(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 387 061**

(51) Int. Cl.:
C07D 333/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06782103 .3**
(96) Fecha de presentación: **01.08.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1916243**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

(54) Título: **(E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina y procedimiento para su producción y (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina y procedimiento para su producción**

(30) Prioridad:
19.08.2005 JP 2005238917

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2012

(73) Titular/es:
SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.
346-1, MIYANISHI HARIMA-CHO
KAKO-GUN, HYOGO 675-0145, JP

(72) Inventor/es:
SATAKE, Syuzo;
HAYASHIZAKA, Noriyuki;
FUSEYA, Ichiro;
TANAKA, Muneaki y
KAGANO, Hirokazu

(74) Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 387 061 T3

DESCRIPCIÓN

(E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina y procedimiento para su producción y (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina y procedimiento para su producción.

Campo técnico

La presente invención se refiere a (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenaminas y a un procedimiento para producirlas, y a un procedimiento para producir las (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenaminas.

La (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina es un compuesto útil como producto intermedio en la producción de medicinas, etc.

Antecedentes de la técnica

Se conocen diversos métodos como procedimientos para producir las N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanaminas, que son importantes para su uso como productos intermedios para la producción de medicinas, etc.

Por ejemplo, se conoce un método en el que la 1-(2-tienil)-3-cloropropan-1-ona se reduce utilizando borohidruro de sodio en etanol para obtener 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol, el intercambio de halógeno se lleva a cabo posteriormente en acetona utilizando yoduro de sodio para obtener 3-yodo-1-(2-tienil)-1-propanol, y a continuación esto se hace reaccionar con una solución acuosa de monometilamina en tetrahidrofurano (*CHIRALITY*, 12, 26-29 (2000)). Sin embargo, puesto que la materia prima utilizada en este método es la 1-(2-tienil)-3-cloropropan-1-ona, que es un compuesto muy inestable, este método no es aplicable a nivel industrial.

Un ejemplo de un método conocido para producir N,N-dimetil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina utiliza la reacción entre 2-acetiltiofeno e hidrocloruro de dimetilamina en isopropanol en presencia de paraformaldehído y ácido clorhídrico para obtener (2-tienil) (2-dimetilaminoetil)cetona, y la (2-tienil) (2-dimetilaminoetil)cetona se reduce utilizando borohidruro de sodio en etanol (documento JP 7-188065 A). Si la N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina se produce en el mismo método descrito anteriormente, excepto que se utiliza un hidrocloruro de monoalquilamina en lugar del hidrocloruro de dimetilamina, ya que el producto intermedio, es decir, (2-tienil) (2-monoalquilaminoetil)cetona, es inestable, se produce una N,N',N''-alquil-bis[1-[3-oxo-3-(2-tienil)propano]]amina, que es un dímero, y por lo tanto el rendimiento de la N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina obtenida después de la reducción utilizando borohidruro de sodio es bajo.

Se conoce también un método en el que se obtiene una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina por reducción de una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina (documento WO 2004/016603 A1). Por lo tanto, existe una fuerte exigencia de un método para producir eficazmente una (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, que es una materia prima para las N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanaminas.

Descripción de la invención

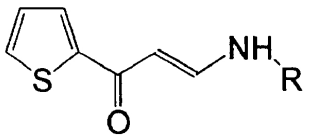
Problema que se debe resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un método para producir fácilmente una (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina con un alto rendimiento, y una (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina utilizada en dicho método y un método para producirla.

Medios para resolver el problema

La presente invención proporciona la (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina mostrada a continuación y un método para producir la misma, y un método para producir una (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina.

1. (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (1);

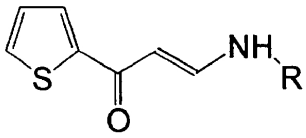


(1)

en la que R es un alquilo C_{1-4}.

2. La (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina según el punto 1, en la que R en la fórmula (1) es metilo.

