



## Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 709

Int.Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 D333/04  
 C 07 D307/52  
 C 07 D213/36  
 C 07 C 87/28

## AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2411 977  
 (31) 8113065

(22) 29.06.82  
 (32) 30.06.81

(44) 28.09.83  
 (33) FR

(71) siehe (73)  
 (72) CHEKROUN, ISAAC;HEYMES, ALAIN;FR;  
 (73) SANOFI;PARIS, FR  
 (74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60951/11/39/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON  $\beta$ -CYCLO-SUBSTITUIERTEN ETHYLAMINEN

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -cyclosubstituierten Ethylaminen der Formel I  $Ar - CH_2 - CH_2 - NH_2$ , in der Ar ein aromatisches, heterocyclisches oder nichtheterocyclisches Radikal wie Thienyl, Furfuryl, Pyridyl, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Carboxy, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, darstellt, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Derivat der Formel II, in der X und Y, gleich oder verschieden sind und ein Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Dialkylamino- oder Diarylaminoradikal darstellen, mit einer Carbonylverbindung der Formel III  $Ar - CHO$ , in der Ar wie in der Formel I definiert ist, kondensiert, dann mit einer Base der Formel  $B^{\ominus}M^{\oplus}$  umsetzt, um zu einem Carbanion der Formel V zu gelangen, das sich in ein Derivat der Formel VI umwandelt und nach weiterer Behandlung in eine Verbindung der Formel VII übergeht, die ihrerseits mit Hilfe eines Reduktionsmittels eine Verbindung der Formel VIII ergibt, die dann unter Einwirkung von Säure zum Derivat der Formel I führt. Formeln II und V bis VIII

241197 7 -1-

Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -cyclosubstituierten  
Ethylaminen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur  
Herstellung von  $\beta$ -cyclosubstituierten Ethylaminen der allge-  
meinen Formel I



in der Ar ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-  
heterocyclisches Radikal wie Thienyl, Furfuryl, Pyridyl,  
Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halo-  
gen, Nitro, Amino, Cyano, Carboxy, Alkyl, Halogen-Alkyl,  
Alkoxy, Halogen-Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubsti-  
tuiert, darstellt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist eine große Anzahl von entsprechenden Derivaten der  
Formel I bekannt, die als Zwischenprodukte bei der Her-  
stellung von nützlichen Verbindungen in der chemischen wie  
pharmazeutischen Industrie verwendet werden.

Daheer kann man beispielsweise unter den nach dem neuen Her-  
stellungsverfahren erhaltenen Derivaten die (Thienyl-2)- und  
(Thienyl-3)-2-ethylamine erwähnen, die nach bekannten und  
einfach durchzuführenden Methoden (vgl. S. GRONOWITZ et E.  
SANDBERG, Arkev-Kemi, 32, 217 (1970) zu den entsprechenden  
Tetrahydro-4,5,6,7-thieno- $\int$ 3,2-c 7- und  $\int$ 2,3-c 7-pyridinen  
fühnen, von denen bestimmte Derivate den Gegenstand mehrerer  
Patente bilden, die der Anmelderin für die therapeutische

241197 7 - 2 -

Verwendung und/oder die Herstellung der Derivate erteilt wurden (FR-PS 73 03 503, FR-PS 75 03 968, FR-PS 75 20 241, FR-PS 75 23 786, FR-PS 75 24 486, FR-PS 76 00 003, FR-PS 77 21 517).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines im Hinblick auf den früheren Stand der Technik einfacheren und weniger kostspieligen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, leicht zugängliche Ausgangs- und Reaktionskomponenten für die Herstellung von  $\beta$ -cyclosubstituierten Ethylaminen aufzufinden.

In Übereinstimmung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Derivate der Formel I:

a) kondensiert man ein Derivat der Formel II

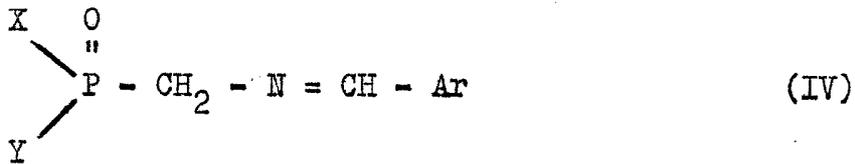


in der X und Y gleich oder verschieden sind und ein Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Dialkylamino- oder Diarylamino-radikal darstellen, so daß die Organo-Phosphorverbindung z. B. ein Phosphonat, ein Phosphinat, ein Phosphinoxid oder ein Phosphonamid sein kann, mit einer Carbonylverbindung der Formel III

241197 7 - 2a -

Ar - CHO (III)

in der Ar wie in Formel I definiert ist, um zu einer Verbindung der Formel IV



zu gelangen, in der die verschiedenen Radikale die vorstehend gegebene Bezeichnung besitzen.

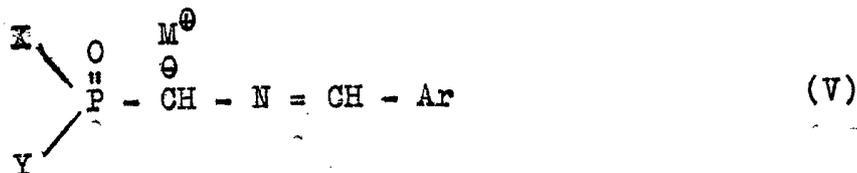
241197 7

-3-

16.7.1982

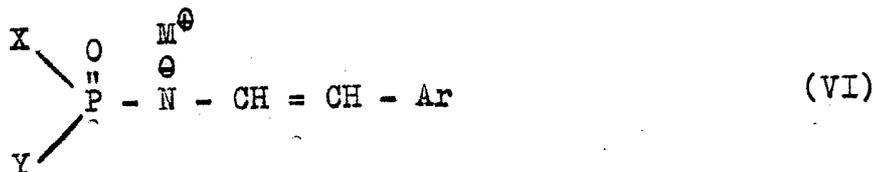
60 951/11

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

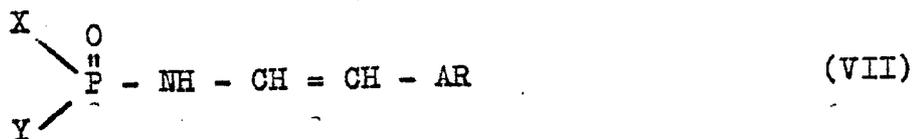


zu erhalten, das sich

- c) unter Wärmeeinwirkung in ein Derivat der Formel VI



umwandelt, das seinerseits nach Wiederaufnahme in Wasser in eine Verbindung der Formel VII



übergeht.

Diese Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und  $+150^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, wobei sie spezifisch in Abhängigkeit von der verwendeten Base gewählt wird und eher im höheren Bereich liegt, insbesondere bei der Realisierung der Phase c).

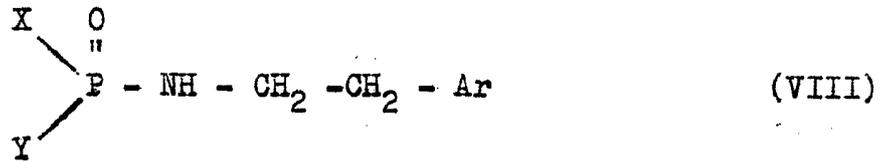
- d) Die Verbindung der Formel VII wird unter Einwirkung eines Reduktionsmittels in die Verbindung der Formel VIII

241197 7

-4-

16.7.1982

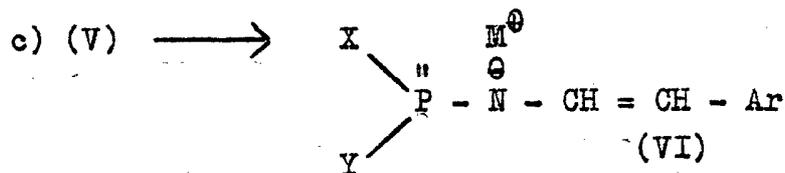
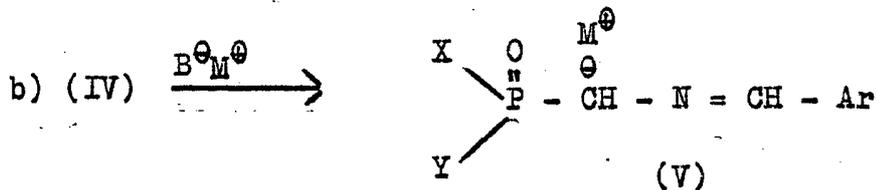
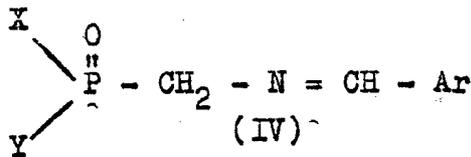
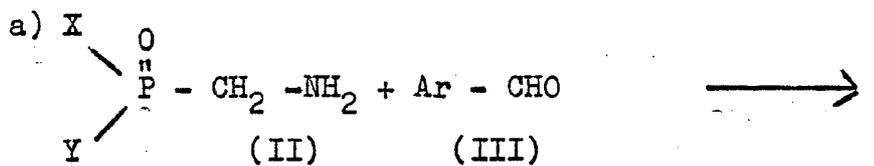
60 951/11



umgewandelt, die

- e) schließlich der Einwirkung von Säure unterworfen wird, um das wie weiter oben definierte Derivat der Formel I zu erhalten.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht werden:

