



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

206 377

Int. Cl.³

3(51) C 07 D333/20

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2412 004
(31) 8113062

(22) 29.06.82
(32) 30.06.81

(44) 25.01.84
(33) FR

(71) siehe (73)
(72) CHEKROUN, ISAAC; HEYMES, ALAIN; FR;
(73) SANOFI, PARIS, FR
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61 042/11/39/37, 1020 BERLIN, WALLSTR.
23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (THIENYL-2)- UND (THIENYL-3)-2-ETHYLAMIN-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Thienylaminen der allgemeinen Formel I gekennzeichnet dadurch, daß ein Derivat der Formel II mit einer Carbonylverbindung der Formel III kondensiert wird, um ein Derivat der Formel IV zu erhalten, das seinerseits mit einer Base der Formel B^{EM} behandelt wird, um zu einem Carbanion der Formel V zu gelangen, das man dann mit einem Carbonylderivat der Formel VII zu einer Verbindung der Formel VII umsetzt, die schließlich unter Einwirkung eines Reduktionsmittels in die Verbindung der Formel I übergeht. Formeln I bis VIII

241200 4

- 1 -

Berlin, den 12.11.1982

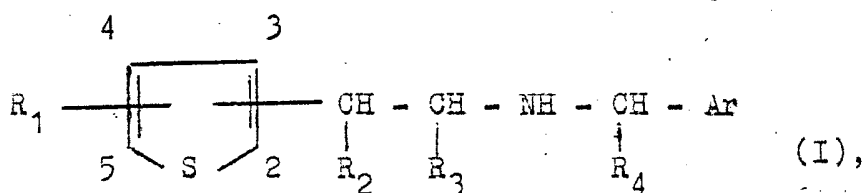
AP C 07 D/241 200/4

61 042/11

Verfahren zur Herstellung von (Thienyl-2)- und (Thienyl-3)-
2-ethylamin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur
Herstellung von Thienylaminen der allgemeinen Formel I



in der

R₁ in Stellung 2, 3, 4 oder 5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Nitro-, Carboxyl-, Cyano-, Amino-, ein lineares oder verzweigtes Alkyl- oder Alkoxyradikal, ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal wie Thienyl, Furfuryl, Pyridyl, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Carboxy, Alkyl, Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, darstellt; in der Aminoethylkette, die in Stellungen 2 oder 3 des Thiophenkerns besetzen kann, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom oder ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal, ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal wie Thienyl, Furfuryl, Pyridyl, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Carboxy, Alkyl, Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, bedeuten und Ar ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal wie Thienyl, Furfuryl, Pyridyl, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Carboxy, Alkyl, Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, ist.

15 NOV 1982 * 047345

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine gewisse Anzahl von Derivaten der Formel I ist bereits bekannt, sie werden in der chemischen, sowie pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte für die Herstellung nützlicher Verbindungen verwendet.

So kann man beispielsweise unter den nach dem neuen Herstellungsverfahren erhältlichen Verbindungen diejenigen erwähnen, die durch bekannte Methoden einerseits (die Aminoethylkette ist in 2- und das Radikal R_1 in 4- oder 5-Stellung) zu Tetrahydro-4,5,6,7-thieno- $\overline{3}$,2-c $\overline{7}$ -pyridinen und andererseits (die Aminoethylkette ist in 3- und das Radikal R_1 in 4- oder 5-Stellung) zu Tetrahydro-4,5,6,7-thieno- $\overline{2}$,3-c $\overline{7}$ -pyridinen führen, Derivate, die in diesen beiden Fällen den Teil des Gegenstandes von Patenten bildeten, die der Anmeldering für die therapeutische Anwendung und/oder die Herstellungsverfahren erteilt wurden (FR 73.03503, FR 75.03968, FR 75.20241, FR 75.23786, FR 75.24466, FR 76.00003, FR 77.21517).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von (Thienyl-2)- und (Thienyl-3)-2-ethylamin-Derivaten, mit dem die gewünschten Verbindungen auf einfache und wirtschaftliche Weise in guter Ausbeute und hoher Reinheit hergestellt werden können.

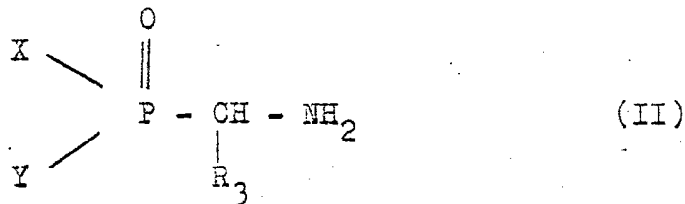
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, leicht zugängliche Ausgangsverbindungen und geeignete Reaktionspartner für die Herstellung von (Thienyl-2)- und (Thienyl-3)-2-ethylamin-Derivaten zu verwenden.

Gegenstand der Erfindung ist ein im Hinblick auf den früheren Stand der Technik einfaches und wenig kostspieliges Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

In Übereinstimmung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gibt es die folgenden verschiedenen Etappen:

a) ein Derivat der Formel II



241200 4

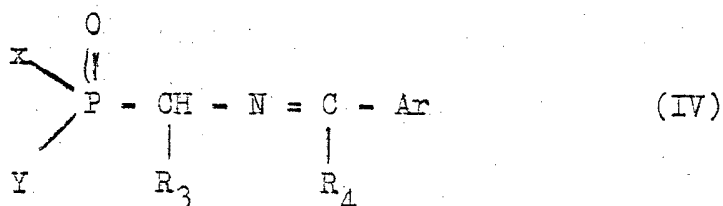
- 3 -

in der R_3 wie in Formel I definiert ist, X und Y gleich oder verschieden sind und ein Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Dialkyl- oder Diarylaminoradikal bedeuten, so daß die Organophosphor-Verbindung der Formel II z. B. ein Phosphonat, Phosphinat, Phosphinoxid oder Phosphonamid sein kann,

wird mit einer Carbonylverbindung der Formel III



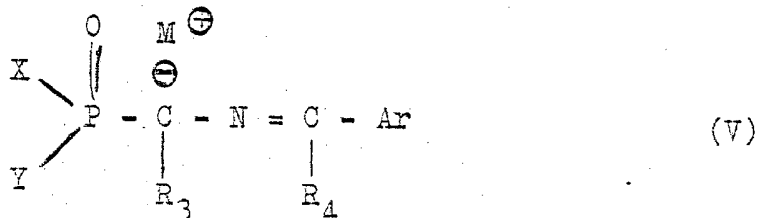
kondensiert, in der Ar und R_4 wie in Formel I definiert sind, um ein Derivat der Formel IV



zu erhalten, in der X, Y, R_3 , R_4 und Ar wie in Formel I und II definiert sind.

b) Die Verbindung der Formel IV wird mit einer Base der Formel $\text{B}^\ominus \text{M}^\oplus$ behandelt, um zu einem Carbanion der Formel

V



zu gelangen.

Diese Reaktion wird bei einer Temperatur zwischen -78°C und $+100^\circ \text{C}$ durchgeführt, wobei sie spezifisch in Abhängig-

241200 4

- 6 -

I. C. POPOFF et Coll. (J. Org. Chem. 28, 2898 (1963)), können mit Carbonylderivaten der Formel III in Abwesenheit von Lösungsmitteln und Katalysatoren umgesetzt werden, wobei das im Laufe der Reaktion gebildete Wasser gegen Ende der Umsetzung entsprechend bekannter Methoden entfernt wird. Die Kondensation kann vorteilhafterweise in einem Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff z. B. Toluol oder einem Alkohol z. B. Ethanol durchgeführt werden, in denen es möglich ist, das Wasser durch azeotrope Destillation zu entfernen. Die Kondensation kann außerdem vorteilhaft (hinsichtlich der Geschwindigkeit) realisiert werden, wenn man in Anwesenheit einer katalytischen Menge an Mineral- oder organischer Säure arbeitet, z. B. para-Toluolsulfonsäure. Die Temperatur, bei der man diese Umwandlung vollzieht, ist variabel, aber sie liegt im allgemeinen zwischen 20° und 120°C .

b) Die angewendete Base $B^{\ominus} M^{\oplus}$ kann ein Alkalimetallhydrid sein, insbesondere Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydrid, ein Amid oder Alkylamid, insbesondere Dialkylamid eines Alkalimetalls wie Lithiumdiisopropylamid, eine Organometallverbindung, insbesondere Organolithiumverbindung wie n-Butyllithium, Organonatrium oder Organomagnesiumverbindung. Man kann auch Alkali- oder Erdalkalimetall-Alkoholate, wie die Metalle von Natrium, Lithium, Kalium oder Magnesium nennen, sowie Kalium-tert. Butylat und Natrium-tert. Amylat. Man kann auch Alkali- oder Erdalkalimetall-Hydroxide einsetzen, wie Natrium-, Lithium-, Kalium- und Magnesium-Hydroxid.

Im allgemeinen verwendet man die Base im leichten Überschuß, z. B. von 10 % in bezug auf die stöchiometrische Äquivalenz. Man arbeitet im allgemeinen zwischen -78° und $+100^{\circ}\text{C}$, bei einer Temperatur, die spezifisch in Abhängigkeit von

241200 4

61 042 11

- 7 -

der Base $B^{\ominus} M^{\oplus}$ gewählt wird, wobei sie jedoch eher im tieferen Bereich liegt, um, wie schon erwähnt, die Bildung des Derivats der Formel VI zu vermeiden.

Die bevorzugten Lösungsmittel sind lineare oder cyclische Ether wie Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe, insbesondere die aromatischen, wie Benzol, Toluol, Xylol, Alkohole, Amide, insbesondere Dimethylformamid und Sulfoxide, insbesondere Dimethylsulfoxid. Es kann ebenfalls vorteilhaft sein, insbesondere wenn man Metallhydroxide verwendet, in einem Zweiphasensystem zu arbeiten (Wasser + Lösungsmittel wie halogeniertes Lösungsmittel z. B. Dichlormethan oder aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol), in Anwesenheit eines Phasenübertragungskatalysators, insbesondere eines quaternären Ammoniumsalzes wie Tetra-n-Butylammoniumjodid oder eines Phosphonium-Salzes.

c) Das Derivat der Formel V wird mit einer Carbonylverbindung der Formel VII in einem wie oben definierten Reaktionsmedium umgesetzt, wobei die Temperatur zwischen -78° und $+100^{\circ}C$ beträgt, spezifisch gewählt in Abhängigkeit von der Base $B^{\ominus} M^{\oplus}$, und aus den schon genannten Gründen eher im tieferen Bereich liegt.

d) Die Reduktion des Derivats der Formel VIII wird vorteilhafterweise mit einem gemischten Alkalimetallhydrid durchgeführt, insbesondere einem Borhydrid wie Kalium- oder Natriumborhydrid. Die Umsetzung wird in einem inerten Lösungsmittel wie einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan oder auch in einem Alkohol z. B. Methanol oder Ethanol realisiert. Es kann in einigen Fällen vorteilhaft sein, insbesondere in dem Fall, wo mindestens eines der Radikale R_2 , R_3 und R_4 kein Wasserstoffatom ist, der Reaktionsmischung ein Mol-Äquivalent (in bezug auf das verwendete Borhydrid) einer organischen Säure, z. B. Essigsäure oder Trifluoressig-

241200 4

- 8 -

säure zuzusetzen.

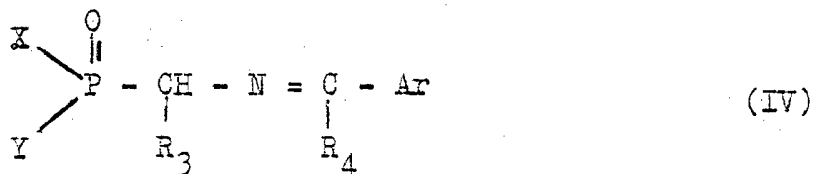
Man kann diese Reduktion ebenfalls über den Umweg einer katalytischen Hydrierung in homogener oder heterogener Phase unter den für diese Reaktionen allgemein bekannten Bedingungen durchführen.

Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I können dann nach gewöhnlichen Methoden isoliert und gereinigt werden. Um diese Operationen durchzuführen, kann es vorteilhaft sein, die freien Verbindungen der Formel I in ihre Salze, z. B. in ihre Säureadditionssalze, durch Reaktion mit Mineral- oder organischen Säuren zu überführen.

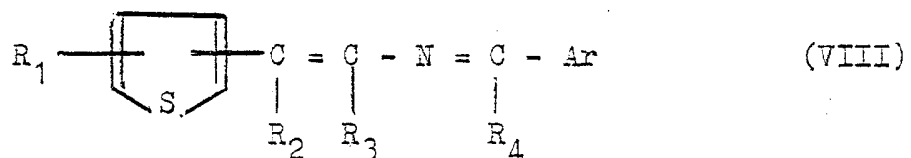
Ausgehend von den Salzen, kann man dann die Verbindungen der Formel I nach üblichen Methoden freisetzen.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die in den verschiedenen Stufen der Synthese erhaltenen Zwischenprodukte:

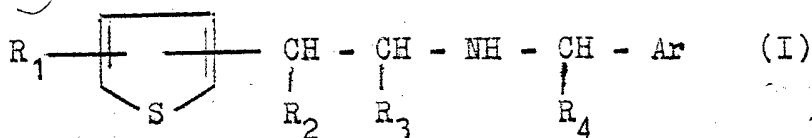
- die Verbindungen der Formel IV:



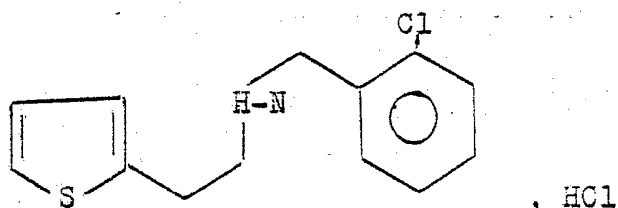
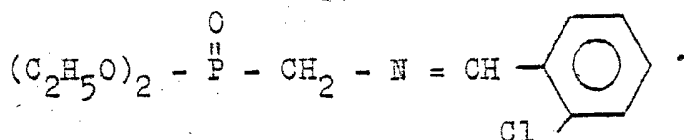
- die Verbindungen der Formel VIII:



- Die Verbindungen der Formel I:

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert. Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1 - Herstellung von N-(ortho-Chlorbenzyl)-
(thienyl-2)-2-ethylamin-HydrochloridStufe a - (Diethyl)-N-(ortho-chlorbenzyliden)-amino-
methylphosphat

Zu 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat in Lösung von 200 ml Toluol, gibt man bei Umgebungstemperatur tropfenweise 14 g (0,1 Mol) ortho-Chlorbenzaldehyd. Gegen Ende der Addition läßt man noch 30 Minuten lang rühren. Das im Laufe der Reaktion gebildete Wasser wird durch Dekantieren entfernt. Die Toluol-Phase wird mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 29 g (Ausbeute 100 %) (Diethyl)-N-(ortho-Chlorbenzyliden)-aminomethylphosphonat in Form eines gelben Öls, das in CCM einen Fleck ergibt.

241200 4

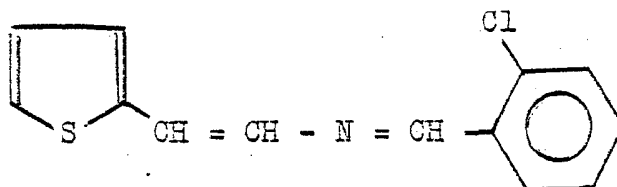
- 10 -

(Kieselerdeplatte, Elutionsmittel AcOEt, Rf = 0,45).

IR (Film)	C = N	1635 cm ⁻¹
	P = O	1250 cm ⁻¹
	P-O-C	1060 cm ⁻¹ - 1030 cm ⁻¹

RMN (CDCl ₃)	δ/ TMS	
	1,35 ppm	(t, 6H)
	4,2 ppm	(m, 6 H)
	7,1-7,5 ppm	(m, 3 H)
	8 ppm	(m, 1 H)
	8,7 ppm	(d, 1 H)

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3



Zu einer intensiv gerührten Mischung einer 50%igen, wäßrigen Sodalösung und 80 ml Toluol fügt man 1,47 g (4 mMol) Tetra-n-Butylammoniumjodid, anschließend tropfenweise eine Lösung von 28,95 g (0,1 Mol) des wie vorstehend hergestellten Imins und 11,2 g (0,1 Mol) Thenaldehyd-2 in 20 ml Toluol.

Nach Beendigung der Addition, in deren Verlauf sich die Temperatur auf 20 ° bis 35 °C erhöht, hält man die Reaktionsmischung, immer unter Rühren, noch 30 Minuten lang bei 40 °C.

Nach Abkühlung und Trennung der Phasen durch Dekantieren wird die isolierte wäßrige Phase zweimal mit 50 ml Toluol

241200 4

- 11 -

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft.

Man erhält 19,8 g (Ausbeute 80 %) (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3 in Form eines gelben Öls, das praktisch einen Peak in CPG (OV17) liefert.

IR (Film) C = N 1640 cm^{-1}
 RMN (CDCl_3) $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} = \text{N} \end{array}$ 8,6 ppm (S, 1 H)
 8 ppm (m, 1H)
 6,9-7,9 ppm (m, 8H)

Stufe C - N-(ortho-Chlorbenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 6,08 g (0,16 Mol) Natriumborhydrid in 150 ml Ethanol fügt man tropfenweise innerhalb von 5 Minuten das wie vorstehend erhaltene rohe Azadien (19,8 g) in Lösung von 50 ml Ethanol. Nach Beendigung der Addition, in deren Verlauf sich die Temperatur auf 20 ° bis 30 °C erhöht, hält man die Reaktionsmischung eine Stunde lang bei 45 °C bis 50 °C und läßt die Reaktion bei dieser Temperatur beenden.

Die Reaktionsmischung wird dann eingedampft und der erhaltene Rückstand in Isopropylether aufgenommen. Die etherische Phase wird mehrmals mit N-Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingedampft. Sie liefert 20 g (Ausbeute 100 %) N-ortho-Chlorbenzyl-(thienyl-2)-2-ethylamin in Form eines klaren, gelben Öls.

Zu der erhaltenen rohen Base, in Suspension mit 50 ml Wasser, fügt man tropfenweise bei 50 °C 8,3 ml 12 N-Salzsäure und hält die Mischung dann bei 95 °C. Die auf diese Weise

241200 4 - 12 -

erhaltene homogene Lösung läßt man erkalten, wobei Kristalle ausfallen, die man abfiltriert, mit entionisiertem Wasser wäscht und anschließend bei 50 °C im Vakuum trocknet. Man erhält auf diese Weise 20,4 g (Ausbeute 71 % in bezug auf (Diethyl)-amino-methylphosphonat, begonnen in Stufe a) N-ortho-Chlorbenzyl-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen.

F = 143 °C

IR (KBr-Tablette) 3400 cm⁻¹
2900-2600 cm⁻¹
1575 cm⁻¹
1450 cm⁻¹

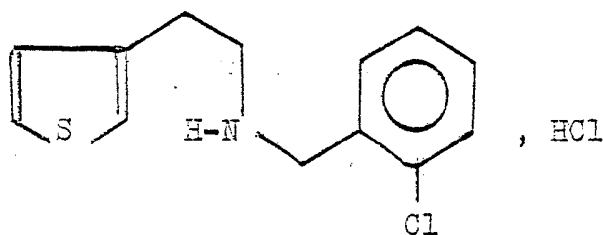
RMN (DMSO d₆) δ/TMS 7-7,8 ppm (m, 8H)
3,35 ppm (s, 4H)
4,15 ppm (s, 2H)
ca. 9 ppm (m, 2H)
austauschbar mit D₂O

Analyse C₁₃H₁₄ClNS, HCl = 288,236

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

Gefunden: 54,07 5,31 4,80

Beispiel 2 - Herstellung von N-(ortho-Chlorbenzyl)-
(thienyl-3)-2-ethylamin-Hydrochlorid



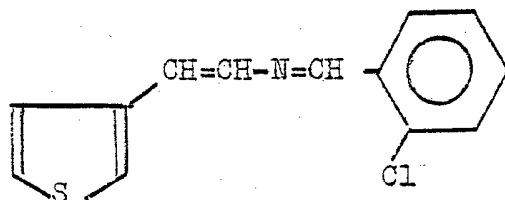
241200 4

- 13 -

Stufe a - (Diethyl)-N-(ortho-Chlorbenzyliden)-amino-
methylphosphonat

Man verfährt wie in Beispiel 1 und erhält von gleichen Ausgangsmengen 29 g (Ausbeute 100 %) des Referenzproduktes.

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-3)-4-aza-2-
butadien-1,3



In Übereinstimmung mit Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von Thenaldehyd-3, erhält man nach entsprechender Behandlung 19,6 g (Ausbeute 79 %) Aza-2-butadien-1,3 als gelbes Öl, das man in dieser Form in der nächsten Stufe einsetzt.

Stufe c - N-(ortho-Chlorbenzyl)-(thienyl-3)-2-ethylamin-
Hydrochlorid

Man verfährt wie in Beispiel 1 und erhält aus dem wie oben hergestellten Produkt 19,2 g (Ausbeute 66 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat, begonnen in Stufe a) des Referenzproduktes in Form weißer Kristalle

F = 176 °C

RMN (DMSO d ₆) δ/TMS	3,2 ppm	(s, 4H)
	4,05 ppm	(s, 2H)
	ca. 9 ppm	(m, 2H)
	austauschbar mit D ₂ O	
	6,9-7,8 ppm	(m, 7H)

241200 4 - 14 -

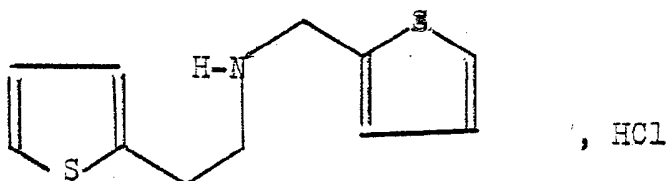
IR (KBr-Tablette) 3400 cm^{-1}
 2900 cm^{-1}
 2700-2800 cm^{-1}
 1575 cm^{-1}
 1450 cm^{-1}

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNS}$, HCl = 288,236

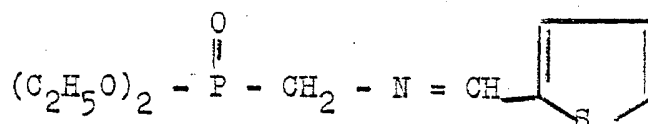
Berechnet: C % 54,16 H % 5,24 N % 4,85

Gefunden: 54,13 5,30 4,82

Beispiel 3 - N-(Thienyl-2)-methyl-(thienyl-2)-2-ethylamin-
Hydrochlorid.



Stufe a - (Diethyl)-N-(thienyliden-2)-amino-methylphosphonat



Eine Lösung von 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-amino-methylphosphonat in 200 ml Ethanol (absol.) wird zu 11,2 g (0,1 Mol) Thienaldehyd-2 gegeben, die Mischung dann unter Rückfluß gehalten und eingedampft. Sie liefert 26 g (Ausbeute ca. 100 %) (Diethyl)-N-(thienyliden-2)-aminomethylphosphonat in Form eines gelben Öls, das in CCM einen Fleck ergibt (Kieselerdeplatte, Elutionsmittel: Ethylacetat)

IR (Film) C = N 1640 cm^{-1}
 P = O 1260 cm^{-1}
 P-O-C 1060-1080 cm^{-1}

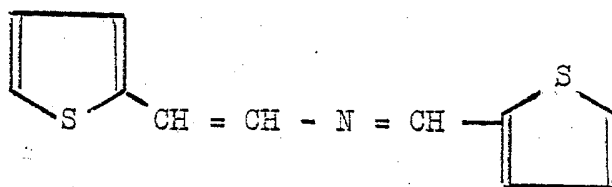
241200 4

61 042 11

- 15 -

RMN (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)

Stufe b - (Thienyl-2)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3



Man arbeitet unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen und erhält 18,8 g (Ausbeute 85 %) des gesuchten Aza-2-butadien-1,3 in Form von gelben Kristallen.

F = 163 °C

IR (KBr-Tablette) C = N 1635 cm⁻¹

RMN (DMSO d₆) 8,35 ppm (s, 1H)
6,9-7,5 ppm (m, 8H)

Analyse: C₁₁H₉NS₂ = 219,322

Berechnet: C % 60,27 H % 4,10 N % 6,39

Gefunden: 60,25 4,07 6,40

Stufe C - N-(Thienyl-2)-methyl-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

Zu 10,95 g (0,05 Mol) des wie oben erhaltenen Aza-2-dien-1,3, in Suspension mit 100 ml Ethanol, fügt man nach und nach 3,7 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid und hält die Reaktionsmischung anschließend bei 40 ° bis 45 °C. Man rührt zwei Stunden bei dieser Temperatur und behandelt die homogen und farblos gewordene Mischung wie in Beispiel 1 weiter. Die erhaltene rohe Base, in Lösung von Isopropylether, wird

241200 4

- 16 -

zu einer 4,5 N-Lösung von Chlorwasserstoffgas in dem gleichen Lösungsmittel gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Isopropylether gewaschen und anschließend bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Man erhält auf diese Weise 11,15 g (Ausbeute 73 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) N-(Thienyl-2)-methyl-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen.

F = 230 °C (Zers.)

IR (KBr-Tablette) 3400 cm⁻¹
 2920 cm⁻¹
 2750 cm⁻¹
 1440 cm⁻¹
 1250 cm⁻¹

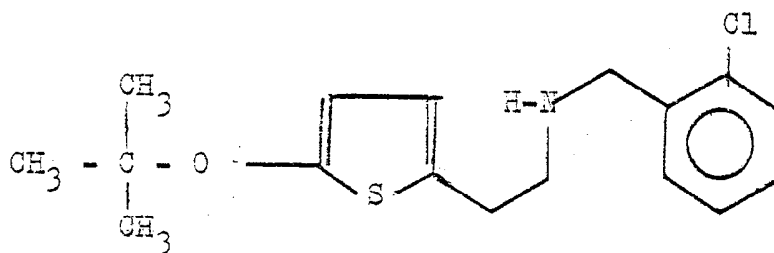
RMN (DMSO D₆) 6,9 - 7,5 ppm (m, 6H)
 4,40 ppm (s, 2H)
 3,2 ppm (m, 4H)
 9 ppm (m, 2H)
 austauschbar mit D₂O

Analyse: C₁₁H₁₃NS₂ · HCl = 259,813

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

Gefunden: 50,90 5,40 5,37

Beispiel 4 - N-(ortho-Chlorbenzyl)-tert.butoxy-5-(thienyl-2)7-ethylamin



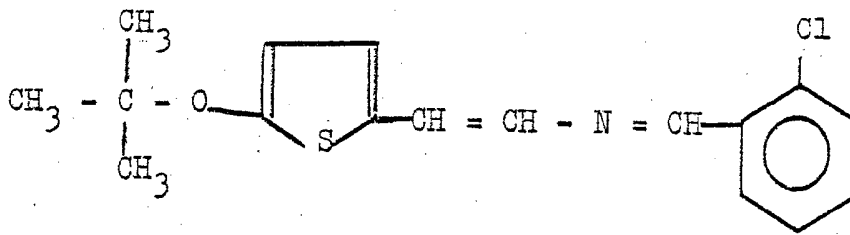
Stufe a - (Diethyl)-N-(ortho-chlorbenzyliden)-amino-
methylphosphonat

241200 4

- 17 -

Man verfährt wie in Beispiel 1, unter Einsatz gleicher Mengen und unter den gleichen Bedingungen.

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-(tert.butoxy-5-thienyl-2)7-4-aza-2-butadien-1,3



Zu einer Lösung von 0,1 mol des wie oben hergestellten Imins in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise bei -78°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,7 ml einer 2,8 M-Lösung (0,1 Mol) von n-Butyllithium in Hexan.

Die dunkelrot gewordene Lösung wird bei -78°C unter Stickstoff 30 Minuten lang gerührt und dann unter den gleichen Bedingungen eine Lösung von 18,4 g (0,1 Mol) tert.Butoxy-5-thenaldehyd-2 in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben.

Nach Beendigung der Addition wird die nunmehr gelbe Lösung bei Umgebungstemperatur eine Stunde lang gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird nach Aufnahme in Wasser zweimal mit Isopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, getrocknet über Natriumsulfat und danach im Vakuum eingedampft, liefern 32 g (ortho-Chlorphenyl)-1-(tert.butoxy-5-(thienyl-2)7-4-aza-2-butadien-1,3 in Form eines gelben Öls, das unverändert in der folgenden Stufe verwendet wird.

Stufe c - N-(ortho-Chlorbenzyl)-1-(tert.butoxy-5-(thienyl-2)7-2-ethylamin

Ausgehend von 16 g (0,05 Mol) des wie oben hergestellten

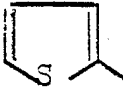
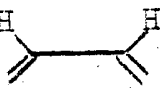
241200 4 - 18 -

Aza-2-butadien-1,3 und 3,8 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid erhält man in Übereinstimmung mit Beispiel 1, 13 g des gesuchten Amins in Form eines gelben Öls, das über die Zwischenstufe seines Oxalates gereinigt wird. Man erhält auf diese Weise 8,9 g (Ausbeute 55 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) N-(ortho-Chlorbenzyl)-[tert.butoxy-5-(thienyl-2-2-ethylamin in Form eines klaren, gelben Öls.

F (Oxalat) = 202 °C (Zers.)

IR (Film) 3300 cm^{-1}
 (Base) 2850-3000 cm^{-1}
 1560 cm^{-1}
 1150 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) (Base) σ /TMS

1,3 ppm	(s, 9H)	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	
1,7 ppm	(s, 1H)	austauschbar mit D_2O	
2,8 ppm	(s, 4H)		
3,85 ppm	(s, 2H)	- N - CH_2 - Ar	
6,05 ppm	(d, 1H)		System AB mit JAB = 4 Hz
6,35 ppm	(d, 1H)		
7,2 ppm	(m, 4H)		

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NClOS}$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ = 413, 91

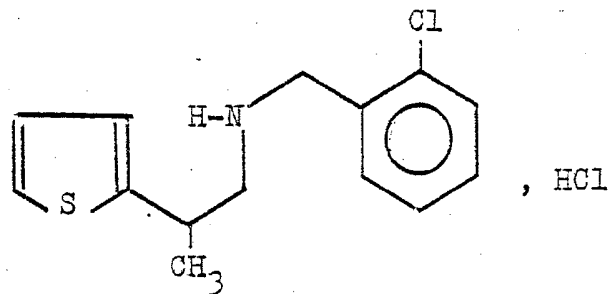
Berechnet: C % 55,13 H % 5,84 N % 3,39

Gefunden: 55,02 5,87 3,37

Beispiel 5 - Herstellung von N-(ortho-Chlorbenzyl)-methyl-2-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

241200 4

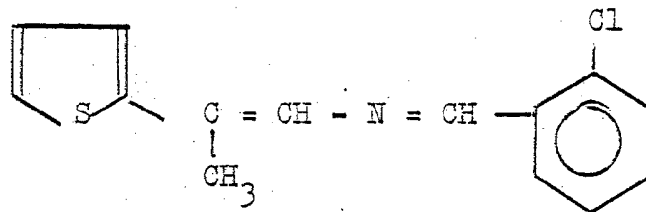
- 19 -



Stufe a - (Diethyl)-N-(ortho-chlorobenzyliden)-amino-
methylphosphonat

Man verfährt wie in Beispiel 1 und stellt 0,088 Mol des Referenz-Imins her.

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-2)-4-methyl-4-
aza-2-butadien-1,3



Zu dem wie oben hergestellten Imin (0,088 Mol), in Lösung von 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, gibt man unter Rühren bei -78°C und unter Stickstoffatmosphäre 23,4 ml einer 25-Gew.-%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan (0,088 Mol). Zu der bei -78°C gehaltenen, dunkelroten Lösung fügt man dann 11,1 g (0,088 Mol) Acetyl-2-thiophen in 20 ml Tetrahydrofuran.

Die Reaktionsmischung wird noch zwei Stunden lang bei -30°C und anschließend 12 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann in eine wäßrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und schließlich dreimal mit 100 ml Methylencchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann

241200 4 - 20 -

eingedampft, liefern einen öligen Rückstand, der sich nach Verreiben mit Isopropylether verfestigt, um 14,6 g (Ausbeut. 63 %) (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-2)-4-methyl-4-aza-butadien-1,3 in Form von gelben Kristallen zu ergeben, die in CCM einen Fleck zeigen.

F = 102 °C

IR (KBr-Tablette) 3040 cm⁻¹
 2940 cm⁻¹
 16.20cm⁻¹
 1580 cm⁻¹
 15.40cm⁻¹
 1465 cm⁻¹
 1435 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) δ/TMS
 2,2 ppm (s, 3H)
 6,9-8,1 ppm (m, 8H)
 8,75 ppm (d, 1H)

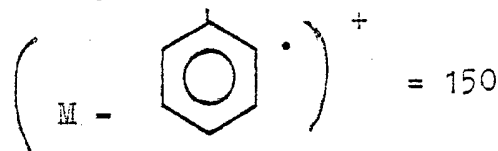
Massenspektrum:

1) in chemischer Ionisierung (Ammoniak)

$$(M+1)^+ = 262 - 4$$

2) in elektronischem Impuls

$$(M-Cl)^+ = 226_{Cl}$$



Stufe c - N-(ortho-Chlorbenzyl)-methyl-2-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

Ausgehend von 1 g des wie oben hergestellten Aza-2-butadien 1,3 erhält man in Übereinstimmung mit den vorstehenden Bei-

241200 4 - 21 -

spielen 0,8 g (Ausbeute 70 % in bezug auf das Azadien)
des gesuchten Hydrochlorids in Form von weißen Kristallen.

F = 120 °C

IR (KBr-Tablette) 3400 cm⁻¹
3000-2800 cm⁻¹
1570 cm⁻¹
1460 cm⁻¹

RMN (DMSO d₆) δ/TMS

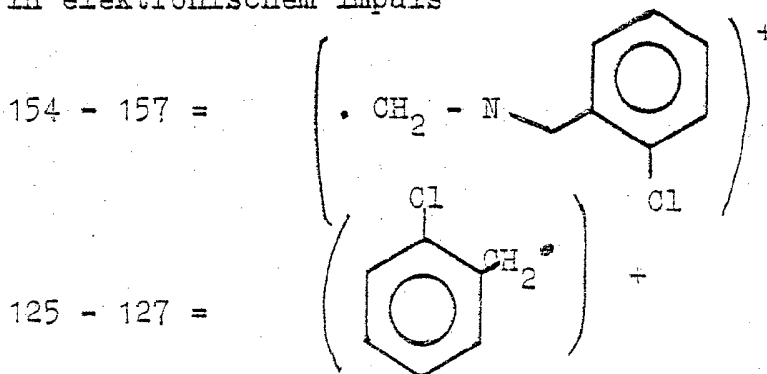
1,32 ppm	(d, 3H)
3,05 ppm	(d, 2H)
3,45 ppm	(m, 1H)
4,1 ppm	(s, 2H)
6,95-7,6 ppm	(m, 7H)
ca. 9 ppm	(m, 2H)
austauschbar mit D ₂ O	

Wasserspektrum:

1) in chemischer Ionisierung (Ammoniak)

(M + 1)⁺ 266
268

2) in elektronischem Impuls



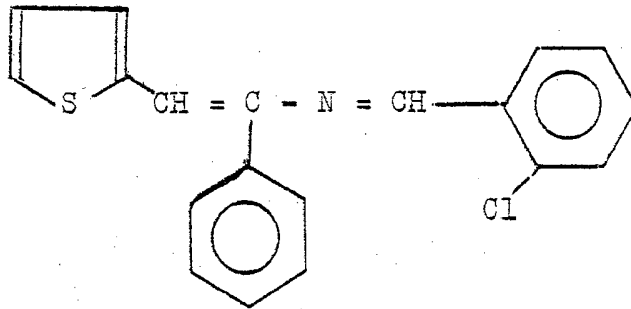
Beispiel 6 - N-(ortho-Chlorbenzyl)-phenyl-1-(thienyl-2)-
2-ethylamin-Hydrochlorid

241200 4

- 23 -

7-7,8 ppm	(m, 8H)
8,1 ppm	(m, 1H)
8,65 ppm	(d, 1H)

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-(thienyl -2)-
4-aza-2-butadien-1,3



Zu 3,65 g (0,01 Mol) des wie oben hergestellten Imins, in Lösung von 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, gibt man unter Rühren bei -78°C und unter Stickstoffatmosphäre 3,6 ml (0,1 Mol) einer 2,8 M-Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach 30 Minuten zusätzlichen Rührens gibt man, noch immer bei -78°C , eine Lösung von 1,12 g (0,01 Mol) Thetaldehyd-2 in 20 ml Tetrahydrofuran zu. Die Reaktionsmischung wird dann noch zwei Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird in einer Wasser-Chloroform-Mischung aufgenommen. Die isolierte organische Phase, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingedampft, liefert ein Öl, das sich nach Verreiben mit Methanol verfestigt, um 1,68 g (Ausbeute 52 %) des gesuchten Aza-2-butadien-1,3 in Form von gelben Kristallen zu ergeben.

$F = 118^{\circ}\text{C}$

241200 4

- 24 -

IR (KBr-Tablette) 3000-3100 cm^{-1}
 1620 cm^{-1}
 1470-1440 cm^{-1}
 1265 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ/TMS
 8,85 ppm (s, 1H)
 6,95-8,1 ppm (m, 13H)

Massenspektrum:

- 1) in chemischer Ionisierung (Ammoniak)
 $(M + 1)^+$: 324-326
- 2) in elektronischem Impuls
 M^+ : 323-325
 $(M - \text{Cl})^+$: 288

Stufe c - N-(ortho-Chlorbenzyl)-phenyl-1-(thienyl-2)-
2-ethylamin-Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1 g (0,003 Mol) des wie oben hergestellten Aza-2-butadien-1,3 in 20 ml Dioxan gibt man unter Rühren 0,57 g (0,015 Mol) Natriumborhydrid, kühlt die Suspension auf 0 °C ab und setzt dann bei dieser Temperatur tropfenweise 1,15 ml (0,015 Mol) Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden lang am Rückfluß gehalten, wonach sie homogen geworden ist, dann nach Abkühlung in Wasser gegossen und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die isolierte organische Phase, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft, liefert ein blaßgelbes Öl, das mit Chlorwasserstoff/Ethanol in das Hydrochlorid überführt wird. Man erhält 0,58 g (Ausbeute 52 % in bezug auf Azadien) N-(ortho-Chlorbenzyl)-phenyl-1-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hyd

241200 4

- 25 -

chlorid in Form von weißen Kristallen.

F = 214 °C

IR (KBr-Tablette) 3400 cm^{-1}
 2950-2700 cm^{-1}
 1565-1450 cm^{-1}

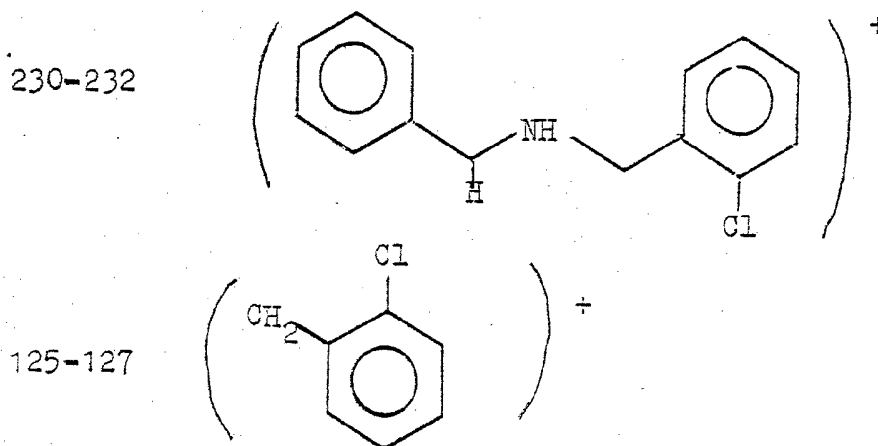
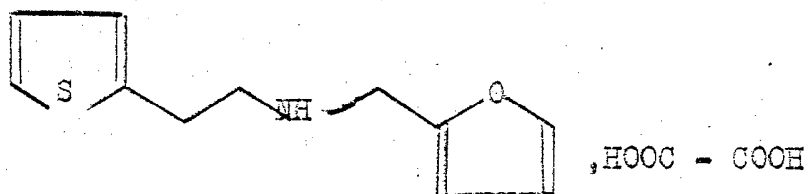
RMN (DMSO d_6) 3,1 Ppm (d, 2H)
 4,95 ppm (t, 1H)
 4,2 ppm (s, 2H)
 6,9-7,95 ppm (m, 12H)
 ca. 9 ppm (m, 2H)
 austauschbar mit D_2O

Massenspektrum:

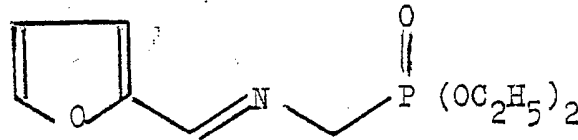
1) in chemischer Ionisierung (Ammoniak)

 $(M + 1)^+$ 328 - 330

2) in elektronischem Impuls

Beispiel 7 - N-(Furfuryl-2)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Oxalat

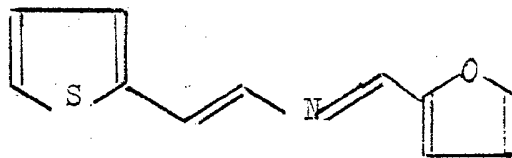
241200 4 - 26 -

Stufe a - (Diethyl)-N-(furfuryliden-2)-amino-methylphosphone

Man stellt 0,1 Mol des Referenzproduktes (in Form eines gelben Öls) in Übereinstimmung mit der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise her.

IR (Film) 1645 cm^{-1}
 1250 cm^{-1}
 1060 cm^{-1}
 1050 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ /TMS
 1,3 ppm (t, 6H)
 4 ppm (m, 6H)
 7-7,5 ppm (m, 3H)
 8,3 ppm (d, 1H)

Stufe b - (2-Furyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3

Zu einer Lösung von 0,1 Mol des wie oben hergestellten Imins in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre 35,7 ml einer 2,8 M-Lösung (0,1 Mol) von n-Butyllithium in Hexan. Die Lösung wird 30 Minuten lang unter Rühren bei -78°C und

241200 4 -27 -

Stickstoff gehalten und anschließend unter den gleichen Bedingungen eine Lösung von 11,2 g (0,1 Mol) Thenaldehyd-2 in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben.

Nach Beendigung der Addition wird die Lösung noch eine Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird nach Aufnahme in Wasser mit Isopropyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft, liefern 22 g (2-Furyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3 in Form eines gelben Öls, das unverändert in der nächsten Stufe weiterverwendet wird.

Stufe c - N-(2-Furfuryl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-oxalat

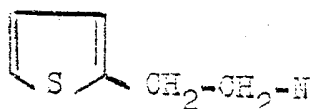
Ausgehend von dem wie vorstehend hergestellten Azadien und 7,6 g (0,2 Mol) Natriumborhydrid stellt man in Übereinstimmung mit Beispiel 1 das oben genannte Referenz-Amin (in Form eines gelben Öls) her, das man über die Zwischenstufe seines Oxalats reinigt. Man erhält auf diese Weise 17,3 g (Ausbeute 58 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) N-(2-Furfuryl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-oxalat in Form von Kristallen.

F = 215 °C

IR (KBr-Tablette) 3400 cm⁻¹ 2850 cm⁻¹
 3040 cm⁻¹ 1715 cm⁻¹
 1650 cm⁻¹ 1480 cm⁻¹

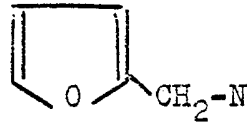
RMN (CDCl₃, freie Base des Oxalats) δ/TMS

1,65 ppm (s, 1H)
 austauschbar mit D₂O
 2,8 ppm (s, 4H)



241200 4 - 28 -

3,65 ppm (s, 2H)



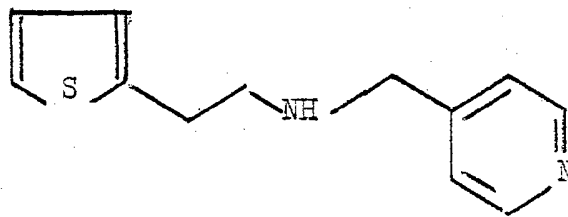
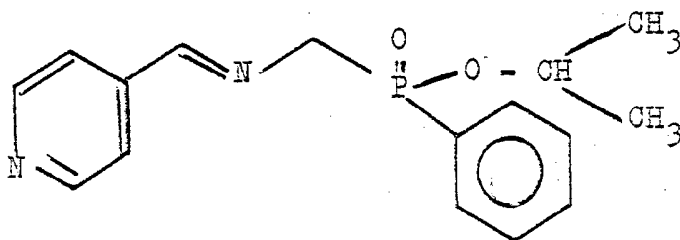
6,1 ppm (m, 2H)

6,6-7,3 ppm (m, 4H)

Analyse: $C_{11}H_{13}NOS$, $C_2H_2O_4$ = 297,324

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

Gefunden: 52,50 5,03 4,65

Beispiel 8 - N-(4-Picolyl)-(thienyl-2)-2-ethylaminStufe a - Imin von 4-Pyridyl-carboxaldehyd und von (Isopropyl)amino-methyl-phenylphosphinat

Man stellt 0,1 Mol des Referenzproduktes (in Form eines gelben Öls) in Übereinstimmung mit der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise dar.

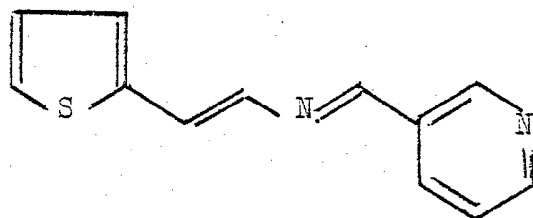
241200 4 - 29

IR (Film) 3000 cm^{-1}
 1630 cm^{-1}
 1600 cm^{-1}
 1200 cm^{-1}
 980 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ /TMS

1,4	ppm	(d von d, 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)

Stufe b - (4-Pyridyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3



Man verfährt wie in Beispiel 7 beschrieben und isoliert 18,2 g (Ausbeute 85,3 %) des gesuchten Azadiens in Form eines orangefarbenen Öls, das man unverändert in der nächsten Stufe weiterverwendet.

Stufe C - N-(4-Picolyl)-(thienyl-2)-2ethylamin

Ausgehend von dem wie vorstehend hergestellten Azadien und 7,6 g (0,2 Mol) Natriumborhydrid stellt man in Übereinstimmung mit der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise das oben genannte Referenz-Amin in Form eines kastanienbraunen Öls her, das man durch Chromatographie über eine Kiesel-

241200 4

- 30 -

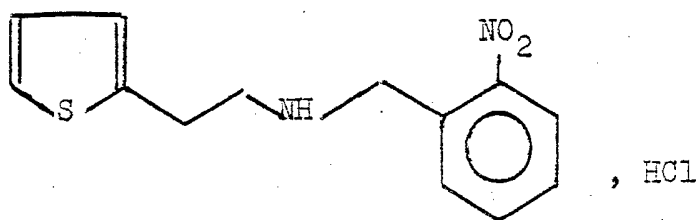
erdekolonne reinigt.

Man erhält auf diese Weise 9,17 g (Ausbeute 42 % in bezug auf Aminomethylphosphonat) N-(4-Picolyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin in Form eines schwach gefärbten Öls.

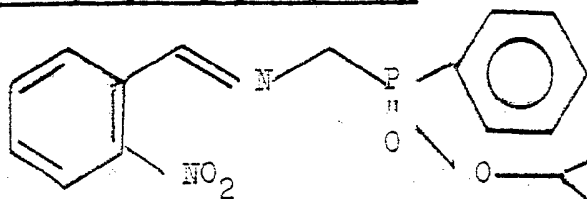
IR (Film) 3300 cm^{-1}
 2900 cm^{-1}
 1600 cm^{-1}
 1440 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ /TMS
 1,7 ppm (s, 1H)
 austauschbar mit D_2O
 3 ppm (t, 4H) Ar- CH_2 - CH_2
 3,8 ppm (s, 2H) Ar- CH_2 -N
 6,6-7,4 ppm (m, 5H)
 8,4 ppm (d, 2H)

Beispiel 9 - N-(ortho-Nitrobenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid



Stufe a - (Isopropyl)-N-(ortho-nitrobenzyliden)-amino-methyl-phenylphosphinat



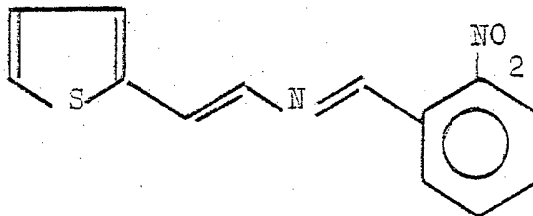
241200 4 - 31 -

Ausgehend von 0,1 Mol ortho-Nitrobenzaldehyd und 0,1 Mol (Isopropyl)-aminomethyl-phenylphosphinat erhält man (in Übereinstimmung mit Beispiel 1) 0,1 Mol (100 %) des Referenz-Imins in Form eines gelben Öls.

IR (Film) 1630 cm^{-1}
 1200 cm^{-1}
 1980 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 1,5 ppm (d von d, 6H)
 4,25 ppm (d, 1H)
 7,5-8,3 ppm (m, 9H)
 8,6 ppm (d, 1H)

Stufe b - ortho-Nitrophenyl-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3



Ausgehend von 0,1 Mol des wie oben hergestellten Imins und 0,1 Mol Thenaldehyd-2 erhält man in Übereinstimmung mit der in Beispiel 3 beschriebenen Verfahrensweise 22 g des gesuchten Azadiens (Ausbeute 85 % in bezug auf Aminomethylphosphinat) in Form eines Öls, das man unverändert in der nächsten Stufe weiterverwendet.

Stufe c - N-(ortho-Nitrobenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

Zu dem wie oben erhaltenen Azadien, in Lösung von 200 ml Ethanol, fügt man in kleinen Portionen 6,46 g (0,17 Mol)

241200 4

- 32 -

Natriumborhydrid, während man die Temperatur unterhalb 25 °C hält. Die Reaktionsmischung wird dann 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, anschließend in 1 l Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert.

Die organische Phase, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft, liefert die Base in Form eines Öls, die in Ethanol in das Hydrochlorid überführt wird.

Nach Umkristallisation des entstandenen Niederschlages aus Ethanol erhält man 18,2 g (Ausbeute 61 % in bezug auf Amino-methylphosphinat) N-(ortho-Nitrobenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen.

F = 168 °C

IR (KBr-Tablette)	3450 cm ⁻¹	3000 cm ⁻¹
	2900 cm ⁻¹	2700 cm ⁻¹
	1560 cm ⁻¹	1525 cm ⁻¹
	1450 cm ⁻¹	1340 cm ⁻¹

RMN (CDCl₃, freie Base des Hydrochlorids) δ /TMS

1,65 ppm	(s, 1H)	austauschbar mit D ₂ O
2,9 ppm	(t, 4H)	
4 ppm	(s, 2H)	
6,7-7,9 ppm	(m, 7H)	

Analyse: C₁₃H₁₄N₂O₂S, HCl : 298,773

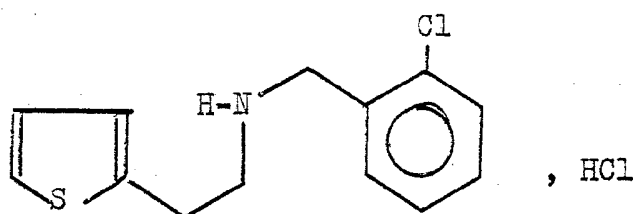
Berechnet: C % 52,26 H % 5,06 N % 9,38

Gefunden: 52,28 5,03 0,31

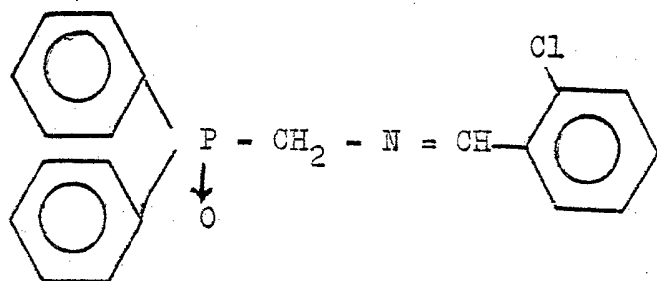
Beispiel 10 = N-(ortho-Chlorbenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

241200 4

- 33 -



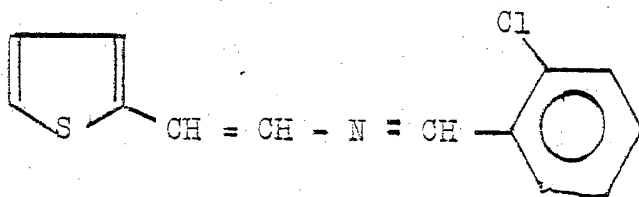
Stufe a - N-ortho-Chlorbenzyliden-aminomethyldiphenylphosphin-oxid



Zu einer Lösung von 3,5 g (0,015 Mol) Aminomethyl-diphenylphosphin-oxid in 150 ml Ethanol gibt man tropfenweise bei Umgebungstemperatur 2,18 g (0,015 Mol) ortho-Chlorbenzaldehyd. Nach Verdampfen des Lösungsmittels durch Erhitzen auf 50 °C unter leichtem Vakuum erhält man ein klares, gelbes Öl, das unter Erwärmung in 50 ml einer Mischung aus Isopropylether/Ethanol (25/1) gelöst wird, um nach Abkühlung auf +10 °C, Filtration und Trocknung bei 40 °C im Vakuum, 4,9 g des erwarteten Produktes in Form von Kristallen zu ergeben.

F = 89 °C.

Stufe b - (ortho-Chlorphenyl)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3



Zu einer intensiv gerührten Mischung von 10 g einer wässrigen,

241200 4

- 34 -

50%igen Sodalösung und 0,18 g Tetra-n-Butylammonium-jodid. fügt man tropfenweise eine Lösung von 2,65 g (0,0075 Mol) des wie oben hergestellten Imins und 0,84 g (0,0075 Mol) Thienaldehyd-2 in 8 ml Toluol.

Das Rühren wird dann bei Umgebungstemperatur für eine Stunde aufrechterhalten. Die durch Dekantieren isolierte Toluol-Phase wird mit 50 ml einer wässrigen, 2%igen Kochsalzlösung gewaschen und anschließend im Vakuum eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand kristallisiert nach Wiederaufnahme in 6 ml Ethanol und anschließender Abkühlung aus, er wird abfiltriert und im Vakuum bei Umgebungstemperatur getrocknet. Man erhält auf diese Weise 1,05 g (ortho-Chlorphenyl-1)-1-(thienyl-2)-4-aza-2-butadien-1,3.

F = 65 °C

Stufe c - N-(ortho-Chlorbenzyl)-(thienyl-2)-2-ethylamin-
Hydrochlorid

Man verfährt wie in Beispiel 1 beschrieben und erhält, ausgehend von 0,45 g des wie oben hergestellten Azadiens und 0,2 g Natriumborhydrid, 0,4 g des erwarteten Produktes.

F = 143 °C

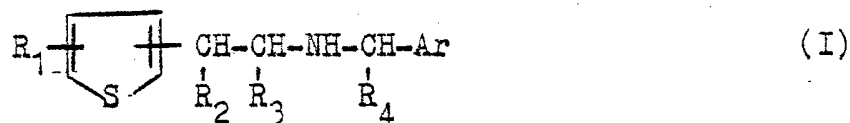
24 1200 4

28.6.1982

61 042/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von (Thienyl-2)- und (Thienyl-3)-
-2-ethylamin-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der R_1 in Stellung 2, 3, 4 oder 5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Nitro-, Carboxyl-, Cyano-, Amino-, ein lineares oder verzweigtes Alkyl- oder Alkoxyradikal, ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Carboxy, Alkyl, Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert darstellt; in der Aminoethyl-Kette, die die Stellungen 2 oder 3 besetzen kann, R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom oder ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Carboxy, Alkyl, Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, bedeuten und Ar ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal, gegebenenfalls durch Gruppen wie Alkyl oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, ist, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Derivat der allgemeinen Formel II



in der R_3 die oben erwähnten Bedeutungen hat und X und Y

241200 4

~~36~~
~~2~~

28.6.1982

61 042/11

gleich oder verschieden sind und ein Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Dialkyl- oder Diarylamino-Radikal darstellen, mit einer Carbonylverbindung der Formel III



kondensiert, in der Ar und R₄ die oben erwähnten Bedeutungen haben, auf diese Weise ein Derivat der Formel IV



erhält, in der X, Y, Ar, R₃ und R₄ die oben erwähnten Bedeutungen haben, das man mit einer Base der Formel B[⊖]M[⊕] behandelt, um ein Carbanion der Formel V



zu erhalten, das man weiter mit einem Carbonyl-Derivat der Formel VII



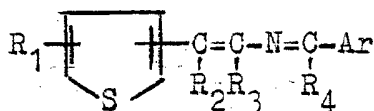
umsetzt, in der R₁ und R₂ die oben erwähnten Bedeutungen haben, um zu einer Verbindung der Formel VIII

241200.4

~~37~~
3

28.6.1982

61 042/11



(VIII)

zu gelangen, in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Ar die oben erwähnten Bedeutungen haben, die man dann mit einem Reduktionsmittel behandelt, um die Verbindung der Formel I zu erhalten.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das für R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Ar definierte heterocyclische oder nicht-heterocyclische Radikal eine der Gruppen Thienyl, Furfuryl, Pyridyl, Phenyl oder Naphthyl darstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Kondensation zwischen der Organo-Phosphorverbindung der Formel II und der Carbonyl-Verbindung der Formel III, in dem Fall, wo letztere ein Keton ist ($R_4=H$) durch die Anwesenheit einer Mineralsäure oder organischen Säure wie para-Toluolsulfonsäure, katalysiert wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Bildung des Carbanions in Anwesenheit einer Base bei einer Temperatur zwischen -78°C und $+100^\circ\text{C}$ erfolgt.
5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß M^\oplus ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist und B^\ominus ein Carbanion bedeutet, ausgewählt unter den entsprechend negativ geladenen Gruppen Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkylamino, lineares oder verzweigtes Alkyl, lineares oder verzweigtes Alkoxy, oder die Base $B^\ominus M^\oplus$ ist eine Organomagnesium- oder Organonatriumverbindung.

241200 4

38
~~4~~

28.6.1982

61 042/11

6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß M^{\oplus} ein Metall ist, ausgewählt unter Natrium, Lithium, Kalium und Magnesium.
7. Verfahren nach Punkt 5, daß die verwendete Base ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid ist.
8. Verfahren nach einem der Punkte 4 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie linearen oder cyclischen Ethern, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Amiden oder Sulfoxiden durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Punkt 8, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Benzol und Dimethylsulfoxid durchgeführt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß die Bildung des Carbanions bei einer in Abhängigkeit von der Base gewählten Temperatur durchgeführt wird, die eher im höheren Bereich liegt.
11. Verfahren nach Punkt 1 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion zwischen dem Carbanion V und dem Carbonylderivat VII bei einer Temperatur zwischen -78°C und $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wird.
12. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Hydrierung der Verbindung III mittels eines Alkalimetallborhydrids wie Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid durchgeführt wird.

241200 4

~~39~~
~~5~~

28.6.1982

61 042/11

13. Verfahren nach Punkt 12, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol oder Ethanol durchgeführt wird.