3. Método para producir una (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representado por la fórmula (1);

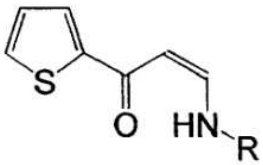


(1)

en la que R es un alquilo C_{1-4};

comprendiendo el método las etapas siguientes:

disolver en un disolvente (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, representada por la fórmula (2);



(2)

en la que R es como se definió anteriormente;

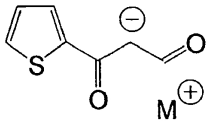
someter a cristalización la solución resultante por mantenerla a 25℃ o inferior, y

separar los cristales que tienen un diámetro de partícula de 100 μm o menos de los cristales depositados.

4. Método según el punto 3, en el que el disolvente es el éter metil terc-butílico.

5. Método para producir una (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina que comprende las etapas siguientes:

hacer reaccionar una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal representada por la fórmula (3);



(3)

en la que M es un átomo de metal alcalino,

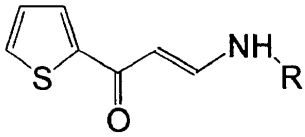
con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula (4);

H_2N-R (4),

en la que R es un alquilo C_{1-4};

añadir un disolvente orgánico insoluble en agua a la mezcla de reacción resultante;

añadir cristales de siembra que contienen (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representado por la fórmula (1);



(1)

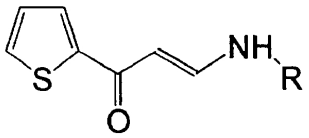
en la que R es como se definió anteriormente

a una capa orgánica obtenida realizando la separación, y
manteniendo la mezcla resultante a 25℃ o inferior.

6. Método según el punto 5, en el que el disolvente orgánico insoluble en agua es el éter metil terc-butílico.

La presente invención se explica con detalle a continuación.

La (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina de la presente invención es un nuevo compuesto representado por la fórmula (1);

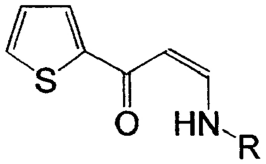


(1)

en la que R es un alquilo C_{1-4}. Los ejemplos de alquilos C_{1-4} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo, etc. Entre éstos, resulta preferido el metilo.

Los ejemplos específicos de la (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenaminas incluyen (E)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, (E)-N-monoetil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, (E)-N-mono(n-propil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, (E)-N-monoisopropil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, (E)-N-mono(n-butil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, (E)-N-mono (terc- butil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, etc.

La (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (1) puede obtenerse disolviendo una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, representada por la fórmula (2), en un disolvente;



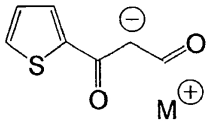
(2)

en la que R es un alquilo C_{1-4};

sometiendo la solución resultante a cristalización manteniéndola a 25℃ o por debajo, y

separando los cristales que tienen un diámetro de partícula de 100 μm o menos de los cristales depositados.

La (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (2) puede obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal representada por la fórmula (3);



(3)

en la que M es un átomo de metal alcalino, tal como un átomo de litio, un átomo de sodio y un átomo de potasio, con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula (4);

H_2N-R (4),

en la que R es un alquilo C_{1-4};

en metanol o disolvente de reacción similar.

No hay ninguna limitación al método para producir la sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal. Un ejemplo del método aplicable es que el 2-acetiltiofeno y un metóxido de metal alcalino se hacen reaccionar en un formiato de etilo (documento JP 2-202865 A).

Los ejemplos específicos de compuestos monoalquilamina incluyen monometilamina, monoetilamina, mono(n-propil)amina, monoisopropilamina, mono(n-butil)amina, mono(terc-butil)amina, etc. Los hidrocloruros y sulfatos de las monoalquilaminas mencionadas también pueden utilizarse como compuesto de monoalquilamina.

La cantidad preferida del compuesto de monoalquilamina es uno a quíntuple de moles con relación a una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal. La cantidad preferida de disolvente de reacción es de 10 a 3.000 partes en peso por 100 partes en peso de una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal. La temperatura de reacción preferida está comprendida en el intervalo de 0 a 100℃ y el tiempo de reacción preferible es tá comprendido en el intervalo de 1 a 30 horas.

