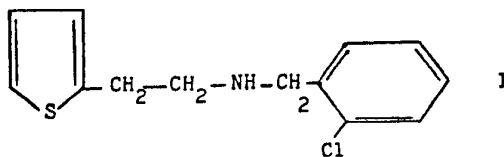


MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

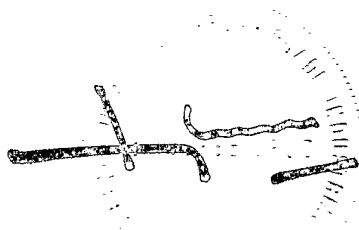
O invento diz respeito a um processo de preparação do produto de fórmula



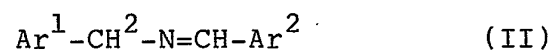
=====

SANOFI

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-(2-CLOROBENZIL)-2(2-TIENIL) ETILAMINA E DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS EMPREGUES NESTA PREPARAÇÃO"



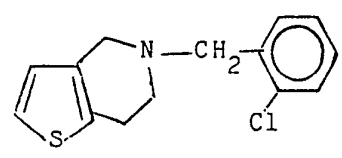
caracterizado por se reduzir por via química, electroquímica ou por hidrogenação catalítica uma imina de fórmula



na qual Ar^1 e Ar^2 são diferentes e representam um grupo 2-tenilo ou 2-clorofenilo.

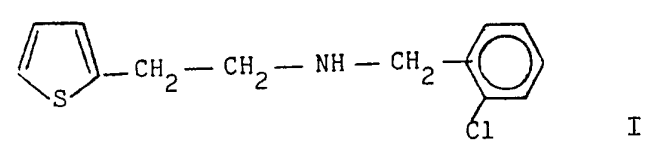
O presente invento diz respeito a um processo de preparação da N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina a partir de uma imina.

Esta amina secundária foi descrita pela primeira vez na patente FR-A-2 300 090 como intermediária de síntese do composto de fórmula:

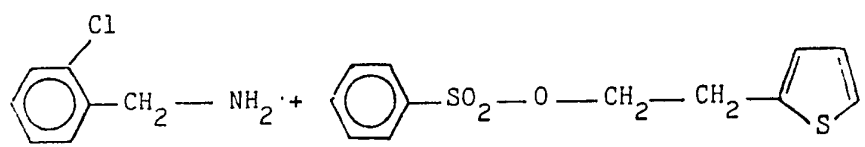
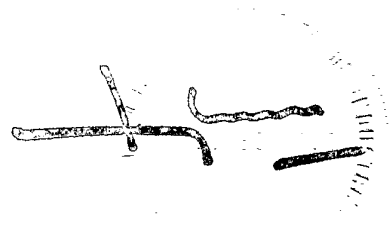


antiagregante plaquetário, cuja denominação comum internacional é tidópirina.

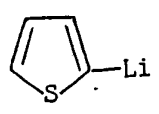
O processo de preparação da N-(2-cloro benzil)-2-(2-tiênil) étilamina de Fórmula:



descrita na patente FR-A-2 300 090, compreende a reacção de 2-cloro benzilamina sobre o benzeno-sulfonato de 2-(2-tienil) etilo segundo o esquema de reacção



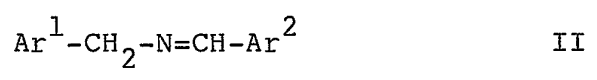
A amina apresenta-se disponível em quantidades industriais, mas o sulfonato de fórmula II deve ser preparado a partir do 2-(2-tienil) etanol, obtido por acção do óxido de etileno sobre o organolitieno



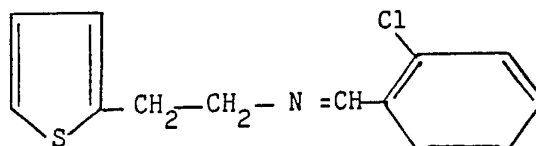
Embora os rendimentos das sucessivas reacções sejam satisfatórios, o conjunto do processo é dispendioso, tanto mais que implica trabalhar, para a primeira etape, em meio rigorosamente anidro.

Descobriu-se agora que o composto de fórmula I podia ser preparado com excelentes rendimentos por redução de uma base de Schiff.

