



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 999 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 403/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 337 975 7	(22)	20.02.90	(44)	18.07.91
(71)	siehe (73)				
(72)	Sarodnick, Gerhard, Dr. sc. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE				
(73)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, Direktorat für Forschung, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam, DE				

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin

(55) Chinoxalin; Pyrazol; Pyrazolylchinoxalin; Hydrazin; Dialkylaminopropenon; Carbonylreaktion; Cyclisierung
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des bisher nicht zugänglichen 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalins (Formeln II), das als Zwischenprodukt zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar ist. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung von 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dialkylamino-propenonen mit Hydrazin.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dialkylamino-propenone mit Hydrazin zu 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin (Formeln II) umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dialkylamino-propenone der allgemeinen Formel I entsprechen, in der R = Alkyl, bevorzugt Methyl, bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Hydrazin in äquimolarer oder überschüssiger Menge in Form von Hydrazinhydrat oder deren wäßriger Lösung eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in Suspension oder in Lösung, wobei Wasser oder organische Lösungsmittel oder deren Gemische eingesetzt werden, bei Temperaturen von -80°C bis 250°C , bevorzugt im Bereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin, das als Zwischenprodukt zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar ist.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Herstellung von Pyrazolylchinoxalinen sind in Abhängigkeit von der Verknüpfung beider Heterocyclen verschiedene Verfahren bekannt:

2-(Pyrazol-1-yl)chinoxaline werden aus 2-Hydrazino-chinoxalinen und geeigneten 1,3-Dicarbonylverbindungen hergestellt (J. Amer. Chem. Soc. **82** [1960] 4044; J. Pharm. Sci. **58** [1969] 432).

Pyrazol-3-ylchinoxaline werden durch Umsetzung von Hydrazin mit Chinoxalinyl-1,3-diketonen bzw. -butenon-N-oxiden (Arch. Pharm. **1973**, 306 [6], 401; An. R. Acad. Farm. **1982**, 48 [4], 533) oder durch Cyclisierung von Chinoxalinylketon-arylhydrazonen (Chem. Ber. **92** [1959] 1550; Carbohyd. Res. **1978**, 81, 303, 403; Gazz. Chim. Ital. **1986**, 116 [12], 721) hergestellt.

Pyrazol-4-ylchinoxaline werden entweder aus Pyrazol-4-ylchlormethylketonen bzw. -diketonen durch Umsetzung mit o-Phenylendiamin (Gazz. chim. ital. **67** [1937] 158; Arch. Pharm. **288** [1955] 217) oder durch Cyclisierung eines Chinoxalinylacethydrizids mit Orthoformiat bzw. CS_2 (Chem. Pharm. Bull. **1983**, 31 [11], 3897; Heterocycles **1984**, 22 [5], 1189) oder durch Reaktion eines Furo[2,3-b]chinoxalins mit Hydrazinen (Heterocycles **1980**, 14 [3], 281; Chem. Pharm. Bull. **1981**, 29 [10], 2871) hergestellt.

Alle bekannten Verfahren haben den Nachteil, daß stets nur solche Pyrazolylchinoxaline hergestellt werden konnten, die am Pyrazol- und/oder Chinoxalin-Ringsystem Substituenten tragen. Unsubstituierte Pyrazolylchinoxaline sind bisher unbekannt; es existiert noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung des bisher nicht zugänglichen 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalins zu finden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von Pyrazolylchinoxalinen zu finden. Das Verfahren soll das bisher nicht zugängliche unsubstituierte 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin herzustellen gestatten.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dialkylamino-propenone der allgemeinen Formel I, in der R = Alkyl, bevorzugt Methyl, bedeutet, mit Hydrazin zum 2-(Pyrazol-3(5)-yl)chinoxalin, für das die tautomeren Formeln IIa und IIb zu schreiben sind, cyclisiert werden. Die Reaktion wird in Suspension oder in Lösung, wobei Wasser oder organische Lösungsmittel oder deren Gemische eingesetzt werden, bei Temperaturen von -80°C bis 250°C , bevorzugt im Bereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, durchgeführt. Das Hydrazin wird in äquimolarer oder überschüssiger Menge in Form von Hydrazinhydrat oder deren wäßriger Lösung eingesetzt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

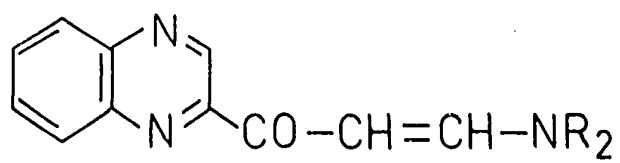
22,7 Tl. 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dimethylamino-propenon werden in 2270 Tl. siedendem Wasser gelöst, mit 50 Tl. 70%iger wäßriger Hydrazinhydratlösung versetzt und noch 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das entstandene 2-(Pyrazol-3(5)-yl) chinoxalin abgesaugt, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

Schmelzbereich: 183–184°C

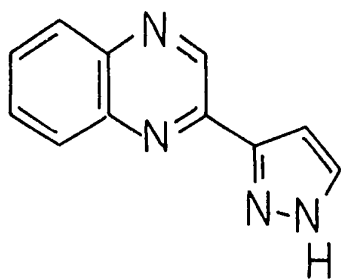
Ausbeute: 88%

Beispiel 2

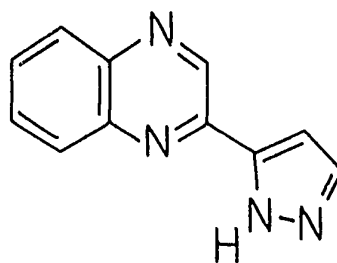
Das Gemisch aus 22,7 Tl. 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-dimethylaminopropenon, 10 Tl. Hydrazinhydrat und 250 Tl. Ethanol wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man engt im Vakuum weitgehend ein, verrührt den Rückstand mit 100 Tl. Wasser, saugt ab und wäscht erneut mit Wasser. Das Rohprodukt fällt in einer Ausbeute von 95% an.



I



IIa



IIb