



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 714 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 243/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 341 027 6	(22)	28.05.90	(44)	10.10.91
(71)	Pädagogische Hochschule Potsdam, Direktorat für Forschung, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam, DE				
(72)	Spindler, Jürgen, Dr. sc. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc.; Kleinpeter, Erich, Prof. Dr. sc., DE				
(73)	Pädagogische Hochschule Potsdam, O - 1571 Potsdam; Universität Rostock, Sektion Chemie, O - 2500 Rostock; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Sektion Chemie, O - 4050 Halle, DE				
(54)	Verfahren zur Synthese von 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepinen				

(55) Syntheseverfahren; Cyclisierungsreaktion; 1,4-Aralkyldiamin; 2-(2-Aminophenyl)ethylamin; Bismethylthioverbindungen; Lösungsmittel Dimethylformamid; hydrierte 1,3-Benzodiazepine; Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bisher nicht bekannten 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepine der allgemeinen Formel 1, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung substituierter Bismethylthioverbindungen mit 2-(2-Aminophenyl)ethylamin unter Eliminierung von Methanthiol.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-(2-Aminophenyl)ethylamin mit durch Elektronenakzeptorsubstituenten aktivierten Bismethylthioverbindungen umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Bismethylthioverbindungen für die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 Bis(methylthio)methylenmalononitril (A), 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylsäureethylester (B), N-Cyan-iminodithiokohlensäuredimethylester (C) und N-Tosyl-iminodithiokohlensäuredimethylester (D) eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in einem inerten, temperaturbeständigen Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid, durch 4–6stündiges Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 160–185°C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das zur Verwendung kommende primäre 1,4-Aralkyldiamin als freie Base in Dimethylformamid gelöst eingesetzt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepinen der allgemeinen Formel 1, die in einfacher Reaktion und guten Ausbeuten aus der Umsetzung von 2-(2-Aminophenyl)ethylamin und Bismethylthioverbindungen erhalten werden und als organisch-chemische Zwischenprodukte für die Zubereitung potentiell biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die erfindungsgemäß beschriebenen 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepine sind bisher unbekannt. Es existiert somit auch noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein allgemein anwendbares Verfahren mit guter Ausbeute auf der Basis eines billigen und handelsüblichen Ausgangsstoffes als Lösungsmittel (DMF) zur Synthese von 2-substituierten hydrierten 1,3-Benzodiazepinen. Derartige Verbindungen sind bisher nicht zugänglich.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die technische Aufgabe dadurch gelöst, daß ein einfaches und ökonomisch günstiges Verfahren zur Synthese bisher nicht zugänglicher 2-substituierter hydrierter 1,3-Benzodiazepine gefunden wurde und ein nützlicher Effekt durch die beschriebene Verwendung von handelsüblichem Dimethylformamid als temperaturverträgliches Lösungsmittel eintritt.

Entsprechend der Erfindung erfolgt die Lösung der Aufgabe dadurch, daß 2-(2-Aminophenyl)ethylamin mit Bis(methylthio)methylenmalononitril (A), 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylsäureethylester (B), N-Cyan-iminodithiokohlensäuredimethylester (C) oder N-Tosyl-imino-dithiokohlensäuredimethylester (D) zu den entsprechenden 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-yliden-Verbindungen der allgemeinen Formel 1 a–1 d durch 4–6stündiges Erhitzen am Rückfluß in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid, umgesetzt wird.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-yliden-malononitril (1 a)
0,7 g (0,005 mol) 2-(2-Aminophenyl)ethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,85 g (0,005 mol) Bis(methylthio)methylenmalononitril (A) versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei die Ölbadtemperatur 160–180°C beträgt. Die anfangs starke Entwicklung von Methanthiol sinkt gegen Ende der Reaktion stark ab und zeigt damit die Beendigung der Umsetzung an. Die abgekühlte Lösung gießt man anschließend unter Rühren in 100 ml Wasser und saugt das flockig ausgefallene gelbe Produkt ab. Zur weiteren Reinigung kann aus wenig Ethanol umkristallisiert werden.
Ausbeute: 0,6 g; 58% der Theorie
Schmelzpunkt: 252°C (Ethanol)

Beispiel 2

1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-yliden-cyanoessigsäureethylester (1 b)

Analog Beispiel 1 aus 0,7 g (0,005 mol) 2-(2-Amino-phenyl)ethylamin und 1,1 g (0,005 mol) 2-Cyan-3,3-bis(methylthio)acrylsäureethylester (B).

Nach dem Eingießen der Reaktionslösung in Wasser wird durch Zugabe einiger Milliliter HCl schwach angesäuert.

Ausbeute: 0,9 g; 69% der Theorie

Schmelzpunkt: 182°C (Ethanol)

Beispiel 3

1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-yliden-iminonitril (1 c)

Analog Beispiel 1 aus 0,7 g (0,005 mol) 2-(2-Amino-phenyl)ethylamin und 0,75 g (0,005 mol) N-Cyan-imino-dithiokohlensäuredimethylester (C).

Nach dem Eingießen der Reaktionslösung in Wasser wird durch Zugabe einiger Milliliter 5%iger NaOH schwach alkalisiert.