Una vez terminada la reacción, se elimina el disolvente de reacción. Posteriormente, un disolvente orgánico insoluble en agua, y, si es necesario, una solución acuosa de hidróxido de sodio o una solución acuosa alcalina similar que estabiliza el producto de reacción se añade a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se somete a separación para obtener una capa orgánica. No existe ninguna limitación al disolvente orgánico insoluble en agua, y ejemplos utilizables del mismo incluyen tolueno, acetato de etilo, éter metil terc-butílico, etc. Entre éstos, resulta preferido el éter metil terc-butílico. Mientras se mantiene la temperatura de la capa orgánica así obtenida superior a 25℃, se retira el disolvente orgánico insoluble en agua contenido en él. Los cristales depositados se lavan y se secan, aislando la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. Una vez terminada la reacción, por ejemplo, cuando se añade el disolvente orgánico insoluble en agua, es preferible que el pH de la mezcla de reacción se haga 7 o mayor a fin de estabilizar el producto de reacción mediante la adición de una solución alcalina acuosa, tal como una solución acuosa de hidróxido sódico.

La (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina de la presente invención puede obtenerse, por ejemplo, disolviendo la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida en un disolvente, sometiendo la mezcla resultante a cristalización manteniendo su temperatura a 25℃ o inferior y aislando los cristales que tienen un diámetro de partícula de 100 μm o menos de los cristales depositados.

No existe limitación a la disolución del disolvente (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, y ejemplos utilizables de los mismos incluyen pentano, hexano, ciclohexano, heptano e hidrocarburos alifáticos similares; benceno, tolueno, xileno, clorobenceno e hidrocarburos aromáticos similares; éter metil terc-butílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y éteres similares; metanol, etanol y alcoholes similares; acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y ésteres similares. Entre éstos, resulta preferido el éter metil terc-butílico.

La cantidad de disolvente está preferentemente en el intervalo de 10 a 3.000 partes en peso, y más preferentemente en el intervalo de 50 a 2.000 partes en peso por 100 partes en peso de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. Si la cantidad de disolvente es inferior a 10 partes en peso, el rendimiento puede llegar a ser excesivamente bajo. Por el contrario, si la cantidad de disolvente supera las 3.000 partes en peso, la eficacia volumétrica puede reducirse.

Los cristales se pueden separar de una solución obtenida disolviendo una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina en un disolvente preferentemente agitando la solución. Los métodos estándares de agitación, tales como el uso de un agitador, etc., pueden ser entonces empleados. No existe limitación al tiempo de agitación, pero resulta preferido que el tiempo de agitación se encuentre comprendido en el intervalo de 5 a 30 horas.

El método de cristalización de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina no está limitado, y puede utilizarse un método de evacuación, un método de enfriamiento, etc. Aun cuando la cantidad de la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina supera la solubilidad para el disolvente mencionado anteriormente, es decir, en el estado de sobresaturación, y una solución que contiene sólidos de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina se agita, (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina está cristalizada a una temperatura de 25℃ o inferior.

La razón particular de que (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina cristaliza en las condiciones específicas de la presente invención no está definida; sin embargo, se cree que se debe a que la solubilidad de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina a disolventes específicos es menor que la de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina.

Los depósitos obtenidos sometiendo una solución de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina a cristalización son por lo general (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina que contiene (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina y (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. Los cristales de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina son generalmente más pequeños que los de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, y por lo tanto, la (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina contenida en el (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil) propenamina puede separarse mediante el uso de un tamiz con aberturas de 100 μm.

La presente invención también proporciona un método mediante el cual (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina se produce de manera fácil y eficaz. El método incluye las etapas que consisten en añadir un disolvente orgánico insoluble en agua a una mezcla de reacción obtenida por reacción de una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal con un compuesto monoalquilamina; separar una capa orgánica de la mezcla de

reacción; añadir cristales de siembra que contienen (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina a la capa orgánica, y mantener la mezcla a una temperatura de 25℃ o inferior. No existe ninguna limitación al disolvente orgánico insoluble en agua, y pueden utilizarse tolueno, acetato de etilo, éter metil terc-butílico, etc. Entre éstos, resulta preferido el éter metil terc-butílico.