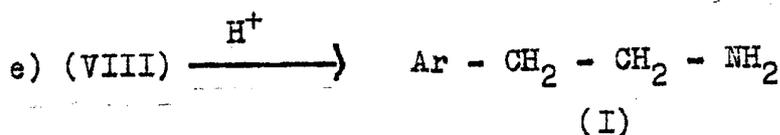
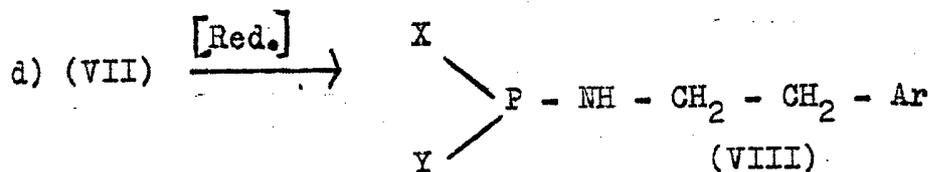
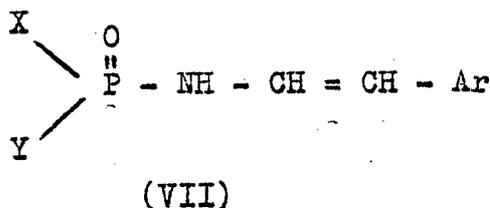
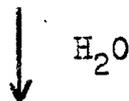


241197 7

-5-

16.7.1982

60 951/11



Das Verfahren kann vorteilhafterweise wie folgt durchgeführt werden:

- a) Die Organo-Phosphorverbindungen der Formel II, einfach erhältlich nach bekannten Herstellungsverfahren, wie beschrieben von G-POPOFF et Coll. (J.Org. Chem. 28, 2898 (1963), können in Abwesenheit von Lösungsmittel und Katalysator mit Carbonylderivaten der Formel III zur Reaktion gebracht werden; das im Verlauf der Reaktion gebildete Wasser wird gegen Ende der Operation durch geeignete Mittel entfernt. Die Kondensation kann vorteilhafterweise in einem Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol, oder einem Alkohol, wie Ethanol, durchgeführt werden, mittels derer es möglich ist, das Wasser durch azeotrope Destillation zu entfernen. Die Reaktion kann ebenfalls vorteilhaft realisiert werden (hinsichtlich der Geschwindigkeit), in dem man in Anwesenheit einer katalytischen Menge an

241197 7

-6-

16.7.1982

60 951/11

Mineralsäure oder organischer Säure, z. B. para-Toluolsulfonsäure, arbeitet. Die Temperatur bei der diese Umwandlung stattfindet, ist variabel, aber sie liegt im allgemeinen zwischen 20 °C und 120 °C

- b) Die in dieser Stufe eingesetzte Base  $B^{\ominus}B^{\oplus}$  kann ein Alkalimetallhydrid sein, insbesondere die Hydride von Natrium, Lithium oder Potassium ein Amid oder Alkylamid, insbesondere Dialkylamid, eines Alkalimetalls, wie Lithiumdiisopropylamid, eine Organometallverbindung, insbesondere die Organolithiumverbindungen wie n-Butyllithium oder die Organonatrium- oder die Organomagnesiumverbindungen. Man kann auch auf die Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholate, wie die Methylate von Natrium, Lithium, Kalium, und Magnesium, auf Kalium-tert-Butylat oder auf Natrium-tert-Amylat zurückgreifen. Man kann auch die Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, wie die Hydroxide von Natrium, Lithium, Kalium und Magnesium, verwenden. Im allgemeinen verwendet man ein stöchiometrisches Äquivalent der Base  $B^{\ominus}M^{\oplus}$ , sogar einen leichten Überschuss, z. B. 10 % im Verhältnis zur Äquivalenz. Aber es ist ebenfalls möglich, geringere Mengen an Base einzusetzen, sogar deutlich geringere, als es das stöchiometrische Verhältnis aussagt. Man arbeitet im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen -78 °C und +150 °C, wobei diese Temperatur spezifisch in Abhängigkeit von der Base  $B^{\ominus}M^{\oplus}$  gewählt wird und eher im höheren Bereich liegt, insbesondere bei der Realisierung der Phase c).

Die bevorzugten Lösungsmittel sind die linearen oder cyclischen Ether wie Tetrahydrofuran, die Kohlenwasserstoffe, insbesondere die aromatischen, wie Benzol, Toluol, Xylol, die Alkohole, die Amide, insbesondere Dimethylformamid und die Sulfoxide, insbesondere Dimethylsulfoxid.

241197 7

-7-

16.7.1982

60 951/11

Es kann ebenfalls vorteilhaft sein, vor allem, wenn man Metallhydroxide verwendet, in einem Zweiphasensystem zu arbeiten (Wasser + Lösungsmittel, wie halogenierte Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan, oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol), in Anwesenheit eines Phasen-Übertragungskatalysators, insbesondere eines quaternären Ammoniumsalzes, wie tetra-n-Butylammoniumjodid oder eines Phosphoniumsalzes. Die üblichen Methoden gestalten die Isolierung der Verbindung der Formel V.

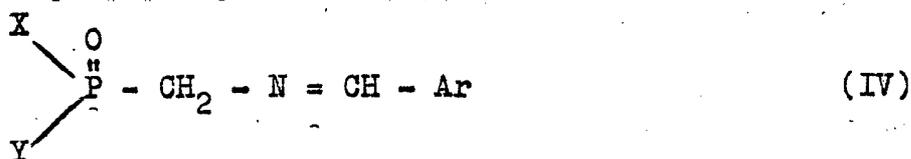
- c) Die Reduktion des Derivats der Formel V wird vorteilhafterweise mit Hilfe eines gemischten Alkalimetallhydrids durchgeführt, insbesondere eines Borhydrids, wie Natrium- oder Kalium-Borhydrid. Die Reduktion findet in einem inerten Lösungsmittel statt, z. B. einem Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder auch in einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol. Man kann diese Reduktion auch über den Umweg der katalytischen Hydrierung in homogener oder heterogener Phase unter den für diese Umsetzung bekannten Bedingungen durchführen.
- d) Die säurekatalysierte Spaltung der Phosphor-Stickstoff-Bindung des Derivats VI kann mittels einer Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure erfolgen, jedoch ebenfalls durch eine organische Säure, insbesondere eine starke Säure, wie eine Sulfonsäure, z. B. Benzolsulfonsäure oder para-Toluolsulfonsäure bewirkt werden. Die bevorzugten Lösungsmittel sind Ether, insbesondere cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Amide, insbesondere Dimethylformamid oder Sulfoxide, insbesondere Dimethylsulfoxid. Es ist möglich, in diesen Lösungsmitteln unter Abwesenheit von Wasser zu arbeiten,

aber auch in Mischungen mit Wasser, wobei verschiedene Mengenverhältnisse eingesetzt werden können. Schließlich ist es auch möglich, nur in Wasser allein zu arbeiten.

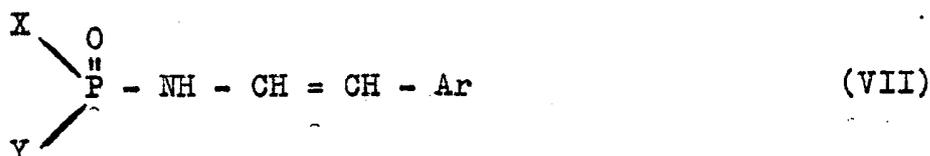
Im allgemeinen verwendet man zwei stöchiometrische Äquivalente an Säure. Man arbeitet generell bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C, insbesondere zwischen 30 °C und 70 °C. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I können dann nach üblichen Methoden isoliert und gereinigt werden. Um diese Verfahrensschritte durchzuführen, kann es vorteilhaft sein, die freien Verbindungen der Formel I in ihre Salze zu überführen, z. B. in ihre Säureadditionssalze durch Reaktion mit organischen oder Mineralsäuren. Ausgehend von den Salzen, kann man die Verbindungen der Formel I nach bekannten Methoden freisetzen.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die in den verschiedenen Verfahrensstufen erhaltenen Zwischenprodukte.

