



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 277 675 A1

4(51) C 07 D 217/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 322 648 5	(22)	05.12.88	(44)	11.04.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD
(72)	Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc.; Heide, Gudrun, Dr. rer. nat., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von Hexahydroisochinolincarbonitrilen
------	---

(55) Isochinoline, heterocyclische Nitrile, Malononitrile, Acrylsäurederivate

(57) Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von

3-Amino-2-aryl-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin-1-yliden-malononitrilen zu entwickeln. Erfindungsgemäß können die Hexahydroisochinolincarbonitrile der allgemeinen Formel III, in der R¹ für einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest steht, durch Umsetzung der substituierten Acrylnitrile der allgemeinen Formel I, in der R für einen Alkylrest steht, mit Aminen der allgemeinen Formel II, in der R¹ die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Hexahydroisochinolincarbonitrilen der allgemeinen Formel III, in der R¹ für einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß substituierte Acrylnitrile der allgemeinen Formel I, in der R für einen Alkylrest steht, mit Aminen der allgemeinen Formel II, in der R¹ die obige Bedeutung besitzt, umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2-aryl-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin-1-yliden-malononitrilen.
Diese Hexahydroisochinolincarbonitrile können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie eignen sich insbesondere zur Herstellung von kondensierten Heterocyclen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

3-Amino-2-aryl-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin-1-yliden-malononitrile sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, auf der Basis von substituierten Acrylnitrilen ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2-aryl-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin-1-yliden-malononitrilen zu entwickeln.
Erfindungsgemäß können die Hexahydroisochinolincarbonitrile der allgemeinen Formel III, in der R¹ für einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest steht, durch Umsetzung der substituierten Acrylnitrile der allgemeinen Formel I, in der R für einen Alkylrest steht, mit Aminen der allgemeinen Formel II, in der R¹ die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden.
Die Umsetzungen werden in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in protischen Lösungsmitteln, durchgeführt. Es ist zweckmäßig, einen Überschuß an Amin einzusetzen, um hohe Ausbeuten zu erzielen. Die Reaktionstemperaturen liegen bei den Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel. In Abhängigkeit von diesen Siedepunkten reichen die Reaktionszeiten von 5 Minuten bis zu 2 Stunden.
Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischungen auf 20°C kristallisieren die Reaktionsprodukte aus. Gegebenenfalls ist Einengen der Reaktionsmischungen erforderlich. Die festen Rückstände können durch Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln gereinigt werden.

Ausführungsbeispiel 1

3-Amino-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-2-phenyl-isochinolin-1-yliden-malononitril
0,0025 mol/mol 2-Cyano-3-(2-dicyanomethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methylthio-acrylnitril und 0,005 mol/mol Anilin werden in 10 ml Essigsäure 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Mischung abkühlen, filtriert den Niederschlag, wäscht diesen mit Ethanol und kristallisiert ihn aus Dimethylformamid/Ethanol um.
Ausbeute: 64% d. Th. Schmelzpunkt: ab 235°C Zers.

Ausführungsbeispiel 2

3-Amino-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-2-phenyl-isochinolin-1-yliden-malononitril
0,0025 mol/mol 2-Cyano-3-(2-dicyanomethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methylthio-acrylnitril und 0,005 mol/mol Anilin werden in 10 ml Ethanol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Dimethylformamid/Ethanol um.
Ausbeute: 60% d. Th. Schmelzpunkt: ab 235°C Zers.

Ausführungsbeispiel 3

3-Amino-4-cyano-1,2,5,6,7,8-hexahydro-2-(4-methoxy-phenyl)-isochinolin-1-yliden-malononitril
0,0025 mol/mol 2-Cyano-3-(2-dicyanomethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methylthio-acrylnitril und 0,005 mol/mol p-Anisidin werden in 10 ml Essigsäure umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben.
Ausbeute: 52% d. Th. Schmelzpunkt: ab 270°C Zers.