También es posible obtener (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina de manera fácil y eficaz añadiendo cristales de siembra que contienen (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina a una solución preparada disolviendo (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina previamente preparada en un disolvente y, a continuación, manteniendo la temperatura de la misma a 25℃ o inferior. No existe ninguna limitación al disolvente en el que se disuelve la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, y pueden utilizarse disolventes orgánicos insolubles en agua, tales como tolueno, acetato de etilo y éter metil terc-butílico. Entre éstos, resulta preferido el éter metil terc-butílico. La cantidad de disolvente está preferentemente comprendida en el intervalo de 10 a 3.000 partes en peso, y más preferentemente en el intervalo de 50 a 2.000 partes en peso por 100 partes en peso de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina.

No existe ninguna limitación al método para depositar (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina por adición de cristales de siembra, y puede utilizarse un método de evacuación, un método de enfriamiento, etc.

La cantidad de los cristales de siembra es preferentemente de 0,01 a 0,5%mol., y más preferentemente de 0,01 a 0,1% mol. para (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina disuelta en el disolvente. Si la cantidad de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina utilizada como cristales de siembra es inferior a 0,01% mol., la (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina no puede funcionar como cristales de siembra y el rendimiento puede reducirse. Por el contrario, si la cantidad de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina supera 0,5% mol., el efecto que es proporcional a la cantidad de (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina no puede obtenerse y puede ser antieconómico.

Al reducir la (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida de este modo, puede producirse la N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina.

Los ejemplos de los agentes reductores utilizables en la reducción incluyen borohidruro sódico, borohidruro cianuro sódico, etc. Un ejemplo de un disolvente de reacción utilizable es el tolueno. La temperatura de reacción está comprendida preferentemente en el intervalo de 20 a 100℃. El tiempo de reacción está comprendido preferentemente en el intervalo de 1 a 30 horas. Si fuera necesario, se pueden utilizar fuentes de protones, tal como ácido acético. Cuando un disolvente insoluble en agua se utiliza como disolvente de la reacción, se puede aislar N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina añadiendo agua para llevar a cabo la separación una vez terminada la reacción, eliminando el disolvente en el capa orgánica que se obtuvo por la separación, y recristalizando los cristales depositados.

Efectos de la invención

La presente invención permite obtener fácilmente (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, que es útil como producto intermedio en la producción de medicamentos, con un alto rendimiento.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a ejemplos y ejemplos comparativos.

Ejemplo de producción 1

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y una bureta se colocaron 88,1 g (0,50 mol.) de sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal y 168 g de metanol. Una solución acuosa al 38,5% en peso de hidrocloruro de monometilamina (87,8 g, 0,50 mol.) se añadió gota a gota a continuación a 25℃ durante 20 minutos. Una vez terminada la adición, la mezcla resultante se dejó reaccionar a 30℃ durante 5 horas.

Una vez terminada la reacción, se eliminó el metanol. Posteriormente, se añadieron 121,4 g de una solución acuosa al 3,1% en peso de hidróxido sódico y 300 g de éter metil terc-butílico, a continuación, la mezcla resultante se sometió a separación. Mientras se mantenía a 40℃ la temperatura de la capa orgánica así obtenida, se eliminó el disolvente y los cristales depositados se separaron por filtración. Los cristales obtenidos de este modo se lavaron dos veces con 100 g de etanol y luego se secaron, obteniéndose 62,5 g (0,374 mol.) de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. El rendimiento de la (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina fue del 74,8% con relación a la sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal.

Se confirmó que los cristales obtenidos de este modo eran de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina por los resultados de los análisis siguientes.

Peso molecular: 167,23

Punto de fusión: 85,3-86,4℃.

Análisis Elemental: C, 57,23%, H, 5,55%, N, 8,38% (valores teóricos: C, 57,46%, H, 5,42%, N, 8,37%)

Espectro de absorción en el infrarrojo (KBr, cm^{-1}): 3230, 3079, 3064, 2929, 2904, 2813, 1629, 1552, 1513, 1488, 1427, 1413, 1351, 1290, 1251, 1234, 1176, 1145, 1093, 1060, 1012, 979, 954, 856, 842, 759, 740, 698, 663, 565, 468, 453

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{1}H ($CDCl_3$, base TMS) δ (ppm): 9,90 (b, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,05 (d, 3H)

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C RMN de sólidos (base TMS) δ (ppm): 39,11, 91,08, 129,70, 132,25, 134,21, 149,51, 158,53, 184,80.

