



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 D / 247 056 0

(22) 06.01.83

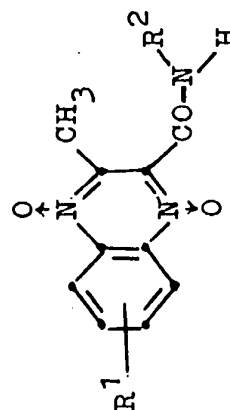
(45) 24.05.89

(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, Bitterfeld, 4400, DD

(72) Niclas, Hans-Joachim, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Zölch, Lothar, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Große, Gerhard, Dipl.-Ing.; Kochmann, Werner, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wegewitz, Kurt; Meißner, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schelle, Roland, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schlenz, Ernst, Dipl.-Chem.; Dost, Hermann, Dipl.-Chem.; Obraniak, Helmut, Dipl.-Chem.; Richter, Hans-Jürgen, Dipl.-Chem.; Stumm, Gerhard, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden

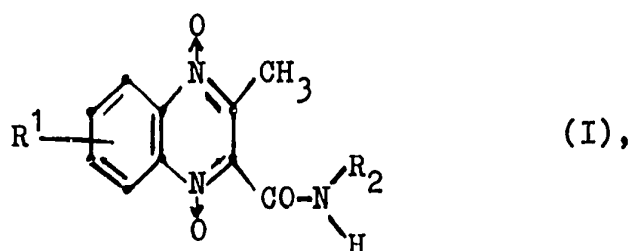
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden der allgemeinen Formel I, in der R^1 = Wasserstoff oder Methoxy und R^2 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ bedeuten. Diese Wirkstoffe besitzen wachstumsfördernde Eigenschaften und finden in der Tierproduktion als ergotrope Mittel Anwendung. Die Umsetzung der entsprechend substituierten Benzofuroxane mit Acetessigsäureethanolamid in Methanol und/oder Wasser als Lösungsmittel unter Verwendung von Aminen als Katalysator wird erfindungsgemäß so durchgeführt, daß ein Gemisch von – jeweils bezogen auf 1 Mol Benzofuroxan – 0,10 bis 0,28 Mol eines Amines der allgemeinen Formel NHR_1R_2 , in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ bedeuten und 0,04 bis 0,18 Mol Calciumnitrat oder Calciumchlorid als Katalysator eingesetzt wird. Formel I



Formel I

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden der allgemeinen Formel

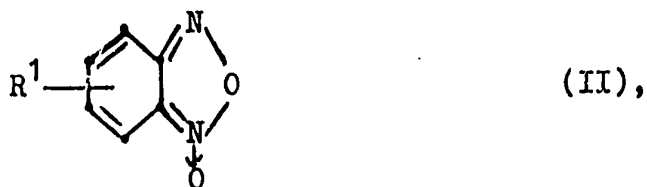


in der

R^1 = Wasserstoff oder Methoxy und

R^2 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

bedeuten, durch Umsetzung von entsprechend substituierten Benzofuroxanen der allgemeinen Formel



in der R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Acetessigsäureethanolamid in Methanol und/oder Wasser als Lösungsmittel unter Verwendung von Aminen als Katalysator, gekennzeichnet dadurch, daß ein Gemisch von - jeweils bezogen auf 1 Mol Benzofuroxan - 0,10 bis 0,28 Mol eines Amines der allgemeinen Formel NHR_1R_2 , in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ bedeuten und 0,04 bis 0,18 Mol Calciumnitrat oder Calciumchlorid als Katalysator eingesetzt wird.

VEB Chemiekombinat Bitterfeld

2390

Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden aus gegebenenfalls substituierten Benzofuroxanen und Acetessigsäureethanolamiden in Methanol und/oder Wasser als Lösungsmittel. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Substanzen besitzen u. a. wachstumsfördernde Wirkung und können in der Tierproduktion als ergotrope Mittel eingesetzt werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Herstellung von 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureamiden sind eine Reihe von Verfahrensvarianten bekannt, die von Benzofuroxan oder einem substituierten Benzofuroxan ausgehen.

