

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248028
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 06 82

(21) (PV 4895-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 06 81
(81 13062) Francie

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 08 88

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 333/20
C 07 D 333/32

(72) Autor vynálezu CHEKROUN ISAAC, TOULOUSE, HEYMES ALAIN, SISTERON (Francie)

(73) Majitel patentu SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

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

1

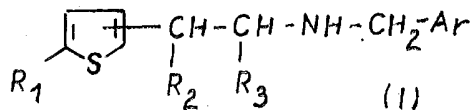
2

Předmětem řešení je nový způsob výroby 2-(2-thienyl)- a 2-(3-thienyl)ethylaminů obecného vzorce I, kde

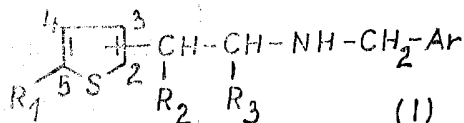
R₁ je vodík nebo alkoxykupina C₁ až C₄,

R₂, R₃ je vodík, alkyl C₁ až C₄ nebo fenyl,

Ar je thienyl, furyl, pyridyl nebo fenyl, který je popřípadě substituován halogenem nebo nitroskupinou



Vynález se týká způsobu výroby 2-(2-thienyl)- a 2-(3-thienyl)ethylaminů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₂, R₃ v aminoethylovém řetězci, který se nachází v poloze 2 nebo 3 thiofenového jádra, znamenají atomy vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl,

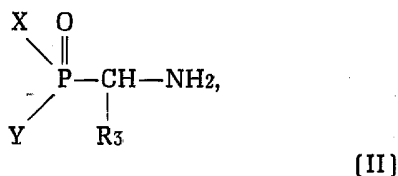
Ar znamená thienyl, furyl, pyridyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo nitroskupinou.

Některé deriváty obecného vzorce I jsou známé a jsou užívány jako meziprodukty při výrobě sloučenin v chemickém a farmaceutickém průmyslu.

Jako příklad sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu, je možno uvést ty látky (jako deriváty s aminomethylovým řetězcem v poloze 2 a substituentem R₁ v poloze 4 nebo 5), které vedou k výrobě 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo sloučeniny, v nichž se nachází aminoethylový řetězec v poloze 3 a zbytek R₁ se nachází v poloze 5, tyto látky vedou k výrobě 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinových derivátů, které jsou předmětem dalších zveřejněných francouzských přihlášek, týkajících se jiných způsobů výroby těchto látek nebo jejich léčebného použití, jde o francouzské přihlášky č. 73.03503, 75.03966, 75.20241, 75.23786, 75.24486, 75.00003, 77.21517.

Způsob podle vynálezu je jednodušším a hospodárnějším způsobem pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II

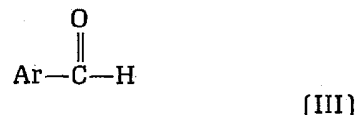


kde

R₃ má svrchu uvedený význam,

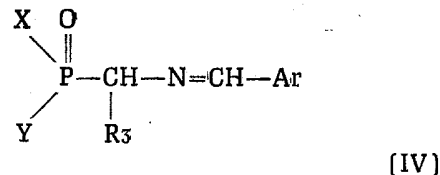
X a Y stejné nebo různé znamenají alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl,

s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III



kde

Ar a R₄ mají svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



kde

X, Y, Ar, R₃ a R₄ mají svrchu uvedený význam,

a tato sloučenina se uvede v reakci se zásadou obecného vzorce

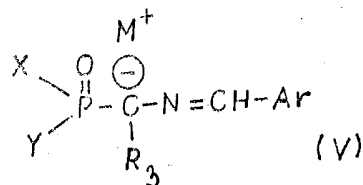


kde

M⁺ znamená atom halogenu nebo atom lithia, a

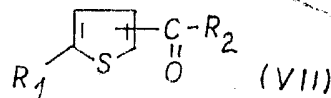
B⁻ znamená zbytek kvartérní amoniové soli, například zbytek alkylamoniové soli nebo zbytek amidu, alkylamidu, dialkylamidu nebo alkoholátu vždy o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

přičemž sloučeninou obecného vzorce B⁻M⁺ je organolitná sloučenina nebo kvartérní amoniový halogenid, za vzniku karbaniontu obecného vzorce V



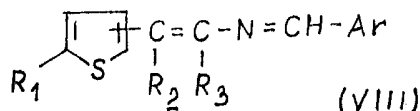
kde

M⁺, R₃, X, Y, Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se uvede v reakci s karbonylovým derivátem obecného vzorce VII



kde

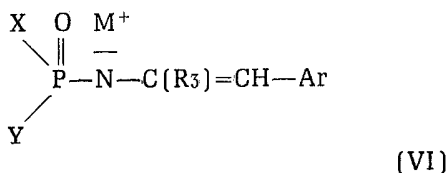
R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII



kde

R₁, R₂, R₃, R₄ a Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Reakce sloučeniny vzorce IV se zásadou se provádí při teplotě -78 až +100 °C v závislosti na povaze zásady obecného vzorce B⁻M⁺, pokud možno v nižší části uvedeného rozmezí tak, aby nedošlo ke vzniku sloučenin obecného vzorce VI



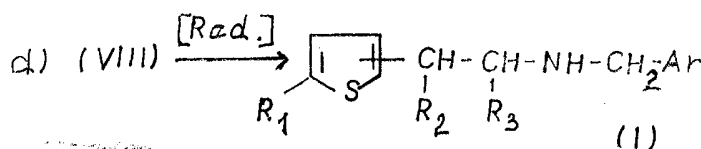
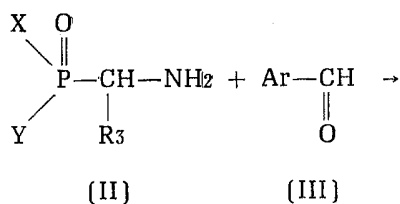
kde

M⁺, X, Y, R₃ a Ar mají svrchu uvedený význam.

Redukčním činidlem je s výhodou borohydrid alkalického kovu.