Ejemplo 1

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y una bureta se colocaron 83,6 g (0,50 mol.) de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida de la misma manera que en el Ejemplo de producción 1 y 332,2 g de éter metil terc-butílico. La mezcla se agitó a 25℃ durante 5 horas y después se sometió a cristalización.

Los cristales depositados se sometieron a filtración, se lavaron dos veces con 100 g de éter metil terc-butílico y luego se secaron, obteniéndose 70,2 g (0,42 mol.) de (E,Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. Al llevar a cabo la separación utilizando un tamiz con aberturas de 100 μm, se obtuvieron 3,5 g (0,02 mol.) de (E)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. El rendimiento de la (E)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida de este modo fue del 4,2% con relación a la (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina utilizada.

Se confirmó que los cristales separados de este modo (cristales que tienen un diámetro de partícula de 100 μm o menos) eran de (E)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina en base a los resultados de los análisis siguientes.

Peso molecular: 167,23

Punto de fusión: 65-66℃.

Análisis Elemental: C, 57,23%, H, 5,55%, N, 8,38% (valores teóricos: C, 57,46%, H, 5,42%, N, 8,37%)

Espectro de absorción en el infrarrojo (KBr, cm^{-1}): 3230, 3079, 3064, 2929, 2813, 1824, 1766, 1629, 1552, 1513, 1488, 1413, 1351, 1290, 1251, 1234, 1176, 1145, 1093, 1060, 1012, 979, 954, 842, 804, 759, 740, 698, 663, 565, 468, 453

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C RMN de sólidos (TMS base) δ (ppm): 30,09, 91,08, 129,70, 132,25, 134,21, 149,51, 158,73, 184,80

Ejemplo 2

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y una bureta se colocaron 88,1 g (0,50 mol.) de sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal y 168 g de metanol, y se añadieron gota a gota 87,8 g (0,50 mol) de una solución acuosa al 38,5% en peso de hidrocloruro de monometilamina a 25°C durante 20 minutos. Una vez terminada la adición, se dejó reaccionar la mezcla a 30℃ durante 5 horas.

Una vez terminada la reacción, se eliminó el metanol. Después de la adición de 121,4 g de solución acuosa al 3,1% en peso de hidróxido de sodio y 300 g de éter metil terc-butílico, la mezcla se sometió a separación. Se enfrió la capa orgánica separada de este modo, y se añadieron a 25℃ 0,01 g de (E)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida en el Ejemplo 1, como cristales de siembra. Después de enfriar la capa orgánica a -5℃, los cristales depositados se sometieron a filtración. Los cristales obtenidos de este modo se lavaron dos veces con 100 g de etanol y luego se secaron, obteniéndose 70,2 g (0,42 mol.) de (E,Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. El rendimiento de la (E,Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida de este modo fue del 84% con respecto a la sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal.

Las propiedades físicas de la (E,Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida se muestran a continuación.

Peso molecular: 167,23

Punto de fusión: 76,4-81,1℃.

Análisis Elemental: C, 57,23%, H, 5,55%, N, 8,38% (valores teóricos: C, 57,46%, H, 5,42%, N, 8,37%)

Espectro de absorción en el infrarrojo (KBr, cm^{-1}): 3230, 3079, 3066, 2931, 2815, 1629, 1552, 1513, 1488, 1427, 1413, 1351, 1292, 1253, 1234, 1176, 1147, 1093, 1060, 1012, 979, 956, 842, 804, 759, 740, 700, 663, 566, 468, 453

Ejemplo comparativo 1

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro, provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y una bureta se colocaron 88,1 g (0,50 mol.) de sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal y 168 g de metanol, y luego se añadieron gota a gota 87,8 g (0,50 mol.) de 38,5% en peso una solución acuosa de hidrocloruro de monometilamina a 25℃ durante 20 minutos. Una vez terminada la adición, la mezcla se hizo reaccionar luego a 30℃ durante 5 horas.

