



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236482

(11) (B2)

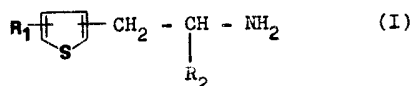
(51) Int. Cl.³
C 07 D 333/20

- (22) Přihlášeno 29 06 82
(21) (PV 4901-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 30 06 81
(81 13066) Francie
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 16 03 87

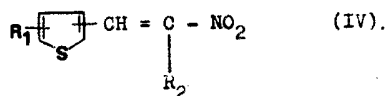
- (72) Autor vynálezu ANNE-ARCHARD GILLES, TOULOUSE, HEYMES ALAIN, SISTERON,
VALETTE GERARD, PORTET/GARONNE (Francie)
(73) Majitel patentu SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby 2-(2- nebo 3-thienyl)-ethylaminů

Předmětem vynálezu je způsob výroby
2-(2- nebo 3-thienyl)-ethylaminů obecného
vzorce I

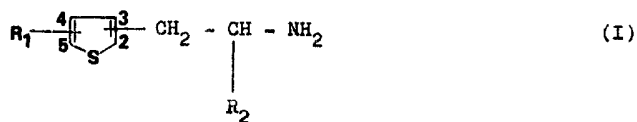


tak, že se podrobí katalytické hydrogenaci
sloučeniny obecného vzorce IV



Vynález se týká způsobu výroby 2-(2-tienyl)etylaminů a 2-(3-tienyl)etylaminů. Tyto látky jsou známy a jsou cennými meziprodukty pro výrobu sloučenin pro chemický a farmaceutický průmysl.

Tyto látky je možno vyjádřit obecným vzorcem I



kde

R₁ znamená atom vodíku a

R₂ znamená atom vodíku, nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I byly až dosud připravovány různým způsobem:

- redukcí 2-beta-nitrovinylní nebo 3-beta-nitrovinylníthienol působením litiumaluminiumhydridu, jak bylo popsáno v publikacích: R. T. Gilsoorf a F. F. Nord, J. Org. Chem., 15, 807 (1950), E. Campaigne a W. C. Mc. Carthy, J. Am. Chem. Soc. 76, 4 466 (1954) nebo elektrochemicky (francouzský patent č. 78 01 992),

- redukcí 2-(2-tienyl)- a 2-(3-tienyl)acetonitrilů působením litiumaluminiumhydridu podle publikace B. F. Crowe a F. F. Nord, J. Org. Chem. 15, 81 (1950), E. Campaigne a W. C. Mc. Carthy, podle svrchu uvedené citace nebo působením amalgamu sodíku podle publikací F. F. Blicke a J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc., 64, 477 (1942),

- Curtiusovým odbouráním kyselin 3-(2-tienyl)- nebo 3-(3-tienyl)propionových podle publikací G. Barger a A. P. T. Bessou, J. Chem. Soc., 2 100 (1938), E. Campaigne a W. C. Mc. Carthy podle svrchu uvedené citace,

- z halogenovaných nebo arylsulfonovaných derivátů 2-(2-tienyl)- nebo 2-(3-tienyl)-etanolu přímou aminací podle publikací F. F. Blicke a J. H. Burckhalter, podle svrchu uvedené citace nebo podle francouzského patentu č. 75 03 142 nebo přes ftalimid podle francouzského patentu č. 75 03 142.

Všechny tyto postupy se provádějí obtížně a neposkytují dobré výtěžky, nutné k provádění postupu v průmyslovém měřítku.

Předmětem vynálezu je jednoduchý a hospodárný způsob výroby sloučenin obecného vzorce I.

Jako výchozí látky se užívají sloučeniny obecného vzorce IV



kde

R_1 a R_2 mají význam, uvedený v obecném vzorci I

přičemž tyto látky je možno získat různými známými způsoby, například kondenzací sloučenin obecného vzorce II



kde

R_2 má svrchu uvedený význam,

s karbonylovým derivátem obecného vzorce III



kde

R_1 má význam uvedený v obecném vzorci I,

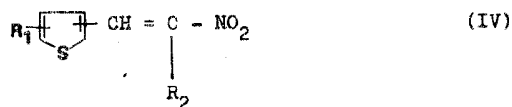
a postup se provádí známým způsobem za vzniku sloučenin obecného vzorce IV



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam.

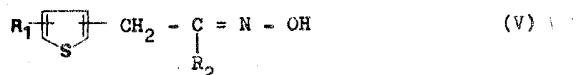
Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I tak, že se podrobí katalytické hydrogenaci při tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 30 až 60 °C, sloučenina obecného vzorce IV.



