



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 235 452 A1

4(51) C 07 D 239/78
C 07 D 243/10
C 07 D 245/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 274 141 3

(22) 15.03.85

(44) 07.05.86

(71) VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, 3013 Magdeburg, Alt-Salbke 60-63, DD

(72) Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Mengs, Hans-Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Päd.; Spindler, Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Kühne, Sabine, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-thionen, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thionen und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thionen

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bisher nicht zugänglichen 3-(N-aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2-thione, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thione und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thione der Formel II, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Cyclisierung der substituierten Harnstoffe der Formel I mit Schwefelkohlenstoff in Alkoholen unter Schwefelwasserstoffabspaltung.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-(N-alkyl- bzw. -arylcarbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2-thionen, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thionen und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thionen, **gekennzeichnet dadurch**, daß 3-alkyl- bzw. -aryl substituierte 1-(2-Amino-benzyl)-harnstoffe, 1-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-harnstoffe und 1-[3-(2-Amino-phenyl)-propyl]-harnstoffe mit Schwefelkohlenstoff umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Ausgangsstoffe solche Harnstoffderivate eingesetzt werden, in deren allgemeiner Formel I für R = Alkyl oder Aryl stehen kann.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in Alkoholen, bevorzugt in Ethanol, durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Zwischenstufen auftretende Dithiocarbamidsäurederivate nicht isoliert zu werden brauchen, sondern die Cyclisierungsreaktionen unter Schwefelwasserstoffabspaltung im Eintopfverfahren durchgeführt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktionen bei Temperaturen von -5°C bis $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt aber im Bereich von 20°C – 100°C durchgeführt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden 3-(N-aryl bzw. alkyl-carbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2-thione, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thione und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thione der allgemeinen Formel II entsprechen, wobei R die gleiche Bedeutung hat wie in Formel I.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(N-aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-thionen, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thionen und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thionen, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

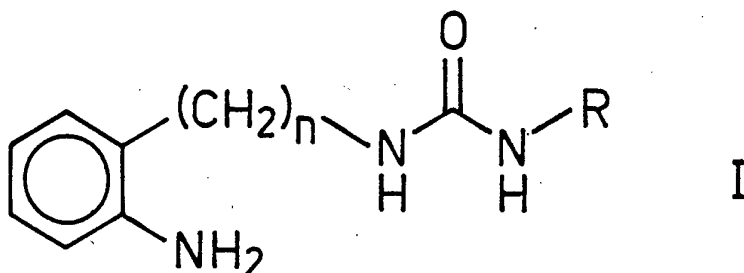
3-(N-Aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-thione, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thione und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thione sind bisher unbekannt; es existiert somit noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung

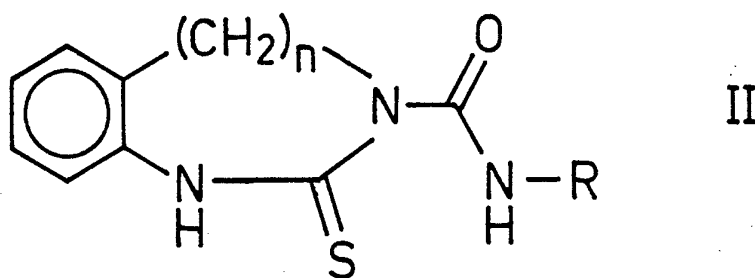
Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von 3-(N-aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-thionen, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thionen und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thionen zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

- Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zu finden, nach dem die bisher nicht zugänglichen 3-(N-aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2-thione, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thione und 1,3,4,5,6-Pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thione hergestellt werden können.
- Merkmale der Erfindung
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-alkyl- bzw. -aryl-substituierte 1-(2-Amino-benzyl)-harnstoffe, 1-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-harnstoffe und 1-[3-(2-Amino-phenyl)-propyl]-harnstoffe der allgemeinen Formel I, in der R beliebige Alkyl- bzw. unsubstituierte sowie substituierte Arylreste bedeuten, in siedendem Ethanol mit einem Überschuß von Schwefelkohlenstoff zu den entsprechend 3-(N-aryl- bzw. -alkyl-carbamoyl)-substituierten und benzcondensierten Stickstoffheterocyclen umgesetzt werden.



n: 1, 2, 3



Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

3-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-thion
 0,62 g (0,0025 M) 3-Cyclohexyl-1-(2-amino-benzyl)-harnstoff werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 1,25 ml Schwefelkohlenstoff versetzt und unter Rühren 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei die anfangs starke Schwefelwasserstoffentwicklung fast zum Erliegen kommt. Nach 12 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und erneut filtriert. Zur Reinigung wird umkristallisiert. Ausbeute 92% der Theorie, Schmelzpunkt 167–170°C (aus Ethanol).

Beispiel 2:

3-(N-Phenyl-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-Phenyl-1-(2-amino-benzyl)-harnstoff, Ausbeute 83% der Theorie, Schmelzpunkt 158–161°C (aus Ethanol).

Beispiel 3:

3-(N-(2-Chlor-phenyl)-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Chlor-phenyl)-1-(2-amino-benzyl)-harnstoff, Ausbeute 63% der Theorie, Schmelzpunkt 205–209°C (aus Ethanol).

Beispiel 4:

3-[N-(2-Tolyl)-carbamoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Tolyl)-1-(2-amino-benzyl)-harnstoff. Ausbeute 76% der Theorie, Schmelzpunkt 268–273°C (aus Ethanol).

Beispiel 5:

3-(N-Methyl-carbamoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-Methyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 80% der Theorie, Schmelzpunkt 164–168°C (aus Ethanol/Petrolether 1:1).

Beispiel 6:

3-(N-Butyl-carbamoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-Butyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 63% der Theorie, Schmelzpunkt 88–92°C (aus Ethanol/Petrolether 1:1).

Beispiel 7:

3-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-Cyclohexyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 80% der Theorie, Schmelzpunkt 128–130°C (aus Ethanol).

• Beispiel 8:

3-(N-Phenyl-carbamoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion
 Analog Beispiel 1 mit 3-Phenyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 76% der Theorie, Schmelzpunkt 215 bis 216°C (aus Methanol).

Beispiel 9:

3-[N-(2-Chlor-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Chlor-phenyl)-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 65% der Theorie, Schmelzpunkt 168–172°C (aus Methanol).

Beispiel 10:

3-[N-(3-Chlor-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(3-Chlor-phenyl)-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 54% der Theorie, Schmelzpunkt 204–206°C (aus Ethanol).

Beispiel 11:

3-[N-(4-Chlor-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(4-Chlor-phenyl)-1-[2-(2-aminophenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 73% der Theorie, Schmelzpunkt 150–152°C (aus Ethanol).

Beispiel 12:

3-[N-(3,4-Dichlor-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 68% der Theorie, Schmelzpunkt 228–230°C (aus Ethanol).

Beispiel 13:

3-[N-(2-Tolyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Tolyl)-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 65% der Theorie, Schmelzpunkt 184°C (aus Ethanol).

Beispiel 14:

3-[N-(3-Trifluormethyl-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 82% der Theorie, Schmelzpunkt 132–136°C (aus Ethanol/Petrolether 1:1).

Beispiel 15:

3-(N-Naphth-1-yl-carbamoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-Naphth-1'-yl-1-[2-(2-amino-phenyl)-ethyl]-harnstoff, Ausbeute 70% der Theorie, Schmelzpunkt 194 bis 198°C (aus Ethanol).

Beispiel 16:

3-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1,3,4,5,6-pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-Cyclohexyl-1-[3-(2-amino-phenyl)-propyl]-harnstoff, Ausbeute 67% der Theorie, Schmelzpunkt 123 bis 126°C (aus Ethanol).

Beispiel 17:

3-(N-Phenyl-carbamoyl)-1,3,4,5,6-pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-Phenyl-1-[3-(2-amino-phenyl)-propyl]-harnstoff, Ausbeute 72% der Theorie, Schmelzpunkt 159–164°C (aus Ethanol).

Beispiel 18:

3-[N-(2-Chlor-phenyl)-carbamoyl]-1,3,4,6-penta-hydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Chlor-phenyl)-1-[3-(2-amino-phenyl)-propyl]-harnstoff, Ausbeute 63% der Theorie, Schmelzpunkt 145–149°C (aus Ethanol).

Beispiel 19:

3-[N-(2-Tolyl)-carbamoyl]-1,3,4,5,6-pentahydro-2H-1,3-benzodiazocin-2-thion

Analog Beispiel 1 mit 3-(2-Tolyl)-1-[3-(2-amino-phenyl)-propyl]-harnstoff, Ausbeute 74% der Theorie, Schmelzpunkt 105–108°C (aus Ethanol).