Una vez terminada la reacción, se eliminó el metanol. Posteriormente, se añadieron 121,4 g de solución acuosa al 3,1% en peso de hidróxido de sodio y 100 g de éter metil terc-butílico y a continuación la mezcla se sometió a separación. Se enfrió la capa orgánica obtenida por separación, y se añadieron a 25℃ 0,01 g de (Z)-N- monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida en el ejemplo de producción 1, como cristales de siembra. Después de enfriar la capa orgánica a -5℃, los cristales depositados se sometieron a filtración. Los cristales obtenidos se lavaron dos veces con 100 g de etanol y luego se secaron, obteniéndose 62,5 g (0,374 mol.) de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina. El rendimiento de la (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina obtenida fue del 74,8% en relación con la sal sódica de β-oxo-β-(2-tienil)propanal.

Se confirmó que los cristales obtenidos eran de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina por los resultados de los análisis siguientes.

Punto de fusión: 85,3-86,4℃.

Análisis Elemental: C, 57,23%, H, 5,55%, N, 8,38% (valores teóricos: C, 57,46%, H, 5,42%, N, 8,37%)

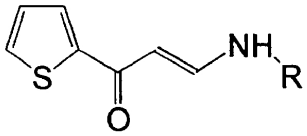
Espectro de absorción en el infrarrojo (KBr, cm^{-1}): 3230, 3079, 3064, 2929, 2904, 2813, 1629, 1552, 1513, 1488, 1427, 1413, 1351, 1290, 1251, 1234, 1176, 1145, 1093, 1060, 1012, 979, 954, 856, 842, 759, 740, 698, 663, 565, 468, 453

^{1}H-espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, base TMS) δ (ppm): 9,90 (b, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,05 (d, 3H)

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C RMN de sólidos (TMS base) δ (ppm): 39,11, 91,08, 129,70, 132,25, 134,21, 149,51, 158,53, 184,80.

REIVINDICACIONES

1. (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (1);

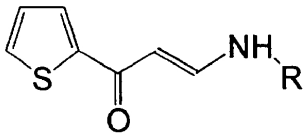


(1)

en la que R es un alquilo C_{1-4}.

2. (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina según la reivindicación 1, en la que R en la fórmula (1) es metilo.

3. Método para producir una (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (1);

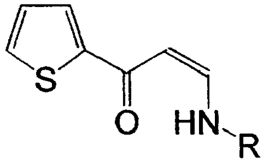


(1)

en la que R es un alquilo C_{1-4};

comprendiendo el método las etapas siguientes:

disolver (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina, representada por la fórmula (2), en un disolvente;



(2)

en la que R es como se define anteriormente;

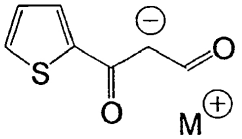
someter la solución resultante a cristalización manteniéndola a 25℃ o por debajo; y

separar los cristales que presentan un diámetro de partícula de 100 μm o inferior de los cristales depositados.

4. Método según la reivindicación 3, en el que el disolvente es el éter metil terc-butílico.

5. Método para producir una (E,Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina que comprende las etapas siguientes:

hacer reaccionar una sal de metal alcalino de β-oxo-β-(2-tienil)propanal representada por la fórmula (3);



(3)

en la que M es un átomo de metal alcalino,

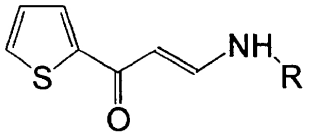
con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula (4);

H_2N-R (4),

en la que R es un alquilo C_{1-4};

añadir un disolvente orgánico insoluble en agua a la mezcla de reacción resultante;

añadir cristales de siembra que contienen (E)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamina representada por la fórmula (1);



(1)

en la que R es como se definió anteriormente,

a una capa orgánica obtenida realizando la separación;

y mantener la mezcla resultante a 25℃ o por debajo .

6. Método según la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico insoluble en agua es el éter metil terc-butílico.