Die Kondensation von Benzofuroxan mit einem Acetessigester /DE-OS 1 670 693, DE-OS 2 907 174, Liebigs Ann. Chem. 756, 145 (1972)/ oder α -Ketobuttersäureester (DE-OS 2 215 231) liefert bekanntlich zunächst den entsprechenden 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureester; die anschließende Aminolyse

führt zum 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureamid.

Die Kondensationsreaktion mit Acetessigester wird bekanntlich in Gegenwart eines basischen Katalysators in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20° C und etwa 100° C durchgeführt. Als Katalysatoren werden Ammoniak, aliphatische Amine, Alkali- und Erdalkalimetall-hydroxide sowie die entsprechenden Oxide und Hydride beschrieben.

Bei der nachfolgenden Aminolyse zu den Chinoxalin-1,4-di-N-oxid-carbonsäureamiden wird das entsprechende Amin häufig im Überschuß verwendet. Als Lösungsmittel dienen hierbei beispielsweise Methanol, Dimethylformamid und Acetonitril (DD-PS 116 825, DE-OS 2 907 174).

Bekannt ist auch die direkte einstufige Umsetzung von Benzofuroxan oder einem substituierten Benzofuroxan mit dem in situ hergestellten Reaktionsprodukt von Acetessigester und einem Amin (z. B. Ethanolamin) /GB-PS 2 038 824, C. A. 91, 157 768 h (1979)/.

Es ist auch bekannt, 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureamide durch die Reaktion von Benzofuroxanen mit Acetessigsäureamiden, die in den meisten Fällen in situ aus den entsprechenden Aminen und Diketen erhalten werden, herzustellen.

Die Umsetzungen von Benzofuroxanen mit Acetessigsäureamiden werden basenkatalytisch durchgeführt, wobei das eingesetzte Amin als Katalysator dienen kann. Es können jedoch auch andere Basen (Amine, Alkalimetalloxide, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, Metallhydride) zugesetzt werden. Die Reaktion wird gewöhnlich so durchgeführt, daß man zunächst das Diketen mit dem Amin in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umsetzt und anschließend das Benzofuroxan zugeibt (DD-PS 116 825; DE-OS 2 035 480).

Auch die Herstellung der Chinoxalin-1,4-di-N-oxid-carbonsäureamide durch Umsetzung der freien Carbonsäure mit einem Amin in Gegenwart eines Carbodiimids ist möglich (DE-OS 2 035 480).

Die Umsetzung von Amino-crotonsäureethanolamid mit Benzofuroxan zum 2-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamid wurde ebenfalls beschrieben (C. A. 96, 199 728 d (1982)).

Schließlich wurde bekannt, daß z. B. auch 2-(1,3-oxazocyclische)-3-Methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxide durch hydrolytische Ringöffnung und nachfolgende basenkatalytische Umlagerung zu Chinoxalin-1,4-di-N-oxid-carbonsäureamiden führen (DE-OS 2 111 710, DE-OS 2 212 932).

Die geschilderten Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-1,4-di-N-oxid-carbonsäureamiden haben eine Reihe von Nachteilen.

So müssen beispielsweise die bei der Umsetzung von Benzofuroxan mit Acetessigsäureamiden in Gegenwart basischer Katalysatoren wie Calciumoxid oder Calciumhydroxid entstehenden unlöslichen Calciumverbindungen - bzw. die eingesetzten Katalysatoren selbst - durch sehr aufwendige Reinigungsverfahren aus den Zielprodukten eliminiert werden. Darüber hinaus führt die Anwesenheit von stark basischen Calciumverbindungen zu Desoxygenierungsreaktionen der gebildeten Chinoxalin-di-N-oxide, wodurch die Zielprodukte beträchtlich verunreinigt werden.

Beim Einsatz von Alkalimetallhydroxiden wird außerdem die Bildung von Benzimidazol-Derivaten beobachtet /Liebigs Ann. Chem. 756, 145 (1972)/.