Die Verbindungen der Formel IV:

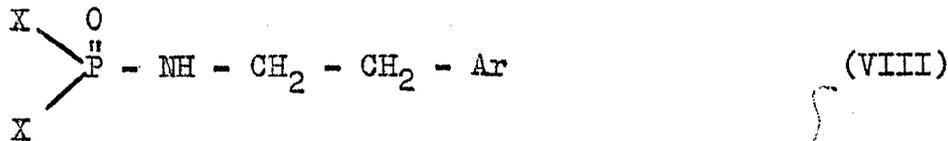


Die Verbindungen der Formel VII:



241197 7 - 9 -

Die Verbindungen der Formel VIII:



Die Verbindungen der Formel I:

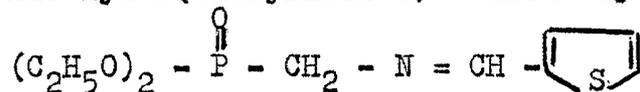


Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1 - Herstellung von (thienyl-2)-2-ethylamin-  
hydrochlorid

Stufe a - Diethyl-N(thienyliden-2)-aminomethylphosphonat



Zu 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat in 200 ml Ethanol (absolut) fügt man 11,2 g (0,1 Mol) Thienaldehyd-2 und hält die Mischung 30 Minuten lang unter Rückfluß. Das im Verlauf der Reaktion gebildete Wasser wird dann durch azeotrope Destillation entfernt. Nach vollständiger Verdampfung des Lösungsmittels erhält man 28 g (ca. 100 %) eines gelben Öls, rein durch (CPL, CCM und CPG).

IR (Film)	C = N	1645 cm <sup>-1</sup>
	P = O	1260 cm <sup>-1</sup>
	P-O-C	1060 - 1080 cm <sup>-1</sup>

RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ /TMS	1,3 ppm	(t, 6H)
	3,9- 4,45 ppm	(m, 6H)

241197 7

-10-

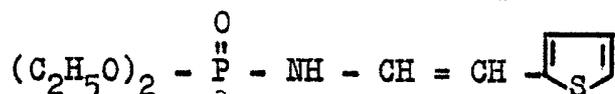
16.7.1982

60 951/11

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

8,5 ppm (d, 1H)

Stufe b, c - Diethyl-β-(thienyl-2)-N-vinyl-phosphoramidat



Zu einer Suspension von 11,2 g (0,1 Mol) Kalium-tert.-Butylat in 180 ml Tetrahydrofuran (THF), fügt man tropfenweise eine Lösung von 27,9 g (0,1 Mol) (Diethyl)-N(thienyliden-2)-aminomethylphosphonat in 40 ml THF. Im Verlauf der Addition erhöht sich die Temperatur von 20 °C auf 35 °C. Am Ende der Addition hält man die Temperatur noch für 30 Minuten bei 40 - 45 °C und gießt die Reaktionsmischung dann in 400 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wird mit Isopropylether extrahiert, die vereinigten etherischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natrium sulfat getrocknet und eingedampft, um 20,9 g (75 %) des Referenz-Produktes in Form eines gelben Öls zu liefern.

RMN (CDCl <sub>3</sub> )	δ/TMS	1,3 ppm	(t, 6H)
		3,95 ppm	(ddeg, 4H)
		6,35 ppm	(m, 1H)
		6,9-7,5 ppm	(m, 5H)
		nach Austausch mit	
		D <sub>2</sub> O	(m, 4H)

IR (Film)	NH	3300 cm <sup>-1</sup>
	C = C	1645 cm <sup>-1</sup>
	P = O	1250 cm <sup>-1</sup>
	P-O-C	1050 cm <sup>-1</sup>

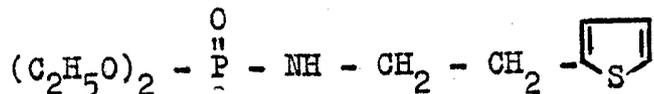
241197 7

-11-

16.7.1982

60 951/11

Stufe d - Diethyl-N- [(thienyl-2)-2 ethyl]-  
phosphoramidat



Wie wie oben erhaltenen 20,9 g (0,075 Mol) Diethyl-β-(thienyl-2)-N-vinylphosphoramidat werden zu einer Lösung von 5,1 g (0,075 Mol) Natriumborhydrid in 200 ml Ethanol gegeben.

Während der Addition erhöht sich die Temperatur und stabilisiert sich dann bei 30 °C. Nach 2 Stunden zusätzlichem Rühren wird die Temperatur der Reaktionsmischung noch 1 Stunde bei 45 - 50 °C gehalten, dann wird das Ethanol verdampft und der Rückstand in einer Mischung von Isopropylether und Wasser aufgenommen.

Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Isopropylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um 21 g (ca. 75 % in bezug auf das Aminomethylphosphonat als Ausgangsstoff) des Referenzproduktes in Form eines gelben Öls zu liefern.

IR (Film)	3400	cm <sup>-1</sup>
	1520	cm <sup>-1</sup>
	1275	cm <sup>-1</sup>
	1210	cm <sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ /TMS

1,3 ppm (t, 6H)

3,1 ppm (m, 5H)

Ar - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NH

durch Austausch mit D<sub>2</sub>O

erhält man 3,1 ppm (m, 4H)

241197 7

-12-

16.7.1982

60 951/11

4,05 ppm (ddeg, 4H)

6,75-7,2 ppm (m 3H)

## Stufe e - (Thienyl-2)-2-ethylamid-Hydrochlorid

Eine gut gerührte Mischung von wie oben erhaltenen 21 g Phosphoramidat und 100 ml einer wäßrigen Lösung von 6 N Salzsäure wird 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. bei 80 - 85 °C gehalten. Nach Abkühlung und Extraktion der Reaktionsmischung mit 30 ml Methylenchlorid wird die wäßrige Phase isoliert und mit wäßriger Soda-Lösung basisch gestellt, anschließend wird sie mit Isopropylether extrahiert.

Die nach Trocknung über Natriumsulfat isolierte etherische Phase wird, gegebenenfalls mittels Waschflasche, mit gasförmigem Chlorwasserstoff versetzt, wodurch sich ein Kristallniederschlag bildet, den man abfiltriert und reinigt, indem man ihn in Ethanol löst und durch Zusatz von Isopropylether wieder ausfällt. Man erhält auf diese Weise 8,9 g (Gesamtausbeute: 54 %) (Thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid in Form weißer Kristalle.

F = 202 °C

RMN (D<sub>2</sub>O)

3,25 ppm (s, 4H)

7 ppm (m, 2H)

7,35 ppm (m, 1H)

(Peak von Wasser bei 4,65 ppm)

IR (KBr-Tablette)

3000 cm<sup>-1</sup>1590 cm<sup>-1</sup>1470 cm<sup>-1</sup>1230 cm<sup>-1</sup>

241197 7 -13-

16.7.1982

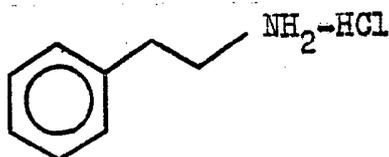
60 951/11

Analyse  $C_6H_{10}NS$ , HCl = 164,679

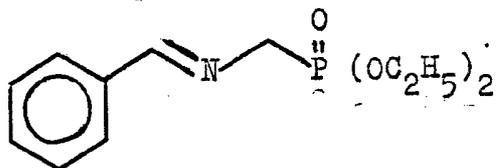
Berechnet	C 43,75	H 6,73	N 8,50
Gefunden	43,70	6,77	8,45

Beispiel 2 - Herstellung von 2-Phenyl-ethylamin-  
Hydrochlorid

---



Stufe a - (Diethyl)-N-benzyliden-aminomethylphosphonat



Das oben genannte Imin wird mit einer Ausbeute von 100 % hergestellt, indem man 0,1 Mol (16,7 g) (Diethyl)-aminomethylphosphonat mit 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 beschrieben, umsetzt.

Das erhaltene Produkt ist ein klares, gelbes Öl.

RMN ( $CDCl_3$ ) /TMS	1,3 ppm	(t, 6H)
	4 ppm	(m, 6H)
	7,2-7,8 ppm	(m, 5H)
	8,2 ppm	(d, 1H)

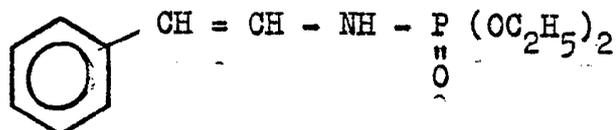
IR (Film)

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

241197 7 -14-

16.7.1982

60 951/11

Stufe b, c - (Diethyl)- $\beta$ -phenyl-N-vinyl-phosphoramidat

Zu einer Lösung von 25,5 g (0,1 Mol) (Diethyl)-N-benzyliden-aminomethylphosphonat in 200 ml Tetrahydrofuran, fügt man bei 20 °C tropfenweise 35,7 ml (0,1 Mol) einer 2,8 M Lösung von n-Butyllithium in Cyclohexan. Gegen Ende der Addition hält man die Reaktionsmischung noch während 30 Minuten bei 35 °C, gießt sie dann in 1 l gesättigte, wäßrige Ammoniumchloridlösung und extrahiert schließlich mit Isopropylether.

Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete und eingedampfte etherische Phase liefert ein gelbes Öl, das nach Verreiben mit Hexan fest wird.

