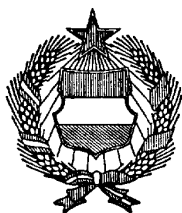


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) 189 597

B

A bejelentés napja: (22) 82. 06. 29.

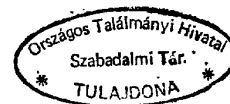
(21) (2111/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
FR: 81. 06. 30 (81 13 065)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 12. 28.

Megjelent: (45) 1988. VIII. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 213/38
C 07 D 307/52
C 07 D 333/20



Feltaláló(k): (72)

CHEKROUN Isaac, kutatómérnök, Toulouse, HEYMES Alain, ve-
gyésmérnök, Sisteron, FR

Szabadalmas: (73)

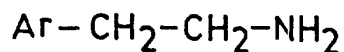
SANOFI, Párizs, FR

(54) ELJÁRÁS β -HELYZETBEN GYÜRÜS CSOPORTTAL HELYETTESÍTETT ETIL-AMINOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képle-
tű, β -helyzetben gyűrűs csoporttal helyettesített
etil-aminok – az (I) képletben Ar jelentése adott
esetben halogénatommal vagy rövidszénláncú al-
koxi-csoporttal egyszeresen helyettesített fenilcso-
port, vagy naftil-, tienil-, furil-, piridil-csoport elő-
állítására.

Az (I) képletű vegyületek köztitermékei vegyi és
gyógyszeripari anyagok előállításának.



(I)

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű, β -helyzetben gyűrűs csoporttal helyettesített etil-aminok előállítására – e képletben Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy rövidszénláncú alkoxi- csoporttal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, vagy tienil-, furil-, piridil-, naftilcsoport.

Az (I) képletű vegyületek nagyszámú származékai ismertek: ezeket köztitermékként használják vegyi és gyógyszeripari anyagok készítéséhez.

Igy például az új, találmányi eljárás szerint kapott származékok magukban foglalják azokat a 2-(2-tienil)- és 2-(3-tienil)-etil-aminokat, melyek ismert és könnyen kivitelezhető módon [S. Gronowitz és E. Sandberg: Arkiv. Kemi, 32, 217 (1970)] vezetnek 4, 5, 6, 7-tetrahidro-tieno [3,2-c]- és [2,3-c] piridinekhez, melyek – gyógyászati alkalmazásuk és/vagy előállítási eljárásuk alapján e találmány bejelentőjének megadott szabadalmak tárgyai (73 03503, 75 03968, 75 20241, 75 24486, 76 00003 és 77 21517 számú francia szabadalmi leírások).

A találmány tárgya egyszerű és olcsó eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, összehasonlítva az (I) általános képletű vegyületeknek a technika jelenlegi állása szerint ismert előállítási módjaival. Az új eljárást mutatja az A) reakcióvázlat. Ennek lépései a következők:

a) Egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) képletben X és Y jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük alkil-, aril-, alkoxi-, aril-oxi-, dialkil- vagy diaril-amino-csoport, így tehát a (II) képletű vegyület lehet például foszfonát, foszfinát, foszfin-oxid vagy foszfon-amid – egy (III) általános képletű aldehiddel reagáltatunk – e (III) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, s így a (IV) általános képletű vegyülethez jutunk – e (IV) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, X és Y jelentése pedig ugyanaz, mint a (II) képletben,

b) a (IV) általános képletű vegyületet $B^- M^+$ általános képletű bázissal kezeljük, s így az (V) általános képletű, karbanion-típushoz jutunk;

c) az (V) általános képletű karbaniont hevítéssel (VI) általános képletű származékká alakítjuk; majd a (VI) általános képletű terméket vízzel keverjük, s így a (VII) általános képletű vegyülethez jutunk; e reakciót általában $-78^\circ C$ és $+150^\circ C$ hőmérsékleti határok között végezzük, közelebből e hőmérsékleti intervallum magasabb hőmérsékletű területén, a $B^- M^+$ bázistól függően;

d) a (VII) általános képletű vegyületet redukálószer segítségével a (VIII) képletű vegyületté alakítjuk; és végül

e) a (VIII) képletű terméket savas hatású reagenssel kezelve jutunk a fentiekben meghatározott (I) általános képletű vegyületekhez.

A b)-e) lépésben kapott (V), (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületekben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, X és Y jelentése pedig ugyanaz, mint a (II) képletben.

Az A) reakcióvázlatban bemutatott reakciólépéseket előnyösen a következőként hajtjuk végre.

a) A (II) általános képletű, szerves foszforvegyületek könnyen előállíthatók ismert módszerekkel [lásd például: I. C. Popoff és munkatársai: J. Org.

Chem. 28, 2898 (1963)]. A (II) általános képletű vegyületek a (III) általános képletű karbonil-származékokkal reagáltathatók oldószer és katalizátor nélkül, úgy, hogy a reakció során képződő vizet a reakció végén alkalmas módon eltávolítjuk. E kondenzációs reakció előnyösen kivitelezhető oldószerben, így például aromás szénhidrogénben, amilyen a toluol; vagy valamely alkoholban, például etanolban, úgy, hogy a reakcióban képződő vizet azeotrópos desztillációval eltávolítjuk. A kondenzáció előnyös módon végrehajtható (a sebesség szempontjából előnyösen) katalitikus mennyiségű szerves vagy szerves sav, például para-toluol-szulfonsav jelenlétében. A kondenzációs reakció hőmérséklete változtatható, általában azonban $20-120^\circ C$ közötti hőmérsékleten dolgozunk.

b) és c) Az e lépésben alkalmazott $B^- M^+$ képletű bázis lehet alkálifém-hidrid, különösen nátrium-, lítium- vagy kálium-hidrid; lehet alkálifém-amid vagy alkálifém-alkil-amid, elsősorban alkálifém-dialkil-amid, így például lítium-diizopropil-amid; lehet továbbá szerves fémvegyület, különösen szerves lítiumvegyület, így például n-butil-lítium, vagy szerves nátrium- vagy magnéziumvegyület. Alkalmazhatóak továbbá alkáliföldfém- és alkálifém-alkoholátok, így például nátrium-, lítium-, kálium- vagy magnézium-metanolát, kálium-tercier-butanolát, nátrium-tercier-pentanolát. Használhatók végül alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok is, így például lítium-, kálium- és magnézium-hidroxid.

A $B^- M^+$ képletű bázisból általában sztöchiometrikus, egyenértékű mennyiséget vagy enyhe feleséget alkalmazunk, így például 10% feleslegben használjuk. Lehetséges azonban csekélyebb mennyiségű bázis, sőt a sztöchiometrikus mennyiségnél jelentősen kevesebb bázis alkalmazása is. E lépést általában $-78^\circ C$ és $150^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezzük, közelebből e hőmérséklet-tartomány magasabb területén, függően a $B^- M^+$ bázis természetétől, elsősorban a c) lépés végrehajtása során. Előnyösen alkalmazható oldószer a nyílt szénláncú vagy ciklikus éterek, így például a tetrahydrofuran; szénhidrogének, például benzol, toluol, xilolok; alkoholok; savamidok, például dimetil-formamid; továbbá szulfoxidok, például dimetil-szulfoxid. Ha fém-hidroxidokat használunk, akkor különösen előnyös lehet két fázisú rendszerben végezni a reakciót víz + szerves oldószer, így például halogénezett oldószer (amilyen a diklór-metán) vagy aromás szénhidrogén (amilyen a benzol, toluol, xilolok) fázistranszfer-katalizátor jelenlétében. Ilyen típusos katalizátor valamely kvaterner ammóniumsó, például a tetra-n-butil-ammónium-jodid vagy egy foszfóniumsó. Az (V) általános képletű vegyületek a szokásos feldolgozási eljárások segítségével elkülöníthetők.

d) Az (V) képletű származékok redukcióját előnyösen kevert alkálifém-hidriddel, elsősorban alkálifém-bór-hidriddel, így például nátrium-bór-hidriddel vagy kálium-bór-hidriddel hajtjuk végre. E redukciót közömbös oldószerben, így például valamilyen éterben, például tetrahydrofuranban vagy dioxánban, vagy egy alkoholban, így például etanolban vagy metanolban végezzük.

A redukció végrehajtható katalitikus hidrogénezéssel is, akár homogén akár heterogén rendszerben, önmagában véve jól ismert körülmények között.

e) A (VI) általános képletű származékok foszfor-nitrogén kötésének savval katalizált hasítását elérhetjük szerves savval, például halogén-hidrogénsavval, amilyenek a sósav vagy bróm-hidrogénsav; végezhetjük azonban szerves savval is, elsősorban erős savak segítségével, amilyenek például a benzolszulfonsav vagy para-toluol-szulfonsav. E reakcióhoz oldószerként előnyösen használhatunk étereket, főként gyűrűs étereket, például tetrahydrofuránt vagy dioxánt; alkoholokat, például metanolt vagy etanolt; savamidokat, elsősorban dimetilformamidot; szulfoxidokat, főként dimetil-szulfoxidot. E reakció végrehajtható ezekben az oldószerekben vízmentesen, de használhatjuk ezeknek az oldószernek különböző mennyiségű vízzel képzett elegyeit is. Végrehajtható továbbá a foszfor-nitrogén kötés hasítása vízben, mint oldószerben is.

A hasítási reakcióhoz általában egy vagy két egyenértéknyi mennyiségű savat használunk. A reakciót általában 0–100 °C közötti hőmérsékleten végezzük, többnyire 30 és 70 °C közötti hőmérsékleten. Az így nyert, (I) képletű vegyületek elkülönítése és tisztítása a szokásos módszerekkel történhet. E műveletek elvégzése során előnyös lehet a szabad bázisok átalakítása az (I) képletű vegyületek sóivá, így például savaddíciós sókká, szervesen vagy szerves savak segítségével. Az (I) képletű vegyületek sóiból önmagukban ismert módszerekkel szabadíthatók fel.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-(2-Tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar jelentése 2-tienil-csoport] előállítás

a) lépés:

Dietil-N-(2-tienilidén)-amino-metil-foszfónát [(IV) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

16,7 g (0,1 mól) amino-metil-foszfonsav-dietilészter és 200 ml absz. etanol elegyéhez 11,2 g (0,1 mól) tiofén-2-karbaldehydet adunk, majd az elegyet 30 percen át visszafolyós hűtővel forraljuk. A reakció során képződő vizet azeotrópos desztillációval eltávolítjuk. Az oldószer teljes eltávolítása után 28 g (körülbelül 100%) hozammal kapunk kromatográfián (vékonyrétegen, gázkromatográfián) tiszta, olajszerű, sárga terméket.

IR spektrum (film) C=N 1645 cm⁻¹
P=O 1260 cm⁻¹
P—O—C 1060–1080 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS 1,3 ppm (m, 6H)
3,9–4,45 ppm (m, 6H),
7–7,6 ppm (m, 3H)
8,5 ppm (d, 1H)

b) és c) lépés:

β-(2-Tienil)-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅]

11,2 g (0,1 mól) kálium-tercier-butanolát és 160 ml tetrahydrofurán (a következőkben: THF) szuszpenziójához 27,9 g (0,1 mól) N-(2-tienilidén)-amino-metil-foszfonsav-dietilészter [a) lépésben készült vegyület] és 40 ml THF oldatát csepegtetjük. E művelet alatt a hőmérséklet 20 °C-ról 35 °C-ra emelkedik. A csepegtetés befejezése után az elegyet 30 percen át 40–45 °C hőmérsékleten melegítjük, majd 400 ml telített vizes ammónium-klorid oldatba öntjük. A vizes fázist diizopropil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Így 20,9 g (75%) hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét, sárga olaj formájában.

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,3 ppm (t, 6H)
3,95 ppm (d, q, 4H)
6,35 ppm (m, 1H)
6,9–7,5 ppm (m, 5H);
D₂O-val való csere után (m, 4H)
IR spektrum (film) NH 3300 cm⁻¹
C=C 1645 cm⁻¹
P=O 1250 cm⁻¹
P—O—C 1050 cm⁻¹

d) lépés:

N-[2-(2-Tienil)-etil]-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

20,9 g (0,075 mól) dietil β-(2-tienil)-N-vinil-foszfonsav-dietilésztert (b) és c) lépésben készült vegyület) adagolunk 5,1 g (0,075 mól) nátrium-bór-hidrid és 200 ml etanol elegyéhez. Adagolás közben a hőmérséklet felmelegszik 30 °C-ra, és e hőmérsékleten marad a továbbiakban. További 2 órás keverés után a reakció hőmérsékletét 1 órán át 45–50 °C-ra emeljük, utána az etanolt lepároljuk, és a lepárlási maradékot diizopropil-éter és víz keverékével felvesszük.

A vizes fázist ismételt extraháljuk diizopropil-éterrel, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton száritjuk és bepároljuk. Így 21 g (körülbelül 75%) hozammal kapjuk a d) lépés címbeli termékét (a hozam a kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-foszfónatra vonatkozik) sárga olaj formájában.

IR spektrum (film): 3400, 1520, 1275, 1210 cm⁻¹
NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,3 ppm (t, 6H)
3,1 ppm (m, 5H)
Ar—CH₂CH₂NH
D₂O-val való csere után
3,1 ppm-nél (m, 4H)
4,05 ppm (d, q, 4H)
6,75–7,2 ppm (m, 3H)

e) lépés:

2-(2-Tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport] előállítása

21 g d) lépésben készült termék és 100 ml 6 n vizes sósavoldat jól kevert elegyét másfél órán át 80–85 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűlés után a

reakcióelegyet 30 ml diklór-metánnal extraháljuk, a vizes fázist elválasztjuk, vizes nátronlúg-oldattal lúgosítjuk és diizopropil-éterrel extraháljuk.

Az éteres fázist elválasztjuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk, utána sósavgázt vezetünk át rajta, és a leváló kristályos csapadékot kiszűrjük. A csapadékot úgy tisztítjuk, hogy etanolban oldjuk és diizopropil-éter hozzáadásával ismét kicsapjuk. Így 8,9 g hozammal kapjuk az e) lépés címbeli termékét, fehér kristályok formájában, olvadáspont: 202 °C. Az összhozam 54%

NMR spektrum (D₂O): 3,25 ppm (s, 4H), 7 ppm (m, 2H), 7,35 ppm (m, 1H), vízcsúcs 4,65 ppm-nél, IR spektrum (KBr pasztilla): 3000, 1590, 1470, 1230 cm⁻¹.

Elemanalízis C₆H₁₀NS · HCl összegképlet alapján = 164,679,

számított: C = 43,75%; H = 6,73%; N = 8,50%;
talált: C = 43,70%; H = 6,77%; N = 8,45%.

2. példa

2-Fenil-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport] előállítás

a) lépés:

N-Benzilidén-amino-metil-foszfonsav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = Fenilcsoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

16,7 g (0,1 mól) amino-metil-foszfonsav-dietilésztert 10,6 g (0,1 mól) benzaldehiddel reagáltatunk az 1. példában leírt körülmények között. Így 10% hozammal kapjuk az a) lépés címbeli termékét halványsárga olaj formájában.

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4 ppm (m, 6H), 7,2–7,8 ppm (m, 5H), 8,2 ppm (d, 1H);

IR-spektrum (film): C=N 1640 cm⁻¹

P=O 1250 cm⁻¹.

b) és c) lépés:

β-Fenil-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

25,5 g (0,1 mól) N-benzilidén-amino-metil-foszfonsav-dietilészter (az a) lépés terméke) és 200 ml THF oldathoz 20 °C hőmérsékleten 35,7 ml 2,8 mólos ciklohexános n-butillítium-oldatot (0,1 mól) csepegtetünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 35 °C-ra melegítjük, 30 percen át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 1 liter telített vizes ammónium-klorid oldatba öntjük, és utána diizopropil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vizel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, bepároljuk. A bepárlási maradék sárga olaj, mely hexánnal átdolgozva megszilárdul. A csapadékot leszűrjük, és hexánból átkristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük, hexán és diizopropil-éter 90:10 arányú elegyével mossuk, és szobahőmérsékleten vákuumban megszáritjuk. Így 17,9 g (70%) hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez, olvadáspont: 60 °C.

IR spektrum

(KBr pasztilla): NH 3400 cm⁻¹

CH=CH 1650 cm⁻¹.

P=O 1250 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4,05 ppm (d, q, 4H), +5,85 ppm (dd, 1H) J₁ = 13 Hz, + + 6,65 ppm (m, 2H) J₂ = 6 Hz, 7,15 ppm (s, 5H)

D₂O-val való kicserélés után S: + 5,85 (d, 1H) J = 13 Hz, + + 6,65 (dd, 1H) J₁ = 13 Hz, J₂ = 16 Hz;

Elemanalízis C₁₂H₁₈NO₃P összegképlet alapján = 255,243

számított: C = 56,46%; H = 7,10%; N = 5,48%;
talált: C = 56,10%; H = 7,20%; N = 5,50%.

d) lépés:

N-(2-Fenil-etil)-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

12,75 g (0,05 mól) b) és c) lépésben készült termékét nátrium-bór-hidriddel redukálunk etanolos közegben az 1. példa d) lépésében megadott módon. Így 12,85 g (100%) hozammal jutunk a d) lépés címbeli termékéhez, halványsárga olaj formájában. IR spektrum (film): 3200, 2900, 1475, 1275 és 1220 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,33 ppm (t, 6H), körülbelül 3 ppm (M, 5H) ebből 1H cserélhető D₂O-val, 4 ppm (q, d, 4H), 7,2 ppm (s, 5H);

e) lépés:

2-Fenil-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport] előállítása

12,85 g (0,05 mól) d) lépésben készült terméket 6 n vizes sósavoldattal kezelünk az 1. példa e) lépésében megadott módon.

Elkülönítjük az amint, és diizopropil-éteres oldatban sósavas sóvá alakítjuk. Így fehér kristályok formájában 7,5 g hozammal kapjuk a sósavas sót. A hozam 95% az e) lépés kiinduló anyagára vonatkozóan, és 66,5% az a) lépésben alkalmazott amino-metil-foszfonsav-dietilészter kiinduló anyagra számítva. A termék olvadáspontja 222 °C.

IR spektrum (film, bázis): 3400, 3000, 2900, 1600, 1490, 1450, 820, 725, 700 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃, bázis) δ/TMS: 2,8 ppm (m, 4H), 7,2 ppm (s, 5H), 1,1 ppm (s, 2H), D₂O-val cserélhető.

Elemanalízis C₈H₁₁N · HCl = 157,643 összegképlet alapján:

számított: C = 60,94%; H = 7,67%; N = 8,88%;

talált: C = 61,01%; H = 7,70%; N = 8,85%.

3. példa

2-Fenil-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport] előállítás

a) lépés:

N-Benzilidén-amino-metil-foszfonsav-diizopropilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport, X = Y = —OCH(CH₃)₂] előállítása

19,5 g (0,1 mól) amino-metil-foszfonsav-diizopropilésztert 10,6 g (0,1 mól) benzaldehiddel reagáltatunk az 1. példa a) lépésében megadott módon. Így kvantitatív hozammal kapjuk az a) lépés címbeli termékét.

IR spektrum (film) C=N 1640 cm⁻¹.

P=O 1250 cm⁻¹

NMR spektrum

(CDCl₃) δ/TMS:

1,35 ppm (d, 12H), 3,95 ppm (d, 2H), 4,5 ppm (m, 2H), 7,2–7,8 ppm (m, 5H), 8,2 ppm (d, 1H).

b) és c) lépés:

β-Fenil-N-vinil-foszforamid-sav-diizopropilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport, X = Y = —OCH(CH₃)₂] előállítás

28,3 g (0,1 mól) N-benzilidén-amino-metil-fosz-fonsav-diizopropilészter (az a) lépés terméke) és 200 ml THF elegyéhez 20 °C hőmérsékleten 35,7 ml 2,8 mólos hexános n-butil-lítium oldatot (0,1 mól) csepegtetünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 30 percen át 35 °C-on tartjuk, utána hidrolizáljuk és diizopropil-éterrel extraháljuk.

A szerves fázist nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. A bepárlási maradék sárga olaj, mely hexánnal átdolgozva megszilárdul. Így 21,2 g (75%) hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez sárga, szilárd anyag formájában, olvadáspont: 98 °C.

NMR szinkép (CDCl₃): 1,35 ppm (d, 12H), 4,5 ppm (m, 2H), + 5,80 ppm (dded, 1H), J₁ = 13 Hz, J₂ = 6 Hz, + + 6,65 ppm (m, 2H), 7,15 ppm (s, 5H), D₂O-val való kicserélés után: + 5,80 ppm (d, 1H), + + 6,65 ppm (d, d, 1H), J₁ = 13 Hz, J₂ = 15 Hz

IR spektrum (KBr pasztilla): 3400, 1650, 1250 cm⁻¹;

Elemanalízis a C₁₄H₂₂NO₃P = 283,303 összegképlet alapján:

számított: C = 59,34%; H = 7,82%; N = 4,94%; talált: C = 59,25%; H = 7,80%; N = 5,00%.

d) lépés:

N-(2-Fenil-etil)-foszforamid-sav-diizopropilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport, X = Y = —OCH(CH₃)₂] előállítás

1,6 g b) és c) lépésben készült termék és 80 ml dioxán oldatát 6 órán át hidrogénezzük 160 mg 10%-os palládium-csontszén katalizátor jelenlétében 3 bar nyomáson, 55–60 °C hőmérsékleten. A katalizátor kiszűrése és a dioxán ledesztillálása után e lépés címbeli termékét 1,6 g (körülbelül 10% hozammal) kapjuk, színtelen olaj formájában.

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,35 ppm (d, 12H), + 3 ppm (m, 5H), 4,5 ppm (m, 2H), 7,2 ppm (s, 5H), + D₂O-val való kicserélés után 3 ppm (m, 4H);

IR spektrum (film): 3250, 2900, 1475, 1275, 1220 cm⁻¹.

e) lépés:

2-(5-Bróm-2-tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = fenilcsoport] előállítás

1,425 g (1 mmól) d) lépésben készült termék és 20 ml diizopropil-éter elegyét sósavgázzal telítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A levált csapadékot szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk, vákuumban megszáritjuk. Így 0,75 g (95%) hozammal kapjuk az e) lépés címbeli termékét kristályos, szilárd anyag formájában, melynek fizikai és színképi jellemzői azonosak a 2. példa e) lépésében készült termék sajátjaival.

4. példa

2-(5-Bróm-2-tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 5-bróm-2-tienil-csoport] előállítás

a) lépés:

N-(5-Bróm-2-tienilidén)-amino-metil-fosz-fonsav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 5-bróm-2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítás

16,7 g (0,1 mól) amino-metil-fosz-fonsav-dietilészter 19,1 g (0,1 mól) 5-bróm-2-tiofén-karbaldehiddel reagáltatunk az 1. példa a) lépésében megadott módon. Így 34 g (100%) hozammal kapjuk e 4. példa a) lépésének címbeli termékét, sárga olaj formájában.

IR spektrum (film): 3000, 2900, 1630, 1430, 1250, 050 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4,1 ppm (m, 6H), 7–7,15 ppm (m, 2H), 8,2 ppm (d, H).

b) és c) lépés:

β-(5-Bróm-2-tienil)-N-fenil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 5-bróm-2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítás

34 g (0,1 mól) a) lépésből származó termék és kálium-tercier-butanolát az 1. példa b) és c) lépésében leírt körülmények között 30 g címbeli termékhez vezet, mely narancssárga színű olaj, és tisztítás nélkül használjuk a következő d) lépéshez.

d) lépés:

N-[2-(5-Bróm-2-tienil)-etil]-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 5-bróm-2-tienil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítás

Az előbbi, b) és c) lépésben készült terméket 3,8 g (0,1 mól) nátrium-bór-hidriddel kezeljük az 1. példa d) lépésében megadott módon. Így nyers formában kapjuk e lépés címbeli termékét, melyet szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítunk, eluáláshoz etil-acetátot használunk. Így 17,1 g hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét, sárga olaj formájában. A hozam 50%-a a 4. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott aminometil-fosz-fonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400, 3250, 3000–2850, 1450, 1240, 1040 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,33 ppm (t, 6H), 3 ppm (m, 5H) (+) 4, ppm (dq, 4H), 6,55 ppm (d, 1H) AB rendszer, 6,80 ppm (d, 1H) J_{AB} = 4 Hz (+) D₂O-cserével (m, 4H)-t ad.

e) lépés:

2-(5-Bróm-2-tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 5-bróm-2-tienil-csoport] előállítás

3,42 g (0,01 mól) 4. példa d) lépéséből származó termék és 50 ml diizopropil-éter keverékét sósavgázzal telítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az így keletkezett kristályokat kiszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk. Így szárítás után 1,45 g hozammal jutunk a 4. példa e) lépésének címbeli termékéhez, mely ezüstszerű lemezeket alkot, op.: 220 °C (bomlás közben). A hozam 60%-a az e) lépés kiinduló anyagára vonatkoztatva.

IR-spektrum (KBr pasztilla): 3400, 3000, 1600, 1450, 1170–1150 cm⁻¹;

65

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ /TMS: 3,05 ppm (széles s, 3 ppm),
6,65 ppm (d, 1H) } AB rendszer, 8,4 ppm (3H)
6,98 ppm (d, 1H) } $J_{AB} = 4\text{ Hz}$

D_2O -val cserélhető

Elemanalízis a $C_6H_8BrNS \cdot HCl = 242,58$ összegképlet alapján:

számított: C = 29,70%; H = 3,73%; N = 5,77%;

talált: C = 29,71%; H = 3,73%; N = 5,72%.

5. példa

N-(1-Naftil-metilén)-amino-metil-foszfonosav-dietilészter

[(I) képletű vegyület, Ar = 1-naftil-csoport] előállítás

a) lépés:

N-(1-Naftil-metilén)-amino-metil-foszfonosav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 1-naftil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

15,6 g (0,1 mól) 1-naftalinkarbaldehidet 15,7 g (0,1 mól) amino-metil-foszfonosav-dietilészterrel reagáltatunk az 1. példa a) lépésében megadott módon. Így 30,5 g (100%) hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét.

IR spektrum (film): 3000, 1640, 1510, 1250, 1030–1050 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ /TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4 ppm (m, 6H),

6,9–8,1 ppm (m, 7H), 8,3 ppm (d, 1H).

b) és c) lépés:

β -(1-Naftil)-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 1-naftil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

30,5 g (0,1 mól) a) lépésből származó termék és 11,2 g (0,1 mól) kálium-tercier-butanolat az 1. példa b) és c) lépésében leírt körülmények között 22,3 g (73%) hozammal vezet e lépés címbeli termékéhez, mely halványsárga olaj.

IR spektrum (film): 3400, 3200, 1650, 1250 és 1050 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ /TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4,1 ppm (qd, 4H),

6,7–6,9 ppm (m, 2H), 7–8,1 ppm (m, 8H);

A szinkép D_2O hozzáadására némileg módosul, és az integráció csökken.

d) lépés:

N-[2-(1-Naftil)-etil]-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 1-naftil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

22,3 g (0,073 mól) előző lépésből származó terméket 2,85 g (0,075 mól) nátrium-bór-hidriddel redukálunk az 1. példa d) lépésében megadott módon. Így 22 g címbeli terméket kapunk halványsárga olaj formájában. A hozam 71,6% az 5. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-foszfonosav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400–3240, 3000, 2900, 1600, 1110, 1240–1035 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ /TMS: 1,3 ppm (t, TH), 3,2 ppm (m, 5H) CD_3OD -val való csere után (m, 4H), 3,95 ppm (qd, 4H), 7,2–8 ppm (m, 7H).

e) lépés:

2-(1-Naftil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 1-naftil-csoport] előállítás

22 g előző lépésben készült termékből kiindulva, az 1. példa e) lépésében megadott körülmények között 11,6 g hozammal kapjuk e lépés címbeli vegyületét fehér kristályos formában, op.: 260 °C (bcmlás közben). A hozam 61% az 5. példa a) lépésében kiinduló anyagként használt amino-metil-foszfonosav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (KBr pasztilla): 3400, 3050, 1600, 1510, 1495, 1400, 800, 775 cm^{-1} ;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ /TMS: 3,4 ppm (m, 4H), 7,3–8,3 ppm (m, 7H), 8,65 ppm (m, 3H), C_2O -val cserélhető;

Elemanalízis $C_{12}H_{13}N \cdot HCl = 207,69$ összegképlet alapján:

számított: C = 69,39%; H = 6,79%; N = 6,64%;

talált: C = 69,44%; H = 6,76%; N = 6,54%.

6. példa

2-(4-Metoxi-fenil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 4-metoxi-fenil-csoport] előállítás

a) lépés:

N-(4-Metoxi-benzilidén)-amir.o-metil-foszfonosav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 4-metoxi-fenil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

16,7 g (0,1 mól) amino-metil-foszfonosav-dietilészter és 13,6 g (0,1 mól) 4-metoxi-benzaldehidet az 1. példa a) lépésében leírt módon reagáltatunk. Így 28,5 g (100%) hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez, sárga olaj formájában.

IR spektrum (film): 1630, 1250, 1040 cm^{-1} ;

NMR-spektrum (CDCl_3) δ /TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 3,75 ppm (2, 3H),

4,15 ppm (m, 6H),

6,90 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

7,75 ppm (d, 2H) } 8,30 ppm (d, 1H)

b) és c) lépés:

β -(4-Metoxi-fenil)-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 4-metoxi-fenil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

28,5 g (0,1 mól) a) lépésben készült termékből az 1. példa b) és c) lépésében leírt körülmények között 20 g (70%) hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez sárga olaj formájában, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő d) lépés végrehajtásához.

d) lépés:

N-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 4-metoxi-fenil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

20 g (0,07 mól) előző lépésben készült termékből és 2,66 g (0,07 mól) nátrium-bór-hidridből az 1. példa d) lépésében leírt körülményekhez hasonlóan eljárva 20 g hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét, olajszerű formában. A hozam 69,5% a 6. példa a) lépésében kiinduló anyagként használt amino-metil-foszfonosav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400, 1240, 1035 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS : 1,3 ppm (t, 6H), 3,2 ppm (m, 5H) CD_3OD -val való csere után (m, 4H), 3,75 ppm (s, 3H), 3,95 ppm (q, d 4H),

6,90 ppm (d, 2H)
7,2 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

e) lépés:

2-(4-Metoxi-fenil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 4-metoxi-fenil-csoport] előállítás

Az előző, d) lépésben készült termék az 1. példa e) lépésében megadott körülmények között 8 g hozammal vezet e lépés címbeli termékéhez, mely fehér kristályokat alkot, op.: 217 °C. A hozam 53%, a 6. példa a) lépésében kiinduló anyagként használt amino-metil-foszfonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film, bázis): 3350, 2950, 1610, 1510, 1210 cm^{-1} ;

NMR spektrum (D_2O): 3,15 ppm (m, 4H), 3,8 ppm (s, 3H),

6,85 ppm (d, 2H)
7,3 ppm (d, 2H) } AB rendszer

Vízcsúcs 4,75 ppm-nél

Elemanalízis $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{HCl} = 187,66$ összegképlet alapján:

számított: C = 57,59%; H = 7,51%; N = 7,46%;
talált: C = 57,55%; H = 7,48%; N = 7,50%.

7. példa

2-(4-Piridil)-etil-amin [(I) képletű vegyület, Ar = 4-piridil-csoport] előállítás

a) lépés:

N-(4-Piridil-metilén)-amino-metil-foszfonsav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 4-piridil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

10,7 g (0,1 mól) izonikotininaldehidet és 16,7 g (0,1 mól) aminometil-foszfonsav-dietilésztert az 1. példa a) lépésében megadott módon reagáltatunk. Így 25,6 g (100%) hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét narancsszínű olaj formájában.

IR spektrum (film): 1635, 1250, 1045 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS : 1,3 ppm (j, 3H), 4,10 ppm (m, 6H), 7,7 ppm (d, 2H)

8,4 ppm (d, 1H) N=CH-AR
8,75 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

b) és c) lépés:

β -(4-Piridil)-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 4-piridil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

25,6 g (0,1 mól) előző lépésből származó termék az 1. példa b) és c) lépésében megadott módon kezelve narancsszínű olaj formájában megjelenő nyersterméket ad, ezt szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluáláshoz etil-acetát és etanol 90:10 arányú elegyét használjuk. Így 13 g (50,7%) hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez, mely narancsszínű kristályokat alkot, op.: 75 °C.

IR spektrum (KBr pasztilla): 3400, 3150, 1900, 1650, 1600, 1250-1040 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3 , D_2O) δ/TMS : 1,35 ppm (t, 6H), 4,15 ppm (dq, 4H), 5,80 ppm (d, 1H), $J_1 = 15$ Hz, 7 ppm (dd, 1H) $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 19$ Hz, H-P kapcsolat,

6,95 ppm (d, 2H)
8,25 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

d) lépés:

N-[2-(4-Piridil)-etil]-foszforamid-sav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 4-piridil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

Az előző lépésben készített terméket az 1. példa d) lépésében megadott körülmények között nátrium-bór-hidriddel redukálva olajszerű formában 13 g hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét. A hozam 50,3% a 7. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-foszfonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400-3250, 1600, 1250, 1045 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3): 1,3 ppm (t, 6H), 3,2 ppm (m, 5H), ezek egyike D_2O -val cserélhető, 4,15 ppm (qd, 4H),

7,9 ppm (d, 2H)
8,65 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

e) lépés:

2-(4-Piridil)-etil-amin [(I) képletű vegyület, Ar = 4-piridil-csoport] előállítás

Az előző, d) lépésben készült terméket az 1. példa d) lépésében megadott módon vizes sósavoldattal kezelve, lúgosítás után 5,6 g hozammal kapjuk a 2-(4-piridil)-etil-amint, mely levegővel érintkezve megbarnuló, sárga színű olaj. Hozam 47,5%, a 7. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-foszfonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3300, 2900, 1600, 1440 cm^{-1} ;

NMR spektrum ($\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$): 3,3 ppm (s, 4H)
8 ppm (d, 2H)
8,7 ppm (d, 2H) } A_2B_2 rendszer

8. példa

2-(2-Furil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület Ar = 2-furil-csoport] előállítás

a) lépés:

N-(2-fufurilidén)-amino-metil-foszfonsav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 2-furil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

Az 1. példa a) lépésében megadott módon eljárva 0,1 mól hozammal kapjuk az a) lépés címbeli termékét, sárga olaj formájában.

IR spektrum (film): 1645, 1250, 1060, 1050 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS : 1,2 ppm (t, 6H), 4 ppm (m, 6H), 7-7,5 ppm (m, 3H), 8,3 ppm (d, 1H);

b) és c) lépés:

β -(2-Furil)-N-vinil-foszforamid-sav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, AR = 2-furil-csoport, X = Y = $-\text{OC}_2\text{H}_5$] előállítás

0,1 mól előző lépésben készült termékből az 1. példa b) és c) lépésében leírt módon 18 g hozammal jutunk e lépés címbeli termékéhez, mely olajszerű, és e formában használható a következő, d) lépés végrehajtásához.

d) lépés:

N-[2-(2-Furil)-etil]-foszforamidsav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 2-furil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

Az előző lépésben készült terméket az 1. példa d) lépésében megadott módon nátrium-bór-hidriddel redukáljuk, és az így kapott nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluáláshoz etil-acetátot használva 14 g hozammal kapjuk e lépés termékét sárga színű olaj formájában. A hozam 57% a 8. példa a) lépésében kiinduló anyagként használt amino-metil-foszonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400, 3250, 1600, 1510, 1240, 1060–1030 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃): 1,3 ppm (t, 6H), 3 ppm (m, 5H), D₂O-val végzett csere után (m, 4H), 4 ppm (dq, 4H), 6 ppm (d, 1H), 6,2 ppm (dd, 1H), 7,2 ppm (d, 1H);

e) lépés:

2-(2-Furil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-furil-csoport] előállítása

Az előző lépésben készült terméket 100 ml diizopropil-éterben oldjuk, sósavgázzal telítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az így keletkezett csapadékot elkülönítjük, a lehető legcsekélyebb mennyiségű etanolban oldjuk, és ehhez az oldathoz diizopropil-étert adva ismét kicsapjuk, a csapadékot szűrjük, és vákuumban megszáritjuk. Így 6,7 g hozammal jutunk az e) lépés címbelei termékéhez, mely fehér kristályokat alkot, op.: 204 °C. A hozam 45% a 8. példa a) lépésében kiinduló anyagként használt amino-metil-foszonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (KBr pasztilla): 2800–3200, 1600, 1580, 1500, 1220, 1210, 1150, 1140 cm⁻¹;

NMR spektrum (D₂O): 3,15 ppm (m, 4H), 6,3 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (dd, 1H), 7,5 ppm (d, 1H);

Elemanalízis C₆H₉NO · HCl = 147,6 összegképlet alapján:

számított: C = 48,82%; H = 6,82%; N = 9,49%;
talált: C = 48,70%; H = 6,90%; N = 9,40%.

9. példa

2-(2-Klór-fenil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-klór-fenil-csoport] előállítása

a) lépés:

N-(2-Klór-benzilidén)-amino-metil-foszonsav-dietilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 2-klór-fenil-csoport, Y = Y = —OC₂H₅] előállítása

16,7 g (0,1 mól) amino-metil-foszonsav-dietilészter és 200 ml toluol oldatához szobahőmérsékleten 14 g (0,1 mól) 2-klór-benzaldehidet csepegtetünk. Ezután a keverést további 30 percen át folytatjuk. A reakció folyamán képződött vizet dekantáljuk. A toluolos fázist 50 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, bepároljuk. Így 29 g (100%) hozammal jutunk az a) lépés címbelei termékéhez, mely sárga színű olaj, és szilikagél-lemezen kromatografálva, etil-acetát futtatószerrel egyetlen foltot ad, 0,45 R_f értékkel.

IR spektrum (film): C=N 1635 cm⁻¹

P=O 1250 cm⁻¹ P—O—C 1050 cm⁻¹–1030 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS: 1,35 ppm (t, 6H), 4,2 ppm (m, 6H), 7,1–7,5 ppm (m, 3H), 8 ppm (m, 3H), 8 ppm (m, 1H), 8,7 ppm (d, 1H).

b) és c) lépés:

B-(2-Klór-fenil)-N-vinil-foszforamidsav-dietilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 2-klór-fenil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

4,8 g (0,1 mól) nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos diszperzió) és 100 ml tetrahidrofuran szuszpenziójához 28,95 g (0,1 mól) előző lépésben készült termék és 40 ml tetrahidrofuran oldatát csepegtetjük. Eközben a hőmérséklet 20 °C-ról 30 °C-ra emelkedik. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán át 45 °C hőmérsékleten melegítjük. Szobahőmérsékletre hűtve a reakcióelegyet úgy hidrolizáljuk, hogy 500 ml telített, vizes ammónium-klorid oldatba öntjük, majd diizopropil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük telített konyhasóoldattal mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk, bepároljuk. A visszamaradó sárga, olajszerű termék hexánnal átdolgozva megszilárdul. A csapadékot szűrjük, diizopropil-éter és hexán 10:90 arányú elegyével mossuk, és vákuumban megszáritjuk. Így 21,7 g hozammal jutunk e lépés címbelei termékéhez, mely sárga kristályokat alkot, op.: 98 °C. A hozam 75% a 9. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-foszonsav-dietilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (KBr pasztilla): 3400, 3150, 1650, 1430, 1240 és 1020 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃) δ [TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 4,1 ppm] (d, q, 4H), 6–6,5 ppm (m, 2H), 6,8–7,5 ppm (m, 5H);

Elemanalízis C₁₂H₁₇ClNO₃P = 289,7 összegképlet alapján:

Számított: C = 49,74%; H = 5,91%; N = 4,83%;

Talált: C = 49,54%; H = 5,9%; N = 4,80%.

d) lépés:

N-[2-(2-Klór-fenil)-etil]-foszforamidsav-dietilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 2-klór-fenil-csoport, X = Y = —OC₂H₅] előállítása

Az előző lépésben készült termék 0,05 mólját az 1. példa d) lépésében megadott módon 0,05 mól nátrium-bór-hidriddel redukálva 14,6 g hozammal jutunk e lépés címbelei termékéhez, mely szintelen olaj. E redukciós lépés hozama 100%.

IR spektrum (film): 3300, 1250, 1050 cm⁻¹;

NMR spektrum (CDCl₃) δ [TMS: 1,3 ppm (t, 6H), 3 ppm (m, 5H) CD₃O-val cserélve (m, 4H), 4 ppm (qd, 4H), 7,2 ppm (m, 4H)].

e) lépés:

2-(2-Klór-fenil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-klór-fenil-csoport] előállítása

Az előző lépésben készült terméket az 1. példa e) lépésében megadott módon vizes sósavoldattal kezelve – lúgosítás és diizopropil-éterrel végzett extrakció után – e lépés címbelei termékét bázis formában kapjuk. E bázist hidrogén-kloridot tartalmazó etanccal kezelve sósavas sójává alakítjuk át. A képződött csapadékot szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk, és 50 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 8,65 g (90%) hozammal kapjuk e

lépés címbeli termékét, azaz a hidrokloridot, fehér kristályok formájában, op.: 145 °C.

IR spektrum (KBr pasztilla): 3300, 2900–3000, 1575, 1475–1450, 1230 cm^{-1} ;

NMR spektrum (D_2O): 3,25 ppm (m, 4H), 7,4 ppm (m, 4H), vízcsúcs 4,5 ppm-nél.

Elemanalízis $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl}\cdot\text{HCl} = 192,089$ összegképlet alapján:

számított: C = 50,02%; H = 5,77%; N = 7,29%;

talált: C = 49,85%; H = 5,66%; N = 7,21%.

10. példa

2-(2-Tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport] előállítása

a) lépés:

N-(2-Tienilidén)-amino-metil-fenil-foszfinsav-izopropilészter [(IV) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = fenil-csoport, Y = $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$] előállítása

E lépés címbeli termékéből 0,1 mólt állítunk elő az 1. példa a) lépésében megadott módon.

IR spektrum (film) C = N: 1625, 1430, 1200, 980 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ [TMS: 1,4 ppm (dd, 6H), 4,15 ppm (d, 2H), 4,75 ppm (m, 1H), 7–8 ppm (m, 8H), 8,25 ppm (d, 1H).

b) és c) lépés:

N- $[\beta$ -(2-Tienil)-vinil]-amino-fenil-foszforsav-izopropilészter [(VII) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = fenil-csoport, Y = $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$] előállítása

0,1 mól előző lépésben készült termékéből az 1. példa b) és c) lépésében megadott módon eljárva 18,6 g (60,5%) hozammal jutunk e lépés kristályos címbeli termékéhez, op.: 125 °C.

IR spektrum KBr pasztilla): 3400–3150, 1650, 1220, 1000 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) [TMS: 1,35 ppm (d, 6H), 4,8 ppm (m, 1H), 5,9 ppm (m, 1H), 6,2–7 ppm (m, 4H), 7–8 ppm (m, 6H) ezek egyike D_2O -val cserélhető.

d) lépés:

N- $[\beta$ -(2-Tienil)-etil]-amino-fenil-foszfinsav-izopropilészter [(VIII) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport, X = fenil-csoport, Y = $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$] előállítása

Az előző példában készült terméket az 1. példa b) lépésében megadott módon etanolos oldatban nátrium-bórhidriddel redukálva 18,6 g hozammal kapjuk e lépés címbeli termékét halványsárga olaj formájában. A hozam 60,2% a 10. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-fenil-foszfinsav-izopropilészterre vonatkoztatva.

IR spektrum (film): 3400, 3220, 2980, 2930, 2870, 1600, 1440, 1220 és 990 cm^{-1} ;

NMR spektrum (CDCl_3) δ [TMS: 1,3 ppm (dd, 6H), 3 ppm (m, 5H), ezek egyike D_2O -val cserélhető, 4,65 ppm (m, 1H), 6,7–7,9 ppm (m, 8H).

e) lépés:

2-(2-Tienil)-etil-amin hidroklorid [(I) képletű vegyület, Ar = 2-tienil-csoport] előállítása

8,6 g előző lépésben készült terméket diizopropil-éteres oldatban sósavgázzal kezelünk, utána éjszakán át keverjük. Így 9 g hozammal jutunk e vegyület címbeli termékhez, amelynek fizikai, színképi és analitikai jellemzői azonosak az 1. példa e) lépésében nyert termékkel. A hozam 55% a 10. példa a) lépésében kiinduló anyagként alkalmazott amino-metil-fenil-foszfinsav-izopropilészterre vonatkoztatva.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű, β -helyzetben gyűrűs csoporttal helyettesített etil-aminok – az (I) képletben Ar jelentése adott esetben halogénatommal, vagy rövidszénláncú alkoxi-csoporttal egyszerűen helyettesített fenilcsoport, vagy naftil-, tienil-, funil-, piridil-csoport előállítására *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) képletben X és Y jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük alkil-, aril-, alkoxi-, aril-oxi-, dialkil-amino- vagy diaril-amino-csoport – egy (III) általános képletű aldehiddel – a (III) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – kondenzálunk; az így kapott (IV) általános képletű vegyületet – a (IV) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, X és Y jelentése pedig ugyanaz, mint a (II) képletben – $\text{B}^- \text{M}^+$ képletű bázissal kezelünk, mely képletben M^+ jelentése alkálifém- vagy alkáliföldfém-ion, B^- jelentése pedig a hidrogénatomnak, hidroxil-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-csoportnak megfelelő, negatív töltésű karbanion tartalmazó csoport, vagy a $\text{B}^- \text{M}^+$ képletű bázis jelentése szerves magnézium- vagy nátriumvegyület, az így nyert (V) általános képletű vegyületet előbb hohatásnak vetjük alá, majd az így képződött (VI) általános képletű vegyületet – az (V) és (VI) általános képletben Ar jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, X és Y jelentése mint a (II) képletben, B^- és M^+ jelentése a fentiekben megadott – vízzel kezeljük; az így készült (VII) általános képletű vegyületet – a (VII) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint a (II) képletben – redukáljuk; és az így kapott (VIII) általános képletű vegyületet – a (VIII) képletben Ar jelentése ugyanaz, mint a (II) képletben – savval kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy $\text{M}^+ \text{B}^-$ képletű bázisként M^+ helyén náriumot, lítiumot, káliumot vagy magnéziumot tartalmazó vegyületet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (V) általános képletű karbaniont – 75 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten alakítjuk át a (VI) általános képletű vegyületté.

4. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót a bázis természetétől függően megválasztott hőmérsékleten, a 3. igénypontban meghatározott hőmérséklettartomány felső szakaszára eső hőmérsékleten hajtjuk végre.

5. A 3. igénypont vagy 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót nyílt szénlán-

cú vagy gyűrűs éterekben, aromás szénhidrogénekben, alkoholokban, savamidokban vagy szulfidokban mint oldószerekben hajtjuk végre.

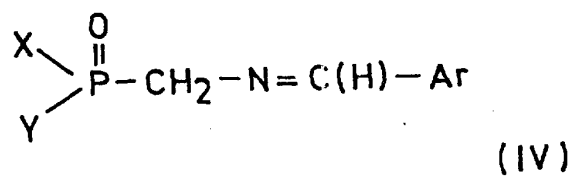
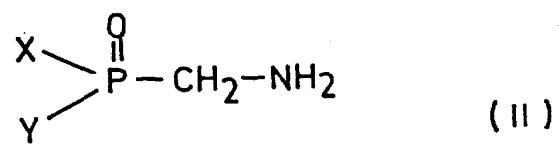
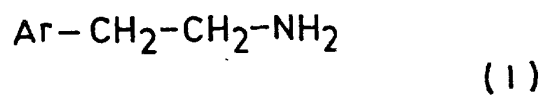
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy oldószerként tetrahydrofuránt, benzolt, toluolt, xilolokat, etanolt, dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (VII) általános képletű vegyületet alkálifém-bór-hidriddel redukáljuk.

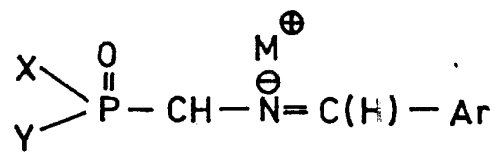
5 8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy redukálószerként nátrium- vagy káliumbór-hidridet alkalmazunk.

3 oldal rajz

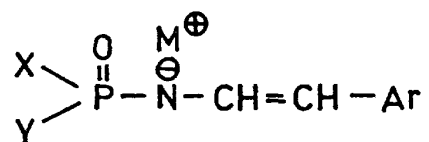
NSZO₄: C 07 D 213/38
C 07 D 307/52
C 07 D 333/20



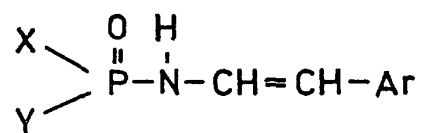
NSZO₄: C 07 D 213/38
 C 07 D 307/52
 C 07 D 333/20



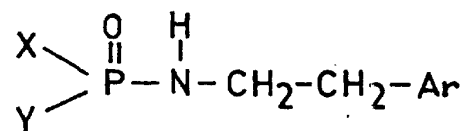
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

A reakcióvázlat