Bei der einstufigen Umsetzung von Benzofuroxan mit dem in situ hergestellten Reaktionsprodukt aus Acetessigester und einem Amin werden nur geringe Produktausbeuten erzielt (GB-PS 2 038 824). Verwendet man für die Umsetzung von Benzofuroxan mit Acetessigsäureamiden nur katalytische Mengen einesamins, dann werden nur sehr niedrige Ausbeuten erzielt.

Erst wenn die zur Katalyse verwendete Menge Amin auf ca. 0,5 Mol pro Mol eingesetztes Benzofuroxan erhöht wird, können befriedigende Ausbeuten erreicht werden. Nachteilig ist jedoch, daß auch hierbei die Zielprodukte stark verunreinigt sind und die Beseitigung der toxischen Amine aus den Filtraten hohe Aufwendungen erfordert.

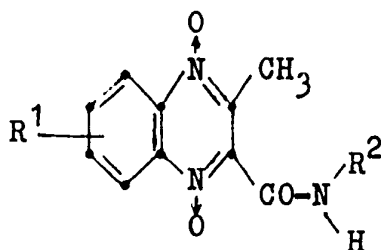
Die anderen bekannten Herstellungsverfahren sind entweder mehrstufige Prozesse oder durch den Einsatz sehr aufwendiger Reaktionspartner, beispielsweise von Carbodiimiden, belastet (DE-OS 2 035 480).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung von 2-Methylchinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden aus gegebenenfalls substituierten Benzofuroxanen und Acetessigsäureethanolamiden in Methanol und/oder Wasser als Lösungsmittel zu entwickeln, das einstufig verläuft, die Produkte in hoher Ausbeute und großer Reinheit liefert und bei dem auf aufwendige Reinigungsverfahren verzichtet werden kann.

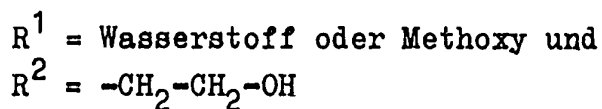
Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methylchinoxalin-1,4-di-N-oxid-3-carbonsäureethanolamiden der allgemeinen Formel I



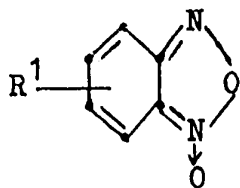
I ,

in der



bedeuten,

durch Umsetzung von entsprechend substituierten Benzofuroxanen der allgemeinen Formel II



II ,

in der R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Acetessigsäureethanolamid in Methanol und/oder Wasser als Lösungsmittel unter Verwendung von Aminen als Katalysator, gekennzeichnet dadurch, daß ein Gemisch von - jeweils bezogen auf 1 Mol Benzofuroxan - 0,10 bis 0,28 Mol eines Amines der allgemeinen Formel NHR_1R_2 , in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-CH_2-CH_2-OH$ bedeuten und 0,04 bis 0,18 Mol Calciumnitrat oder Calciumchlorid als Katalysator eingesetzt wird.

Die hierbei einzusetzenden Acetessigsäureethanolamide können dabei auch in situ aus Diketen und Mono- oder Diethanolamin in wäßriger Lösung gebildet und unmittelbar mit dem Benzofuroxan umgesetzt werden.

Es wurde Überraschend gefunden, daß durch das komplexe Katalysator-Gemisch die Ausbeuten des Verfahrens in starkem Maße erhöht werden (Tabellen I und II).