Uma finalidade do invento é então o processo de preparação de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina por redução por via química, electroquímica ou por hidrogenação catalítica de uma imina de fórmula

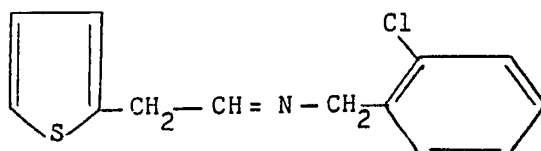


na qual Ar^1 e Ar^2 são diferentes e representam cada uma um grupo 2-tienilo (ou seja 2-tienil metilo) ou 2-cloro fenilo, ou seja os compostos de fórmula



IIA

e



IIB

Os compostos (II) são produtos novos e constituem uma outra finalidade do invento; eles podem ser preparados com excelentes rendimentos por condensação de um aldeído de fórmula Ar^1CHO com uma amina primária de fórmula $Ar^2CH_2NH_2$, nos quais Ar^1 e Ar^2 têm os mesmos significados que na fórmula II.

A base de Schiff de fórmula IIA obtêm-se por condensação do 2-cloro benzaldeído sobre a 2-(2-tienil)-etilamina. Desde que se opere a temperatura compreendida entre 20° e $80^\circ C$ os rendimentos são praticamente quantitativos.

A formação da base de Schiff II B também é rápida e praticamente quantitativa. Basta misturar os reagentes, o 2-tiofeno acetaldeído devendo ser de preferência adicionado ao 2-cloro benzilamina, puro ou em solução.

Um dos 2 reagentes pode estar em ligeiro excesso. Utilizar-se-a de preferência um excesso expresso em moles de o e 10% de 2-cloro benzilamina.

A reacção será feita de preferência entre 0 e 40°C, de preferência entre 0 e + 5°C.

As reacções de formação das bases de Schiff II A e II B podem ser realizadas num solvente inerte, como os alcoóis metílico, etílico, propílico ou butílico, os eteróxidos como o éter etílico, isoprofílico, o tetrahidrofurano, o dioxano os hidrocarbonatos aromáticos como o benzeno, o tolueno, o xileno. Não é necessário adicionar um agente desidratante ao meio onde se dá a reacção.

As bases de Schiff de fórmula II A e II B podem ser reduzidas de maneira clássica por hidrogenação catalítica ou por redução química,

-seja pelo hidrogénio, em presença de um catalizador, como o níquel ou o cobalto finamente divididos, a platina, o paládio, o sódio, o ruténio;

-seja por um hidreto metálico, como o hidreto duplo de alumínio e de lítio ou o borohidreto de sódio;

-seja por um metal suficientemente electropositivo como o sódio, o magnésio, o zimo, ou por qualquer outro agente redutor como o ditionito de sódio.

As bases Schiff podem igualmente ser reduzidas por via electroquímica.

A redução pode ser efectuada depois do isolamento das bases de Schiff do seu meio de formação, ou simultaneamente aquando a sua preparação, por exemplo,

adicionando o aldeído ao meio de reacção contendo a amina e o agente redutor.

O produto de fórmula I é isolado por destilação ou por cristalização de um dos seus sais, nomeadamente do seu cloridrato.

Os exemplos seguintes ilustram o invento.

Exemplo nº 1

N-(O-clorobenzilideno)-2-(2-tienil-) etilamina (composto de fórmula II A) 127,5 g (1 mole) de 2-(2-tienil-) étilamina são dissolvidos em 200 ml de éter isopropílico. Junta-se de uma vez 148 g (1,05 mole) de 2-cloro benzaldeído dissolvido em 200 ml de éter isopropílico. 30 minutos depois, a água de reacção é decantada e a solução é ainda agitada 30 minutos na presença de 20 g de sulfato de magnésio.

O sulfato de magnésio é filtrado, o éter é evaporado e o resíduo é destilado sob pressão reduzida.

Obtém-se 234,7 g de N-(O-clorobenzilideno) 2-(2-tienil-) étilamina destilando entre 140° e 150°C sob 0,4-0,5 mm de mercúrio (53 a 66 Pa).

Rendimento : 94%.

O produto é caracterizado por espectroscopia infra-vermelha em filme ($\nu_{C=N}$ e 1640 cm^{-1}) e RMN do protão: 1 tripleto (2H) a 3,25 ppm, 1 tripleto (2H) a 3,95 ppm, protões aromáticos (7H) entre 6,8 e 8,2 ppm, 1 singlete a 8,65 ppm (1H) solvente : CDCl_3 ; referência interna: tetrametilsilano.

Exemplo 2

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina

A uma solução de 28,1 g (0,20 mole) de 2-cloro benzaldeído em 140 ml de etanol, junta-se 26,0 g (0,20 ml) de 2-(2-tienil) etilamina e aquece-se 40 minutos a 55°C. Adicionou-se de seguida, a 55°C, em 10 minutos, 15,1 g (0,40 mole) de borohidreto de sódio e agita-se ainda 5 minutos. A solução é reconduzida à temperatura ambiente, junta-se 200 g de gelo e 60 ml de ácido clorídrico (d: 1,18). O produto que foi cristalizado é filtrado, lavado com água e com álcool e foi seco a 60°C a peso constante.

