



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 279 243 A1

4(51) C 07 C 149/42

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) W/P C 07 C / 324 886 8

(22) 06.01.89

(44) 30.05.90

(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 Tetrahydronaphthalendicarbonitrilen

(55) Naphthalencarbonitrile, Tetralinderivate, Thioether, Aminonaphthalene, o-Aminonitrile, Cyanessigsäurederivate, Cyclohexenderivate, Cyclohexanderivate

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

4-Alkylthio-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitrilen zu entwickeln. Erfindungsgemäß können die Tetrahydronaphthalendicarbonitrile der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest steht, durch Umsetzung der substituierten Acrylsäureester der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt und R¹ für einen Alkylrest steht, mit Ammoniak oder durch Umsetzung der Cyclohexylidencyanessigsäureester der allgemeinen Formel II, in der R¹ wie oben definiert ist, mit substituierten Acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen hergestellt werden. Diese Tetrahydronaphthalendicarbonitrile können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie eignen sich insbesondere zur Herstellung von Heterocyclen mit potentiell biologisch-aktiven Eigenschaften.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Tetrahydronaphthalendicarbonitrilen der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß substituierte Acrylsäureester der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt und R¹ für einen Alkylrest steht, mit Ammoniak umgesetzt oder Cyclohexylidencyanessigsäureester der allgemeinen Formel II, in der R¹ wie oben definiert ist, mit Acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkylthio-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitrilen. Diese Tetrahydronaphthalendicarbonitrile können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie eignen sich insbesondere zur Herstellung von Heterocyclen mit potentiell biologisch-aktiven Eigenschaften.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

4-Alkylthio-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitrile 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 Cyclohexylidencyanessigsäurederivaten ein Verfahren für die Herstellung von 4-Alkylthio-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitrilen zu entwickeln.

Erfindungsgemäß können die Tetrahydronaphthalendicarbonitrile der allgemeinen Formel IV, in der R für einen Alkylrest steht, durch Umsetzung der substituierten Acrylsäureester der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt und R¹ für einen Alkylrest steht, mit Ammoniak oder durch Umsetzung der Cyclohexylidencyanessigsäureester der allgemeinen Formel II, in der R¹ wie oben definiert ist, mit substituierten Acrylnitrilen der allgemeinen Formel III, in der R die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Basen hergestellt werden. Die Umsetzung der Acrylsäureester I werden mit einem Überschuß an Ammoniak in protischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Alkoholen, durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen bei den Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel. In Abhängigkeit von diesen Siedetemperaturen reichen die Reaktionszeiten von 10 bis 60 Minuten. Die Reaktionsprodukte IV kristallisieren beim Abkühlen der Reaktionsmischungen aus. Sie können durch Abfiltrieren und Waschen mit Alkoholen aus organischen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Die Umsetzung der Cyclohexylidencyanessigsäureester II mit den substituierten Acrylnitrilen III werden in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid, in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Kaliumcarbonat, durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen bei den Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel. Die Reaktionszeiten betragen nur wenige Minuten. Es ist zweckmäßig, die Reaktionsmischungen zu rühren. Die Reaktionsmischungen werden nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und mit verdünnter Mineralsäure angesäuert. Dabei fallen die Reaktionsprodukte IV aus. Sie können nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser aus organischen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Ausführungsbeispiel 1

2-Amino-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitril

0,001 mol/mol 2-Cyano-3-(2-dicyanomethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methylthio-acrylsäure-methylester wird in 10 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C filtriert man den Niederschlag ab, wäscht diesen mit wenig Ethanol und kristallisiert ihn aus Dimethylformamid/Ethanol um.

Ausbeute: 98% d. Th.

Schmelzpunkt: 163-165°C

Ausführungsbeispiel 2

2-Amino-4-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitril

0,001 mol/mol 2-Cyano-3-(2-dicyanomethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methylthio-acrylsäure-ethylester wird mit Ammoniak umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben.

Ausbeute: 96% d. Th.

Schmelzpunkt: 163-165°C

Ausführungsbeispiel 3

2-Amino-4-methylthio-5,6,7,9-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitril

Eine Mischung von 0,01 mol/mol Cyclohexylidencyanessigsäuremethylester, 0,01 mol/mol 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylnitril, 2 g Kaliumcarbonat und 10 ml Dimethylformamid wird 2 Minuten unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 20°C wird diese unter Umrühren mit 200 ml Wasser versetzt und mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mehrmals mit Wasser und kristallisiert diesen aus Dimethylformamid/Ethanol um.

Ausbeute: 57% d. Th.

Schmelzpunkt: 163–165°C

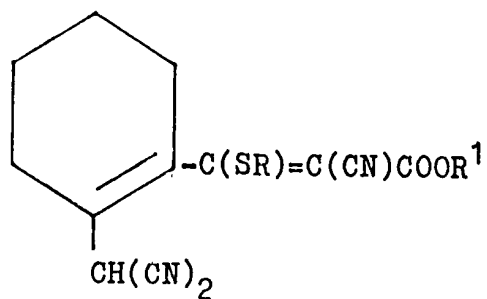
Ausführungsbeispiel 4

2-Amino-4-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1,3-dicarbonitril

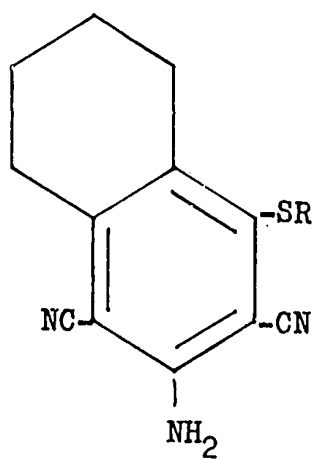
0,01 mol/mol Cyclohexylidencyanessigsäure-ethylester, 0,01 mol/mol 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylnitril und 2 g Kaliumcarbonat werden in 10 ml Dimethylformamid umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel 3 beschrieben.

Ausbeute: 52% d. Th.

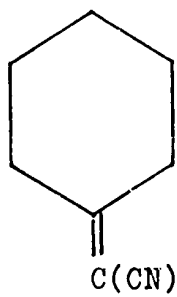
Schmelzpunkt: 163–165°C



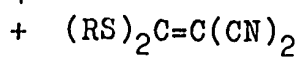
I



IV



II



III