Tabelle I: Ausbeuten für die Umsetzung von 0,1 Mol Benzofuroxan mit 0,11 Mol N-(2-Hydroxyethyl)-acetoacetamid in Gegenwart bekannter basischer Katalysatoren^{a)}

Katalysator	Menge des Katalysators /Mol/	Ausbeute /%/
$H_2NCH_2CH_2OH$	0,015	23
$H_2NCH_2CH_2OH$	0,04	53 ^{b)}
$H_2NOH_2CH_2OH$	0,07	77 ^{b)}
$Ca(OH)_2$	0,0014	45 ^{c)}
$Ca(OH)_2$	0,014	60 ^{c)}
$Ca(OH)_2$	0,068	40 ^{c)}

Katalysator	Menge des Katalysators /Mol/	Ausbeute /%/
$\text{Ca(OH)}_2/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,0014/0,05	60 ^{b,c)}
$\text{Ca(OH)}_2/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,007/0,05	70 ^{b,c)}
KOH	0,018	53 ^{b)}
NaOH	0,025	40 ^{b)}
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,012/0,015	46
$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,007/0,015	61 ^{b)}
$\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,012/0,015	54
$\cdot\text{NH}_4\text{OH}$	0,015	53

a) Reaktionsbedingungen wie im Ausführungsbeispiel 1 angegeben.

b) Produktqualität wird durch die Bildung von Nebenprodukten beeinträchtigt.

c) Nachträgliche Reinigungsoperationen zur Abtrennung der Calciumverbindungen erforderlich.

Tabelle II: Ausbeuten für die Umsetzung von 0,1 Mol Benzofuroxan mit 0,11 Mol N-(2-Hydroxyethyl)-acetoacetamid in Gegenwart erfindungsgemäßer Katalysatoren

Zusatz von		Ausbeute /%/
$\text{Ca(NO}_3)_2$ /Mol/	Ethanolamin /Mol/	
0	0	10
0	0,015	24
0,009	0	26
0,006	0,015	88
0,009	0,015	91

Zusatz von		Ausbeute /%/
CaCl ₂ /Mol/	Ethanolamin /Mol/	
0	0,015	23
0,009	0	27
0,0045	0,015	87
0,006	0,015	89
0,009	0,015	90
0,018	0,015	90

Die Umsetzung wird im allgemeinen so durchgeführt, daß eine Lösung des Acetessigsäureethanolamids in Gegenwart der erfindungsgemäßen katalytischen Zusätze mit einer Lösung oder Suspension des Benzofuroxans im Temperaturbereich von 0° bis 80° C, vorzugsweise bei 20° bis 60° C, zur Reaktion gebracht wird. Das Reaktionsgemisch wird 2 - 10 Stunden in diesem Temperaturbereich gerührt. In den meisten Fällen wird anschließend bei Raumtemperatur mehrere Stunden nachgerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Die Zielprodukte scheiden sich aus dem Reaktionsmedium als Feststoffe ab, die durch Filtration oder Zentrifugieren gewonnen und gewünschtenfalls durch Umkristallisieren gereinigt werden können. Dabei ist es vorteilhaft, als Reaktionsmedium die Mutterlauge des vorherigen Ansatzes jeweils erneut einzusetzen. Dadurch entfällt die neuerliche Zugabe der Katalysatorzusätze. Die Gesamtausbeute steigt durch diese Verfahrensweise auf über 90 %.

Von besonderem Vorteil ist es, daß

- durch die gute Löslichkeit der erfindungsgemäßen Katalysatorkombination die sonst notwendigen, nachträglichen Abtrennoperationen (z. B. Auflösen von ausgefällten Calciumverbindungen mit Mineralsäuren) eingespart werden und
- durch die wesentlich geringere Menge des eingesetzten Amins der Anteil der Reduktionsprodukte im Reaktionsgemisch stark zurückgedrängt und somit der Aufwand für die Reinigung der Zielprodukte minimiert wird.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1: 2-Methyl-3-(N-2-hydroxyethyl-carbamoyl)-
chinoxalin-1,4-di-N-oxid**

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter werden 13,6 g (0,1 Mol) Benzofuroxan und 1 g CaCl_2 , gelöst in 75 ml Methanol, vorgelegt und unter Rühren auf 35 bis 40° C erwärmt. Zu der Reaktionslösung tropft man 0,1 bis 0,11 Mol N-(2-Hydroxyethyl)-acetoacetamid und 0,9 g Ethanolamin in Form einer etwa 50 %igen methanolischen Lösung, wobei die Innentemperatur bei 45 - 50° C gehalten wird. Man rührt bei dieser Temperatur noch 3 - 4 Stdn. und läßt dann langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit wenig Methanol und Wasser gewaschen und bei etwa 50° C getrocknet.

Ausbeute: 23,7 g (90 % d. Th.) F: 207 - 212° C
(Zers.)

**Beispiel 2: 2-Methyl-3-(N-2-hydroxyethyl-carbamoyl)-
chinoxalin-1,4-di-N-oxid**

In einem Rührkessel werden 1300 l Methanol, 272 kg Benzofuroxan (100 %ig, eingesetzt als nutschenfeuchte Ware) und 40 kg $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ vermischt und bei 30° C im Verlaufe von 6 Stunden eine Lösung von 320 kg N-(2-Hydroxyethyl)-acetoacetamid und 20 kg Ethanolamin in 500 l Methanol zudosiert. Es wird noch 8 Stdn. weitergerührt, wobei die Innentemperatur allmählich auf 5° C durch äußere Kühlung gesenkt wird. Die entstandene Suspension wird abzentrifugiert und der Filterkuchen erst mit Methanol und danach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 480 kg hellgelbes Produkt mit 99,3 % Reingehalt.

Beispiel 3: 2-Methyl-3-(N-2-hydroxyethyl-carbamoyl)-
chinoxalin-1,4-di-N-oxid

Variante A

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter werden 10,4 g (0,17 Mol) Ethanolamin in 50 ml Wasser vorgelegt. Zu dieser Lösung werden 12,6 g (0,15 Mol) Diketen unter Rühren und Kühlen langsam zugegeben, so daß die Innentemperatur nicht höher als 25° C steigt. Anschließend wird 30 min nachgerührt und dann in die Reaktionslösung 2 g CaCl₂ und 13,6 g (0,1 Mol) Benzofuroxan unter fortgesetztem Rühren eingetragen. Bereits nach kurzer Zeit beginnt das Zielprodukt auszufallen. Man rührt die Reaktionsmischung noch 5 Stunden, läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und saugt den Niederschlag ab. Der erhaltene Niederschlag wird zweimal mit 30 ml Wasser sorgfältig gewaschen und bei etwa 50° C getrocknet.

Ausbeute: 23,1 g (88 % d. Th.) F: 206 - 211° C

Variante B

Analog Beispiel 1, aber mit dem Unterschied, daß anstelle von reinem Wasser als Reaktionsmedium 30 proz. wäßriges Methanol eingesetzt wurde.

Ausbeute: 23,4 g (89 % d. Th.) F: 211 - 212° C

Beispiel 4: 2-Methyl-3-(N-2-hydroxyethyl-carbamoyl)-7-methoxychinoxalin-1,4-di-N-oxid

Analog Beispiel 1, nur mit dem Unterschied, daß anstelle von Benzofuroxan 16,6 g (0,1 Mol) 5-Methoxybenzofuroxan eingesetzt wurde.

Ausbeute: 26,5 g (90 % d. Th.) F: 227 - 231° C

Beispiel 5: 2-Methyl-3-(N-2-hydroxyethyl-carbamoyl)-
chinoxalin-1,4-di-N-oxid

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter werden 13,6 g (0,1 Mol) Benzofuroxan und 2,36 g (0,01 Mol) $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 75 ml Methanol vorgelegt und unter Rühren auf 30 - 35° C erwärmt. Zu der Reaktionsmischung tropft man eine Lösung von 15,95 g (0,11 Mol) N-(2-Hydroxyethyl)-acetoacetamid und 1,1 ml (0,015 Mol) einer 26 proz. wässrigen Ammoniaklösung in 50 ml Methanol, wobei die Innentemperatur bei 40° C gehalten wird. Man rührt bei dieser Temperatur noch 4 bis 5 Stunden und läßt dann langsam auf Raumtemperatur abkühlen.

- Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 21,8 g (83 % d. Th.)

F: 208 - 209° C