Způsob podle vynálezu je možno znázornit následujícím reakčním schématem:

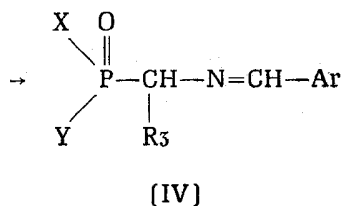
a)



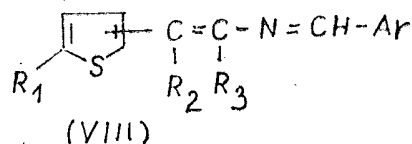
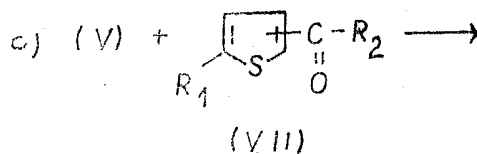
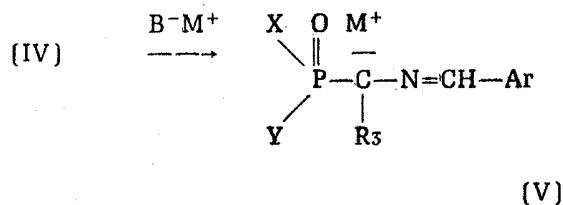
Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí následujícím způsobem:

a) Organofosforečné sloučeniny obecného vzorce II je možno snadno získat známým způsobem, například způsobem popsaným v publikaci I. C. Popoff a další [J. Org. Chem. 28, 2898 [1963]]. Tyto látky je možno uvést v reakci s karbonylovými sloučeninami obecného vzorce III v nepřítomnosti rozpouštědla a katalyzátoru, přičemž voda, vznikající v průběhu reakce, se na konci postupu odstraní běžným způsobem. Kondenzaci je s výhodou možno provádět v rozpouštědle, například v aromatickém uhlíkovodíku jako toluenu, nebo alkoholu, například ethanolu, při jehož použití je možno vznikající vodu odstranit azeotropní destilací. Kondenzaci je také možno s výhodou provádět za účelem urychlení za přítomnosti katalytického množství anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové. Reakce se provádí obvykle v teplotním rozmezí 20 až 120 °C.

b) Použitou zásadou B⁻M⁺ může být hyd-



b)



rid alkalického kovu, například hydrid sodíku, lithia nebo draslíku, amid, alkylamid, zejména dialkylamid alkalického kovu, například diisopropylamid lithia, dále organokovová sloučenina, zejména organolithná sloučenina, jako n-butyllithium nebo organosodná nebo organohořečnatá sloučenina. Je také možno užít alkoholátu alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou například methylát sodíku, lithia, draslíku nebo hořčíku, terc.butylát draslíku nebo terc.amylát sodíku. Mimoto je možno užít také hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid sodný, lithný, draselný nebo hořečnatý.

Uvedená zásada se obvykle užívá v malém přebytku, například 10 %, vztaženo na stechiometrický ekvivalent.

Postup se obvykle provádí v teplotním rozmezí -78 až +100 °C, teplota se volí v závislosti na použité zásadě B⁻M⁺, pokud možno ve vyšší části rozmezí k zábraně

tvorby sloučeniny vzorce VI, jak již bylo uvedeno.

Výhodnými rozpouštědly jsou lineární nebo cyklické ethery, jako tetrahydrofuran, uhlovodíky, zvláště aromatické, například benzen, toluen a xyleny, alkoholy, amidy, zejména dimethylformamid, sulfoxidy, zejména dimethylsulfoxid. V některých případech může být výhodné, a to zejména při použití hydroxidů kovů, provádět postup v bifazickém systému (voda + rozpouštědlo, například halogenované rozpouštědlo jako dichlormethan nebo aromatický uhlovodík jako benzen, toluen nebo xyleny) za přítomnosti katalyzátoru, například kvartérní amoniové soli jako tetra-n-butylamoniumjodidu nebo za přítomnosti fosfoniové soli.

c) Sloučenina obecného vzorce V se uvede v reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce VII v reakčním prostředí, které bylo svrchu definováno při teplotě -78 až $+100$ °C, teplota se volí v závislosti na zásadě B^-M^+ , pokud možno v horní části uvedeného teplotního rozmezí ze svrchu uvedených důvodů.

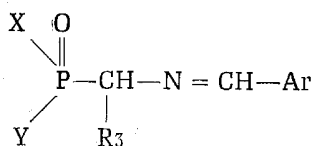
d) Redukce derivátu obecného vzorce VIII se s výhodou provádí smíšeným hydridem alkalického kovu, zvláště borohydridu, jako borohydridu sodného nebo borohydridu draselného. Redukce se provádí v inertním rozpouštědle, například v etheru, jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu nebo v alkoholu, například methanolu nebo ethanolu. V některých případech může být výhodné, a to zejména v případě, že alespoň jeden ze zbytků R_2 , R_3 má odlišný význam od atomu vodíku, přidat k reakčnímu prostředí molární ekvivalent organické kyseliny, vztaženo na množství užitého borohydridu, například kyseliny octové nebo kyseliny trifluorocetové.

Redukci je možno také provádět katalytickou hydrogenací v homogenní nebo heterogenní fázi za podmínek, které jsou všeobecně známé.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I je možno izolovat a čistit běžnými způsoby. Při provádění těchto postupů může být výhodné převést volnou sloučeninu obecného vzorce I na některou z jejích solí, například na adiční soli s kyselinami reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou. Z těchto solí je možno uvolnit sloučeninu obecného vzorce I známými způsoby.

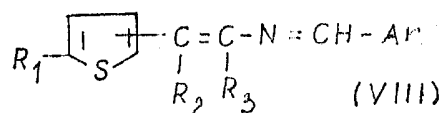
Vynález zahrnuje také meziprodukty, získané v různých stupních způsobu podle vynálezu:

— sloučeniny obecného vzorce IV

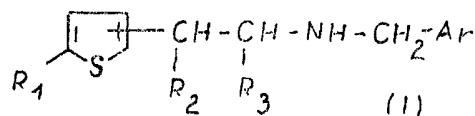


(IV)

— sloučeniny obecného vzorce VIII



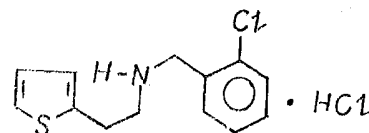
— sloučeniny obecného vzorce I



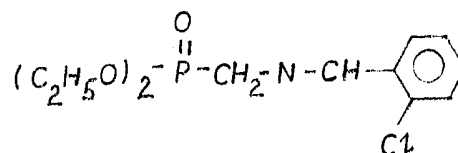
Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby hydrochloridu N-ortho-chlorbenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-ortho-chlorbenzylaminomethyl-diethylfosfonát



K 16,7 g (0,1 molu) aminomethyl-diethylfosfonátu v roztoku ve 200 ml toluenu se při teplotě místnosti po kapkách přidá 14 g (0,1 molu) 2-chlorbenzaldehydu. Po skončení přidávání se směs míchá ještě 30 minut. Voda, vytvořená v průběhu reakce se odstraní dekantací. Toluenová fáze se promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 100 % získá 29 g N-ortho-chlorbenzylidenaminomethyl-diethylfosfonátu ve formě žluté olejovité kapaliny, která je čistá při chromatografii na tenké vrstvě kysličníku křemičitého při použití ethylacetátu, $R_f = 0,45$.

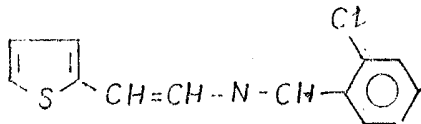
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

$\text{C} = \text{N}$ 1635 cm^{-1} ,
 $\text{P} = \text{O}$ 1250 cm^{-1} ,
 $\text{P} - \text{O} - \text{C}$ 1060 až 1030 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/THS :
 1,35 ppm (t, 6H),

4,2 ppm (m, 6H),
7,1 až 7,5 ppm (m, 3H),
8 ppm (m, 1H),
8,7 ppm (d, 1H).

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-4-(2-thienyl)-
-2-aza-1,3-butadien



K energicky míchané směsi 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a 80 ml toluenu se přidá 1,47 g (4 mmoly) tetra-n-butylamoniumjodidu a pak po kapkách roztok 28,95 g (0,1 molu) svrchu získaného iminu a 11,2 g (0,1 molu) 2-thienaldehydu ve 20 ml toluenu.

Po skončeném přidávání, v průběhu něhož stoupne teplota z 20 na 35 °C se reakční směs zahřívá za stálého míchání 30 minut na teplotu 40 °C.

Pak se směs zchladí a jednotlivé fáze se oddělí dekantací, izolovaná vodná fáze se extrahuje dvakrát 50 ml toluenu. Organická fáze se slijí, promyjí se vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 80 % získá 19,8 g 1-(2-chlorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadienu ve formě žluté olejovité kapaliny, která je jednotná při CPG (OV 17).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maximum při:

C = N 1 640 cm⁻¹.

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

H

|

C=N

8,6 ppm (s, 1H),

8 ppm (m, 1H),

6,9 až 7,9 ppm (m, 8H).

Stupeň c — Hydrochlorid N-ortho-chlorbenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu

K roztoku 6,08 g (0,16 molu) borohydridu sodíku ve 150 ml ethanolu se přidá po kapkách v průběhu 5 minut surový azadien připravený v předchozím stupni v množství 19,8 g roztoku v 50 ml ethanolu.

Po skončeném přidávání, v jehož průběhu teplota stoupne z 20 na 30 °C se reakční směs pomalu zahřeje na teplotu 45 až 50 °C a při této teplotě se nechá reakce hodinu probíhat.

Pak se reakční směs odpaří a získaný odparek se rozpustí v isopropyletheru. Etherová fáze se několikrát promyje hydroxidem sodným o koncentraci 1N, vodou, načež se vysuší síranem sodným, a pak se odpaří, čímž se ve výtěžku 100 % získá 20 g

N-ortho-chlorbenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě čiré žluté olejovité kapaliny.

Takto získaná surová volná látka se uvede v suspenzi v 50 ml vody a pak se při teplotě 50 °C po kapkách přidá 8,3 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12N, načež se směs zahřeje na 90 °C. Takto získaný homogenní roztok se při zchladnutí zakalí a vytvoří se sraženina, jejíž krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a pak se suší ve vakuu při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 20,4 g hydrochloridu N-ortho-chlorbenzyl-2-(2-thienyl)-ethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 143 °C. Výtěžek je 71 %, vztaženo na aminomethyldiethylfosfonát, užitý ve stupni a.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3 400 cm⁻¹,
2 900 až 2 600 cm⁻¹
1 575 cm⁻¹,
1 450 cm⁻¹.

NMR spektrum (DMSO d₆) δ/TMS:

7 až 7,8 ppm (m, 8H),

3,35 ppm (s, 4H),

4,15 ppm (s, 2H),

9 ppm (m, 2H) vyměnitelné za D₂O.

Analýza pro C₁₃H₁₄ClNS · HCl,
molekulová hmotnost 288,236

vypočteno:

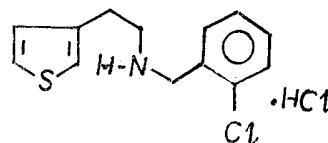
54,16 % C, 5,24 % H, 4,85 % N,

nalezeno:

54,07 % C, 5,31 % H, 4,80 % N.

Příklad 2

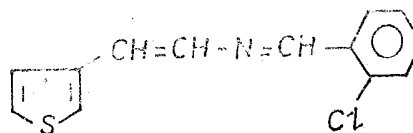
Způsob výroby hydrochloridu N-ortho-chlorbenzyl-2-(3-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-ortho-chlorbenzylidena-mino-methyldiethylfosfonát

Provádí se způsob podle příkladu 1 se stejným množstvím reakčních složek, čímž se ve výtěžku 100 % získá 29 g výsledného produktu.

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-4-(3-thienyl)-
-2-aza-1,3-butadien



Postupuje se způsobem podle příkladu 1, avšak užije se 3-thienyldehyd, čímž se ve výtěžku 79 % získá 19,6 g 2-aza-1,3-butadienu ve formě žluté olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň c — Hydrochlorid N-orthochlorbenzyl-2-(3-thienyl)ethylaminu

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití svrchu uvedeného produktu, čímž se získá 19,2 g výsledného produktu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 176 °C. Výtěžek je 66 %, vztaženo na aminomethyldiethylfosfonát, užitý ve stupni a.

NMR spektrum (DMSO d_6) δ /TMS:
3,2 ppm (s, 4H),
4,05 ppm (s, 2H),
9 ppm (m, 2H), vyměnitelné za D₂O
6,9 až 7,8 ppm (m, 7H).

Spektrum v infračerveném světle (pelety v KBr) má maxima při:

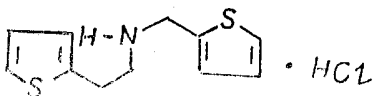
3 400 cm^{-1} ,
2 900 cm^{-1} ,
2 700 až 2 800 cm^{-1} ,
1 575 cm^{-1} ,
1 450 cm^{-1} .

Analýza pro C₁₃H₁₄CINS · HCl,
molekulová hmotnost 288,236

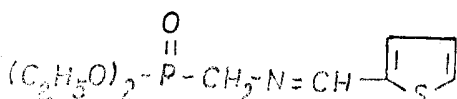
vypočteno:
54,16 % C, 5,24 % H, 4,85 % N,
nalezeno:
54,13 % C, 5,30 % H, 4,82 % N.

Příklad 3

Hydrochlorid N-(2-thienyl)methyl-2-(2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-2-thienylidenaminomethyldiethylfosfonát



Roztok 16,7 g (0,1 molu) aminomethyldiethylfosfonátu ve 200 ml absolutního ethanolu se přidá k 11,2 g (0,1 molu) 2-thienylaldehydu, směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří, čímž se ve výtěžku 100 % získá 26 g N-2-thienylidenaminomethyldiethylfosfo-

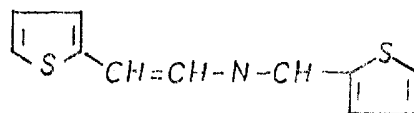
nátu ve formě žluté olejovité kapaliny, která je jednotná při chromatografii na tenké vrstvě kysličníku křemičitého, při níž se jako rozpouštědlo užije ethylacetát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

C = 1 640 cm^{-1} ,
P = O 1 260 cm^{-1} ,
P—O—C 1 060 až 1 080 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl₃) δ /TMS:
1,35 ppm (t, 6H),
3,9 až 4,45 ppm (m, 6H),
7 až 7,8 ppm (m, 3H),
8,5 ppm (d, 1H).

Stupeň b — 1-(2-thienyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, čímž se ve výtěžku 85 % získá 18,6 g 2-aza-1,3-butadienu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 163 °C.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maximum při:

C = N 1 635 cm^{-1} .

NMR spektrum (DMSO d_6):
8,35 ppm (s, 1H),
6,9 až 7,5 ppm (m, 8H).

Analýza pro C₁₁H₉NS₂,
molekulová hmotnost 219,322.

vypočteno:
60,27 % C, 4,10 % H, 6,39 % N,
nalezeno:
60,25 % C, 4,07 % H, 6,40 % N.

Stupeň c — Hydrochlorid N-(2-thienyl)methyl-2-(2-thienyl)ethylaminu

K 10,95 g (0,05 molu) 2-aza-1,3-dienu, získaného v předchozím stupni v suspenzi ve 100 ml ethanolu se po malých podílech přidá 3,7 g (0,1 molu) borohydridu sodíku a pak se reakční směs zahřeje na teplotu 40 až 45 °C. Po 2 hodinách míchání při této teplotě se vzniklá homogenní a bezbarvá směs zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1. Získaná volná látka v roztoku v isopropyletheru se smísí s roztokem plynného chlorovodíku v tomtéž rozpouštědle o koncentraci 4,5N. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se isopropyletherem a pak se suší ve vakuu při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 11,15 g hydrochloridu N-(2-thienyl)methyl-2-(2-thienyl)ethylami-

nu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 230 °C za rozkladu. Výtěžek je 73 %, vztaženo na výchozí aminomethyldiethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3 400 cm^{-1} ,
2 920 cm^{-1} ,
2 750 cm^{-1} ,
1 440 cm^{-1} ,
1 250 cm^{-1} .

NMR spektrum (DMSO d_6):

6,9 až 7,5 ppm (m, 6H),
4,40 ppm (s, 3H),
3,2 ppm (m, 4H),
9 ppm (m, 2H), vyměnitelné za D_2O .

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}_2 \cdot \text{HCl}$,
molekulová hmotnost 259,813

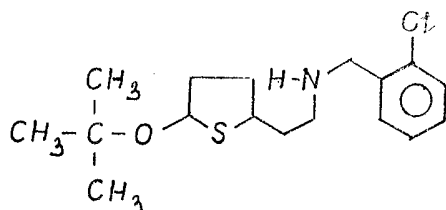
vypočteno:

50,86 % C, 5,39 % H, 5,39 % N,
nalezeno:

50,90 % C, 5,40 % H, 5,37 % N.

Příklad 4

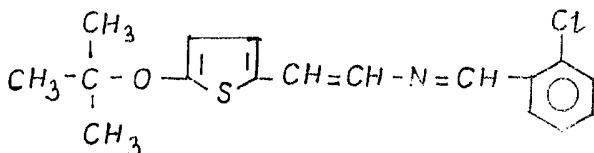
N-ortho-chlorbenzyl-[5-terc.butoxy-(2-thienyl)]ethylamin



Stupeň a — N-ortho-chlorbenzylidenamino-methyldiethylfosfonát

Postup se provádí za týchž podmínek a při použití téhož množství reakčních složek jako v příkladu 1.

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-4-[5-terc.butoxy-(2-thienyl)]-2-aza-1,3-butadien



K roztoku 0,1 molu iminu, připraveného v předchozím stupni ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách přidá při teplotě -78°C v dusíkové atmosféře 35,7 mililitru roztoku 2,8 M (0,1 molu) n-butyl-lithia v hexanu.

Roztok zčervená a pak se udržuje za stálého míchání při teplotě -78°C v dusíkové atmosféře 30 minut a pak se za týchž pod-

mínek přidá roztok 18,4 g (0,1 molu) 5-terc.butoxy-2-thienaldehydu ve 20 ml tetrahydrofuranu.

Po skončeném přidávání se žlutý roztok míchá při teplotě místnosti hodinu a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje dvakrát isopropyletherem. Organické fáze se slijí, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá 32 g 1-(2-chlorfenyl)-4-[5-terc.butoxy-(2-thienyl)]-2-aza-1,3-butadienu ve formě žluté olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň c — N-ortho-chlorbenzyl-2-[5-terc.butoxy-(2-thienyl)]ethylamin

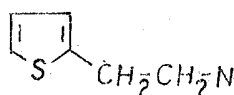
Z 16 g (0,05 molu) 2-aza-1,3-butadienu, připraveného v předchozím stupni a 3,8 g (0,1 molu borohydridu sodíku se způsobem podle příkladu 1 získá 13 g odpovídajícího aminu ve formě žluté olejovité kapaliny, která se čistí po převedení na oxalát. Tímto způsobem se získá 8,9 g N-ortho-chlorbenzyl-2-[5-terc.butoxy-(2-thienyl)]ethylaminu ve formě čiré žluté olejovité kapaliny. Výtěžek je 55 %, vztaženo na výchozí aminomethyldiethylfosfonát. Teplota tání oxalátu je 202°C za rozkladu.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3 300 cm^{-1} ,
2 850 až 3 000 cm^{-1} ,
1 560 cm^{-1} ,
1 150 cm^{-1} .

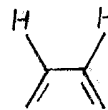
NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,3 ppm (s, 9H), $(\text{CH}_3)_3\text{C}$,
1,7 ppm (s, 1H) vyměnitelné za D_2O ,
2,8 ppm (s, 4H),



3,85 ppm (s, 2H) — N—CH₂—Ar,

6,05 ppm (d, 1H)
6,35 ppm (d, 1H)



system AB s

JAB = 4Hz

7,2 ppm (m, 4H).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NClOS}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$,
molekulová hmotnost: 413,91.

vypočteno:

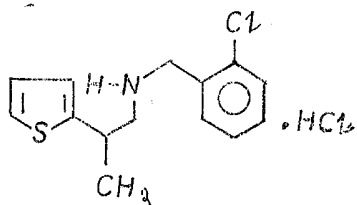
55,13 % C, 5,84 % H, 3,39 % N,

nalezeno:

55,02 % C, 5,87 % H, 3,37 % N.

Příklad 5

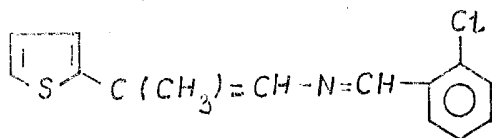
Způsob výroby hydrochloridu N-ortho-chlorbenzyl-2-methyl-2-(2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-ortho-chlorbenzylidenamino-methyldiethylfosfonát

Způsobem podle příkladu 1 se získá 0,088 molu odpovídajícího iminu.

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-4-(2-thienyl)-4-methyl-2-aza-1,3-butadien



0,088 molu svrchu získaného iminu v roztoku ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se smísí za stálého míchání při teplotě -78°C v dusíkové atmosféře s 23,4 ml 25% roztoku (hmotnostní %), to jest 0,088 molu n-butyllithia v hexanu. K červenému roztoku se při teplotě -78°C přidá 11,1 g (0,088 molu) 2-acetylthiofenu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě -30°C a pak 12 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a pak se extrahuje třikrát 100 ml methylenchloridu. Organické fáze se slíjí, promyjí se vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří, čímž se získá olejovitý zbytek, který tuhne rozetřením s isopropyletherem, čímž se ve výtěžku 63 % získá 14,6 g 1-(2-chlorfenyl)-4-(2-thienyl)-4-methyl-2-aza-1,3-butadienu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 102°C , které jsou jednotné při chromatografii na tenké vrstvě.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

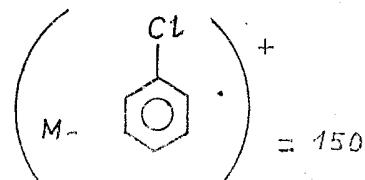
3 040 cm^{-1} ,
2 940 cm^{-1} ,
1 620 cm^{-1} ,
1 580 cm^{-1} ,
1 540 cm^{-1} ,
1 465 cm^{-1} ,
1 435 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

2,2 ppm (s, 3H),
6,9 až 8,1 ppm (m, 8H),
8,75 ppm (d, 1H).

Hmotové spektrum:

- chemická ionizace (amoniak)
($M + 1$)⁺ = 262 — 4
- elektronický ráz
($M - \text{Cl}$)⁺ = 226



Stupeň c — hydrochlorid N-ortho-chlorbenzyl-2-methyl-2-(2-thienyl)ethylaminu

Z 1 g 2-aza-1,3-butadienu, získaného v předchozím stupni se způsobem podle předchozích příkladů získá 0,8 g odpovídajícího hydrochloridu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 120°C . Výtěžek je 70 %, vztaženo na výchozí azadien.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3 400 cm^{-1} ,
3 000 až 2 800 cm^{-1} ,
1 570 cm^{-1} ,
1 460 cm^{-1} .

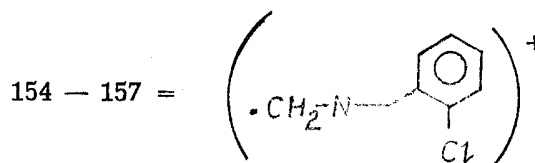
NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ/TMS :

1,32 ppm (d, 3H),
3,05 ppm (d, 2H),
3,45 ppm (m, 1H),
4,1 ppm (s, 2H),
6,95 až 7,6 ppm (m, 7H),
9 ppm (m, 2H) vyměnitelné za D_2O .

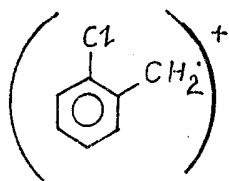
Hmotové spektrum:

- chemická ionizace (amoniak)
($M + 1$)⁺ 266
268

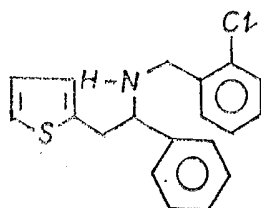
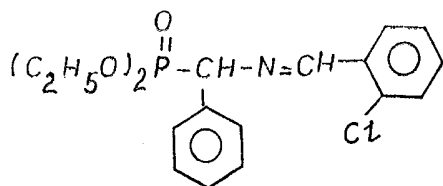
2. elektronický ráz



125 — 127 =



Příklad 6

Hydrochlorid N-orthochlorbenzyl-
-1-fenyl-2-(2-thienyl)ethylaminuStupeň a — N-orthochlorbenzyliden-
-α-fenylaminomethyl-
diethylfosfonát

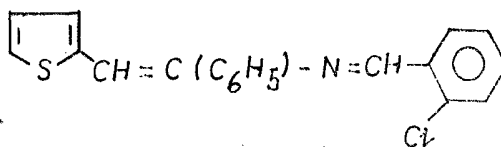
Postupuje se způsobem podle příkladu 3, avšak vychází se z 12,15 g (0,05 molu) α-fenylaminomethyldiethylfosfonátu a 7,02 g (0,05 molu) orthochlorbenzaldehydu, čímž se ve výtěžku 100 % získá 18,3 g výsledného produktu ve formě čiré žluté olejovité kapaliny, která je jednotná při chromatografii na tenké vrstvě.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

2 920 až 3 100 cm^{-1} ,
1 635 cm^{-1} ,
1 250 cm^{-1} ,
1 030 až 1 050 cm^{-1} ,
970 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,2 ppm (t, 6H),
3,9 ppm (m, 4H),
4,8 ppm (d, 1H),
7 až 7,8 ppm (m, 8H),
8,1 ppm (m, 1H),
8,65 ppm (d, 1H).

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-3-fenyl-
-4-(2-thienyl)-2-aza-
-1-butadien

K 3,65 g (0,01 molu) svrchu získaného iminu v roztoku v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za stálého míchání při teplotě -78°C v dusíkové atmosféře přidá 3,6 mililitru (0,1 molu) roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 2,8 N. Po 30 minutách dalšího míchání se přidá při teplotě -78°C roztoku 1,12 g (0,01 molu) 2-thenaldehydu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří. Odparek se smísí se směsí vody a chloroformu. Organická fáze se oddělí, několikrát se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří, čímž se získá olejovitá kapalina, která rozetřením s methanolem tuhne, čímž se ve výtěžku 52 % získá 1,58 g 2-aza-1,3-butadienu svrchu uvedeného vzorce ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 118°C .

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3 000 až 3 100 cm^{-1} ,
1 620 cm^{-1} ,
1 470 cm^{-1} ,
1 265 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

8,85 ppm (s, 1H),
6,95 až 8,1 ppm (m, 13H).

Hmotové spektrum:

- chemická ionizace (amoniak)
($M + 1$)⁺: 324 — 326
- elektronický ráz
 M^+ : 323 až 325
($M - \text{Cl}$)⁺: 288.

Stupeň c — hydrochlorid N-orthochlor-
benzyl-1-fenyl-2-
-(2-thienyl)ethylaminu

K roztoku 1 g (0,003 molu) 2-aza-1,3-butadienu, získaného v předchozím stupni ve 20 ml dioxanu se za stálého míchání přidá 0,57 g (0,015 molu) borohydridu sodíku, suspenze se zchladí na teplotu 0°C a při této teplotě se přidá 1,15 ml (0,015 molu) kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem na 2 hodiny a pak se homogenní směs po zchlazení vlije do vody a směs se extrahuje chloroformem. Organická fáze se oddělí, několikrát se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří, čímž se získá svět-

le žlutá olejovitá kapalina, která se převede na hydrochlorid v ethanolu, čímž se získá 0,58 g hydrochloridu N-ortho-chlorbenzyl-1-fenyl-2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 214 °C. Výtěžek je 52 %, vztaženo na azadien.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) mají maxima při:

3 400 cm^{-1} ,
2 950 až 2 700 cm^{-1} ,
1 565 až 1 450 cm^{-1} .

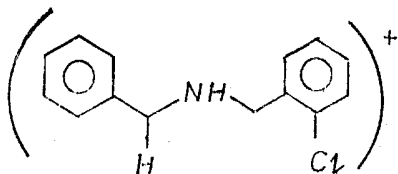
NMR spektrum (DMSO d_6):

3,1 ppm (d, 2H),
4,95 ppm (t, 1H),
4,2 ppm (s, 2H),
69, až 7,95 ppm (m, 12H),
9 ppm (m, 2H) vyměnitelné za D_2O .

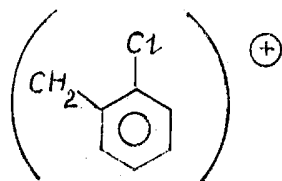
Hmotové spektrum:

1. chemická ionizace (amoniak)
(M + 1)⁺ 328 až 330

2. elektronický ráz
230 až 232

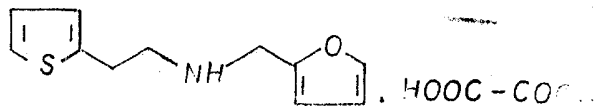


125 až 127

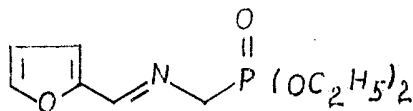


Příklad 7

Oxalát N-2-furfuryl-2-(2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-2-furfurylidenaminomethyl-diethylfosfonát



0,1 molu odpovídajícího produktu ve formě žluté olejovité kapaliny se získá způsobem, popsaným v příkladu 1.

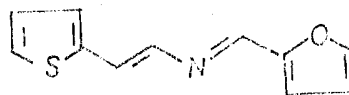
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

1 645 cm^{-1} ,
1 250 cm^{-1} ,
1 060 cm^{-1} ,
1 050 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,3 ppm (t, 6H),
4 ppm (m, 6H),
7 až 7,5 ppm (m, 3H),
8,3 ppm (d, 1H).

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



K roztoku 0,1 molu iminu, připraveného svrchu uvedeným způsobem ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách přidá při teplotě -78°C v dusíkové atmosféře 35,7 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 2,8 M (0,1 molu).

Roztok se míchá při teplotě -78°C a v dusíkové atmosféře ještě 30 minut a pak se za týchž podmínek přidá roztok 11,2 g (0,1 molu) 2-thenaldehydu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu.

Po skončeném přidávání se roztok míchá ještě hodinu při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se smísí s vodou a směs se extrahuje isopropyletherem. Organické fáze se slijí, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá 22 g 1-(2-furyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadienu ve formě žluté olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň c — Oxalát N-2-furfuryl-2-(2-thienyl)ethylaminu

Ze svrchu získaného azadienu a ze 7,6 g (0,2 molu) borohydridu sodného se způsobem podle příkladu 1 získá výsledný amin ve formě žluté olejovité kapaliny, která se čistí po převedení na oxalát.

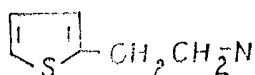
Tímto způsobem se získá 17,3 g oxalátu N-(2-furfuryl)-2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě krystalů o teplotě tání 215 °C. Výtěžek je 58 %, vztaženo na výchozí aminomethyl-diethylfosfonátu.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) mají maxima při:

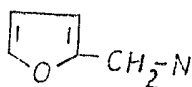
3 400 cm^{-1} ,
3 040 cm^{-1} ,
2 850 cm^{-1} ,
1 715 cm^{-1} ,
1 650 cm^{-1} ,
1 480 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3 volná látka, uvolněná z oxalátu) δ/TMS :

1,65 ppm (s, 1H) vyměnitelné za D_2O ,
2,8 ppm (s, 4H),



3,65 ppm (s, 2H),



6,1 ppm (m, 2H),
6,6 až 7,3 ppm (m, 4H).

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, molekulová hmotnost 297,324:

vypočteno:

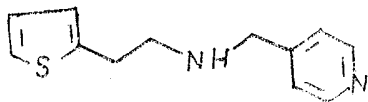
52,52 % C, 5,05 % H, 4,71 % N,

nalezeno:

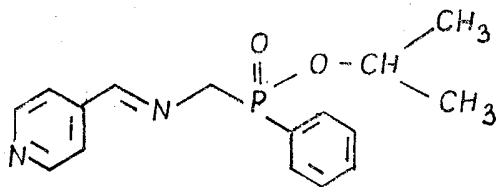
52,50 % C, 5,03 % H, 4,65 % N.

Příklad 8

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



Stupeň a — Imin 4-pyridylkarboxaldehydu a aminomethylfenylisopropylfosfinátu



0,1 molu svrchu uvedeného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny se získá způsobem podle příkladu 1.

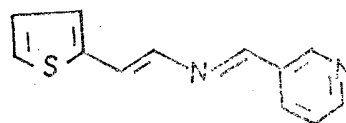
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3 000 cm^{-1} ,
1 630 cm^{-1} ,
1 600 cm^{-1} ,
1 200 cm^{-1} ,
960 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ/TMS :

1,4 ppm (d de d, 6H),
4,15 ppm (d, 2H),
4,7 ppm (m, 1H),
7 až 7,8 ppm (m, 7H),
8,25 ppm (d, 1H),
8,55 ppm (d, 2H).

Stupeň b — 1-(4-pyridyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



Postupem podle příkladu 7 se ve výtěžku 85,3 % získá 18,2 g výsledného azadienu ve formě oranžově olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň c — N-(4-pidolylyl)-2-(2-thienyl)ethylamin

Ze svrchu získaného azadienu a 7,6 g (0,2 molu) borohydridu sodíku se způsobem podle příkladu 1 získá odpovídající amin ve formě hnědavé olejovité kapaliny, která se čistí na sloupci kysličníku křemičitého.

Tímto způsobem se získá 9,17 g N-(4-pikolylyl)-2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě slabě zbarvené olejovité kapaliny.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

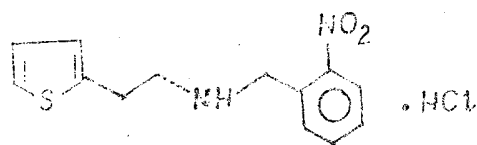
3 300 cm^{-1} ,
2 900 cm^{-1} ,
1 600 cm^{-1} ,
1 440 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

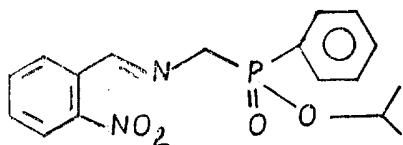
1,7 ppm (s, 1H), vyměnitelné za D_2O ,
3 ppm (t, 4H) Ar- CH_2 - CH_2 ,
3,8 ppm (s, 2H) Ar- CH_2 -N,
6,6 až 7,4 ppm (m, 5H),
8,4 ppm (d, 2H).

Příklad 9

Hydrochlorid N-orthonitrobenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-orthonitrobenzyliden-aminomethylfenylisopropylfosfinát



Z 0,1 molu o-nitrobenzaldehydu a 0,1 molu aminomethylfenylisopropylfosfinátu se získá způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 100 % celkem 0,1 molu odpovídajícího iminu ve formě žluté olejovité kapaliny.

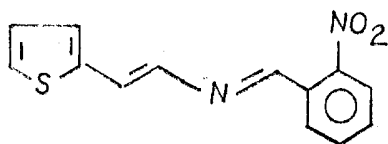
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

1 630 cm^{-1} ,
1 200 cm^{-1} ,
1 980 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3):

1,5 ppm (d de d, 6H),
4,25 ppm (d, 1H),
7,5 až 8,3 ppm (m, 9H),
8,6 ppm (d, 1H).

Stupeň b — 1-orthonitrofenyl-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



Z 0,1 molu svrchu uvedeného iminu a 0,1 molu 2-thenaldehydu se způsobem podle příkladu 3 získá 22 g odpovídajícího azadienu ve formě olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni. Výtěžek je 75 %, vztaženo na aminomethylfosfinát.

Stupeň c — Hydrochlorid N-orthonitrobenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu

Ke svrchu získanému azadienu v roztoku ve 200 ml ethanolu se po malých podílech přidá 6,46 g (0,17 molu) borohydridu sodíku, přičemž teplota se udržuje pod 25 °C. Reakční směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se vlije do jednoho litru vody a směs se extrahuje chloroformem.

Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří, čímž se získá volná látka ve formě olejovité kapaliny, která se převádí na hydrochlorid v

ethanolu. Vzniklá sraženina se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se získá 18,2 g hydrochloridu N-orthonitrobenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 168 °C. Výtěžek je 61 %, vztaženo na výchozí aminomethylfosfinát.

Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3 450 cm^{-1} ,
3 000 cm^{-1} ,
2 900 cm^{-1} ,
2 700 cm^{-1} ,
1 560 cm^{-1} ,
1 525 cm^{-1} ,
1 450 cm^{-1} ,
1 340 cm^{-1} .

Spektrum NMR (CDCl_3 volná látka, uvolněná z hydrochloridu) δ /TMS:

1,65 ppm (s, 1H), vyměnitelné za D_2O ,
2,9 ppm (t, 4H),
4 ppm (s, 2H),
6,7 až 7,9 ppm (m, 7H).

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, molekulová hmotnost 298,773:

vypočteno:

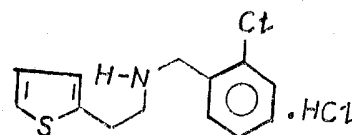
52,26 % C, 5,06 % H, 9,38 % N,

nalezeno:

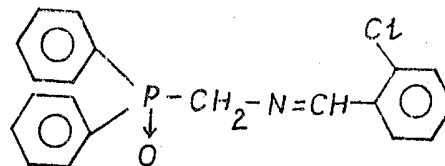
52,28 % C, 5,03 % H, 9,31 % N.

Příklad 10

Hydrochlorid N-orthochochlorbenzyl-2-(2-thienyl)ethylaminu



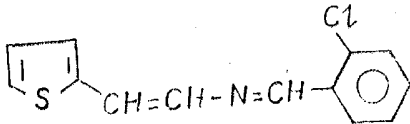
Stupeň a — Oxid N-orthochochlorbenzylidenaminomethyldifenylfosfin



K roztoku 3,5 g (0,015 molu) o-aminomethyldifenylfosfinoxidu ve 150 ml ethanolu se při teplotě místnosti po kapkách přidá 2,18 g (0,015 molu) orthochochlorbenzaldehydu. Po odpaření rozpouštědla zahřátím na teplotu 50 °C v mírném vakuu se získá čirá žlutá olejovitá kapalina, která se za tepla

smísí s 50 ml směsí isopropyletheru a ethanolu v poměru 25:1, čímž se po zchlazení na teplotu +10 °C, filtraci a sušení při teplotě 40 °C ve vakuu získá 4,9 g krystalického výsledného produktu o teplotě tání 89° Celsia.

Stupeň b — 1-(2-chlorfenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadien



K energicky míchané směsi 10 g vodného roztoku 50% hydroxidu sodného a 0,18 g tetra-n-butylamoniumjodidu se po kapkách přidá roztok 2,65 g (0,0075 molu) aminu, připraveného v předchozím stupni a 0,84 g (0,0075 molu) 2-thienylaldehydu v 8 ml to-

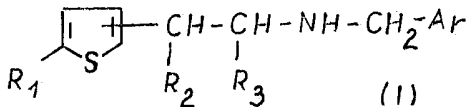
luenu. Směs se ještě hodinu míchá při teplotě místnosti. Toluénová fáze se oddělí dekantací a promyje se 50 ml vodného roztoku chloridu sodného o koncentraci 2 % a pak se odpaří ve vakuu. Získá se olejovitý zbytek, který se smísí se 6 ml ethanolu a roztok se zchladí, čímž se vytvoří krystaly, které se oddělí filtrací a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Tímto způsobem se získá 1,05 g výsledného 1-(2-chlor-1-fenyl)-4-(2-thienyl)-2-aza-1,3-butadienu o teplotě tání 65 °C.

Stupeň c — Hydrochlorid N-ortho-chlor-benzyl-2-(2-thienyl)-ethylaminu

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 1, avšak vychází se z 0,45 g azadienu, získaného svrchu uvedeným způsobem, a 0,2 g borohydridu sodíku, čímž se získá 0,4 gramu výsledného produktu o teplotě tání 143 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-(2-thienyl)- a 2-(3-thienyl)ethylaminů obecného vzorce I



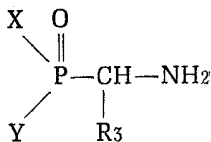
kde

R₁ znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₂, R₃ v aminoethylovém řetězci, který se nachází v poloze 2 nebo 3, znamenají atomy vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl,

Ar znamená thienyl, furyl, pyridyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo nitroskupinou,

vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



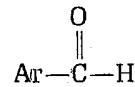
(II)

kde

R₃ má svrchu uvedený význam,

X a Y, stejné nebo různé, znamenají alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl,

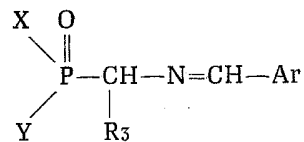
s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde

Ar má svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



(V)

kde

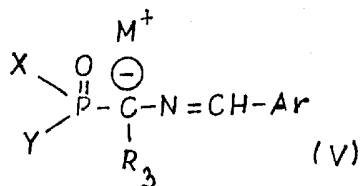
X, Y, Ar, R₃ a R₄ mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se uvede v reakci se zásadou obecného vzorce



kde

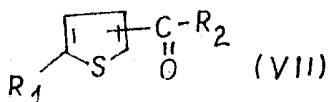
M⁺ znamená atom halogenu nebo lithia, B⁻ znamená zbytek kvartérní amoniové soli, například zbytek alkylamoniové soli nebo zbytek amidu, alkylamidu, dialkylamidu nebo alkoholátu vždy o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

příčemž sloučeninou obecného vzorce B⁻M⁺ je organolitná sloučenina nebo kvartérní amoniový halogenid, za vzniku karbaniontu obecného vzorce V



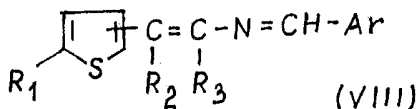
kde

M^+ , R_3 , X , Y , Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se uvede v reakci s karbonylovým derivátem obecného vzorce VII



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII



kde

R_1 , R_2 , R_3 a Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se tvorba karbaniontu za přítomnosti zásady provádí při teplotě -78 až $+100$ °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zásady vzorce B^-M^+ použije butyllithium nebo tetra-*n*-butylamoniumjodid.

4. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v organickém rozpouštědle, například lineárním nebo cyklickém éteru jako tetrahydrofuranu, aromatickém uhlovodíku jako benzenu, alkoholu, amidu nebo sulfoxidu, například dimethylsulfoxidu.

5. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačující se tím, že se karbaniont tvoří při teplotě zvolené podle použité zásady pokud možno v nízké části teplotního rozmezí.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce mezi karbaniontem obecného vzorce V a karbonylovým derivátem obecného vzorce VII provádí při teplotě -78 až $+100$ °C.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrogenace sloučeniny obecného vzorce VIII provádí borohydridem alkalickeho kovu, například borohydridem sodíku nebo borohydridem draslíku.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí v organickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu, methanolu nebo ethanolu.