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce V

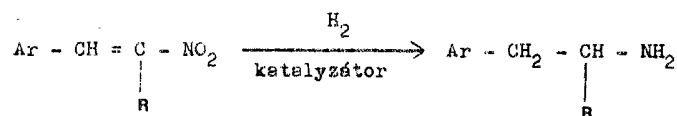


kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

a tato látka se po izolaci převede druhou katalytickou hydrogenací v organickém alkalickém prostředí za tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 40 až 80 °C na sloučeninu obecného vzorce I.

Obecně je možno získávání sloučenin typu aryletylaminoderivátů znázornit následujícím reakčním schématem:



kde

Ar značí aryl.

Jde o katalytickou hydrogenaci beta-nitrovinylarylových sloučenin, která je zásadně známa, avšak nebyla ještě nikdy použita v případě, že jako aromatický zbytek byl užit tiofen. Byla popsána pouze hydrogenace 2-beta-nitrovinyltiofenu, která však byla vždy omezena na získání oximu 2-(2-tienyl)acetaldehydu za přítomnosti palladia, jak bylo popsáno v publikacích L. Kh. Freidlin, E. F. Litvin a V. M. Chursine, Khimiya G. a Sced. 3, 22 (1967), Chem. Abst. 67, 73 465 y. V tomto případě bylo nutno užít 0,200 g kovového palladia na 0,775 g hydrogenovaného substrátu, což vylučuje jakékoliv použití tohoto postupu v průmyslovém měřítku, protože podíl palladia je dokonce vyšší než 25 %, vztaženo na substrát.

Oproti tomu při provádění způsobu podle vynálezu k získání 2-(2-tienyl)etylamínů nebo 2-(3-tienyl)etylamínů je množství katalyzátoru, použité vzhledem k substrátu deleko menší a způsob podle vynálezu je tedy možno užít jako hospodárný způsob v průmyslovém měřítku.

Způsob se vyznačuje tím, že se redukce provádí ve dvou stupních.

V prvním stupni se sloučenina obecného vzorce IV hydrogenuje v nealkalickém prostředí

- v prostředí rozpouštědla, kterým může být alkohol, například metanol, etanol, isopropanol nebo organická kyselina, například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová nebo s výhodou v prostředí dvou rozpouštědel, která se volí ze svrchu uvedených látek, může být například složeno z metanolu nebo etanolu a kyseliny octové,

- za přítomnosti kovového katalyzátoru, a to palladia, platiny, ruthénia, rhodia nebo iridia.

Kov se s výhodou ředí deseti- až stonásobným množstvím nosiče, například uhlíkem, hliníkem nebo síranem barnatým a užívá se v množství 1 až 10 %, vztaženo na hydrogenovaný substrát, což odpovídá 1/10 000 a 1/100 čistého palladia,

- obvykle se užívá tlak vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa,

- teplota se obvykle pohybuje v rozmezí 20 až 100 °C, s výhodou 30 až 60 °C,

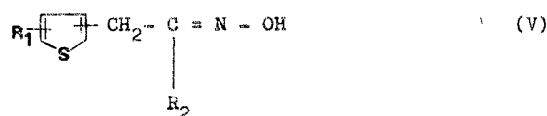
- postup trvá obvykle 30 minut až několik hodin.

Ve druhém stupni se sloučenina obecného vzorce V, izolovaná z reakčního prostředí příslušným způsobem po oddělení katalyzátoru hydrogenuje

- v rozpouštědle, například alkoholu jako metanolu, etanolu nebo isopropanolu, přičemž tento alkohol s výhodou obsahuje rozpuštěný amoniak, aby nedošlo k tvorbě sekundárních aminů,
- za přítomnosti kovového katalyzátoru, zejména niklu jako Raneyova niklu nebo niklu na nosiči, například na kysličníku křemičitém nebo hlinitém, množství užitého kovu je 1 až 10 %, vztaženo na hydrogenovaný substrát,
- při tlaku vodíku v rozmezí 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa,
- postup se provádí při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 40 až 80 °C,
- hydrogenace trvá 30 minut až několik hodin.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I je možno izolovat a čistit běžným způsobem. K provedení těchto postupů může být výhodné převést volnou sloučeninu obecného vzorce I na sůl, například na adiční sůl s kyselinou reakcí s anorganickými nebo organickými kyselinami. Z těchto solí je možno uvolnit sloučeniny obecného vzorce I známým způsobem.

