvite krystaller.
- Smp. = 230°C (spaltn.)
- 25 I.R. (KBr pellet) { 3400 cm⁻¹
 { 2920 cm⁻¹
 { 2750 cm⁻¹
 { 1440 cm⁻¹
 { 1250 cm⁻¹
- 30 N.M.R. (DMSO d₆)
 { 6,9-7,5 ppm (m, 6H)
 { 4,40 ppm (s, 2H)
 { 3,2 ppm (m, 4H)
 { 9 ppm (m, 2H) utbyttbar med D₂O
- 35 Analyse: C₁₁H₁₃NS₂·HCl = 259,813
 Beregnet %: C 50,86; H 5,39; N 5,39
 Funnet %: 50,90 5,40 5,37

Eksempel 4N-orthoklorbenzyl-[5-t-butoxy-(2-thienyl)]-ethylaminTrinn aDiethyl-N-orthoklorbenzyliden-aminomethylfosfonat

Dette trinn utføres med de samme mengder og under de samme betingelser som i eksempel 1.

Trinn b1-(2-klorfenyl)-4-[5-t-butoxy-(2-thienyl)]-2-aza-1,3-butadien

Til en oppløsning av 0,1 mol av iminet fremstilt ovenfor, i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsettes dråpevis ved -78°C og under en nitrogenatmosfære, 35,7 ml av en 2,8 M (0,1 mol) n-butyllithiumoppløsning i hexan.

Oppløsningen blir mørkerød og holdes ved -78°C under en nitrogenatmosfære under kontinuerlig omrøring i 30 minutter, hvorefter 18,4 g (0,1 mol) 5-t-butoxy-2-thenaldehyd i 20 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsettes.

Efter avslutning av tilsetningen omrøres den gule oppløsning ved værelsetemperatur i 1 time og inndampes så i vakuum. Residuet taes opp i vann og ekstraheres to ganger med isopropylether. De forenede organiske faser tørres over natriumsulfat og inndampes derpå i vakuum, hvilket gir 32 g 1-(2-klorfenyl)-4-[5-t-butoxy-(2-thienyl)]-aza-1,3-butadien, som en gul olje som anvendes som sådan i det påfølgende trinn.

155136

14

Trinn cN-orthoklorbenzyl-2-[5-t-butoxy-(2-thienyl)]-ethylamin

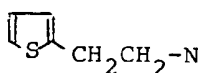
- Ved å gå ut fra 16 g (0,05 mol) av 2-aza-1,3-butadienet fremstilt ovenfor og 3,8 g (0,1 mol) natriumborhydrid gir
- 5 fremgangsmåten i eksempel 1 13 g av tittel-aminet som en gul olje som renses over dets oxalat, og gir 8,9 g (utbytte: 55% med hensyn på diethyl-aminomethylfosfonatet) av N-orthoklorbenzyl-2-[5-t-butoxy-(2-thienyl)]-ethylamin, som en lys gul olje.

10 Smp. (oxalat) = 202°C (spaltn.)

I.R. (film) { 3300 cm⁻¹
 på basen { 2850-3000 cm⁻¹
 { 1560 cm⁻¹
 { 1150 cm⁻¹

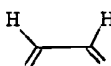
15 N.M.R. (CDCl₃) på basen δ/TMS

{ 1,3 ppm (s, 9H) (CH₃)₃C
 { 1,7 ppm (s, 1H) utbyttbar med D₂O
 { 2,8 ppm (s, 4H)



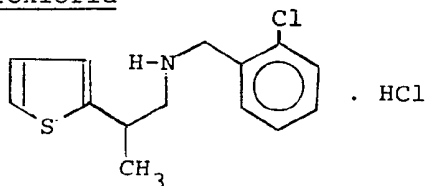
20

{ 3,85 ppm (s, 2H) -N-CH₂-Ar
 { 6,05 ppm (d, 1H)
 { 6,35 ppm (d, 1H) } AB system med
 { 7,2 ppm (m, 4H) JAB = 4H₂

25 Analyse: C₁₇H₂₂NC1 OS, C₂H₂O₄ = 413,91

Beregnet %: C 55,13; H 5,84; N 3,39

Funnet %: 55,02 5,87 3,37

Eksempel 530 Fremstilling av N-orthoklorbenzyl-2-methyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

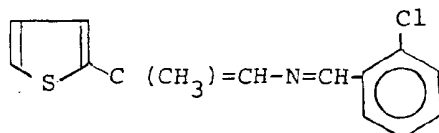
35

Trinn aDiethyl-N-orthoklorbenzyliden-aminomethylfosfonat

Tittel-iminet (0,088 mol) fremstilles ved fremgangsmåten i eksempel 1.

Trinn b1-(2-klorfenyl)-4-(2-thienyl)-4-methyl-2-aza-1,3-butadien

5



Til iminet fremstilt ovenfor (0,088 mol) oppløst i 100 ml vannfri THF tilsettes ved -78°C under omrøring og under nitrogenatmosfære, 23,4 ml av en 25 vekt%-ig oppløsning av n-butyllithium i hexan (0,088 mol). Til en mørkerød oppløsning som holdes ved -78°C , tilsettes 11,1 g (0,088 mol) 2-acetyl-thiofen i 20 ml THF. Reaksjonsmediet omrøres i 2 timer ved -30°C , og derpå i 12 timer ved værelsetemperatur, hvorefter det helles over en mettend vandig ammoniumklorid-oppløsning og ekstraheres til slutt med 3 x 100 ml metylenklorid. De forenede organiske faser vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, hvorved man får et oljeaktig residuum som størkner ved triturering med isopropylether og gir 14,6 g (utbytte: 63%) 1-(2-klorfenyl)-4-(2-thienyl)-4-methyl-2-aza-1,3-butadien som gule krystaller som gir en enkelt flekk ved TLC.

Smp. = 102°C .

I.R. (KBr pellet)

25	{	3040 cm^{-1}
		2940 cm^{-1}
		1620 cm^{-1}
		1580 cm^{-1}
		1540 cm^{-1}
		1465 cm^{-1}
		1435 cm^{-1}

30 N.M.R. (CDCl_3) δ/TMS

{	2,2 ppm (s, 3H)
	6,9-8,1 ppm (m, 6H)
	8,75 ppm (d, 1H)

Massespektrum:

35 1) kjemisk ionisering (ammoniakk)
 $(M + 1)^+ = 262 - 4$

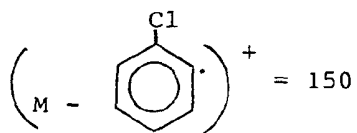
155136

16

2) elektronstøt

$$(M - Cl)^+ = 226$$

5

Trinn c10 N-orthoklorbenzyl-2-methyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

Ved å gå ut fra 1 g 2-aza-1,3-butadien fremstilt ovenfor, gir fremgangsmåten i de foregående eksempler 0,8 g (utbytte: 70% med hensyn på azadienet) av tittelforbindelse-

15 hydrokloridet, som hvite krystaller.

Smp. = 120°C

I.R. (KBr pellet) { 3400 cm⁻¹
300 - 2800 cm⁻¹
1570 cm⁻¹
1460 cm⁻¹

20

N.M.R. (DMSO d₆) δ/TMS

{ 1,32 ppm (d, 3H)
3,05 ppm (d, 2H)
3,45 ppm (d, 1H)
25 { 4,1 ppm (s, 2H)
6,95-7,6 ppm (m, 7H)
ca. 9 ppm (m, 2H) utbyttbart med D₂O

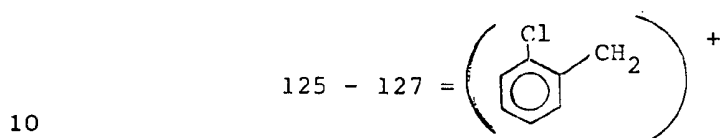
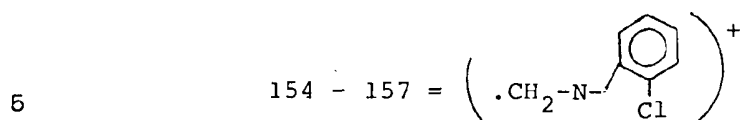
Massespektrum:

1) kjemisk ionisering (ammoniakk)

30 (M + 1)⁺ 256
268

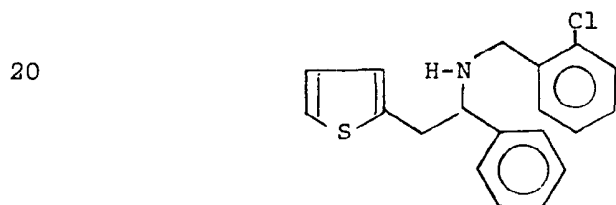
35

2) elektronstøt



Eksempel 6

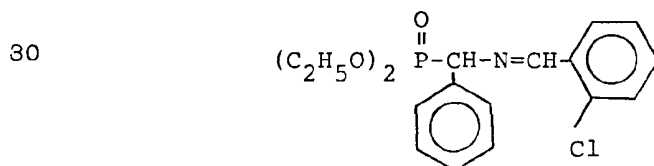
15 N-orthoklorbenzyl-1-fenyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-
hydroklorid



25

Trinn a

Diethyl-N-orthoklorbenzyliden-alfa-fenyl-aminomethylfosfonat



35

Ved å gå ut fra 12,15 g (0,05 mol) diethyl-alfa-fenyl-aminomethylfosfonat og 7,02 g (0,05 mol) orthoklorbenzaldehyd gir fremgangsmåten i eksempel 3 18,3 g (utbytte: 100%)

155136

18

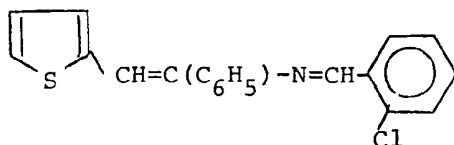
av tittelproduktet som en lys gul olje som gir en enkelt flekk ved TLC.

I.R. (film) { 2920-3100 cm^{-1}
1635 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1030-1050 cm^{-1}
970 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3) δ /TMS { 1,2 ppm (t, 6H)
3,9 ppm (m, 4H)
4,8 ppm (d, 1H)
7-7,8 ppm (m, 8H)
8,1 ppm (m, 1H)
8,65 ppm (d, 1H)

Trinn b

1-(2-klorfenyl)-3-fenyl-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



Til 3,65 g (0,01 mol) av iminet fremstilt ovenfor, oppløst i 50 ml vannfri THF, tilsettes under omrøring ved -78°C og under en nitrogenatmosfære, 3,6 ml (0,1 mol) av en 2,8M n-butyllithiumoppløsning i hexan. Etter omrøring i ytterligere 30 minutter og under opprettholdelse av temperaturen ved -78°C tilsettes en oppløsning av 1,12 g (0,01 mol) 2-thenaldehyd i 20 ml THF. Reaksjonsmediet omrøres så i 2 timer ved værelsetemperatur hvorefter det inndampes. Residuet taes opp i en vann-kloroformblanding. Den organiske fase isoleres, vaskes gjentatte ganger med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, hvorved man får en olje som størknet ved triturering med metanol og gir 1,68 g (utbytte: 52%) av 2-aza-1,3-butadien-tittelforbindelsen som gule krystaller.

Massespektrum:

$$10 \quad (M + 1)^+ : 324 - 326$$

M⁺ : 323-325

$$(M-Cl)^+ : 288$$

N-orthoklorbenzyl-1-fenyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hidroklorid

30 I.R. (KBr pellet) { 3400 cm^{-1}
2950-2700 cm^{-1}
1565-1450 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO d_6)

35 { 3,1 ppm (d, 2H)
 { 4,95 ppm (t, 1H)
 { 4,2 ppm (s, 2H)
 { 6,9-7,95 ppm (m, 12H)
 { ca. 9 ppm (m, 2H) utbyttbar med D₂O

155136

20.

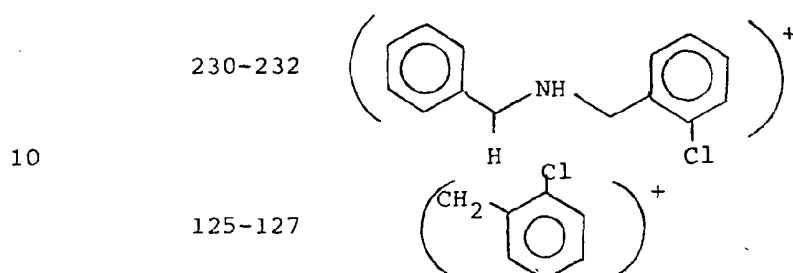
Massespektrum:

1) kjemisk ionisering (ammoniak)

(M + 1)⁺ 328-330

2) elektronstøt

6



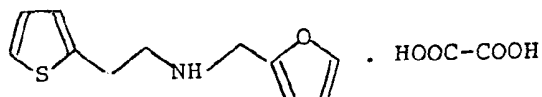
10

15

Eksempel 7

2-N-furfuryl-2-(2-thienyl)-ethylamin-oxalat

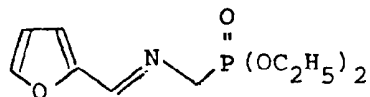
20



25

Trinn a

Diethyl-N-2-furfuryliden-aminomethylfosfonat



30

0,1 mol av tittelproduktet fremstilles (som en gul olje) ved fremgangsmåten i eksempel 1.

I.R. (film)

35

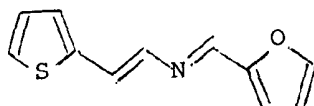
{ 1645 cm⁻¹
 { 1250 cm⁻¹
 { 1060 cm⁻¹
 { 1050 cm⁻¹

- N.M.R. (CDCl_3) δ/TMS
- { 1,3 ppm (t, 6H)
 - { 4 ppm (m, 6H)
 - { 7-7,5 ppm (m, 3H)
 - 5 { 8,3 ppm (d, 1H)

Trinn b

1-(2-furyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien

10



- 15 Til en oppløsning av 0,1 mol av iminet fremstilt ovenfor, i 100 ml vannfri THF, tilsettes dråpevis ved -78°C og under en nitrogenatmosfære en 2,8M oppløsning av n-butyl-lithium i hexan (35,7 ml; 0,1 mol).

- 20 Oppløsningen holdes under kontinuerlig omrøring ved -78°C og under nitrogenatmosfære i 30 minutter, hvorefter en oppløsning av 11,2 g (0,1 mol) 2-thenaldehyd i 20 ml vannfri THF tilsettes under de samme betingelser.

- Når tilsetningen er avsluttet, omrøres oppløsningen ved værelsetemperatur i 1 time og inndampes så i vakuum.
- 25 Det erholdte residuum taes opp i vann og ekstraheres med isopropylether. De organiske faser forenes, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum, hvorved man får 22 g 1-(2-furyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien som en gul olje som anvendes som sådan i det påfølgende trinn.

30

Trinn c

N-2-furfuryl-2-(2-thienyl)-ethylamin-oxalat

- Fra azadienet fremstilt ovenfor og 7,6 g (0,2 mol) natriumborhydrid gir fremgangsmåten i eksempel 1 tittel-aminet (som en gul olje) som renses over sitt oxalat, hvorved
- 35 man får 17,3 g (utbytte: 58% med hensyn på diethyl-amino-methylfosfonatet) av N-(2-furfuryl)-2-(2-thienyl)-ethylamin-oxalat, som krystaller.

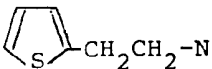
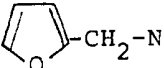
155136

22

Smp. = 215°C

I.R. (KBr pellet) { 3400 cm⁻¹ 3040 cm⁻¹ 2850 cm⁻¹
(1715 cm⁻¹ 1650 cm⁻¹ 1480 cm⁻¹)

N.M.R. (CDCl₃, på basen frigjort fra oxalatet)

5 δ/TMS
(1,65 ppm (s, 1H) utbyttbar med D₂O
2,8 ppm (s, 4H) 
10 (3,65 ppm (s, 2H) 
6,1 ppm (m, 2H)
(6,6-7,3 ppm (m, 4H)

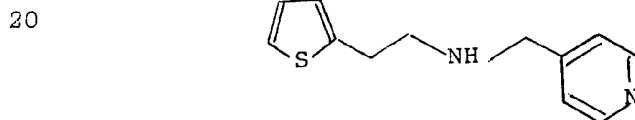
Analyse: C₁₁H₁₃NOS, C₂H₂O₄ = 297,324

Beregnet %: C 52,52; H 5,05; N 4,71

15 Funnet %: 52,50 5,03 4,65

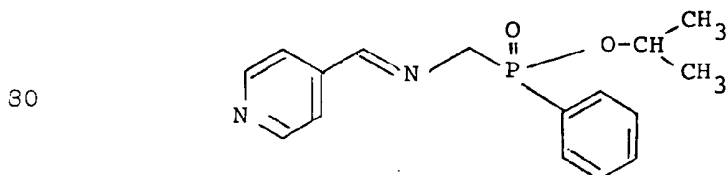
Eksempel 8

N-(4-picolyl)-2-(2-thienyl)-ethylamin



Trinn a

25 Imin av 4-pyridyl-carboxaldehyd og isopropylaminomethyl-fenylfosfinat



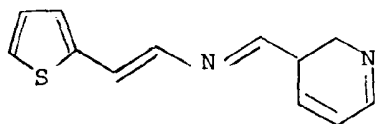
35 0,1 mol av tittelproduktet fåes som en gul olje ved fremgangsmåten i eksempel 1.

I.R. (film) { 3000 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹ 1600 cm⁻¹
{ 1200 cm⁻¹ 980 cm⁻¹

- N.M.R. (CDCl_3) δ/TMS
- 5 { 1,4 ppm (dd, 6H)
4,15 ppm (d, 2H)
4,7 ppm (m, 1H)
7-7,8 ppm (m, 7H)
8,25 ppm (d, 1H)
8,55 ppm (d, 2H)

Trinn b

- 10 1-(4-pyridyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



15

Ved anvendelse av fremgangsmåten i eksempel 7 isoleres azadien-tittelforbindelsen i en mengde på 18,2 g (utbytte: 85,3%) som en orange farvet olje som anvendes som sådan i det påfølgende trinn.

20

Trinn c

N-(4-picolyl)-2-(2-thienyl)-ethylamin

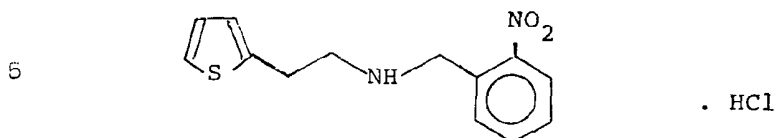
- 25 Ved å gå ut fra azadienet fremstilt ovenfor og 7,6 g (0,2 mol) natriumborhydrid gir fremgangsmåten i eksempel 1 tittel-aminet som en brun olje som renses ved kolonne-kromatografi over siliciumdioxid, hvorved man får 9,17 g (utbytte: 42% med henblikk på aminomethylfosfinatet) av N-(4-picolyl)-2-(2-thienyl)-ethylamin som en svakt farvet olje.

- 30 I.R. (film) { 3300 cm^{-1}
2900 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1440 cm^{-1}

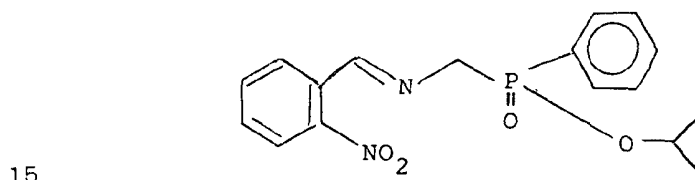
- N.M.R. (CDCl_3) δ/TMS
- 35 { 1,7 ppm (s, 1H) utbyttbar med D_2O
3 ppm (t, 4H) $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$
3,8 ppm (s, 2H) $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$
6,6-7,4 ppm (m, 5H)
8,4 ppm (d, 2H)

155136

24

Eksempel 9N-orthonitrobenzyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydrokloridTrinn aIsopropyl-N-orthonitrobenzyliden-aminomethyl-fenylfosfinat

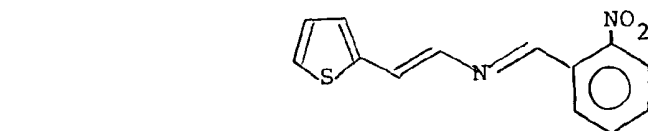
10



Ved å gå ut fra 0,1 mol orthonitrobenzaldehyd og
0,1 mol isopropyl-aminomethyl-fenylfosfinat gir fremgangs-
måten i eksempel 1 0,1 mol (100%) av tittel-iminet som en gul
20 olje.

I.R. (film) { 1630 cm⁻¹
 { 1200 cm⁻¹
 { 1980 cm⁻¹

25 N.M.R. (CDCl₃) { 1,5 ppm (dd, 6H)
 { 4,25 ppm (d, 1H)
 { 7,5-8,3 ppm (m, 9H)
 { 6,5 ppm (d, 1H)

Trinn b30 1-orthonitrofenyl-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien

Ved å gå ut fra 0,1 mol av iminet fremstilt ovenfor og
0,1 mol 2-thenaldehyd gir fremgangsmåten ifølge eksempel 3
22 g av azadien-tittelforbindelsen (utbytte: 65% med hensyn

- på aminomethylfosfinatet) som en olje som anvendes som sådan i det påfølgende trinn.

Trinn c

5 N-orthonitrobenzyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

Til azadienet erholdt ovenfor oppløst i 200 ml ethanol tilsettes porsjonsvis 6,46 g (0,17 mol) natriumborhydrid, mens temperaturen holdes under 25°C. Reaksjonsblandingen omrøres så i 2 timer ved værelsetemperatur hvorefter den

10 helles i 1 liter vann og ekstraheres med kloroform.

Den organiske fase vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, hvorved man får den frie base som overføres til hydrokloridet, i ethanol. Ved omkrystallisasjon av det dannede bunnfall fra ethanol fåes N-orthonitrobenzyl-

15 2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid i en mengde på 16,2 g (utbytte: 61% med hensyn på aminomethylfosfinatet) som hvite krystaller.