Nach Filtration und Umkristallisation aus Hexan werden die erhaltenen Kristalle mit einer Mischung aus Hexan/Isopropylether (90/10) gewaschen und anschließend im Vakuum bei Umgebungstemperatur getrocknet. Man erhält auf diese Weise 17,9 g (70 %) (Diethyl)- $\beta$ -phenyl-N-vinyl-phosphoramidat

F = 60 °C

IR (KBr-Tabelle)

NH	3400 cm <sup>-1</sup>
CH=CH	1650 cm <sup>-1</sup>
P=O	1250 cm <sup>-1</sup>

241197 7

-15-

16.7.1982

60 951/11

RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ /TMS	1,3 ppm	(t, 6H)
	4,05 ppm	(ddeg, 4H)
	x 5,85 ppm	(dded, 1H)
		J <sub>1</sub> = 13 Hz
	xx 6,65 ppm	(m, 2H)
		J <sub>2</sub> = 6 Hz
	7,15 ppm	(s, 5H)

nach Austausch mit D<sub>2</sub>O S:

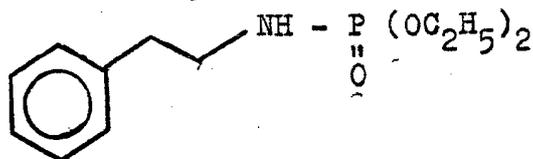
	x 5,85 ppm	(d, 1H) J = 13 Hz
	xx 6,65 ppm	(dded, 1H) J <sub>1</sub> = 13 Hz
		J <sub>2</sub> = 16 Hz

Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P = 255,243

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

Gefunden : 56,10 7,20 5,50

Stufe d - (Diethyl)-N-(phenyl-2-ethyl)-phosphoramidat



12,75 g (0,05 Mol) von nach Stufe b, c hergestelltem N-Vinyl-phosphoramidat werden mittels Natriumborhydrid in Ethanol unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen reduziert. Man erhält auf diese Weise 12,85 g (Ausbeute der Reduktion: 100 %) des gewünschten Phosphoramidates in Form eines klaren, gelben Öls.

241197 7

-16-

16.7.1982

60 951/11

IR (Film) 3200  $\text{cm}^{-1}$   
 2900  $\text{cm}^{-1}$   
 1475  $\text{cm}^{-1}$   
 1275  $\text{cm}^{-1}$   
 1220  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  /TMS 1,33 ppm (t, 6H)  
 ca.3 ppm (m 5H) davon 1H austauschbar  
 mit  $\text{D}_2\text{O}$   
 4 ppm (q, d, 4H)  
 7,2 ppm (s, 5H)

Stufe e - 2-Phenyl-ethylamin-Hydrochlorid

12,85 g (0,05 Mol) des hergestellten Phosphoramidats werden mit einer wäßrigen 6N - Salzsäurelösung unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen behandelt.

Das Amin wird isoliert und anschließend mit Chlorwasserstoff in Isopropylether behandelt. Man erhält auf diese Weise 7,5 g 2-Phenyl-ethylamin-Hydrochlorid in Form weißer Kristalle (Ausbeute 95 % in bezug auf die Vorverbindung Phosphoramidat und Gesamtausbeute 66,5 %, ausgehend von Ethylaminomethylphosphonat).

F = 222 °C

IR (Film; Base) 3400  $\text{cm}^{-1}$   
 3000  $\text{cm}^{-1}$ ; 2900  $\text{cm}^{-1}$   
 1600  $\text{cm}^{-1}$   
 1490  $\text{cm}^{-1}$ ; 1450  $\text{cm}^{-1}$   
 820  $\text{cm}^{-1}$   
 725  $\text{cm}^{-1}$ ; 700  $\text{cm}^{-1}$

241197 7

-17-

16.7.1982

60 951/11

RMN (CDCl<sub>3</sub>; Base)  $\delta$ /TMS

2,8 ppm (m, 4H)

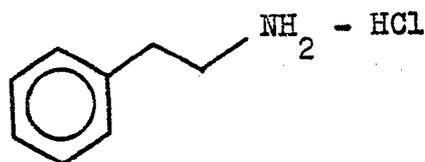
7,2 ppm (s, 5H)

1,1 ppm (s, 2H) austauschbar  
mit D<sub>2</sub>OAnalyse C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>, HCl = 157, 643

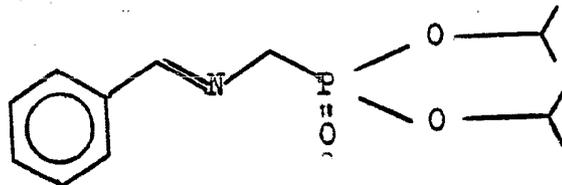
Berechnet: C % 80,94 H % 7,67 N % 8,88

Gefunden: 61,01 7,70 8,85

Beispiel 3 - Herstellung von 2-Phenyl-ethylamin-Hydrochlorid



Stufe a (Diisopropyl)-N-benzyliden-aminomethylphosphonat



Das oben genannte Imin wird quantitativ durch Umsetzung von 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd mit 19,5 g (0,1 Mol) (Diisopropyl)-aminomethylphosphonat unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen hergestellt.

IR (Film)

C = N 1640 cm<sup>-1</sup>  
P = O 1250 cm<sup>-1</sup>

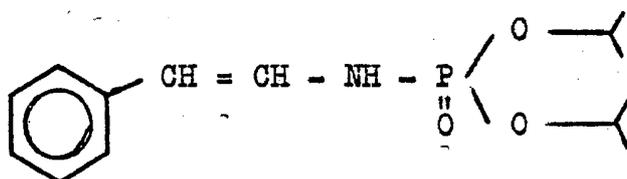
241197 7 -18-

16.7.1982

60 951/11

RMN (CDCl <sub>3</sub> )	δ /TMS	
	1,45 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)

Stufe b, c - (Diisopropyl)-β-phenyl-N-vinyl-phosphoramidat



Zu einer Lösung von 28,3 g (0,1 Mol) (Diisopropyl)-N-benzyliden-aminomethylphosphonat in 200 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 20 °C tropfenweise 35,7 ml (0,1 Mol) einer 2,8 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach Beendigung der Addition hält man die Reaktionsmischung noch 30 Minuten bei 35 °C, hydrolysiert und extrahiert die organische Phase mit Isopropylether.

Die etherische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wird in Hexan angerieben und liefert 21,2 g (Ausbeute 75 %) eines gelben Feststoffes.

F = 98 °C

RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1,35 ppm	(d, 12H)	
	4,5 ppm	(m, 2H)	
x	5,80 ppm	(dded, 1H)	J <sub>1</sub> = 13 Hz J <sub>2</sub> = 6 Hz
xx	6,65 ppm	(m, 2H)	
	7,15 ppm	(s, 5H)	

241197 7

-19-

16.7.1982

60 951/11

nach Austausch mit D<sub>2</sub>O erhält man:

x 5,80 ppm (d, 1H)  
xx 6,65 ppm (d,d 1H) J<sub>1</sub> = 13 Hz  
J<sub>2</sub> = 15 Hz

IR (KBr-Tablette) 3400 cm<sup>-1</sup>  
1650 cm<sup>-1</sup>  
1250 cm<sup>-1</sup>

Analyse C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N O<sub>3</sub>P = 283,303

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

Gefunden : 59,25 7,80 5,00

Stufe d - (Diisopropyl)-N(phenyl-2-ethyl)phosphoramidat

1,6 g N-vinyl-phosphoramidat (wie oben hergestellt) in Lösung von 80 ml Dioxan werden 6 Stunden lang in Anwesenheit von 160 mg Palladium-Kohle (10%ig) unter einem Druck von 3 Bar und bei einer Temperatur zwischen 55 und 60 °C hydriert.

Nach der Abtrennung des Katalysators durch Filtration und Verdampfen des Dioxans erhält man 1,6 g (ca. 100 %) des gesuchten Phosphoramidats in Form eines farblosen Öls.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ/TMS 1,35 ppm (d, 12H)  
x 3 ppm (m, 5H)  
4,5 ppm (m, 2H)  
7,2 ppm (s, 5H)

x nach Austausch mit D<sub>2</sub>O erhält man 3 ppm (m, 4H)

241197 7

-20-

16.7.1982

60 951/11

IR (Film)            3250  $\text{cm}^{-1}$   
                         2900  $\text{cm}^{-1}$   
                         1475  $\text{cm}^{-1}$   
                         1275  $\text{cm}^{-1}$   
                         1220  $\text{cm}^{-1}$

#### Stufe e - 2-Phenyl-ethylamin-Hydrochlorid

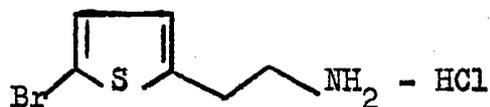
Eine Lösung von 1,425 g (5 m Mol) (Diisopropyl)-N-(phenyl-2-ethyl)-phosphoramidat in 20 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Isopropylether wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt.

Der gebildete Niederschlag von 2-Phenyl-ethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert, mit Isopropylether gewaschen und anschließen im Vakuum getrocknet.

Man erhält auf diese Weise 0,75 g (Ausbeute 95 %) eines kristallinen Feststoffes, dessen physikalische und spektrale Daten mit denen der nach Beispiel 2 hergestellten Verbindung übereinstimmen.

#### Beispiel 4 - Herstellung von (Brom-5, Thienyl-2)-2-ethylamin - Hydrochlorid

---



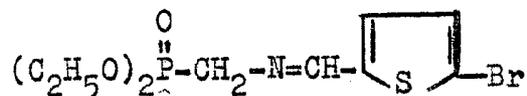
#### Stufe a - (Diethyl)-N-(Brom-5, thenylen-2)-aminomethyl- phosphonat

241197 7

-21-

16.7.1982

60 951/11



Ausgehend von 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat und 19,1 g (0,1 Mol) 5-Brom-thienaldehyd-2 erhält man, unter den gleichen, wie in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsbedingungen, 34 g (Ausbeute 100 %) des Referenzproduktes in Form eines gelben Öls.

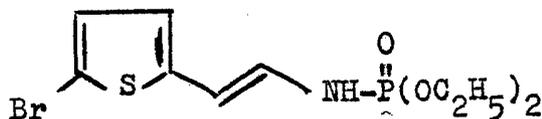
IR (Film)

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

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  /TMS

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

Stufe b, c - (Diethyl)- $\beta$ -(Brom-5,thienyl-2)-N-vinyl-phosphoramidat



34 g (0,1 Mol) des wie oben hergestellten Imins und Kalium-tert.-Butylat liefern unter den gleichen wie in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen 30 g des Referenzproduktes in Form eines orangegelben Öls, das man, so wie es ist, in der nächsten Stufe einsetzt.

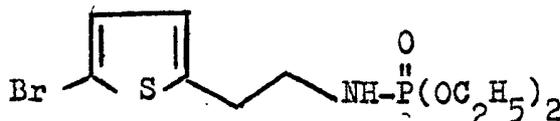
241197 7

-22-

16.7.1982

60 951/11

Stufe d - (Diethyl)-N [(Brom-5, thienyl-2)-2-ethyl]-  
phosphoramidat



Das nach Stufe b, c erhaltene, rohe Vinylphosphoramidat liefert nach Behandlung mit 3,8 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid unter den gleichen wie in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen rohes (Diethyl)-N [(Brom-5, thienyl-2)-2-ethyl]phosphoramidat, das mittels Chromatographie über eine Kieselerde-Kolonnen (Elutionsmittel : Ethylacetat) gereinigt wird. Man erhält auf diese Weise 17,1 g des gesuchten Phosphoramidats in Form eines gelben Öls (50 % in bezug auf (Diethyl)aminomethylphosphonat, begonnen in Stufe a).

IR (Film)	3400 cm <sup>-1</sup>
	3250 cm <sup>-1</sup>
	3000 - 2850 cm <sup>-1</sup>
	1450 cm <sup>-1</sup>
	1240 cm <sup>-1</sup>
	1040 cm <sup>-1</sup>
RMN (CDCl <sub>3</sub> ) /TMS	1.33 ppm (t, 6H)
	x 3 ppm (m, 5H)
	4. ppm (dq, 4H)
	System AB ( 6,55 ppm (d, 1H)
	mit J <sub>AB</sub> = 4Hz { 6,80 ppm (d, 1H)

x nach Austausch mit D<sub>2</sub>O erhält man (m, 4H)

241197 7 -23-

16.7.1982

60 951/11

Stufe e - (Brom-5, thienyl-2)-2-ethylamin-Hydrochlorid

Eine 3,42 g (0,01 Mol) (Diethyl)-N- (Brom-5, thienyl-2)-2-ethyl -phosphoramidat enthaltende Lösung in 50 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Isopropylether wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und mit Isopropylether gewaschen. Man erhält auf diese Weise nach Trocknung 1,45 g (Ausbeute 60 % in bezug auf das eingesetzte Phosphoramidat) des Referenzproduktes in Form silbergrauer Flitter.

F = 220 °C

IR (KBr-Tablette)

3400 cm<sup>-1</sup>

3000 cm<sup>-1</sup>

1600 cm<sup>-1</sup>

1450 cm<sup>-1</sup>

1170-1150 cm<sup>-1</sup>

RMN (DMSO d<sub>6</sub>) δ /TMS

3,05 ppm (s breit, 3 ppm)

6,65 ppm (d, 1H) } System AB

6,98 ppm (d, 1H) } mit J<sub>AB</sub> = 4 Hz

8,4 ppm (3 H) austauschbar mit D<sub>2</sub>O

Analyse C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>BrNS, HCl = 242,58

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

Gefunden : 29,71 3,73 5,72

Beispiel 5 Herstellung von 1-Naphthyl-2-ethylamin-Hydrochlorid

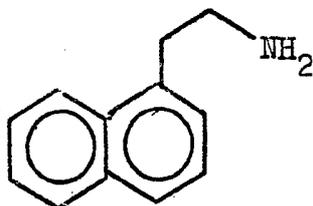
---

241197 7

-24-

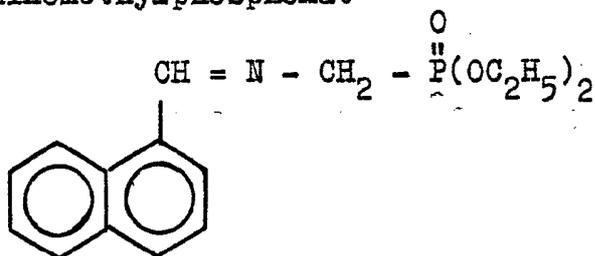
16.7.1982

60 951/11



, HCl

Stufe a - Imin von 1-Naphthyl-Carboxaldehyd und von (Diethyl)aminomethylphosphonat



Ausgehend von 15,6 g (0,1 Mol) 1-Naphthalen-carboxaldehyd und 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat stellt man 30,5 g (Ausbeute 100 %) des Referenzproduktes nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren her.

IR (Film)	3000 cm <sup>-1</sup>
	1640 cm <sup>-1</sup>
	1510 cm <sup>-1</sup>
	1250 cm <sup>-1</sup>
	1030-1050 cm <sup>-1</sup>

RMN (CDCl <sub>3</sub> )	/TMS	1,3 ppm (t, 6H)
		4 ppm (m, 6H)
		6,9-8,1, ppm (m, 7H)
		8,3 ppm (d, 1H)

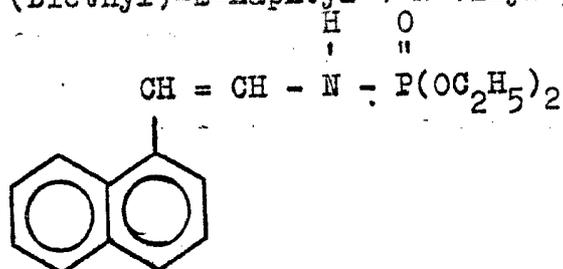
241197 7

-25-

16.7.1982

60 951/11

Stufe b, c - (Diethyl)- $\beta$ -naphthyl-1-N-vinyl-phosphoramidat



Ausgehend von 30,5 g (0,1 Mol) des in der vorstehenden Stufe hergestellten Imins und 11,2 g (0,1 Mol) Kalium-tert. Butylat erhält man nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren 22,3 g (Ausbeute 73 %) des Referenzproduktes in Form eines klaren, gelben Öls.

IR (Film)                    3400  $\text{cm}^{-1}$   
                                   3200  $\text{cm}^{-1}$   
                                   1650  $\text{cm}^{-1}$   
                                   1250  $\text{cm}^{-1}$   
                                   1050  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  /TMS    1,3 ppm        (t, 6H)  
                                   4,1 ppm        (qd, 4H)  
                                   6,7-6,9 ppm    (m, 2H)  
                                   7-8,1 ppm      (m, 8H)

Durch Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  vereinfacht sich das Spektrum ein wenig und die Integration verringert sich.

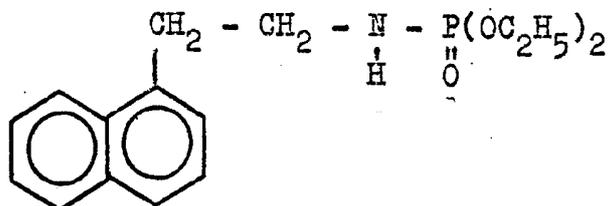
Stufe d - (Diethyl)-N[(naphthyl-1)-2-ethyl]-phosphoramidat

241197 7

-26-

16.7.1982

60 951/11



Ausgehend von 22,3 g (0,073 Mol) des wie oben erhaltenen Vinyl-phosphoramidats und 2,85 g (0,075 Mol) Natriumborhydrid erhält man nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren 22 g des Referenzproduktes (Ausbeute 71,6 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) in Form eines klaren gelben Öls.

IR (Film)	3400 - 3240	cm <sup>-1</sup>
	3000	cm <sup>-1</sup>
	2900	cm <sup>-1</sup>
	1600	cm <sup>-1</sup>
	1510	cm <sup>-1</sup>
	1240 - 1035	cm <sup>-1</sup>

RMN (CDCl <sub>3</sub> ) /TMS	1,3	ppm (t, 6H)
	3,2	ppm (m, 5H) nach Austausch mit CD <sub>3</sub> OD (m, 4H)
	3,95	ppm (qd, 4H)
	7,2 - 8	ppm (m, 7H)

#### Stufe e - 1-Naphthyl-2-ethylamin-Hydrochlorid

Man verfährt wie in Beispiel 1 beschrieben und erhält aus 22 g Phosphoramidat (wie oben hergestellt) 11,6 g (Ausbeute 61 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) des gesuchten Hydrochlorids in Form weißer Kristalle.

241197 7

-27-

16.7.1982

60 951/11

F = 260 °C (Z.)

IR (KBr-Tablette)

3400 cm<sup>-1</sup>  
3050 cm<sup>-1</sup>  
1600 cm<sup>-1</sup>  
1510 cm<sup>-1</sup>  
1495 cm<sup>-1</sup>  
1400 cm<sup>-1</sup>  
800 cm<sup>-1</sup>  
775 cm<sup>-1</sup>

RMN (DMSO d<sub>6</sub>) δ /TMS

3,4 ppm (m, 4H)  
7,3-8,3 ppm (m, 7H)  
8,65 ppm (m, 3H) austauschbar  
mit D<sub>2</sub>O

Analyse C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N, HCl = 207,69

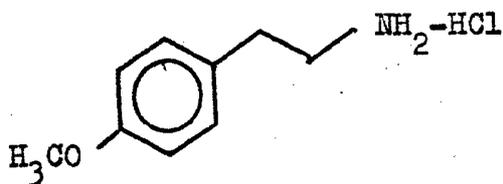
Berechnet: C % 69,39 H % 6,79 N % 6,74

Gefunden : 69,44 6,76 6,54

Beispiel 6 - Herstellung von 2-para-Methoxyphenyl-2-ethyl-amin-Hydrochlorid

---

Stufe a - (Diethyl)-N-p-methoxybenzylidenaminomethyl-phosphonat



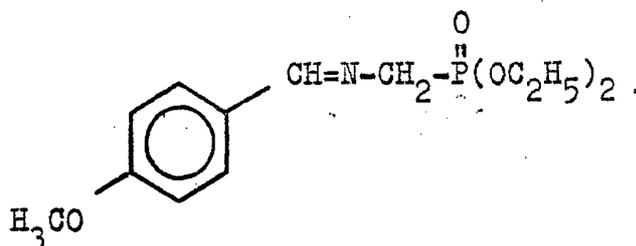
Stufe a - (Diethyl)-N-p-methoxybenzylidenaminomethyl-phosphonat

241197 7

-28-

16.7.1982

60 951/11

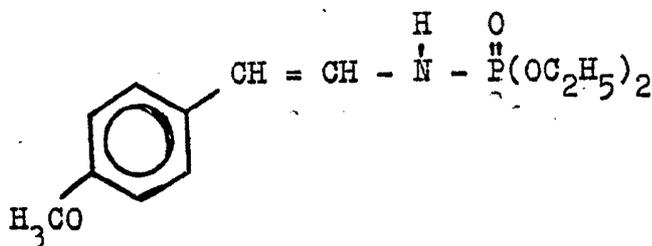


Ausgehend von 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat und 13,6 g (0,1 Mol) para-Methoxybenzaldehyd erhält man nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren 28,5 g (Ausbeute 100 %) des Referenzproduktes in Form eines gelben Öls.

IR (Film)                    1630  $\text{cm}^{-1}$   
                                   1250  $\text{cm}^{-1}$   
                                   1040  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) /TMS    1,3 ppm (t, 6H)  
                                   3,75 ppm (s, 3H)  
                                   4,15 ppm (m, 6H)  
                                   6,90 ppm (d, 2H)    )  
                                   7,75 ppm (d, 2H)    } System  $\text{A}_2\text{B}_2$   
                                   8,30 ppm (d, 1H)

Stufe b, c = (Diethyl)-β-p-methoxyphenyl-N-vinyl-phosphoramidat



Ausgehend von 28,5 g (0,1 Mol) des nach der vorstehenden Stufe und gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellten Imins erhält man 20 g (Ausbeute 70 %) des Referenz-

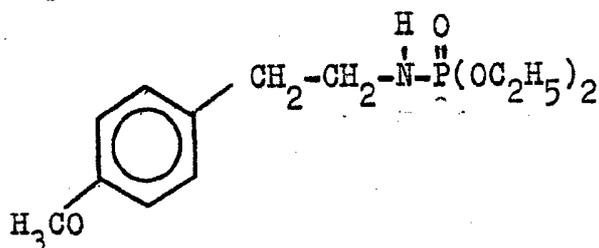
241197 7 -29-

16.7.1982

60 951/11

produktes in Form eines gelben Öls, das man so wie es ist, in der nächsten Stufe einsetzt.

Stufe d - (Diethyl)-N[(para-methoxybenzyl-2)-2-ethyl]-phosphoramidat



Ausgehend von 20 g (0,07 Mol) das nach der vorstehenden Stufe hergestellten Vinylphosphoramidats und 2,66 g (0,07 Mol) Natriumborhydrid erhält man nach analogen, wie in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen, 20 g (Ausbeute 69,5 %, in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) des Referenzproduktes in Form eines Öls.

IR (Film)            3400 cm<sup>-1</sup>      3240 cm<sup>-1</sup>  
                           1240 cm<sup>-1</sup>  
                           1035 cm<sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ /TMS    1,3 ppm (t, 6H)  
                                   3,2 ppm (m, 5H) (m, 4H)  
     nach Austausch mit CD<sub>3</sub>OD  
                                   3,75 ppm (s, 3H)  
                                   3,95 ppm (q, d 4H)  
                                   6,90 ppm (d, 2H) )  
                                   7,2 ppm (d, 2H) ) System A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>

241197 7 -30-

16.7.1982

60 951/11

## Stufe e - 2-p-Methoxyphenyl-2-ethylamin-Hydrochlorid

Man verfährt wie in Beispiel 1 beschrieben und erhält aus dem wie oben hergestellten Phosphoramidat 8 g (53 % in bezug auf das Aminomethylphosphonat der Ausgangsstufe) des gesuchten Hydrochlorids in Form weißer Kristalle.

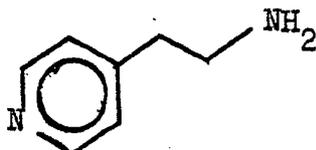
F = 217 °C

IR (auf der Base, Film) 3350 cm<sup>-1</sup>  
 2950 cm<sup>-1</sup>  
 1610 cm<sup>-1</sup>  
 1510 cm<sup>-1</sup>  
 1210 cm<sup>-1</sup>

RMN (D<sub>2</sub>O) 3,15 ppm (m, 4H)  
 3,8 ppm (s, 3H)  
 6,85 ppm (d, 2H) }  
 7,3 ppm (d, 2H) } System AB  
 Peak von Wasser bei 4,75 ppm

Analyse: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO, HCl = 187,66

Berechnet: C % 57,59 H % 7,51 N % 7,46  
 57,55 7,48 7,50

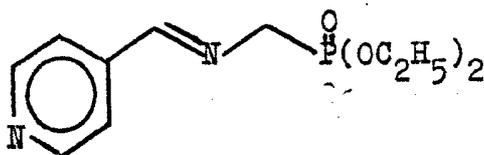
Beispiel 7 - Herstellung von 4-Pyridyl-2-ethylamin

241197 7 -31-

16.7.1982

60 951/11

Stufe a - Imin von 4-Pyridyl-carboxaldehyd und von  
(Diethyl)-aminomethylphosphonat



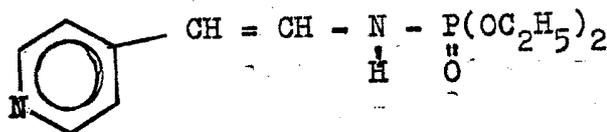
Ausgehend von 10,7 g (0,1 Mol) 4-Pyridyl-carboxaldehyd und  
16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat erhält man  
nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren 25,6 g  
(100 %) des Referenzproduktes in Form eines orangen Öls.

IR (Film)            1635  $\text{cm}^{-1}$   
                          1250  $\text{cm}^{-1}$   
                          1045  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	/TMS	1,3 ppm (j, 3H)	
		4,10 ppm (m, 6H)	
		7,7 ppm (d, 2H)	←
		8,4 ppm (d, 1H)	← N = <u>CH</u> - Ar
		8,75 ppm (d, 2H)	←

System  
A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>

Stufe b, c - (Diethyl)-β-pyridyl-4-N-vinyl-phosphoramidat



Ausgehend von 25,6 g (0,1 Mol) des nach Stufe a hergestell-  
ten Imins isoliert man analog nach den in Beispiel 1 be-  
schriebenen Verfahren ein rohes Produkt in Form eines

241197 7 -32-

16.7.1982

60 951/11

orangen Öls, das nach Reinigung durch Chromatographie über eine Kieselerdekolonne (Elutionsmittel 90 % Ethylacetat, 10 % Ethanol) 13 g (Ausbeute 50,7 %) des Referenzproduktes in Form oranger Kristalle liefert.

F = 75 °C

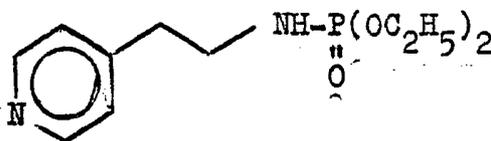
IR (KBr-Tablette)

3400 cm <sup>-1</sup>
3150 cm <sup>-1</sup>
1900 cm <sup>-1</sup>
1650 cm <sup>-1</sup>
1600 cm <sup>-1</sup>
1250-1040 cm <sup>-1</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ/TMS

1,35 ppm	(t, 6H)	
4,15 ppm	(dg, 4H)	
5,80 ppm	(d, 1H)	J <sub>1</sub> = 15 Hz
7 ppm	(dd, 1H)	J <sub>1</sub> = 15 Hz J <sub>2</sub> = 19 Hz
		Kupplung H-P
6,95 ppm	(d, 2H)	} System A <sub>2</sub> B <sub>2</sub>
8,25 ppm	(d, 2H)	

Stufe d - (Diethyl)-N[(pyridyl-4)-2-ethyl]phosphoramidat



Die Reduktion des in der vorstehenden Phase, nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren erhaltenen Produktes mittels Natriumborhydrid liefert 13 g (Ausbeute 50,3 %, in bezug auf Aminomethylphosphonat als Ausgangsstoff) des Referenzproduktes in Form eines Öls.

241197 7

-33-

16.7.1982

60 951/11

IR (Film) 3400 - 3250  $\text{cm}^{-1}$   
 1600  $\text{cm}^{-1}$   
 1250  $\text{cm}^{-1}$   
 1045  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,3 ppm (t, 6H)  
 3,2 ppm (m, 5H) von denen 1 durch  $\text{D}_2\text{O}$   
 austauschbar ist  
 4,15 ppm (qd, 4H)  
 7,9 ppm (d, 2H) }  
 8,65 ppm (d, 2H) } System  $\text{A}_2\text{B}_2$

Stufe e - 4-Pyridyl-2-ethylamin

Die Behandlung des in Stufe d erhaltenen Phosphoramidats mit einer wäßrigen Chlorwasserstofflösung unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen, liefert nach Einstellung in den basischen Bereich 5,6 g (Ausbeute 47,5 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) des gesuchtenamins in Form eines gelben Öls, das sich an der Luft braun färbt.

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

RMN ( $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ ) 3,3 ppm (s, 4H)  
 8 ppm (d, 2H) }  
 8,7 ppm (d, 2H) } System  $\text{A}_2\text{B}_2$

241197 7

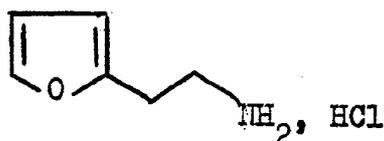
-34-

16.7.1982

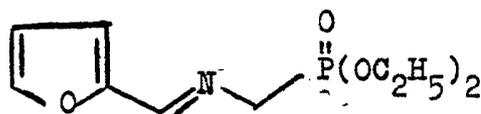
60 951/11

Beispiel 8 - Herstellung von 2-Furyl-2-ethylamin-  
Hydrochlorid

---



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



Man stellt 0,1 Mol des Referenzproduktes (in Form eines gelben Öls) nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren her.

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

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /TMS    1,3 ppm (t, 6H)  
                                  4 ppm (m, 6H)  
                                  7-7,5 ppm (m, 3H)  
                                  8,3 ppm (d, 1H)

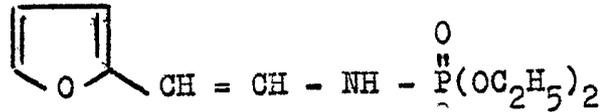
Stufe b, c - (Diethyl)- $\beta$ -furyl-2-N-vinyl-phosphoramidat

241197 7

-35-

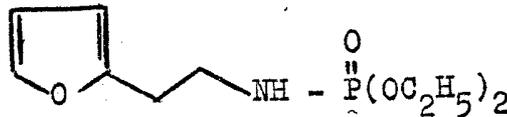
16.7.1982

60 951/11



Ausgehend von 0,1 Mol des nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, wie vorstehend erhaltenen Imins stellt man 18 g des Referenzproduktes (in Form eines Öles) her, das man so wie es ist, in der folgenden Stufe weiter verwendet.

Stufe d - (Diethyl)-N-[(furyl)-2]-2-ethyl]-phosphoramidat



Das wie oben erhaltene Vinylphosphoramidat wird mittels Natriumborhydrid nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren reduziert. Nach Reinigung durch Chromatographie über eine Kieselerde-Kolonne (Elutionsmittel : Ethylacetat) erhält man 14 g (Ausbeute 57 % in bezug auf Aminomethylphosphonat) des Referenzproduktes in Form eines gelben Öls.

IR (Film)	3400 cm <sup>-1</sup>
	3250 cm <sup>-1</sup>
	1600 cm <sup>-1</sup>
	1510 cm <sup>-1</sup>
	1240 cm <sup>-1</sup>
	1060 cm <sup>-1</sup> - 1030 cm <sup>-1</sup>

241197 7

-36-

16.7.1982

60 951/11

RMN (CDCl <sub>3</sub> )	1,3 ppm	(t, 6H)	
	3 ppm	(m, 5H)	(m, 4H) nach Austausch mit D <sub>2</sub> O
	4 ppm	(dq, 4H)	
	6 ppm	(d, 1H)	
	6,2 ppm	(dd, 1H)	
	7,2 ppm	(d, 1H)	

## Stufe e - 2-Furyl-2-ethylamin-Hydrochlorid

Eine Lösung des in der vorstehenden Stufe erhaltenen Phosphoramidats in 100 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Isopropylether wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird isoliert, wieder in wenig Ethanol gelöst und durch Zugabe von Isopropylether wieder ausgefällt. Man erhält auf diese Weise nach Filtration und Trocknung im Vakuum 6,7 g 2-Furyl-2-ethylamin-Hydrochlorid (Ausbeute 45 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) in Form weißer Kristalle.

F = 204 °C

IR (KBr-Tablette)	2800 - 3200 cm <sup>-1</sup>	
	1600 cm <sup>-1</sup>	1580 cm <sup>-1</sup>
	1500 cm <sup>-1</sup>	
	1210 cm <sup>-1</sup>	1220 cm <sup>-1</sup>
	1140 cm <sup>-1</sup>	1150 cm <sup>-1</sup>

RMN (D <sub>2</sub> O)	3,15 ppm	(m, 4H)	
	6,3 ppm	(d, 1H)	
	6,45 ppm	(dded, 1H)	
	7,5 ppm	(d, 1H)	

241197 7

-37-

16.7.1982

60 951/11

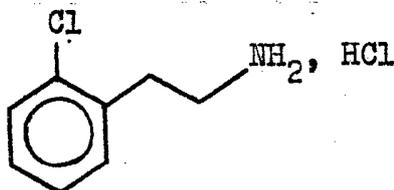
Analyse:  $C_6H_9NO, HCl = 147,8$ 

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

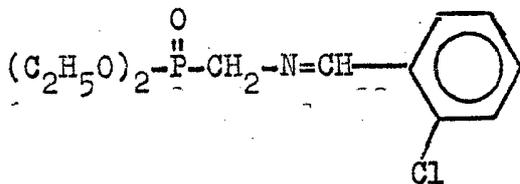
Gefunden : 48,70 6,90 9,40

Beispiel 9 - Herstellung von ortho-Chlorphenyl-2-ethylamin-  
Hydrochlorid

---



Stufe a - (Diethyl)-N-ortho-chlorbenzyliden-aminomethyl-  
phosphonat



Zu 16,7 g (0,1 Mol) (Diethyl)-aminomethylphosphonat in einer Lösung von 200 ml Toluol fügt man bei Umgebungstemperatur tropfenweise 14 g (0,1 Mol) 2-Chlorbenzaldehyd. Am Ende der Zugabe rührt man noch weitere 30 Minuten. Das im Laufe der Reaktion gebildete Wasser wird durch Dekantieren entfernt. Die Toluol-Phase wird mit 50 ml wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 25 g (Ausbeute 100 %) (Diethyl)-N-ortho-chlorbenzyliden-aminomethylphosphonat in Form eines gelben Öls, einen Fleck bildend in CCM (Kieselerte-Platte, Elutionsmittel AcOEt,  $r_f = 0,45$ ).

241197 7

-38-

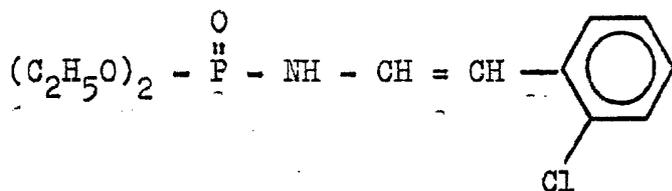
16.7.1982

60 951/11

IR (Film) C = N 1635 cm<sup>-1</sup>  
 P = O 1250 cm<sup>-1</sup>  
 P = O - C 1060 cm<sup>-1</sup> - 1030 cm<sup>-1</sup>

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

Stufe b, c - (Diethyl) -β-(ortho-chlorphenyl)-N-vinyl-  
 phosphoramidat



Zu einer Lösung von 4,8 g (0,1 Mol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise 28,95 g (0,1 Mol) des wie oben hergestellten Imins in Lösung von 40 ml THF. Nach Ende der Zugabe, während der sich die Temperatur auf 20 - 30 °C erhöht, hält man die Mischung noch für 2 Stunden bei 45 °C. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur hydrolysiert man die Reaktionsmischung durch Gießen in 500 ml wässrige, gesättigte Ammoniumchloridlösung, danach extrahiert man mit Isopropyl-ether. Die vereinigten etherischen Phasen, gewaschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, getrocknet über Natriumsulfat und eingedampft, führen zu einem gelben Öl, das sich nach Anreiben in Hexan verfestigt. Nach Filtration des

241197 7

-39-

16.7.1982

60 951/11

Niederschlags, waschen mit einer Isopropylether/Hexan-Mischung (10/90) und Trocknung im Vakuum, erhält man 21,7 g (Ausbeute 75 % in bezug auf (Diethyl)-aminomethylphosphonat) (Diethyl)- $\beta$ -(ortho-chlorphenyl)-N-vinyl-phosphoramidat in Form gelber Kristalle.

F = 98 °C

IR (KBr-Tablette)

3400  $\text{cm}^{-1}$ 3150  $\text{cm}^{-1}$ 1650  $\text{cm}^{-1}$ 1430  $\text{cm}^{-1}$ 1240  $\text{cm}^{-1}$ 1020  $\text{cm}^{-1}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  /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)

Analyse:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{P} = 289,7$ 

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

Gefunden : 49,54 5,9 4,80

Stufe d - (Diethyl)-N-(ortho-chlorphenyl-2-ethyl)-  
phosphoramidat

Ausgehend von 0,05 Mol des wie vorstehend hergestellten Phosphoramidats und 0,05 Mol Natriumborhydrid erhält man nach dem Verfahren von Beispiel 1 14,6 g (Ausbeute der Reduktion 100 %) (Diethyl)-N-(ortho-chlorphenyl-2-ethyl)phosphoramidat in Form eines farblosen Öls.

241197 7

-40-

16.7.1982

60 951/11

IR (Film) 3300  $\text{cm}^{-1}$   
1250  $\text{cm}^{-1}$   
1050  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /TMS 1,3 ppm (t, 6H)  
3 ppm (m, 5H) nach Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$   
(m, 4H)  
4 ppm (qd, 4H)  
7,2 ppm (m, 4H)

Stufe e - 2-ortho-Chlorphenyl-2-ethylamin-Hydrochlorid

Das wie oben erhaltene Phosphoramidat liefert nach Behandlung mit wäßriger Salzsäure unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen und nach Einstellung in den basischen Bereich sowie Extraktion mit Isopropylether das Referenzprodukt, das durch Zugabe einer ethanolischen Lösung von Chlorwasserstoffgas in das Hydrochlorid überführt wird.

Nach Filtration des gebildeten Niederschlages, Waschen mit Isopropylether und Trocknen bei 50 °C unter Vakuum, erhält man 8,65 g (Ausbeute 90 %) 2-Ortho-Chlorphenyl-2-ethylamin-Hydrochlorid in Form weißer Kristalle.

F = 145 °C

IR (KBr-Tablette) 3300  $\text{cm}^{-1}$   
2900 - 3000  $\text{cm}^{-1}$   
1575  $\text{cm}^{-1}$   
1475 - 1450  $\text{cm}^{-1}$   
1230  $\text{cm}^{-1}$







241197 7

-44-

16.7.1982

60 951/11

55 % in bezug auf Aminomethylphosphinat) 2-Thienyl-2-ethyl-amin-Hydrochlorid, dessen charakteristische physikalische und spektrole Daten mit denen das nach Beispiel 1 erhaltenen Produktes identisch sind.

241197 7

-45-

24.06.1982

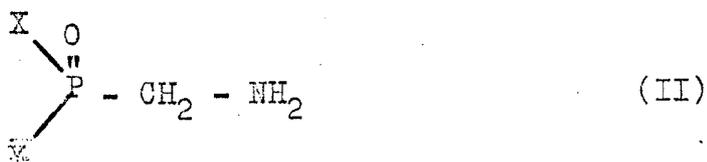
60 951/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -cyclo-substituierten Ethylaminen der allgemeinen Formel I



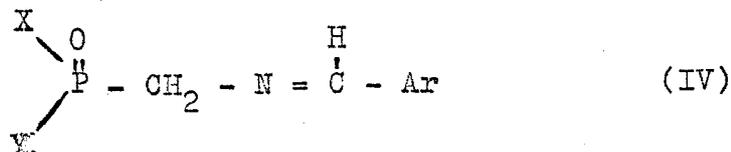
in der Ar ein aromatisches, heterocyclisches oder nicht-heterocyclisches Radikal, gegebenenfalls durch Gruppen wie Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Carboxy, Alkyl, Halogen-Alkyl, Alkoxy, Halogen-Alkoxy oder Phenyl mono- oder polysubstituiert, darstellt, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Derivat der Formel II



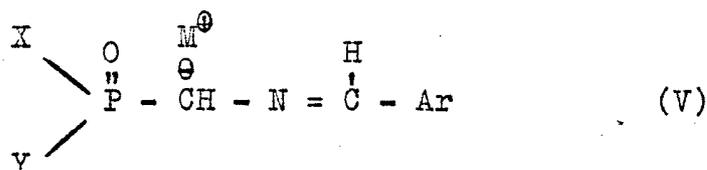
in der X und Y gleich oder verschieden sind und ein Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Dialkylamino- oder Diarylamino-radikal darstellen, mit einer Carbonylverbindung der Formel III



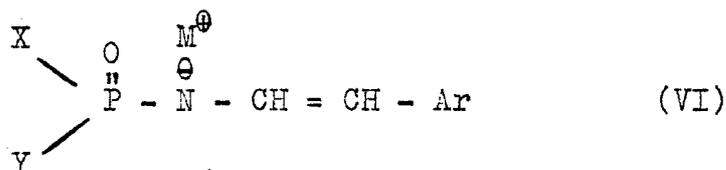
in der Ar wie vorstehend definiert ist, kondensiert, um eine Verbindung der Formel IV



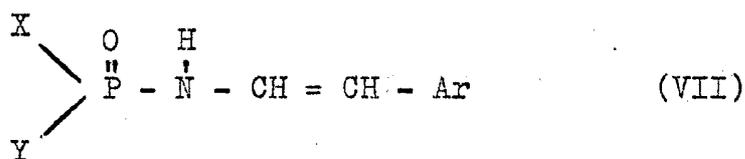
zu erhalten, in der X, Y und Ar wie vorstehend definiert sind, die ihrerseits mit einer Base der Formel  $B^{\ominus}M^{\oplus}$  behandelt wird, um zu einem Carbanion der Formel V



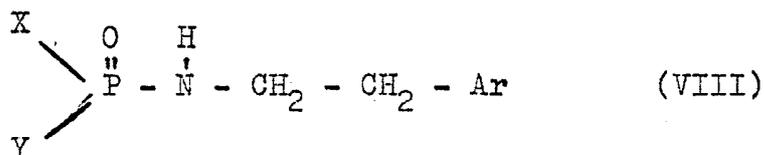
zu gelangen, das sich unter Einwirkung von Wärme in ein Derivat der Formel VI



umwandelt, um nach Wiederaufnahme in Wasser in eine Verbindung der Formel VII



überzugehen, die man mit einem Reduktionsmittel behandelt, um eine Verbindung der Formel VIII



241197 7

47  
-1-

24.06.1982  
60 951/82

zu erhalten, die dann unter Säureeinwirkung zum Derivat der Formel I führt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Ar eine Thienyl-, Furfuryl-, Pyridyl-, Phenyl- oder Naphthyl-Gruppe darstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß  $M^{\oplus}$  ein Alkali- oder Erdalkalimetall und  $B^{\ominus}$  ein Carbanion darstellt, ausgewählt unter den entsprechenden, negativ geladenen Gruppen Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkylamino, lineares oder verzweigtes Alkyl, lineares oder verzweigtes Alkoxy, oder die Base  $B^{\ominus}M^{\oplus}$  ist eine Organo-Magnesium- oder Organo-Natriumverbindung.
4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß  $M^{\oplus}$  ein Metall ist, ausgewählt unter Natrium, Lithium, Kalium und Magnesium.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umwandlung des Carbanions in das Derivat der Formel VI bei einer Temperatur zwischen  $-78^{\circ}C$  und  $+150^{\circ}C$  durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion bei einer in Abhängigkeit von der Base gewählten Temperatur durchgeführt wird, die eher im höheren Bereich liegt.
7. Verfahren nach Punkt 2 und 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie linearen oder cyclischen Ethern, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Amiden oder Sulfoxiden durchgeführt wird.

241197 7 <sup>48</sup>  
-4-

24.06.1982  
60 951/82

8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird, ausgewählt unter Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol, Ethanol, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.
9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Reduktion des Derivats der Formel VII mittels eines Alkalimetall-Borhydrids, insbesondere Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid durchgeführt wird.