Mezi produktem je sloučenina obecného vzorce V



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby hydrochloridu 2-(2-tienyl)ethylaminu

a) Oximy 2-tienylacetaldehydu

100 g (0,645 molu) 2-(2-tienyl)nitroethylenu v roztoku ve 2 litrech směsi kyseliny octové a etanolu v poměru 75:25 se hydrogenuje v autoklávu při teplotě 35 °C a tlaku 2 MPa za přítomnosti 5 g palladia na aktivním uhlí až do ukončení absorpce, což trvá přibližně 2 hodiny. Koncentrace palladia na aktivním uhlí je 5 %. Po odfiltrování katalyzátoru a jeho promytí etanolem se získaný roztok odpaří ve vakuu při teplotě 50 °C. Olejovitý zbytek se rozpustí v 500 ml metylenchloridu a roztok se postupně promývá vodným roztokem hydroxidu sodného o koncentraci 1N a vodou a pak se odpaří dosucha, čímž se získá 97 g oximu (směs syn + anti) 2-tienylacetaldehydu ve formě žlutooranžové olejovité kapaliny, která se užije jako teková v následujícím stupni.

b) Směs svrchu získaných oximů v roztoku ve 2 litrech metanolu, nasyceného amoniakem se hydrogenuje v autoklávu při teplotě 60 °C při tlaku 2 MPa za přítomnosti 10 g Raneyova niklu až do konce absorpce, což trvá přibližně 20 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje metanolem, získaný roztok se odpaří a olejovitý zbytek se smísí s 500 ml toluenu. Organická fáze se extrahuje vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1N. Kyselé vodná fáze se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného o koncentraci 1N a pak se extrahuje toluenem. Organická fáze se oddělí a smísí s roztokem plynného chlorovodíku v isopropyléteru, čímž vznikne sraženina, která se odfiltruje a usuší. Tímto způsobem se získá 68 g hydrochloridu 2-(2-tienyl)etylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 202 °C. Výtěžek je 65 %, vztaženo na 2-(2-tienyl)nitroetylen.

Analýza pro $C_6H_9NS.HCl$ (molekulová hmotnost: 163,67):

vypočteno: 44,03 % C, 6,15 % H, 8,55 % N;

nalezeno: 43,98 % C, 6,16 % H, 8,54 % N.

Příklad 2

Hydrochlorid 2-(3-tienyl)etylaminu

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 1, avšak místo 5% palladia na aktivním uhlí se užije 5% rubidia na aktivním uhlí, čímž se ve výtěžku 66 % získá výsledný hydrochlorid o teplotě tání 216 °C.

Analýza pro $C_6H_9NS.HCl$ (molekulová hmotnost: 163,67):

vypočteno: 44,03 % C, 6,15 % H, 8,55 % N;

nalezeno: 43,92 % C, 6,18 % H, 8,50 % N.

Příklad 3

Hydrochlorid 1-metyl-2-(3-tienyl)etylaminu

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 1, avšak místo 5% palladia na aktivním uhlí se užije 5% platina na aktivním uhlí, čímž se ve výtěžku 81 % získá výsledný hydrochlorid o teplotě tání 138 °C.

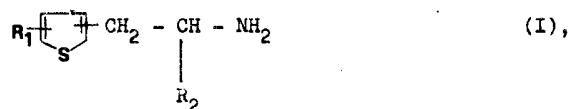
Analýza pro $C_7H_{11}NS.HCl$ (molekulová hmotnost: 177,69):

vypočteno: 47,31 % C, 6,80 % H, 7,88 % N;

nalezeno: 47,55 % C, 6,85 % H, 7,92 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-(2- nebo 3-tienyl)etylaminů obecného vzorce I



kde

R_1 znamená atom vodíku a

R_2 znamená atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

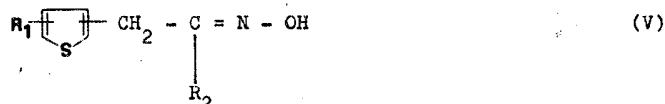
vyznačující se tím, že se podrobí katalytické hydrogenaci při tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 30 až 60 °C, sloučenina obecného vzorce IV



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

ze vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

a tato látka se po izolaci převede druhou katalytickou hydrogenací v organickém alkalickém prostředí za tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 2,5 MPa při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 40 až 80 °C na sloučeninu obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se první hydrogenace provádí v alkoholu, zvláště metanolu, etanolu nebo isopropanolu nebo v organické kyselině, zejména mravenčí, octové nebo propionové nebo účelně ve směsi alkoholu a kyseliny.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že katalyzátor v prvním stupni hydrogenace sestává z kovu, a to paladia, platiny, rutenia, rhodia nebo iridia na inertním nosiči.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako inertního nosiče užije aktivního uhlí, kysličníku hlinitého nebo síranu barnatého.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se kovová složka katalyzátoru užije v množství 1:10 000 až 1:100, vztaženo na substrát.

6. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že jako katalyzátor ve druhém stupni hydrogenace užije Raneyův nikl nebo katalyzátor s obsahem niklu na inertním nosiči.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako inertní nosič užije kysličníku hlinitého nebo křemičitého.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se kovová složka katalyzátoru užije v množství 1 až 10 %, vztaženo na substrát.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se druhá hydrogenace provádí v organickém rozpouštědle jako alkoholu, zvláště metanolu, etanolu nebo isopropanolu za přítomnosti rozpuštěného amoniaku.