Obtêm-se assim 52,2 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.
P.F.= 148°C. RMN conforme Rendimento: 90,6%

Exemplo 3

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

A uma solução de 26,0 g (0,20 mole) de 2-(2-tienil) etilamina em 150 ml de metanol, adiciona-se 30,9 g (0,22 mole) de 2-cloro benzaldeído. Agita-se 30 mn a 25°C, depois 30 mn ao refluxo. A solução reconduzida aos 10°C adiciona-se 8,3 g (0,22 mole) de NaBH₄ e agita-se durante 30 mn à temperatura ambiente.

Depois da evaporação do metanol, o resíduo é retomado por 100 g de gelo e 60 ml de ácido

clorídrico concentrado. O produto que cristalizou é filtrado, lavado em água, éter e em acetona e é seco a 50°C a peso constante

Obtém-se, assim, 54,75 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

P.F. = 148°C. 148°C. Rendimento; 95,0%

EXEMPLO 4

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil-) etilamina.

Operando-se como no exemplo 3, mas com 5,9 g (0,15 mole) de borohidreto de sódio, obtém-se 54,5 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

Rendimento: 94,6%

Exemplo 5

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina

A uma solução de 26,0 g (0,20 mole) de 2-(2-tienil) etilamina em 50 ml de éter isopropílico adiciona-se 28,1 g (0,20 mole) de cloro-2 benzaldeído em solução em 50 ml de éter isopropílico. Depois de 10 mn ao calor em refluxo, a água de reacção é decantada, a fase etérea é seca sobre MgSO₄ e é filtrada. Adiciona-se, de seguida, em 30 mn uma solução de 7,6 g (0,2 mole) de LiAlH₄ em 100 ml de éter anidro e aquece-se ainda 1 h ao refluxo. Adiciona-se, então, 50 ml de

acetato de etilo, 13 ml de água, 3 ml de NaOH a 15% e ainda 40 ml de água.

Os produtos minerais são filtrados e enxaguados com 200 ml de éter isopropílico. Ao filtrado é adicionado 100 ml de ácido clorídrico de 4N. Depois de 1/2 h de agitação, o produto que cristalizou é filtrado, enxaguado com água e éter e é seco a 60°C a peso constante.

Obtém-se 50,7 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

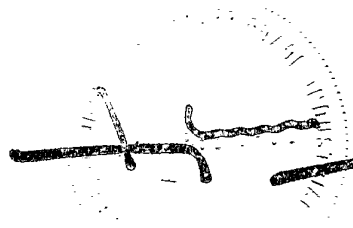
P.F.= 147°C Rendimento: 88%

Exemplo 6

Cloridrato de N-(cloro-2 benzil)-2-(2-tienil) etilamina

25 g (0,196 mole) de 2-(2-tienil) etilamina são misturados a 30,3 g (0,215 mole) de 2-cloro benzaldeído em 100 ml de tolueno. Depois de 15 mn, a água de reação é decantada e o tolueno é expulso sob pressão reduzida. O resíduo (constituído essencialmente pela base de Schiff (IIA)) é retornado por 200 ml de etanol e é hidrogenado na presença de 5 g de níquel de Raney, a 50°C sob uma pressão de 20 bares (2 MPa). Logo, que a quantidade estequiométrica em hidrogénio seja absorvida, o hidrogénio é purificado, o níquel de Raney é filtrado e o álcool evaporado.

O concentrado é agitado com 200 ml de éter isopropílico, 100 g de gelo e 60 ml de ácido clorídrico concentrado. O produto que cristalizou é filtrado, lavado com água, éter e acetona, depois é seco a 60°C a peso constante.



Obtém-se 52,3 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.
P.F.= 148°C Rendimento: 92,9%

Exemplo 7

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

12,7 g (0,10 mole) de 2-(2-tienil) etilamina são misturados a 14,0 g (0,10 mole) de cloro-2-benzaldeído, em 100 ml de tolueno. Depois da decantação da água de reacção e da evaporação do tolueno, a base de Schiff obtida anteriormente é hidrogenado em 200 ml de etanol, na presença de 5 g de carbono sobre carbono paladiado, a 40°C, sob uma pressão de 10 bares (1 MPa). Logo que a quantidade estequiométrica em hidrogénio seja absorvida, o hidrogénio é imediatamente purificado, o catalisador é filtrado. Depois do tratamento final como no exemplo 6, obtém-se 24,5 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

P.F.= 146°C. Rendimento: 85%

Exemplo 8

Cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

0,1 mole da base de Schiff em bruto (II A) preparada como no Exemplo 6, é aquecida em refluxo em 100 ml de metanol anidro na presença de 5 g de magnésio seco; depois de 1 h, dilui-se em 50 ml de metanol suplementar, adiciona-se 3 g de magnésio e aquece-se ainda durante 2 h em refluxo.

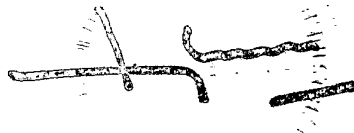
O metanol é, então, evaporado, o resíduo retomado em 50 ml de ácido clorídrico concentrado e 100 g de gelo. Depois de uma meia hora de agitação, o produto é filtrado, lavado com água, éter isopropílico e acetona, é seco a 60°C a peso, constante.

Obtém-se 27,7 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

P.F. = 147°C Rendimento: 96,2%

Quadro 9

A 0,1 mole da base de Schiff (II A) preparada segundo o exemplo 6, dissolvida em uma solução de 25 ml de lixívia de soda (400 g/l) em 100 ml de etanol, adiciona-se em pequenas fracções, 13 g de pó de zinco e agita-se durante 18 h. A mistura de reacção é, em seguida filtrada, o álcool é evaporado. O resíduo da evaporação é retomado por 100 g de gelo e 50 ml de ácido clorídrico concentrado. O produto que se precipitou é filtrado, lavado com água, éter isopropílico e com acetona e é seco a 60°C a peso constante.



Obtém-se 22,7 g de cloridrato de N-(2-cloro benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

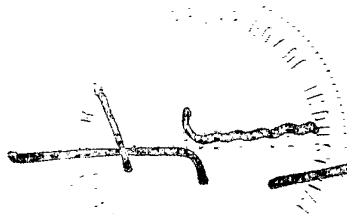
P.F. = 147°C. Rendimento: 78,8%

Exemplo 10

34,8 g de ditionito de sódio (0,20 mole) são suspensos sob azoto numa mistura de 150 ml de etanol e de 50 ml de água, depois adiciona-se 0,1 mole da base de Schiff (IIA) obtida segundo o exemplo 6. Depois de 18 h de agitação à temperatura ambiente e de 1 h de aquecimento em refluxo, a suspensão é filtrada, o produto insolúvel é lavado com 100 ml de etanol e o filtrado é evaporado até ficar seco. O resíduo é retomado por 100 g de gelo, 60 ml de ácido clorídrico concentrado e 200 ml de éter isopropílico. O produto que cristalizou é filtrado, lavado com água, éter, acetona e é seco a 60°C a peso constante.

Obtém-se 24,8 g de cloridrato de N-(2-cloro-benzil)-2-(2-tienil) etilamina.

P.F. = 148°C. Rendimento: 86,0%



Exemplo 11

14,5 g (0,058 mole) da base de Schiff (II A) preparada no tolueno como no exemplo 6, são dissolvidos numa solução de acetato de potássio (30 g) em 160 ml de etanol e 40 ml de água. A solução é colocada no compartimento catódico de um electrolisador, enquanto que o compartimento anódico contém uma solução de 100 g de acetato de potássio em 160 ml de etanol a 20% de água. O cátodo é uma extensão de mercúrio o ânodo é um grafito. A electrólise é efectuada a 20°C, com uma corrente de 2 ampéres durante 3 h. O cátólito é em seguida diluído por 100 ml de água, extraído por duas vezes com 200 ml de éter isopropílico, depois a fase etéres é agitada com 100 ml de ácido clorídrico a 6N. O produto que se presipitou é filtrado, lavado com água, éter e acetona e é seco a 60°C a peso constante.

Obtém-se 14,35 g de cloridrato de N-(2-cloro-benzil)-2-(2-tiênil) etilamina.
P.F. = 147°C. Rendimento: 85,6%.

Exemplo 12

17,8 g (0,10 mole) de cloridrato de cloro-2 benzilamina e 28,2 g (0,2 mole) de 2-cloro benzilamina são dissolvidos em 150 ml de metanol. Adiciona-se 4,4 g (0,07 mole) de cianoborohidreto de sódio, depois em 30 mn, 12,6 g (0,10 mole) de 2-tiofeno acetaldeído entre 10°C e 20°C e agita-se durante 30 horas a 25°C. A mistura de reacção é, então, vertida sobre 200 g de gelo e 200 ml de ácido clorídrico concentrado. Depois de 15 mn de agitação, adiciona-se 200 ml de

éter isopropílico e agita-se ainda durante 15 mn. O cloridrato de N-(2-cloro-benzil)-2-(2-tienil) etilamina, que cristalizou, é filtrado, lavado com água, éter e acetona, e é seco a peso constante. Obtém-se 21,9 g do produto esperado.

