

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **276 479 A1**
 4(51) C 07 D 405/04
 C 07 D 239/72
 C 07 D 307/78

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 321 074 2	(22)	26.10.88	(44)	28.02.90
(71)	VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt-Salbke 60-63, Magdeburg, 3013, DD				
(72)	Sarodnick, Gerhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Jumar, Alfred, Dr. sc. Dipl.-Chem., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen				

(55) Benzo[b]furan, Chinoxalin, Benzo[b]fur-2-ylchinoxalin, Phenoxyethylchinoxalin, 2-(Brommethyl)-3-methylchinoxalin, o-Hydroxy-carbonylverbindung, Carbonylverbindung, Cyclisierung, Ringschluß, Herbizid, Algizid

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung bisher schlecht zugänglicher Benzo[b]fur-2-ylchinoxaline (Formel I), die als Zwischenprodukte zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate, insbesondere von algiziden und herbiziden Mitteln, anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Cyclisierung von substituierten Phenoxyethylchinoxalinen der allgemeinen Formel II durch Einwirkung starker Basen.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen, **gekennzeichnet** dadurch, daß substituierte Phenoxymethylchinoxaline durch Einwirkung starker Basen zu Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen cyclisiert werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß die substituierten Phenoxymethylchinoxaline der allgemeinen Formel II entsprechen, in der R und R' unabhängig voneinander H, Alkyl, Aryl, Alkoxy oder Aroxy bedeuten können.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß als starke Basen Alkalihydroxid oder Alkalialkanolat, bevorzugt NaOH, KOH oder C_2H_5ONa , eingesetzt werden können und in mindestens äquimolarer Menge zuzusetzen sind.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß bei der Cyclisierungsreaktion Benzo[b]fur-2-ylchinoxaline entstehen, die der allgemeinen Formel I entsprechen, in der R = H, OH, Alkyl oder Aryl bedeutet und R' die gleiche Bedeutung wie im eingesetzten Phenoxymethylchinoxalin (s. Punkt 2.1) besitzt.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß die Cyclisierungsreaktion in der Schmelze oder in Lösung, wobei bevorzugt handelsübliches oder absolutes Ethanol als Lösungsmittel eingesetzt wird, bei Temperaturen von 0°C bis 250°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Punkt 1–5, **gekennzeichnet** dadurch, daß das zu cyclisierende Phenoxymethylchinoxalin nicht als Substanz isoliert wird, sondern nach seiner Bildung aus beispielsweise 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin und aromatischen o-Hydroxy-carbonyl-Verbindungen in gelöster Form als Bestandteil des Reaktionsgemisches mit der die Cyclisierung bewirkenden Base versetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen, die als Zwischenprodukte zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate, insbesondere von algiziden und herbiziden Mitteln, anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Benzo[b]fur-2-ylchinoxaline haben sich als biologisch aktiv erwiesen und werden bisher durch Oxidation, Bromierung oder Isonitrosierung von 2-Acyl-benzo[b]furanen und Cyclisierung der Reaktionsprodukte mit o-Phenyldiamin hergestellt (DD-PS 258 165 A 1 vom 13. 7. 88). Dieses Verfahren liefert zwar die entsprechenden 3-unsubstituierten Chinoxaline mit guten Ergebnissen. Es hat aber den Nachteil, daß die 3-methylsubstituierten Chinoxaline (Formel I) schlecht zugänglich sind, da die als Ausgangsstoffe benötigten 2-Propionyl-benzo[b]furane wesentlich schwieriger herstellbar sind als die im anderen Fall benutzten 2-Acetyl-benzo[b]furane. Sollen nämlich die 2-Propionyl-benzo[b]furane nach dem gleichen Syntheseprinzip wie die 2-Acetyl-benzo[b]furane gewonnen werden, benötigt man das 1-Halogen-butan-2-on, das aber bei der Halogenierung von Butanon nur in geringer Menge neben dem als Hauptprodukt anfallenden 3-Halogen-butan-2-on entsteht. Deshalb wurde das 2-Propionyl-benzo[b]furan bisher nicht auf diese Weise, sondern im Ergebnis von mehrstufigen Synthesen unter Benutzung von Silicium- bzw. metallorganischen Reaktionspartnern hergestellt (A.ch. [11] 17 [1942] 335; Tetrahedron 40 [1984] 621). Bei dem bekannten, nachteiligen Verfahren wird zuerst der Benzofuran- und danach der Chinoxalin-Ringschluß vollzogen.

Ziel der Erfindung

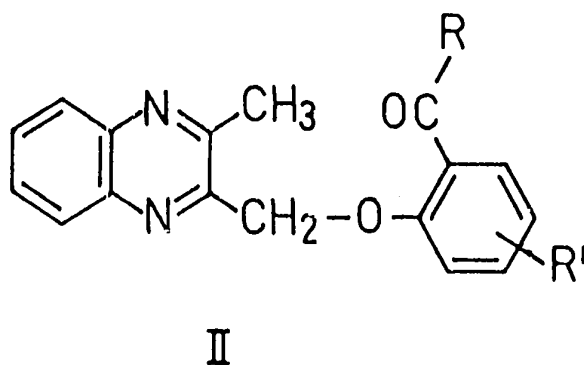
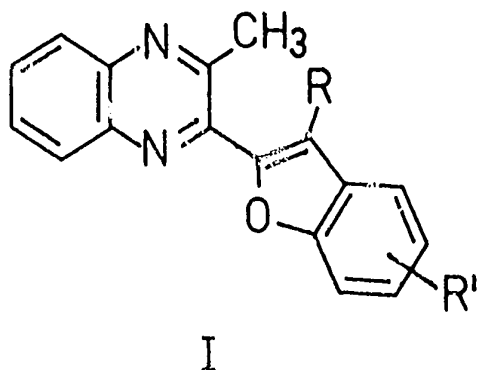
Ziel der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von solchen Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen zu finden, die bisher schlecht zugänglich sind. Das neue Verfahren soll dem bisher bekannten überlegen sein und die bisher schlecht zugänglichen 2-(Benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxaline (Formel I) leichter herzustellen gestatten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von Benzo[b]fur-2-ylchinoxalinen zu finden, die in 3-Stellung des Chinoxalins methylysubstituiert sind, da derartige Verbindungen biologische Aktivität aufweisen, bisher aber schlecht zugänglich sind. Dabei soll im Gegensatz zu dem bisherigen Verfahren ein Ausgangsstoff mit vorgefertigtem Chinoxalinsystem eingesetzt werden, an dem im Syntheseverlauf der Benzofuran-Ringschluß vollzogen wird.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die aus 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin und aromatischen o-Hydroxy-carbonyl-Verbindungen gut zugänglichen Phenoxymethylchinoxaline (z. B. DD-PS 258 226 A 1 vom 13. 7. 1988) der allgemeinen Formel II, in der R und R' unabhängig voneinander H, Alkyl, Aryl, Alkoxy oder Aroxy bedeuten können, in der Schmelze oder in Lösung, wobei bevorzugt handelsübliches oder absolutes Ethanol als Lösungsmittel benutzt wird, durch Einwirkung starker Basen, bevorzugt Alkalihydroxid oder Alkaliethanolat, in mindestens äquimolarer Menge bei Temperaturen von 0°C bis 250°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, cyclisiert werden, wobei die 2-(Benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxaline der allgemeinen Formel I, in der R = H, OH, Alkyl oder Aryl bedeutet und R' die gleiche Bedeutung wie im eingesetzten Phenoxymethylchinoxalin besitzt, entstehen. Wie aus den Beispielen 2 und 3 erkennbar ist, kann das Verfahren vorteilhaft auch so durchgeführt werden, daß das zu cyclisierende Phenoxymethylchinoxalin nicht als Substanz isoliert wird, sondern nach seiner Bildung aus den o. g. Ausgangsstoffen in gelöster Form als Bestandteil des Reaktionsgemisches mit der die Cyclisierung bewirkenden Base versetzt wird.



Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

2-(Benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxalin

27,8 Tl. 2-(3-Methyl-chinoxalin-2-ylmethoxy)benzaldehyd werden in 220 Tl. Ethanol gelöst und mit der Lösung von 6 Tl. Kaliumhydroxid in 100 Tl. Ethanol versetzt. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß und läßt abkühlen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 92% der Theorie, Schmelztemperatur 142–143,5°C.

Beispiel 2:

2-(Benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxalin

Die Lösung von 6 Tl. Kaliumhydroxid in 100 Tl. Ethanol wird zunächst mit 13,4 Tl. Salicylaldehyd und danach mit der Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 400 Tl. Ethanol versetzt. Man kocht 1 Stunde unter Rückfluß, fügt erneut 6 Tl. Kaliumhydroxid hinzu und kocht weitere 3 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert. Das abgetrennte Salz wird mit Ethanol ausgekocht. Die vereinigten ethanolischen Lösungen läßt man abkühlen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 82%.

Beispiel 3:

2-Methyl-3-(3-methyl-benzo[b]fur-2-yl)chinoxalin

Zu einer aus 2,5 Tl. Natrium und 120 Tl. absolutem Ethanol bereiteten Alkanolatlösung fügt man unter Rühren zunächst 15,6 Tl. 2-Hydroxy-acetophenon und danach eine Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 320 Tl. absolutem Ethanol hinzu und kocht 2 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird erneut mit 2,5 Tl. Natrium, gelöst in 30 Tl. absolutem Ethanol, versetzt und weitere 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man engt im Vakuum ein, saugt kalt ab, wäscht gründlich mit Wasser und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute 74% der Theorie, Schmelztemperatur 117–118°C.

Beispiel 4:

2-Methyl-3-(5-methyl-3-phenyl-benzo[b]fur-2-yl)chinoxalin

Die Lösung von 36,8 Tl. 5-Methyl-2-(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethoxy)benzophenon und 7 Tl. Kaliumhydroxid in 700 Tl. Ethanol wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend im Vakuum eingengt. Das Produkt wird kalt abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 85 % der Theorie, Schmelztemperatur 143–144,5°C.

Beispiel 5:

2-(6-Methoxy-3-phenyl-benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxalin

a) Analog Beispiel 2 mit 25 Tl. 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon; die vereinigten ethanolischen Lösungen werden im Vakuum eingengt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt;
Ausbeute 63% der Theorie, Schmelztemperatur 115–117°C.

b) Analog Beispiel 4 mit 38,4 Tl. 4-Methoxy-2-(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethoxy)benzophenon,
Ausbeute 73% der Theorie.

Beispiel 6:

2-(3-Hydroxy-benzo[b]fur-2-yl)-3-methyl-chinoxalin

Die methanolische Lösung von 2-(3-Methyl-chinoxalin-2-ylmethoxy)benzoesäuremethylester wird mit der äquimolaren Menge Natriummethanolat versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Durch Antäuern mit Essigsäure fällt das gewünschte Produkt aus, das abgesaugt und aus Pyridin umkristallisiert wird.

Ausbeute 51 % der Theorie, Schmelztemperatur 222–224°C.