Smp. = 168°C

20 I.R. (KBr pellet) { 3450 cm⁻¹ 3000 cm⁻¹ 2900 cm⁻¹
 { 2700 cm⁻¹ 1560 cm⁻¹ 1525 cm⁻¹
 { 1450 cm⁻¹ 1340 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃ på basis frigjort fra hydrokloridet)

δ/TMS

25 { 1,65 ppm (s, 1H) utbyttbar med D₂O
 { 2,9 ppm (t, 4H)
 { 4 ppm (s, 2H)
 { 6,7-7,9 ppm (m, 7H)

Analyse: C₁₃H₁₄N₂O₂S.HCl = 298,773

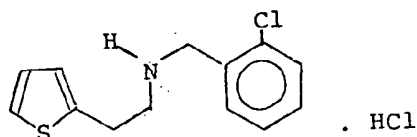
Beregnet %: C 52,26; H 5,06; N 9,38

30 Funnet %: 52,28 5,03 9,31

Eksempel 10

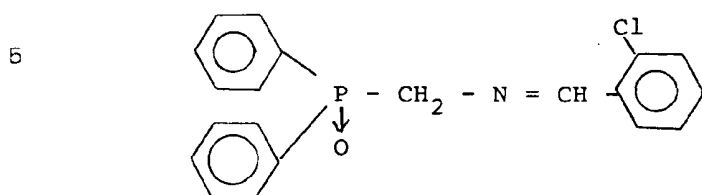
N-orthoklorbenzyl-2-(2-thienyl)-ethylamin-hydroklorid

35



155136

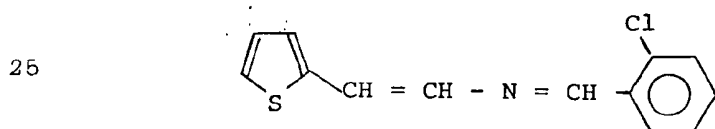
26

Trinn aN-orthoklorbenzyliden-aminometylfosfin-oxyd

10

Til en oppløsning av 3,5 g (0,015 mol) aminometyl-
difenylfosfin-oxyd i 150 ml ethanol tilsettes dråpevis ved
værelsetemperatur 2,18 g (0,015 mol) orthoklorbenzaldehyd.
Fordampning av oppløsningsmidlet ved oppvarming ved 50°C
15 under et svakt vakuum gir en lys gul olje som taes opp i
50 ml varm isopropylether-ethanol (25:1). Dette materiale
avkjøles til +10°C, filtreres og tørres i vakuum ved 40°C,
hvorved man får 4,9 g av det ønskede produkt som krystaller
med smeltepunkt 89°C.

20

Trinn b1-(2-klorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien

Til en kraftig omrørt blanding av 10 g av en 50%-ig
vandig natriumhydroxydoppløsning og 0,18 g tetra-n-butyl-
30 ammoniumjodid tilsettes dråpevis en oppløsning av 2,65 g
(0,9975 mol) av iminet fremstilt ovenfor og 0,84 g
(0,0075 mol) 2-thenaldehyd i 8 ml toluen. Omrøring fortsettes
så ved værelsetemperatur i 1 time. Toluenefasen isoleres ved
dekantering, hvorefter den vaskes med 50 ml av en 2%-ig
35 vandig natriumkloridoppløsning og inndampes så i vakuum. Den
erholdte olje taes opp med 6 ml ethanol. Etter avkjøling fra-
filtreres det erholdte krystallinske materiale og tørres i
vakuum ved værelsetemperatur, hvorved man får 1,05 g 1-(2-

klorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien.

Smp. = 65°C.

Trinn c

6 N-orthoklorbenzyl-2-(thienyl)-ethylamin-hydroklorid

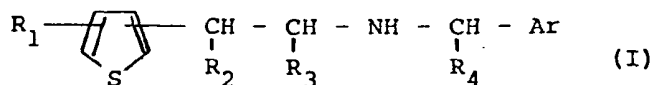
Ved å gå ut fra 0,45 g av det ovenfor erholdte azadien og 0,2 g natriumborhydrid gir fremgangsmåten i eksempel 1 0,4 g av det ønskede produkt.

Smp. = 143°C.

