



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1593 39

Int.Cl.³

3(51) C 07 D281/02

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2200 71

(22) 31.03.80

(44) 02.03.83

(71) WILHELM-PIECK-UNIVERSITAET ROSTOCK, ROSTOCK 1;DD;

(72) PESEKE, KLAUS, DR.SC., DD; KELLING, HANS, DR.SC,NAT., DD;
CASTANEDO CANCIO, NILO,DIPL.-CHEM.;CU;

(73) siehe (72)

(74) WILHELM-PIECK-UNIVERSITAET ROSTOCK, BFSR, DIREKT. F. FORSCHG., 2500 ROSTOCK 1,
SCHWAANSCH STR. 2

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZEPINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiazepinderivaten. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von 4-Amino-3,6-diaryl-5-cyano-2,3-dihydro-1,3-thiazepin-2-yliden-cyanessigsäureestern zu entwickeln. Die Thiazepinderivate der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest, R¹ und R² für einen gegebenenfalls alkyl-, alkoxy- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen, können durch Umsetzung der Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R und R¹ wie oben definiert sind, mit Aralkylidenmalononitrilen der allgemeinen Formel II, in der R² die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Diese Thiazepinderivate können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung neuartiger kondensierter Heterocyclen geeignet.

Verfahren zur Herstellung von Thiazepinderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren für die Herstellung von 4-Amino-3,6-diaryl-5-cyano-2,3-dihydro-1,3-thiazepin-2-yliden-cyanessigsäureestern.

Diese Thiazepinderivate können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung neuartiger kondensierter Heterocyclen geeignet.

10 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

4-Amino-3,6-diaryl-5-cyano-2,3-dihydro-1,3-thiazepin-2-yliden-cyanessigsäureester sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

15 Die Thiazepinderivate der allgemeinen Formel III, in der R für einen Alkylrest, R^1 und R^2 für einen gegebenenfalls alkyl-, alkoxy- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen, können durch Umsetzung der Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R und R^1 wie oben definiert sind, mit Aralkylidenmalononitrilen der allgemeinen Formel II, in der R^2 die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden.

20 Die Umsetzungen werden in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylformamid, durch-

geführt. Die Verbindungen I und II werden im äquimolaren Verhältnis in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, umgesetzt. Es ist zweckmäßig, die Reaktionsmischung zu rühren. Die Reaktionstemperaturen betragen 10 bis 30°C. Die Reaktionszeiten reichen in Abhängigkeit von den Reaktionstemperaturen von 2 bis 6 Stunden. Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze erfolgt durch Versetzen mit verdünnter Mineralsäure. Das erhaltene kristalline Rohprodukt wird nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen in heißem Eisessig gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert ein Nebenprodukt aus, das verworfen wird. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Fällern mit Wasser die nahezu reinen Verbindungen III, die nach dem Waschen mit Wasser und Methanol durch Umkristallisieren aus einem Dimethylformamid/Alkohol-Gemisch weiter gereinigt werden können.

Ausführungsbeispiele

Ausführungsbeispiel 1

4-Amino-5-cyano-3-(p-methoxy-phenyl)-6-phenyl-2,3-dihydro-1,3-thiazepin-2-yliden-cyanessigsäure-ethylester

0,01 mol p-Anisidinium-[1-(p-anisidino)-2-cyano-2-ethoxycarbonyl-ethylenthioilat] wird in 25 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man versetzt langsam unter Rühren mit einer Suspension von 2 g Kaliumcarbonat und 0,01 mol 2-Brom-1-phenyl-ethyliden-malononitril und rührt 3 Stunden bei 15°C. Die Reaktionsmischung wird mit verdünnter Salzsäure versetzt. Man filtriert den gebildeten Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser und löst ihn nach dem Trocknen in heißem Eisessig. Nach längerem Stehen bei 15°C wird abfiltriert. Man versetzt das Filtrat mit Wasser, filtriert, wäscht den Niederschlag mit Wasser und Methanol und kristallisiert diesen aus Dimethylformamid/Methanol um.

Ausbeute: 45% d.Th.

Schmelzpunkt: 241-243°C

Ausführungsbeispiel 2

4-Amino-3- (p-chlor-phenyl)-5-cyano-6-phenyl-2,3-dihydro-
1,3-thiazepin-2-yliden-cyanessigsäure-ethylester

- 5 0,01 mol p-Chlor-anilinium- [1-(p-chlor-anilino-2-
cyan-2-ethoxycarbonyl-ethylenthiolet)], 0,01 mol 2-Brom-
1-phenyl-ethyliden-malononitril und 2 g Kaliumcarbonat
werden umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 be-
schrieben.

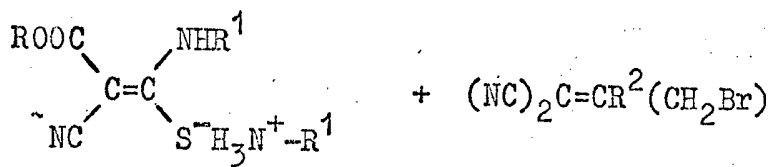
Ausbeute: 27% d.Th.

Schmelzpunkt: 231-232°C

Erfindungsansprüche

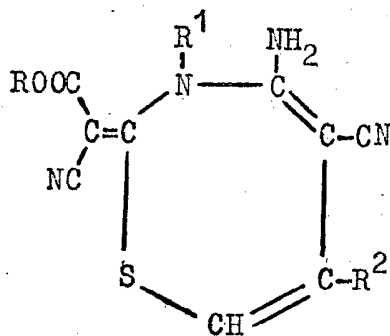
- 5 1. Verfahren zur Herstellung von Thiazepinderivaten der allgemeinen Formel I, in der R für einen Alkylrest, R^1 und R^2 für einen gegebenenfalls alkyl-, alkoxy- oder halogensubstituierten Phenylrest stehen, gekennzeichnet dadurch, daß Ammoniumsalze der allgemeinen Formel I, in der R und R^1 wie oben definiert sind, mit Aralkylidenmalononitrilen der allgemeinen Formel II, in der R^2 die obige Bedeutung besitzt, umgesetzt werden.
- 10 2. Verfahren zur Herstellung von Thiazepinderivaten nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzungen in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, durchgeführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln



I

II



III