



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 272 850 A1

4(51) C 07 D 405/06

C 07 D 307/34

C 07 D 213/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 316 535 0

(22) 08.06.88

(44) 25.10.89

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD

(72) Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc., DD; Quincoces Suarez, Jose, Dr. rer. nat., CU; Bartoli Rivas, Rita Maria, Dr. rer. nat., CU

(54) Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridindicarbonitrilen

(55) Pyridinderivate, Dihydropyridinnicotinonitrile, Furanderivate, N-Furfurylcyanacetamid, Malononitrilderivate, Acrylsäureamide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridindicarbonitrilen. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von 4-Alkyl-, Aralkyl- bzw.

Hetaralkylthio-6-amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitrilen zu entwickeln. Diese Dihydropyridindicarbonitrile können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere geeignet zur Herstellung spezieller kondensierter Heterocyclen. Erfindungsgemäß können die Dihydropyridindicarbonitrile der allgemeinen Formel II, in der R für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Hetaralkylrest steht, durch Umsetzung des substituierten N-Furfuryl-2-cyano-acrylsäureamides der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Malononitril oder durch Umsetzung des N-Furfuryl-cyanacetamides mit substituierten 2-Cyano-acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R wie oben definiert ist, hergestellt werden.

Erfindungsansprüche:

Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridindicarbonitrilen der allgemeinen Formel II, in der R für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Heteralkylrest steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-Furfuryl-2-cyano-acrylsäureamide der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Malononitril oder N-Furfuryl-cyanacetamid mit substituierten 2-cyano-acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R, wie oben definiert ist, umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteralkylthio-6-amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitrilen.

Diese Dihydropyridindicarbonitrile können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere geeignet zur Darstellung spezieller kondensierter Heterocyclen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

4-Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteralkylthio-6-amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitrile sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

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

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, auf der Basis des N-Furfuryl-cyanacetamides eine Synthese von 4-Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteralkylthio-6-amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitrilen zu ermöglichen.

Erfindungsgemäß können die Dihydropyridindicarbonitrile der allgemeinen Formel II, in der R für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Heteralkylrest steht, durch Umsetzung der substituierten N-Furfuryl-2-cyano-acrylsäureamide der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Malononitril oder durch Umsetzung des N-Furfuryl-cyanacetamides mit substituierten 2-Cyano-acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R wie oben definiert ist, hergestellt werden.

Die Umsetzungen werden in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen, vorzugsweise von Kaliumcarbonat, vorgenommen. Die Reaktionstemperaturen liegen bei den Siedetemperaturen der verwendeten Lösungsmittel. Die Reaktionszeiten betragen nur wenige Minuten.

Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischungen auf 20°C werden diese mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Mineralsäure angesäuert. Die Verbindungen II fallen in fester Form an, sie können nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser durch Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln gereinigt werden.

Ausführungsbeispiele**Ausführungsbeispiel 1**

6-Amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-4-methylthio-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitril

Eine Mischung von 0,01 mol/mol N-Furfuryl-2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäureamid, 0,01 mol/mol Malononitril, 2 g Kaliumcarbonat und 10 ml Dimethylformamid wird 2 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Reaktionsmischung auf 20°C abkühlen, versetzt sie mit 100 ml Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 60% d. Th. Schmp.: 235–236°C

(farblose Kristalle)

$C_{13}H_{10}N_4O_2S$ (280,3)

Ber. C 54,53 H 3,52 N 19,57 S 11,20

Gef. C 54,60 H 3,30 N 19,31 S 10,93

IR (KBr): NH_2 3450, 3370, CN 2220, CO 1675 cm^{-1} ;

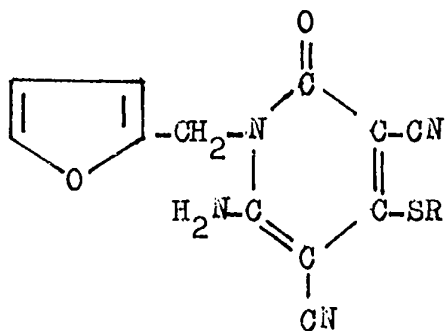
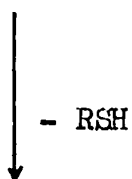
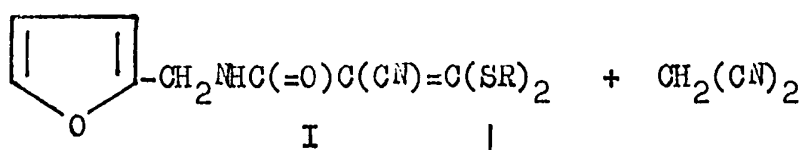
1H -NMR ($CDCl_3$): NH_2 8,38 (breit), Furanprotonen H-5C 7,48 (m, 1H), H-3C, 4C 6,38 (m, 2H), CH_2N 5,28 (s, 2H), CH_3S 2,75 (s, 3H) ppm.

Ausführungsbeispiel 2

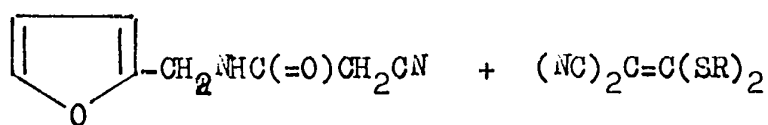
6-Amino-1,2-dihydro-1-furfuryl-4-methylthio-2-oxo-pyridin-3,5-dicarbonitril

Eine Mischung von 0,01 mol/mol 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylnitril, 0,01 mol/mol N-Furfuryl-cyanacetamid, 2 g Kaliumcarbonat und 10 ml Dimethylformamid wird 2 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet auf, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben.

Ausb.: 80% Schmp.: 235–237°C



II



III