10

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av 2-(2-thienyl)- og
 15 -(3-thienyl)-ethylaminer med den generelle formel:



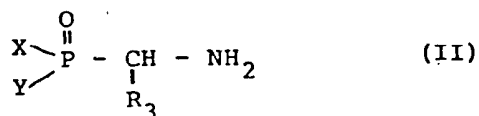
20 hvor

R_1 står i 2-, 3-, 4- eller 5-stillingen og er hydrogen, halogen, nitro, carboxy, cyano, amino eller rettkjedet eller forgrenet alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer, aminoethylkjeden står i 2- eller 3-stillingen,

25 R_2 , R_3 og R_4 er hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller fenyl, og

Ar er en thienyl-, furyl-, pyridyl- eller fenylgruppe som eventuelt er mono- eller flersubstituert med halogen eller nitro,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med den generelle formel:



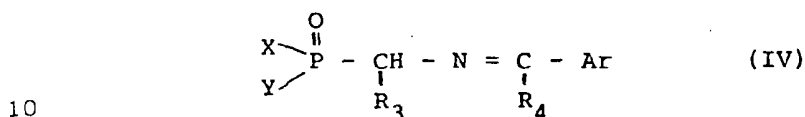
35

hvor R_3 er som ovenfor angitt og X og Y uavhengig av hverandre er alkoxy med 1-4 carbonatomer, kondenseres med en carbonylforbindelse med den generelle formel:

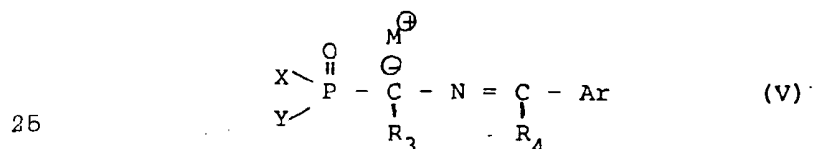
155136



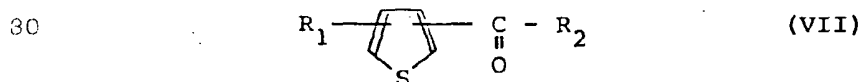
- 5 hvor Ar og R₄ er som ovenfor angitt, til en forbindelse med den generelle formel:



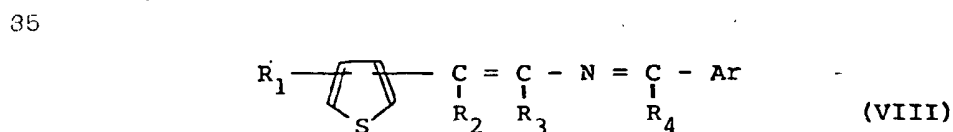
- 10 hvor X, Y, Ar, R₃ og R₄ er som ovenfor angitt;
forbindelsen (IV) behandles med en base med formelen M⁺B⁻,
fortrinnsvis med en base M⁺B⁻ hvor M⁺ er et alkali- eller
15 jordalkalimetall og B⁻ er et carbanion valgt blant de nega-
tivist ladede grupper svarende til hydrogen, hydroxy, amino,
mono- og dialkylamino, rettkjedet og forgrenet alkyl og rett-
kjedet og forgrenet alkoxy, eller med en base M⁺B⁻ som er
20 en organomagnesiumforbindelse eller en organonatriumforbin-
delse, for dannelse av et carbanion med den generelle formel:



carbonionet med formel (V) omsettes med en carbonylforbindelse med den generelle formel:



30 hvor R₁ og R₂ er som ovenfor angitt, til en forbindelse med den generelle formel:



- hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Ar er som ovenfor angitt; og forbindelsen (VIII) behandles med et reduksjonsmiddel.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

- 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at kondensasjonsreaksjonen mellom organofosforforbindelsen (II) og carbonylforbindelsen (III), i det tilfelle hvor sistnevnte er et keton ($R_4 \neq H$), katalyseres ved hjelp av en uorganisk eller organisk syre som p-toluensulfonsyre.

10

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrogeneringen av forbindelsen (VIII) foretas med et alkalimetallborhydrid.

15

20

25

30

35