Ausbeute: 0,4 g; 43% der Theorie

Schmelzpunkt: 165–168°C (Ethanol)

Beispiel 4

1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-yliden-p-toluensulfonamid (1 d)

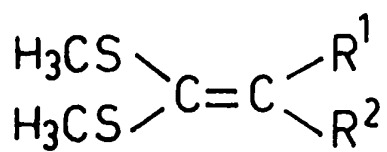
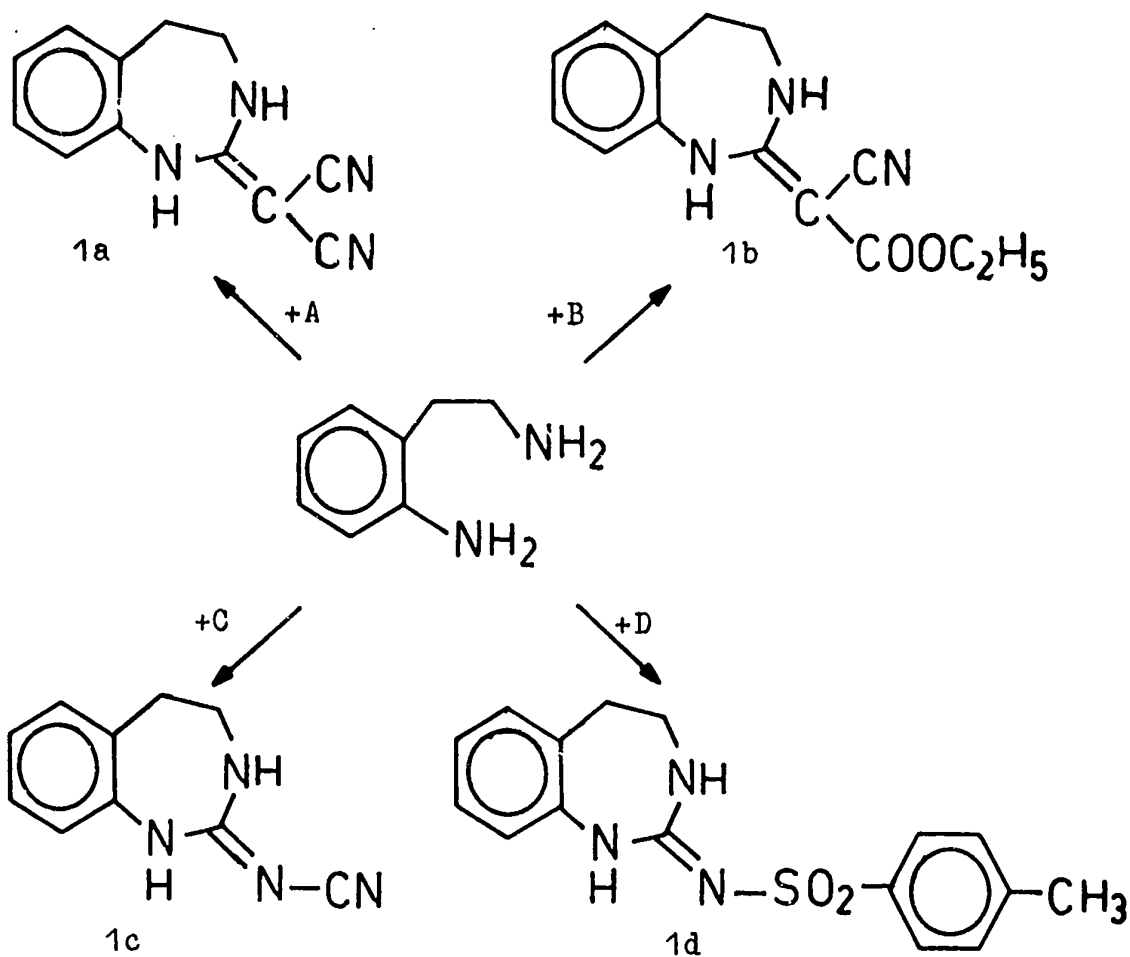
Analog Beispiel 1 aus 1,4 g (0,01 mol) 2-(2-Amino-phenyl)ethylamin und 2,8 g (0,01 mol) N-Tosyl-imino-dithiokohlensäuredimethylester (D) in 20 ml Dimethylformamid.

Nach beendeter Reaktion wird die Lösung in 120 ml Wasser gegossen, mit einigen Millilitern verdünnter HCl angesäuert und das zunächst klebrig anfallende Produkt in wenig Ethanol durch Erwärmen aufgenommen, aus dem es beim Abkühlen als farbloses Pulver ausfällt.

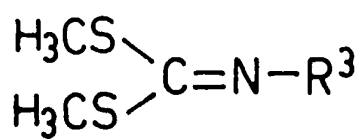
Ausbeute: 1,6 g; 52% der Theorie

Schmelzpunkt: 182–183°C (Ethanol)

Formelbild



A, B



C, D

	R ¹	R ²	R ³
A	CN	CN	
B	CN	COOC ₂ H ₅	
C			CN
D			SO ₂ -C ₆ H ₄ -4-CH ₃