Rendimento : 76% (em relação ao tiofeno acetaldeído).

Exemplo 13

A 28,2 g (0,2 mole) de 2-cloro benzilamina arrefecida a 0°C, adiciona-se em 30 mn, 22,7 g (0,18 mole) de 2-(tiofeno acetaldeído, à temperatura compreendida entre 0 e 10°C. Obtém-se, assim, a N-2-(2-tienil) etilideno 2-cloro benzilamina (fórmula IIB) que é caracterizada por espectroscopia infra-vermelha ($\nu_{C=N}$ a 1640 cm^{-1}) e espectroscopia de RMN do próton: 1 metileno singuleto a 3,8 ppm, 1 metileno duplo a 3,75 ppm, prótons aromáticos entre 6,7 e 7,4 ppm e metileno a 7,75 ppm (solvente: CDCl_3 ; referência interna: tetrametilsilano).

A base de Schiff (IIB) é dissolvida em 200 ml de metanol, depois é hidrogenada na presença de 5 g de níquel de Raney a 20°C, sob uma pressão de hidrogênio de 5 bares (500 KPa).

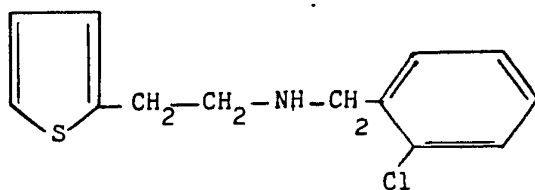
O níquel de Raney é filtrado, o metanol é evaporado, o resíduo retomado por 200 ml de éter isopropílico e é agitado durante 30 mn na presença de 200 ml de ácido clorídrico a 6 N.

O cloridrato de N-(2-cloro-benzil)-2-(2-tienil) etilamina que cristalizou é filtrado, lavado com água, éter e acetona e é seco a peso constante. Obtém-se 45,6 g do produto esperado.

Rendimento: 88%.

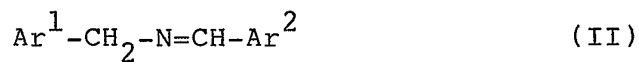
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação do produto de fórmula

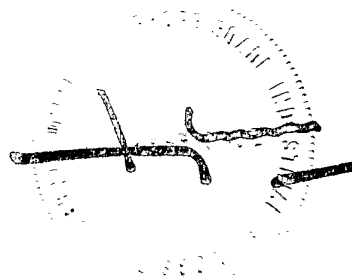


I

caracterizado por se reduzir por via química, electroquímica ou por hidrogenação catalítica uma imina de fórmula



na qual Ar¹ e Ar² são diferentes e representam cada um, um grupo 2-tenilo ou 2-clorofenilo.



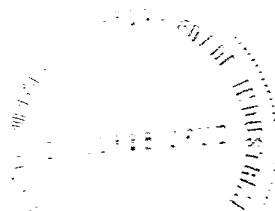
2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a imina (II) ser reduzida por hidrogenação na presença de um catalisador.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a imina (II) ser reduzida por acção de um hidreto metálico.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a imina (II) ser reduzida pelo ditionito de sódio.

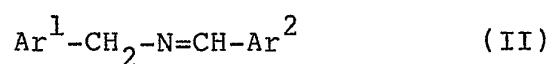
5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a imina (II) ser reduzida por um metal electropositivo.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a redução da imina (II) ser efectuada simultaneamente aquando da sua preparação a partir de um aldeído Ar^1CHO sobre uma amina $Ar^2CH_2NH_2$, por quais Ar^1 e Ar^2 têm o mesmo significado que na fórmula I.



7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a imina (II) ser reduzida por via electroquímica.

8a. - Processo para a preparação de um produto de fórmula



na qual Ar^1 e Ar^2 , diferentes, representam, cada um, um grupo 2-tenilo ou 2-clorofenilo, caracterizado por se condensar um aldeído Ar^1CHO com uma amina $\text{Ar}^2\text{CH}_2\text{NH}_2$, nos quais Ar^1 e Ar^2 têm o mesmo significado que na fórmula (II).

Lisboa, 18 de Outubro de 1988

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA