

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238628

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 06 82

(21) (PV 4900-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 06 81
(81 13065) Francie

(40) Zveřejněno 16 01 85

(45) Vydáno 15 05 87

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 07/28

C 07 D 213/38

C 07 D 307/52

C 07 D 333/20

(72)

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

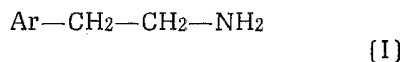
(73)

Majitel patentu SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby β -cyklosubstituovaných ethylaminů

1

Vynález se týká způsobu výroby β -cyklosubstituovaných ethylaminů obecného vzorce I



kde

Ar znamená furfuryl, pyridyl, naftyl nebo thienyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu.

Velký počet sloučenin obecného vzorce I je znám a sloučeniny jsou užívány jako meziprodukty pro výrobu sloučenin, důležitých pro chemický a farmaceutický průmysl.

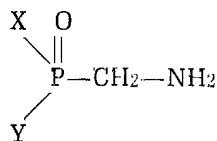
Z derivátů, které je možno získat způsobem podle vynálezu je možno uvést například (2-thienyl)- a 2-(3-thienyl)ethylaminy, které jsou popsány například v publikaci S. Gronowitz a E. Sandberg, Arkiv, Kemi, **32**, 217, (1970). Tyto látky je možno užít k výrobě 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c] a [2,3-c] spadají do oboru vynálezu. Použití těchto derivátů k léčebným účelům a/nebo způsob jejich výroby je popsán ve francouzských patentech, čísla 73 03503, 75 03968, 75 20241, 75 23786, 75 24486, 76 00003 a 77 21517.

Předmětem vynálezu je jednoduchý a ve srovnání se známým stavem techniky levný

2

způsob výroby sloučenin obecného vzorce I.

Způsobem podle vynálezu je možno získat tyto látky tak, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



(II)

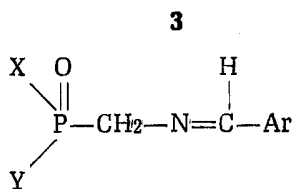
kde

X a Y stejné nebo různé, znamenají alkoxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenylový zbytek s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III



kde

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



(IV)

kde

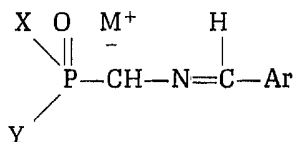
X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, a na tuto sloučeninu se působí zásadou obecného vzorce



kde

B⁻ znamená terc.butylátový nebo n-butylátový anion a

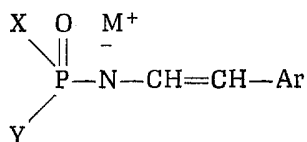
M⁺ znamená kation alkalického kovu za vzniku karbaniontu obecného vzorce V



(V)

kde

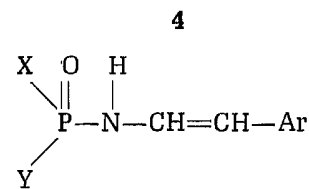
X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se převede působením tepla při teplotě místnosti až teplotě 45 °C na sloučeninu obecného vzorce VI



(VI)

kde

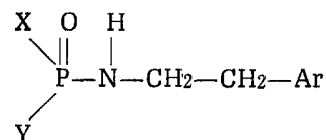
X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, následným působením vody se získá sloučenina obecného vzorce VII



(VII)

kde

X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, z níž se působením redukčního činidla, a to borohydridu alkalického kovu, s výhodou sodíku nebo draslíku, získá sloučenina obecného vzorce VIII



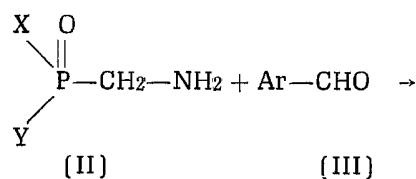
(VIII)

kde

X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, která se působením kyseliny převede na sloučeninu obecného vzorce I.

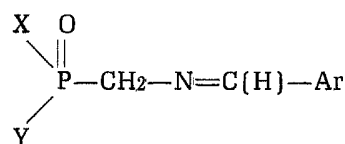
Vynález je možno znázornit následujícím reakčním schématem, kde obecné symboly mají výše uvedený význam:

a)



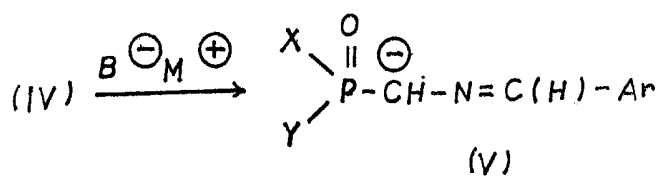
(II)

(III)



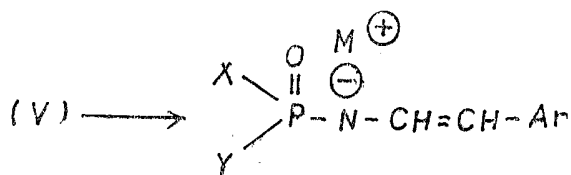
(IV)

b)

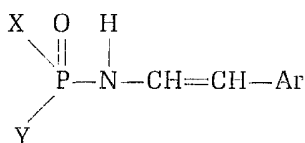


(V)

c)

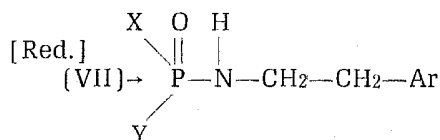


(VI)

H₂O

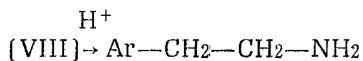
(VII)

d)



(VIII)

e)



(I)

Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí takto:

a) Organofosforečná sloučenina obecného vzorce II je snadno dostupná známým způsobem, tak jak je popsán například v publikaci I. C. Popoff a další [J. Org. Chem. **28**, 2898 /1963/] a je možno ji uvést v reakci s karbonylovým derivátem obecného vzorce III v nepřítomnosti rozpouštědla a katalyzátoru, přičemž voda, vznikající v průběhu reakce se na konci postupu odstraní běžným způsobem. Kondenzace se však s výhodou provádí v rozpouštědle, například aromatickém uhlovodíku jako toluenu nebo alkoholu, například ethanolu, při jehož použití je možno vodu odstranit azeotropní destilací. Kondenzaci je možno s výhodou urychlit přítomností katalytického množství anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové. Tato přeměna se obvykle provádí v teplotním rozmezí 20 až 120 °C.

b) Zásadou B⁻M⁺, které se užívá v tomto stupni může být hydrid alkalického kovu, například hydrid sodíku, lithia nebo draslíku, amid nebo alkylamid, zejména dialkylamid alkalického kovu, například diisopropylamid lithia, dále organokovová

sloučenina, zejména organolithná sloučenina jako butyllithium nebo organosodná nebo organohořečnatá sloučenina. Může také jít o alkoholáty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin jako methylát sodíku, lithia, draslíku nebo hořčíku, ter.butylát draslíku nebo terc.amylát sodíku. Je možno užít také hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin jako hydroxid sodný, lithný, draselný nebo hořečnatý.

Obvykle se užívá stechiometrické množství zásady vzorce B⁻M⁺ nebo malý přebytek, například 10 %. Je však možno užít také menšího množství zásady, například množství o něco nižší než stechiometrický ekvivalent. Postup se obvykle provádí při teplotě -77 až +150 °C, teplota se volí v závislosti na zásadě vzorce B⁻M⁺, pokud možno ve vyšší části rozmezí, vzhledem k následujícímu stupni c).

Vhodnými rozpouštědly jsou lineární nebo cyklické ethery jako tetrahydrofuran, uhlovodíky, zejména aromatické, jako benzen, toluen, xyleny, alkoholy, amidy, zejména dimethylformamid a sulfoxidy, zejména dimethylsulfoxid. V některých případech je také výhodné, a to zejména při použití hydroxidu kovů provádět postup v dvou fázovém systému (voda + rozpouštědlo, například halogenované rozpouštědlo jako dichlormethan, aromatický uhlovodík jako benzen, toluen, nebo xyleny) za přítomnosti katalyzátoru pro přenos fáze, například kvartérní amoniové sloučeniny jako tetra-n-butylamoniumjodidu nebo fosfoniové soli. Izolace sloučeniny obecného vzorce V je možno provádět běžným způsobem.

c) Redukce sloučeniny obecného vzorce V se s výhodou provádí působením smíšeného hydridu alkalického kovu, zejména borohydridu jako borohydridu sodíku nebo draslíku; redukce se provádí v inertním rozpouštědle jako etheru, například tetrahydrofuranu nebo dioxanu nebo alkoholu jako methanolu nebo ethanolu.

Redukci je možno také provádět katalytickou hydrogenací v homogenní nebo heterogenní fázi za všeobecně známých podmínek.

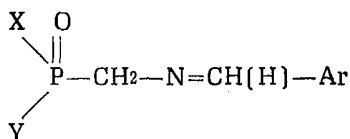
d) Rozštěpení vazby mezi fosforem a dusíkem ve sloučenině obecného vzorce VI, katalyzované kyselinou je možno uskutečnit působením anorganické kyseliny, například kyseliny halogenovodíkové jako chlorovodíkové nebo bromovodíkové, ale také působením organické kyseliny, zejména některé ze silných kyselin, například sulfonové kyseliny jako kyseliny benzensulfonové nebo p-toluensulfonové. Výhodným rozpouštědlem jsou v tomto případě ethery, zejména cyklické ethery jako tetrahydrofuran nebo dioxan, alkoholy jako methanol nebo ethanol, amidy, zejména dimethylformamid, sulfoxidy, zejména dimethylsulfoxid. Postup je možno provádět při použití rozpouštědla v nepřítomnosti vody, avšak také za přítomnosti

různého množství vody. Postup je rovněž možno provádět pouze ve vodě.

Obvykle se užívá jednoho až dvou stechiometrických ekvivalentů kyselin, obvykle při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou 30 až 70 °C. Takto získané sloučeniny obecného vzorce I je možno izolovat a čistit běžným způsobem. Při uskutečňování těchto postupů může být výhodné převést volné látky obecného vzorce I na soli, například na adiční soli s kyselinami reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou. Z těchto solí je možno uvolnit sloučeniny obecného vzorce I známým způsobem.

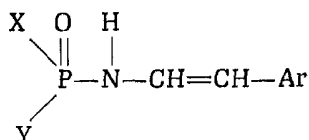
Některé sloučeniny vznikají v různých stupních postupu jako meziprodukty:

Sloučenina obecného vzorce IV:



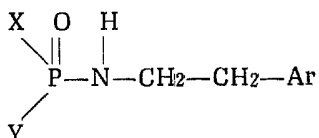
(IV)

Sloučenina vzorce VII:



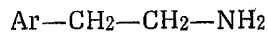
(VII)

Sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII)

Sloučenina obecného vzorce I



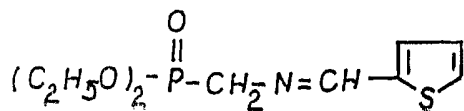
(I)

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby hydrochloridu 2-(2-thienyl)ethylaminu

Stupeň a -N-(2-thienyliden)aminomethyldiethylfosfonát



K 16,7 g (0,1 molu) aminomethyldiethylfosfonátu ve 200 ml absolutního ethanolu se přidá 11,2 g (0,1 molu) 2-thienylaldehydu a směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Voda, vznikající v průběhu reakce se odstraní azeotropní destilací. Po úplném odpaření rozpouštědla se ve výtěžku 100 % získá 28 g žluté olejovité kapaliny, která je čistá (CPL, CCM a CPG).

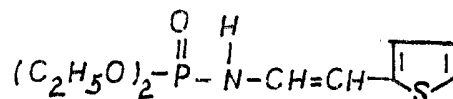
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

| | |
|-------|-------------------------------|
| C = N | 1645 cm ⁻¹ |
| P = O | 1260 cm ⁻¹ |
| P—O—C | 1060 až 1080 cm ⁻¹ |

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

| |
|--------------------------|
| 1,3 ppm (t, 6H), |
| 3,8 až 4,45 ppm (m, 6H), |
| 7 až 7,6 ppm (m, 3H), |
| 8,5 ppm (d, 1H), |

Stupeň b, c-β-(2-thienyl)-N-vinyldiethylfosforamid



K suspenzi 11,2 g (0,1 molu) terc.butylátu draselného ve 160 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá roztok 27,9 g (0,1 molu) N-(2-thienyliden)aminomethyldiethylfosfonátu ve 40 ml tetrahydrofuranu. V průběhu přidávání se teplota zvýší z 20 na 35 °C. Po skončení přidávání se směs zahřeje na teplotu 40 až 45 °C ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze se extrahuje isopropyletherem, etherové fáze se slijí a promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří, čímž se ve výtěžku 75 % získá 20,9 g výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny.

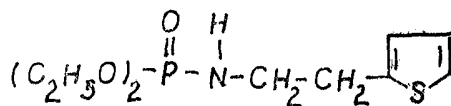
NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

| |
|--|
| 1,3 ppm (t, 6H), |
| 3,95 ppm (ddec, 4H), |
| 6,35 ppm (m, 1H), |
| 6,9 až 7,5 ppm (m, 5H) po výměně za D ₂ O |
| (m, 4H). |

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

| | |
|-------|-----------------------|
| NH | 3300 cm ⁻¹ |
| C = C | 1645 cm ⁻¹ |
| P = O | 1250 cm ⁻¹ |
| P—O—C | 1050 cm ⁻¹ |

Stupeň d -N-[2-(2-thienyl)ethyl]diethylfosforamid



20,9 g (0,075 molu) β -(2-thienyl)-N-vinyldiethylfosforamidu, získaného svrchu uvedeným způsobem se přidá k roztoku 5,1 g (0,075 molu) borohydridu sodíku ve 200 ml ethanolu.

V průběhu přidávání teplota stoupne a ustálí se na 30 °C. Po 2 hodinách dalšího míchání se teplota na 1 hodinu zvýší na 45 až 50 °C, ethanol se odpaří a odparek se směsí isopropyletheru a vody.

Vodná fáze se několikrát znovu extrahuje isopropyletherem a organické fáze se slijí, promyje se vodou, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 21 g výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny. Výtěžek je 75 %, vztaženo na výchozí aminomethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400
1520 cm^{-1}
1275 cm^{-1}
1210 cm^{-1}

NMR spektrum ($CDCl_3$) δ /TMS:

1,3 ppm (t, 6H),
3,1 ppm (m, 5H) Ar-CH₂CH₂-NH (po výměně za D₂O 3,1 ppm (m, 4H),
4,05 ppm (d, 4H),
6,75 až 7,2 ppm (m, 3H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-(2-thienyl)ethylaminu

Směs 21 g fosforamidázy, získané svrchu uvedeným způsobem a 100 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 6N se energicky míchá a současně zahřívá na teplotu 80 až 85 °C na 1,5 hodiny. Směs se zchladí a extrahuje 30 ml methylenchloridu, vodná fáze se oddělí a alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného, načež se extrahuje isopropyletherem.

Etherová fáze se oddělí a vysuší síranem sodným, načež se etherovou fází nechá probublávat plynný chlorovodík, čímž vzniknou krystalky, které se odfiltrují a čistí rozpuštěním ethanolu s následným srážením přidáním isopropyletheru. Tímto způsobem se v celkovém výtěžku 54 % získá 4,9 g hydrochloridu 2-(2-thienyl)ethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 202 °C.

NMR spektrum (D₂O):

3,25 ppm (s, 4H),
7 ppm (m, 2H),
7,35 ppm (m, 1H),
4,65 ppm vrchol pro vodu.

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

3000 cm^{-1}
1590 cm^{-1}
1470 cm^{-1}
1230 cm^{-1}

Analýza pro C₆H₁₀NS, HCl, molekulová hmotnost 164, 679

vypočteno:

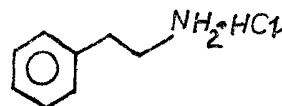
C 43,75, H 6,73, N 8,50 %,

nalezeno:

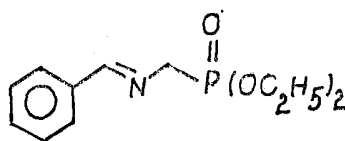
C 43,70, H 6,77, N 8,45 %.

Příklad 2

Způsob výroby 2-fenylethylaminhydrochloridu



Stupeň a — N-benzylidenaminomethyl-diethylfosfonát



Imin se připravuje s výtěžkem 100 % tak, že se uvede v reakci 0,1 molu (16,7 g) aminomethyl-diethylfosfonátu s 10,6 g (0,1 molu) benzaldehydu za podmínek, které byly popsány v příkladu 1. Výsledný produkt je žlutá čirá olejovitá kapalina.

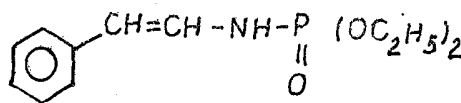
NMR spektrum ($CDCl_3$) δ /TMS:

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

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

C = N 1640 cm^{-1}
P = O 1250 cm^{-1}

Stupeň b, c — β -fenyl-N-vinyldiethylfosforamid



K roztoku 25,5 g (0,1 molu) N-benzylidenaminomethyl-diethylfosfonátu ve 200 ml tetrahydrofuranu, udržovaného na teplotě 20 °

Celsia se po kapkách přidá 35,7 ml (0,1 molu) roztoku n-butyllithia v cyklohexanu o koncentraci 2,8 M. Po skončeném přidávání se reakční směs zahřeje na 35 °C a na této teplotě se udržuje 30 minut, načež se vlije do 1 litru nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, tento roztok se extrahuje isopropyletherem.

Etherová fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří, čímž se získá žlutý olej, který tuhne rozetřením s hexanem.

Po filtraci a překrystalování z hexanu se získané krystaly promyjí směsí hexanu a isopropyletheru v poměru 90:10 a pak se suší ve vakuu při teplotě místnosti. Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 17,9 g β-fenyl-N-vinyldiethylfosforamidu o teplotě tání 60 °C.

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

| | |
|-------|-----------------------|
| 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, 4H), |
| 5,85 ppm* (dd, 1H), J ₁ = 13 Hz, |
| 6,65 ppm** (m, 2H), J ₂ = 6 Hz, |
| 7,15 ppm (s, 5H). |

Po výměně s D₂O:

| |
|--|
| *5,85 (d, 1H), J = 13 Hz, |
| **6,65 (dd, 1H), J ₁ = 13 Hz, J ₂ = 16 Hz. |

Analýza pro C₁₂H₁₈NO₃P, molekulová hmotnost 255,243

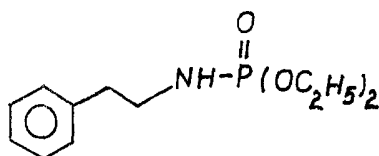
vypočteno:

C 56,46, H 7,10, N 5,48 %,

nalezeno:

C 56,10, H 7,20, N 5,50 %.

Stupeň d — N-(2-fenylethyl)diethylfosforamid



12,75 g (0,05 molu) N-vinylfosforamidu, připraveného ve stupni b, c, se redukuje borohydridem sodným v ethanolu za podmínek popsaných v příkladu 1. Tímto způsobem se ve výtěžku 100 % získá 12,85 g výsledného fosforamidu ve formě čirého žlutého oleje.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

| |
|-----------------------|
| 3200 cm ⁻¹ |
| 2900 cm ⁻¹ |
| 1475 cm ⁻¹ |
| 1275 cm ⁻¹ |
| 1220 cm ⁻¹ |

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

| |
|---|
| 1,33 ppm (t, 6H), |
| 3 ppm (m, 5H), 1H výměnné za D ₂ O |
| 4 ppm (q, d 4H), |
| 7,2 ppm (s, 5H). |

Stupeň e — Hydrochlorid 2-fenylethylaminu

12,85 g (0,05 molu) takto získaného produktu se smísí s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 6 N za podmínek, popsaných v příkladu 1.

Amin se izoluje a pak se změní na hydrochlorid v isopropyletheru. Tímto způsobem se získá 7,5 g hydrochloridu 2-fenylethylaminu ve formě bílých krystalů. Výtěžek je 95 %, vztaženo na výchozí fosforamid, 66,5 procenta, vztaženo na aminomethylethylfosfonát. Teplota tání 222 °C.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

| |
|-----------------------|
| 3400 cm ⁻¹ |
| 3000 cm ⁻¹ |
| 2900 cm ⁻¹ |
| 1600 cm ⁻¹ |
| 1490 cm ⁻¹ |
| 1450 cm ⁻¹ |
| 820 cm ⁻¹ |
| 725 cm ⁻¹ |
| 700 cm ⁻¹ |

NMR spektrum (CDCl₃):

| |
|--|
| 2,8 ppm (m, 4H), |
| 7,2 ppm (s, 5H), |
| 1,1 ppm (s, 2H) výměnou za D ₂ O. |

Analýza pro C₈H₁₁.HCl, molekulová hmotnost 157,643

vypočteno:

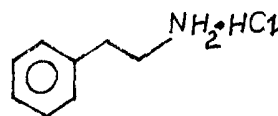
C 60,94, H 7,67, N 8,88 %,

nalezeno:

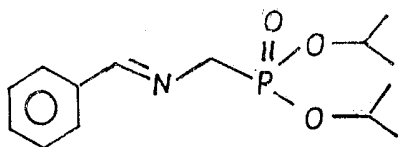
C 61,91, H 7,70, N 8,85 %.

Příklad 3

Způsob výroby hydrochloridu 2-fenylethylaminu



Stupeň a — N-benzylidenaminomethyl-diisopropylfosfonát



Amin se získá kvantitativně působením 10,6 g (0,1 molu) benzaldehydu na 19,5 g (0,1 molu) aminomethyldiisopropylfosfonátu za podmínek, popsanych v příkladu 1.

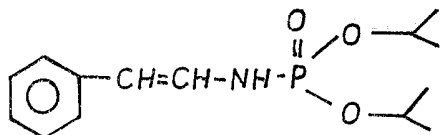
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

C = N 1640 cm^{-1}
P = O 1250 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

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

Stupeň b, c — β -fenyl-N-vinyldiisopropylfosforamid



K roztoku 28,3 g (0,1 molu) N-benzylidenaminomethyldiisopropylfosfonátu ve 20 cm^3 mililitrů tetrahydrofuranu se při teplotě 20 stupňů Celsia po kapkách přidá 35,7 ml (0,1 molu) roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 2,8 M. Po skončeném přidávání se reakční směs zahřeje na teplotu 35 $^\circ\text{C}$ na 30 minut, pak se podrobí hydrolýze a organická fáze se extrahuje isopropyletherem.

Etherová fáze se vysuší síranem sodným a pak se odpaří. Získaný žlutý olej se roztře s hexanem, čímž se ve výtěžku 75 % získá 21,2 g žluté pevné látky o teplotě tání 98 $^\circ\text{C}$.

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,35 ppm (d, 12H),
4,5 ppm (m, 2H),
5,80 ppm* (dded, 1H), $J_1 = 13 \text{ Hz}$, $J_2 = 6 \text{ Hz}$,
6,65 ppm** (m, 2H),
7,15 ppm (s, 5H),

po výměně za D_2O :

*5,80 ppm (d, 1H),
**6,65 ppm (d, d 1H), $J_1 = 13 \text{ Hz}$, $J_2 = 15 \text{ Hz}$.

Infračervené spektrum (pelety KBr) má maxima při:

3400 cm^{-1}
1650 cm^{-1}
1250 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{P}$, molekulová hmotnost 283,303

vypočteno:

C 59,34, H 7,82, N 4,94 %,

nalezeno:

C 59,25, H 7,80, N 5,00 %.

Stupeň d — N-(2-fenylethyl)diisopropylfosforamid

1,6 g N-vinylfosforamidu, připraveného svrchu uvedeným způsobem se v roztoku v 80 ml dioxanu hydrogenuje 6 hodin za přítomnosti 160 mg paládia o koncentraci 10 procent na aktivním uhlí pod tlakem 0,3 MPa při teplotě 55 až 60 $^\circ\text{C}$. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření dioxanu se ve výtěžku 100 % získá 1,6 g výsledné látky ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,35 ppm (d, 12H),
3 ppm* (m, 5H),
4,5 ppm (m, 2H),
7,2 ppm (s, 5H).

*po výměně za D_2O při 3 ppm (m, 4H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3250 cm^{-1}
2900 cm^{-1}
1475 cm^{-1}
1275 cm^{-1}
1220 cm^{-1}

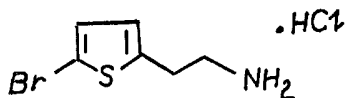
Stupeň e — Hydrochlorid 2-fenylethylaminu

Roztok 1,425 g (5 mmolů) N-(2-fenylethyl)diisopropylfosforamid ve 20 ml isopropyletheru, nasyceného plynným chlorovodíkem se míchá přes noc při teplotě místnosti. Sraženina hydrochloridu 2-fenylethylaminu, která se po této době vytvoří se odfiltruje, promyje isopropyletherem a usuší ve vakuu.

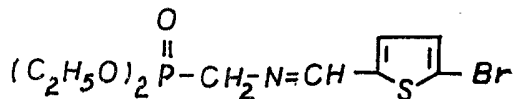
Ve výtěžku 95 % se tímto způsobem získá 0,75 g krystalické pevné látky, jejíž fyzikální a spektrální vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi sloučeniny, připravené způsobem podle příkladu 2.

Příklad 4

Způsob výroby hydrochloridu 2-(5-brom-2-thienyl)ethylaminu



Stupeň a — N-(5-brom-2-thienyliden)aminoethyldiethylfosfonát



Z 16,7 g (0,1 molu) aminomethyldiethylfosfonátu a 19,1 g (0,1 molu) 5-brom-2-thienylaldehydu se získá způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 100 % celkem 34 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

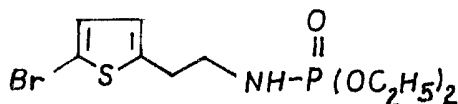
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3000 cm^{-1}
2900 cm^{-1}
1630 cm^{-1}
1430 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1050 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

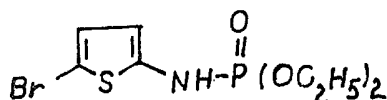
1,3 ppm (t, 6H),
4,1 ppm (m, 6H),
7 až 7,15 ppm (m, 2H),
8,2 ppm (d, 1H).

Stupeň b, c — β -(5-brom-2-thienyl)-N-vinyldiethylfosforamid



34 g (0,1 molu) získaného aminu se smísí s terc.butylátem draselným za podmínek, popsaných v příkladu 1, čímž se získá 30 g výsledného produktu ve formě oranžově žluté olejovité kapaliny, která se užije jako tavová v následujícím stupni.

Stupeň d — N-[2-(5-brom-2-thienyl)ethyl]diethylfosforamid



Na surový vinylfosforamid, získaný ve stupni b, c, se působí 3,8 g (0,1 molu) borohydridu sodíku za podmínek, popsaných v příkladu 1, čímž se získá surový N-[2-(5-brom-2-thienyl)ethyl]diethylfosforamid, který se čistí chromatografií na sloupci kysličníku křemičitého při použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 17,1 g výsledné látky ve formě žlutého oleje. Vý-

těžek je 50 %, vztaženo na aminomethylethylfosfonát, užitý ve stupni a).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400 cm^{-1}
3250 cm^{-1}
3000 až 2850 cm^{-1}
1450 cm^{-1}
1240 cm^{-1}
1040 cm^{-1}

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

1,33 ppm (t, 6H),
3 ppm (m, 5H),*
4 ppm (dq, 4H),
6,55 ppm (d, 1H),
systém AB s $J_{AB} = 4 \text{ Hz}$
6,80 ppm (d, 1H).

*výměnou za D_2O : 3 ppm (m, 4H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-(5-brom-2-thienyl)ethylaminu

Roztok 3,42 g (0,01 molu) N-[2-(5-brom-2-thienyl)ethyl]diethylfosforamidu v 50 ml isopropyletheru, nasyceného plynným chlorovodíkem se míchá přes noc při teplotě místnosti.

Vzniklé krystaly se zfiltrují a promyjí isopropyletherem. Tímto způsobem se po usušení získá 1,45 g výsledného produktu ve formě šedostříbrných jehliček o teplotě tání 220 °C za rozkladu. Výtěžek je 60 %, vztaženo na výchozí látku.

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

3400 cm^{-1}
3000 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1450 cm^{-1}
1170 až 1150 cm^{-1}

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

3,05 ppm (s široké, 3 ppm),
6,65 ppm (d, 1H),
systém AB s $J_{AB} = 4 \text{ Hz}$,
6,96 ppm (d, 1H),
8,4 ppm (3H) výměnné za D_2O .

Analýza pro $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrNS} \cdot \text{HCl}$, molekulová hmotnost 242,58

vypočteno:

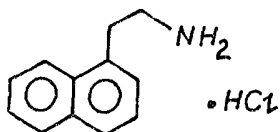
C 29,70, H 3,73, N 5,77 %,

nalezeno:

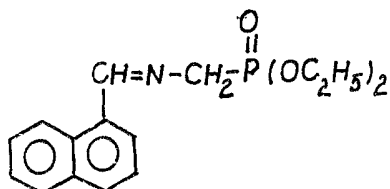
C 29,71, H 3,73, N 5,72 %.

Příklad 5

Způsob výroby hydrochloridu 2-(1-naftyl)-ethylaminu



Stupeň a —



Z 15,6 g (0,1 molu) 1-naftalenkarboxaldehydu a 16,7 g (0,1 molu) aminomethylfosfonátu se ve výtěžku 100 % získá 30,5 g výsledného produktu způsobem, popsáným v příkladu 1.

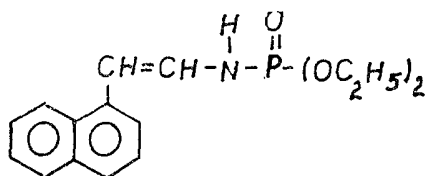
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3000 cm^{-1}
1640 cm^{-1}
1510 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1030 až 1050 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

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

Stupeň b, c — β -1-naftyl-N-vinyldiethylfosforamid



Z 30,5 g (0,1 molu) iminu z předchozího stupně a 11,2 g (0,1 molu) terc.butylátu draselného se získá způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 73 % celkem 22,3 g výsledného produktu ve formě žluté čiré olejovité kapaliny.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

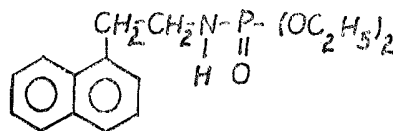
3400 cm^{-1}
3200 cm^{-1}
1650 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1050 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

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

Po přidání D_2O se spektrum zjednoduší a integrování se zmenší.

Stupeň d — N-[2-(1-naftyl)ethyl]diethylfosforamid



Z 22,3 g (0,073 molu) svrchu získaného vinylfosforamidu a 2,85 g (0,075 molu) borohydridu sodíku se způsobem podle příkladu 1 získá 22 g výsledného produktu, ve formě čirého žlutého oleje. Výtěžek je 71,6 %, vztaženo na výchozí aminomethyldiethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400 až 3240 cm^{-1}
3000 cm^{-1}
2900 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1510 cm^{-1}
1240 až 1035 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,3 ppm (t, 6H),
3,2 ppm (m, 5H) po výměně s CD_3OD
3,2 ppm (m, 4H),
3,95 ppm (qd, 4H),
7,2 až 8 ppm (m, 7H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-(1-naftyl)ethylaminu

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, přičemž se užije 22 g fosforamidu, získaného v předchozím stupni, čímž se získá 11,8 g odpovídajícího hydrochloridu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 260°C za rozkladu. Výtěžek je 61 %, vztaženo na aminomethyldiethylfosfonát.

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

3400 cm^{-1}
3050 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1510 cm^{-1}
1495 cm^{-1}
1400 cm^{-1}
800 cm^{-1}
775 cm^{-1}

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

3,4 ppm (m, 4H),

7,3 až 8,3 ppm (m, 7H),
8,65 ppm (m, 3H), vyměnitelné za D₂O

Analýza pro C₁₂H₁₃N · HCl, molekulová hmotnost 207,69

vypočteno:

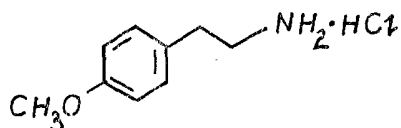
C 69,39, H 6,79, N 6,74 %

nalezeno:

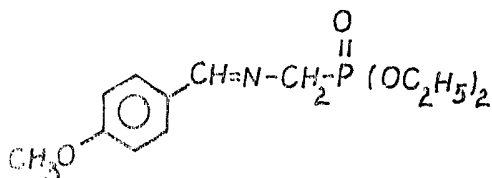
C 69,44, H 6,76, N 6,54 %

Příklad 6

Způsob výroby hydrochloridu 2-p-methoxyfenylethoxyaminu



Stupeň a — N-p-methoxybenzylidenamino-methyldiethylfosfonát



Z 16,7 g (0,1 molu) aminomethylethylfosfonátu a 13,6 g (0,1 molu) p-methoxybenzaldehydu se způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 100 % získá 28,5 g výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

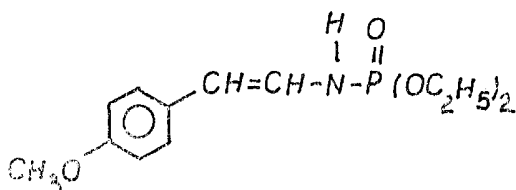
1630 cm⁻¹
1250 cm⁻¹
1040 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

1,2 ppm (t, 6H),
3,75 ppm (s, 3H),
4,15 ppm (m, 6H),

6,90 ppm (d, 2H), } systém A₂B₂
7,75 ppm (d, 2H), }
8,30 ppm (d, 1H).

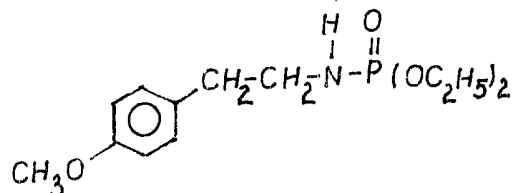
Stupeň b, c — β-p-methoxyfenyl-N-vinyl-diethylfosforamid



Z 28,5 g (0,1 molu) iminu, připraveného v předchozím stupni se způsobem podle pří-

kladu 1 ve výtěžku 70 % získá 20 g výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny, která se užije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň d — N-[2-(2-p-methoxybenzyl)ethyl]-diethylfosforamid



Z 20 g (0,07 molu) vinylfosforamidu, připraveného v předchozích stupních a 2,66 g (0,07 molu) borohydridu sodíku se analogickým způsobem jako v příkladu 1 získá 20 g výsledného produktu ve formě olejovité kapaliny. Výtěžek je 69,5 %, vztaženo na výchozí aminomethyldiethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400 cm⁻¹
3240 cm⁻¹
1240 cm⁻¹
1035 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

1,3 ppm (t, 6H),
3,2 ppm (m, 5H), (m, 4H) vyměnitelné
za D₂O
3,75 ppm (s, 3H),
3,95 ppm (q, d, 4H),
6,90 ppm (d, 2H), } systém A₂B₂
7,2 (d, 2H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-(p-methoxyfenylethyl)aminu

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 při použití svrchu získaného fosforamidu, čímž se získá 8 g odpovídajícího hydrochloridu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 217 °C. Výtěžek je 53 %, vztaženo na výchozí aminomethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3350 cm⁻¹
2950 cm⁻¹
1610 cm⁻¹
1510 cm⁻¹
1210 cm⁻¹

NMR spektrum (D₂O):

3,15 ppm (m, 4H),
3,8 ppm (s, 3H),
6,85 ppm (d, 2H), } systém AB
7,3 ppm (d, 2H), }
4,75 ppm vrchol pro vodu.

Analýza pro $C_9H_{13}NO \cdot HCl$, molekulová hmotnost 187,66

vypočteno:

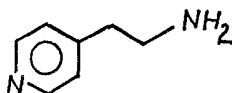
C 57,59, H 7,51, N 7,46 %,

nalezeno:

C 57,55, H 7,48, N 7,50 %.

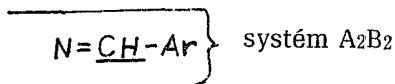
Příklad 7

Způsob výroby 2-(3-pyridyl)ethylaminu

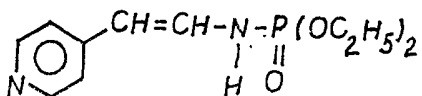


NMR spektrum ($CDCl_3$) δ/TMS :

1,3 ppm (j, 3H),
4,10 ppm (m, 6H),
7,7 ppm (d, 2H),
8,4 ppm (d, 1H),
8,75 ppm (d, 2H),



Stupeň b, c — β -4-pyridyl-N-vinyldiethylfosforamid



Z 25,6 g (0,1 molu) iminu, získaného ve stupni e se analogickým způsobem jako v příkladu 1 izoluje surový produkt ve formě oranžově zbarvené olejovité kapaliny, která se čistí chromatografií na sloupci kysličníku křemičitého, elučním činidlem je směs 90 % ethylacetátu a 10 % ethanolu, čímž se ve výtěžku 50,7 % získá 13 g výsledného produktu ve formě oranžových krystalů o teplotě tání 75 °C.

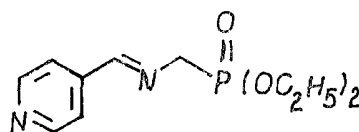
Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3400 cm^{-1}
3150 cm^{-1}
1900 cm^{-1}
1650 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1250 až 1040 cm^{-1}

NMR spektrum ($CDCl_3$ 2 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,
vazba h-P,
6,95 ppm (d, 2H), } systém A₂B₂ *
8,25 ppm (d, 2H).

Stupeň a —

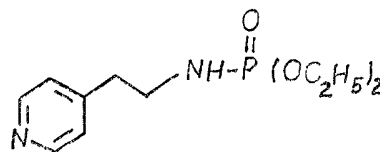


Z 10,7 g (0,1 molu) 4-pyridylkarboxaldehydu a 16,7 g (0,1 molu) aminomethyldiethylfosfonátu se způsobem podle příkladu 1 získá ve výtěžku 100 % celkem 25,6 g výsledného produktu ve formě oranžově zbarvené olejovité kapaliny.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

1635 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1045 cm^{-1}

Stupeň d — N-[2-(4-pyridyl)ethyl]diethylfosforamid



Redukcí borohydridem sodným způsobem podle příkladu 1 se získá 13 g výsledného produktu ve formě olejovité kapaliny. Výtěžek je 50,3 %, vztaženo na výchozí aminomethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400 až 3250 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1045 cm^{-1}

NMR spektrum ($CDCl_3$):

1,3 ppm (t, 6H),
3,2 ppm (m, 5H), atom vodíku je možno zaměnit za D_2O
4,15 ppm (d, 4H),
7,9 ppm (d, 2H), } systém A₂B₂
8,65 ppm (d, 2H).

Stupeň e — 2-(4-pyridyl)ethylamin

Na fosforamid, získaný ve stupni d se působí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové za podmínek popsanych v příkladu 1,

čímž se po alkalizaci získá 5,6 g výsledného aminu ve formě žluté olejovité kapaliny, která hnědne. Výtěžek je 47,5 %, vztaženo na aminomethyldiethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

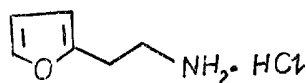
3300 cm^{-1}
2900 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1440 cm^{-1}

NMR spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$):

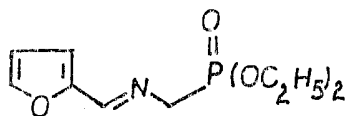
3,3 ppm (s, 4H),
8 ppm (d, 2H)
8,7 ppm (d, 2H). } systém A_2B_2

Příklad 8

Způsob výroby hydrochloridu 2-(2-furyl)ethylaminu



Stupeň a — 2-N-furfurylidenaminomethyldiethylfosfonát



Způsobem podle příkladu 1 se získá 0,1 molu výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny.

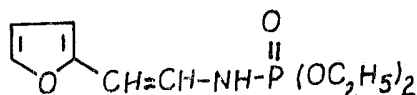
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

1645 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1060 cm^{-1}
1050 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

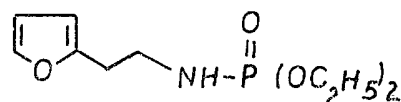
1,3 ppm (t, 6H),
4 ppm (m, 6H),
7 až 7,5 ppm (m, 3H),
8,3 ppm (d, 1H).

Stupeň b, c — 2- β -furyl-N-vinyldiethylfosforamid



Z 0,1 molu svrchu uvedeného aminu se způsobem podle příkladu 1 získá 18 g výsledného produktu ve formě olejovité kapaliny, která se užíje jako taková v následujícím stupni.

Stupeň d — N-[2-(2-furyl)ethyl]diethylfosforamid



Takto získaný vinyldiethylfosforamid se redukuje borohydridem sodným způsobem podle příkladu 1. Po čištění chromatografií na sloupci kysličníku křemičitého, při níž se jako eluční činidlo užíje ethylacetát se tímto způsobem získá 14 g výsledného produktu ve formě žluté olejovité kapaliny. Výtěžek je 57 %, vztaženo na aminomethyldiethylfosfonát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3400 cm^{-1}
3250 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1510 cm^{-1}
1240 cm^{-1}
1060 až 1030 cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

1,3 ppm (t, 6H),
3 ppm (m, 5H) (m, 4H) vyměnitelné za D_2O
4 ppm (dq, 4H),
6 ppm (d, 1H),
6,2 ppm (dd, 1H),
7,2 ppm (d, 1H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-(2-furyl)ethylaminu

Roztok fosforamidu, získaného v předchozím stupni ve 100 ml isopropyletheru, nasyceného plynným chlorovodíkem se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se oddělí, znovu se rozpustí v co nejmenším množství ethanolu a pak se znovu vysráží přidáním isopropyletheru. Tímto způsobem se po filtraci a usušení ve vakuu získá 6,7 g hydrochloridu 2-(2-furyl)ethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 204 °C. Výtěžek je 45 %, vztaženo na aminomethylethylfosfonát.

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

2800 až 3200 cm^{-1}
1600 cm^{-1}
1580 cm^{-1}
1500 cm^{-1}
1220 cm^{-1}
1210 cm^{-1}
1150 cm^{-1}
1140 cm^{-1}

NMR spektrum (D₂O):

3,15 ppm (m, 4H),
6,3 ppm (d, 1H),
6,45 ppm (dded, 1H),
7,5 ppm (d, 1H).

Analýza pro C₆H₉NO · HCl, molekulová hmotnost 147,6

vypočteno:

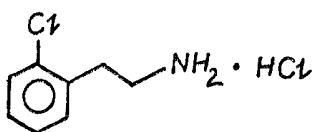
C 48,82, H 6,82, N 9,49 %

nalezeno:

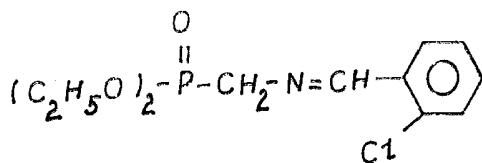
C 48,70, H 6,90, N 9,40 %

Příklad 9

Způsob výroby hydrochloridu 2-o-chlorfenylethylaminu



Stupeň a — N-o-chlorbenzylidenaminomethyl-diethylfosfonát



K 16,7 g (0,1 molu) aminomethyl-diethylfosfonátu v roztoku ve 200 ml toluenu se přidá při teplotě místnosti po kapkách 14 g (0,1 molu) 2-chlorbenzaldehydu. Na konci přidávání se směs míchá ještě 30 minut. Voda, vytvořená v průběhu reakce se odstraní dekantací. Toluénová 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-o-chlorbenzylidenaminomethyl-diethylfosfonátu ve formě žluté olejovité kapaliny, která je čistá při sledování na desce kysličníku křemičitého při použití ethylacetátu, R_f = 0,45.

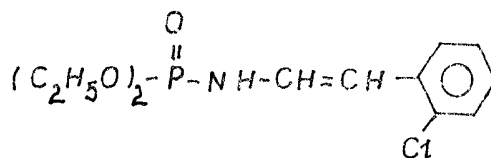
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

| | |
|-----------|-------------------------------|
| C = N | 1635 cm ⁻¹ |
| P = O | 1250 cm ⁻¹ |
| P — O — C | 1080 až 1030 cm ⁻¹ |

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

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, c — β-(o-chlorfenyl)-N-vinyldiethylfosforamid



K suspenzi 4,8 g (0,1 molu) hydridu sodíku ve formě 50% suspenze v oleji ve 100 mililitrech tetrahydrofuranu se po kapkách přidá 28,95 g (0,1 molu) iminu, připraveného svrchu uvedeným způsobem v roztoku ve 40 ml tetrahydrofuranu. Po skončeném přidávání teplota stoupne z 20 na 30 °C a směs se zahřeje na 2 hodiny na 45 °C. Po opětovném zchlazení na teplotu místnosti se reakční směs hydrolyzuje vlitím do 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, směs se pak extrahuje isopropyletherem. Etherové fáze se slíjí a promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří, čímž se získá žlutá olejovitá kapalina, která rozetřením s hexanem tuhne. Sraženina se odfiltruje a promyje se směsí isopropyletheru a hexanu v poměru 10 : 90 a pak se usuší ve vakuu, čímž se získá 21,7 g β-(ortho-chlorfenyl)-N-vinylfosfordiethylamidu o teplotě tání 98 °C. Výtěžek je 75 %, vztaženo na aminomethyl-diethylfosfonát.

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

3400 cm⁻¹
3150 cm⁻¹
1650 cm⁻¹
1550 cm⁻¹
1430 cm⁻¹
1240 cm⁻¹
1020 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

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

Analýza pro C₁₂H₁₇ClNO₃P, molekulová hmotnost 289,7.

vypočteno:

C 49,74, H 5,91, N 4,83 %

nalezeno:

C 49,54, H 5,9, N 4,80 %

Stupeň d — N-(2-ortho-chlorfenylethyl)diethylfosforamid

Z 0,05 molu svrchu uvedeného fosforamidu a 0,05 molu borohydridu sodíku se způsobem podle příkladu 1 získá 14,6 g N-(2-ortho-chlorfenylethyl)diethylfosforamidu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek je 100 %.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

3300 cm^{-1}
1250 cm^{-1}
1050 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,3 ppm (t, 6H),
3 ppm (m, 5H) vyměnitelné za CD_3O
(m, 4H),
4 ppm (qd, 4H),
7,2 ppm (m, 4H).

Stupeň e — Hydrochlorid 2-o-chlorfenylethylaminu

Svrchu získaný fosforamid se smísí s vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové za podmínek, uvedených v příkladu 1, čímž se po alkalizaci a extrakci isopropyletherem získá odpovídající amin, který se převede na hydrochlorid přidáním ethanolového roztoku plynného chlorovodíku.

Po filtraci vzniklé sraženiny a promytí isopropyletherem s následným usušením při teplotě 50 °C ve vakuu se tímto způsobem ve výtěžku 90 % získá 8,65 g hydrochloridu 2-o-chlorfenylethylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 145 °C.

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

3300 cm^{-1}
2900 až 3000 cm^{-1}
1575 cm^{-1}
1475 až 1450 cm^{-1}
1230 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O):

3,25 ppm (m, 4H),
7,4 ppm (m, 4H),
4,5 ppm vrchol pro vodu.

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$, molekulová hmotnost 192,089.

vypočteno:

C 50,02, H 5,77, N 7,29 %,

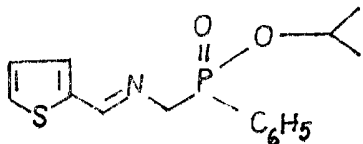
nalezeno:

C 49,85, H 5,66, N 7,21 %.

Příklad 10

Způsob výroby hydrochloridu 2-(2-thienyl)ethylaminu

Stupeň a — 2-N-thienylidenaminomethylfenylisopropylfosfinu



0,1 molu výsledného produktu se připraví stejným způsobem jako v příkladu 1.

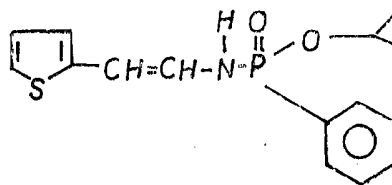
Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

C = N 1625 cm^{-1}
1430 cm^{-1}
1200 cm^{-1}
980 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,4 ppm (d de d, 6H),
4,15 ppm (d, 2H),
4,75 ppm (m, 1H),
7 až 8 ppm (m, 8H),
8,25 ppm (d, 1H).

Stupeň b, c — Isopropylfenylfosfinát-N-[β -(2-thienyl)vinyl]amid



Z 0,1 molu svrchu připraveného iminu se způsobem podle příkladu 1 ve výtěžku 60,5 procenta získá 18,6 g výsledného produktu ve formě krystalů o teplotě tání 125 °C.

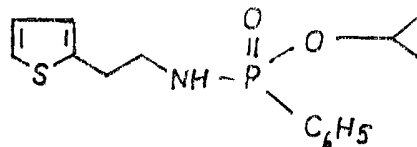
Spektrum v infračerveném světle (pelety KBr) má maxima při:

3400 až 3150 cm^{-1}
1650 cm^{-1}
1220 cm^{-1}
1000 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3) δ/TMS :

1,35 ppm (d, 6H),
4,8 ppm (m, 1H),
5,9 ppm (m, 1H),
6,2 až 7 ppm (m, 4H),
7 až 8 ppm (m, 6H), z nichž jeden je vyměnitelný za D_2O .

Stupeň d — Isopropylfenylfosfinát-N-[2-(2-thienyl)ethyl]amid



Sloučenina, získaná v předchozím stupni se redukuje borohydridem sodíku v alkoholu způsobem uvedeným v příkladu 1. Tím způsobem se získá 18,6 g odpovídajícího fosfinátu ve formě jasně žluté kapaliny. Výtěžek je 60,2 %, vztaženo na aminomethylfenylfosfinát.

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při:

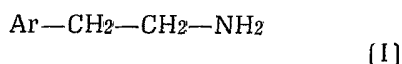
3400 cm⁻¹
 3220 cm⁻¹
 2980 cm⁻¹
 2930 cm⁻¹
 2870 cm⁻¹
 1600 cm⁻¹
 1440 cm⁻¹
 1220 cm⁻¹
 990 cm⁻¹

NMR spektrum (CDCl₃) δ/TMS:

1,3 ppm (d de d, 6H),
 3 ppm (m, 5H), z nichž jeden je vyměnitelný za D₂O,
 4,65 ppm (m, 1H),
 6,7 až 7,9 ppm (m, 8H).

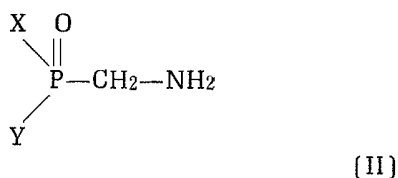
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby β-cyklosubstituovaných ethylaminů obecného vzorce I



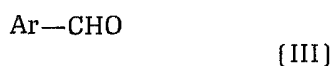
kde

Ar znamená furfuryl, pyridyl, naftyl nebo thienyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



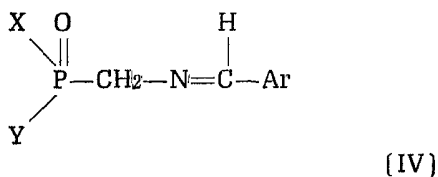
kde

X a Y stejné nebo různé, znamenají alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo fenylový zbytek, s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce III



kde

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



Stupeň e — Hydrochlorid 2-(2-thienyl)ethylaminu

Fosfinát, získaný ve stupni d v množství 18,6 g se smísí s roztokem plynného chlórovodíku v isopropyletheru a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti, čímž se získá 9 g hydrochloridu 2-(2-thienyl)ethylaminu, jehož fyzikální, spektrální a analytické vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi produktu, získaného způsobem podle příkladu 1. Výtěžek je 55 %, vztaženo na aminomethylfenylfosfinát.

kde

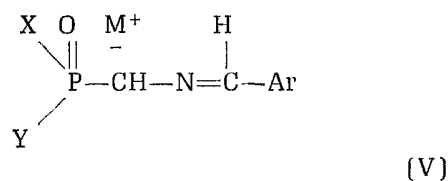
X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, a na tuto sloučeninu se působí zásadou obecného vzorce



kde

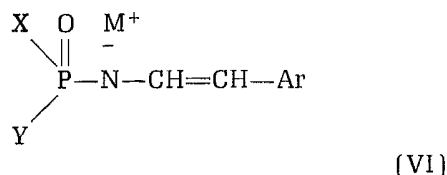
B⁻ znamená terc.butylátový nebo n-butylátový anion a

M⁺ znamená kation alkalického kovu, za vzniku karbaniontu obecného vzorce V



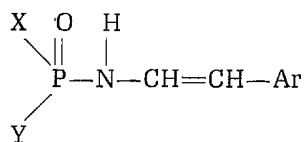
kde

X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se převede působením tepla při teplotě místnosti až teplotě 50 °C na sloučeninu obecného vzorce VI



kde

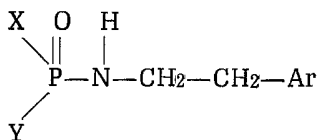
X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, načež se působením vody získá sloučenina obecného vzorce VII



(VII)

kde

X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, z níž se působením redukčního činidla, a to borohydridu alkalického kovu, s výhodou sodíku nebo draslíku, získá sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII)

kde

X, Y a Ar mají svrchu uvedený význam, která se působením kyseliny převede na sloučeninu obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v organickém rozpouštědle, například v lineárním nebo cyklickém etheru, aromatickém uhlovodíku, alkoholu, amidu nebo sulfoxidu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se rozpouštědlo volí ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylene, ethanol, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid.