



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 288 601 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 241/44

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 333 955 7

(22) 27.10.89

(44) 04.04.91

(71) Friedrich-Schiller-Universität Jena, August-Bebel-Straße 4, O - 6900 Jena, DE

(72) Beckert, Rainer, Dr. sc. nat., DE; Waisser, Karel, Dr. sc. nat., CS; Odlerova, Zelmira, Dr. rer. nat., CS

(73) Friedrich-Schiller-Universität, O - 6900 Jena, DE; Pharmazeutische Fakultät der Karls-Universität Prag, Prag, CS; Forschungsinstitut für Präventivmedizin Bratislava, Bratislava, CS

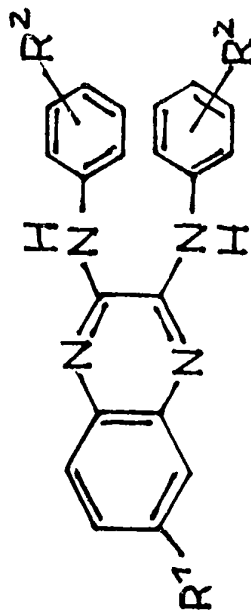
(54) Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diarylaminochinoxalinen

(55) Chinoxaline; Oxalsäureimidchloride;

o-Phenylendiamine; Cycloacylierung;

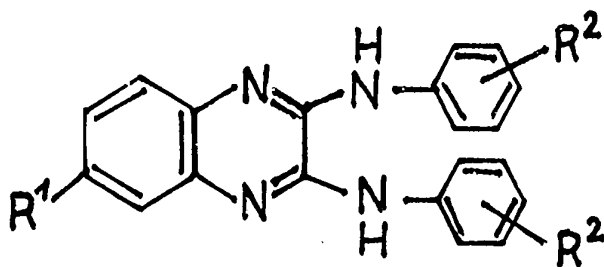
Farbstoffzwischenprodukte; Antileprotica

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diarylaminochinoxalinen, die als Antileprotica sowie als Zwischenprodukte für Farbstoffe verwendet werden können. Die 2,3-Diarylaminochinoxaline lassen sich durch folgende allgemeine Formel beschreiben, wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen Carbalkoxyrest oder eine Nitrogruppe bedeuten. Formel



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diarylaminochinoxalinen der allgemeinen Formel:



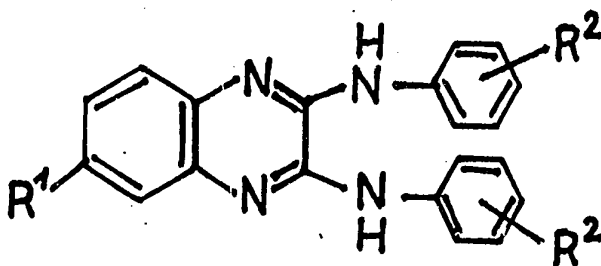
wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen Carbalkoxyrest oder eine Nitrogruppe bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß technisch leicht zugängliche o-Phenylendiamine mit Oxalsäure-bis[arylimidchloriden] im Zuge einer Cycloacylierung zu den 2,3-Diarylaminochinoxalinen umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in Gegenwart eines tertiären Amins als HCl-Fänger gearbeitet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in Lösungsmitteln wie Aceton oder Acetonitril, in Kohlenwasserstoffen wie Benzen und Toluol sowie in Halogenkohlenwasserstoffen wie Tetrachlormethan oder Chloroform vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 60°C und 90°C durchgeführt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Vereinfachung der Aufarbeitung nach der Reaktion die entstandenen 2,3-Diarylaminochinoxaline als Hydrochloride ausgefällt werden und somit einfach abtrennbar und leicht zu reinigen sind.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diarylaminochinoxalinen, die als Antileprotica sowie als Zwischenprodukte für Farbstoffe verwendet werden können. Die 2,3-Diarylaminochinoxaline lassen sich durch folgende allgemeine Formel beschreiben:



wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen Carbalkoxyrest oder eine Nitrogruppe bedeuten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

2,3-Diarylaminochinoxaline wurden bislang nur durch nucleophile Substitution von 2,3-Dichlorchinoxalinen mittels substituierter Aniline hergestellt. Durch die im aromatischen Heterocyclus stark abgesenkte Electrophilie der Positionen 2 und 3 war es nötig, stets bei Temperaturen oberhalb 160°C zu arbeiten; vgl. S. D. Carter u. G. W. H. Cheeseman, Tetrahedron 34 981 (1978). Durch diese bezüglich der hohen Temperaturen relativ drastischen Umsetzungen entstanden im Zuge von Nebenreaktionen stets schwer zu beseitigende, tiefgefärbte Verunreinigungen. Im Falle der Umsetzung mit Anilinen, die eine oder mehrere Acceptorgruppen enthalten, gehen die Ausbeuten an Finalprodukt stark zurück bzw. es findet keine Reaktion statt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, die 2,3-Diarylaminochinoxaline als biologisch aktive Substanzen wie Antileprotica sowie als Zwischenprodukte für Farbstoffe auf der Basis einheimischer Rohstoffe zugänglich zu machen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, 2,3-Diarylaminochinoxaline mit definiertem Substituentenmuster und in hoher Reinheit darzustellen, die als Antileprotica sowie als Zwischenprodukte für Farbstoffe Verwendung finden können. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß technisch leicht zugängliche o-Phenylendiamine mit Oxalsäure-bis[arylimidchloriden] im Zuge einer Cycloacylierung zu den 2,3-Diarylaminochinoxalinen umgesetzt werden. Die Zugabe eines tertiärenamins als HCl-Fänger erweist sich dabei als vorteilhaft.

Die Reste R¹ und R² können dabei gleich oder verschieden sein und ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Carbalkoxygruppe oder eine Nitrogruppe bedeuten. Die Reaktionen werden in Lösungsmitteln wie Aceton oder Acetonitril, Kohlenwasserstoffen wie Benzen oder Toluol sowie Halogenkohlenwasserstoffen wie Tetrachlormethan oder Chloroform, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 60°C und 90°C durchgeführt. Zur Vereinfachung der Aufarbeitung werden die 2,3-Diarylaminochinoxaline in Form ihrer Hydrochloride aus den Reaktionslösungen ausgefällt.

Besondere Vorzüge des Verfahrens sind:

1. Die Reaktionen verlaufen im Gegensatz zu in der Literatur beschriebenen Beispielen durchweg unter relativ milden Bedingungen, in billigen Lösungsmitteln und liefern gute Ausbeuten an Finalprodukt. Durch das Ausfällen der 2,3-Diarylaminochinoxaline in Form ihrer Hydrochloride erübrigen sich aufwendige Reinigungsoperationen.
2. Die entstehenden 2,3-Diarylaminochinoxaline zeichnen sich durch eine große Anwendungsbreite aus. So können diese als biologisch aktive Substanzen wie Antileprotica sowie als Ausgangsprodukte für Farbstoffsynthesen verwendet werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

0,1 mol (10,8 g) o-Phenylendiamin werden zusammen mit 0,1 mol (27,7 g) Oxalsäure-bis[phenylimidchlorid] und 0,2 mol (23 ml) Triethylamin in 250 ml Acetonitril eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand von dunkelbrauner Farbe in ca. 80 ml Methanol aufgenommen und mit ca. 15 ml conc. Salzsäure versetzt. Innerhalb kurzer Zeit fällt ein intensiv gelber Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen scharf abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen wird. Das für weitere Umsetzungen hinreichend reine 2,3-Diphenylaminochinoxalin-Hydrochlorid kann durch Umkristallisation aus Methanol/Aceton weiter gereinigt werden; gelbgrüne Kristalle, F 196–198°C, Ausbeute 84% d. Th.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden aus 0,1 mol (12,2 g) 4-Methyl-o-Phenylendiamin und 0,1 mol (27,7 g) Oxalsäure-bis[phenylimidchlorid] 87% d. Th. 2,3-Diphenylamino-6-methyl-chinoxalin-Hydrochlorid in Form von gelben Kristallen, F 198–204°C erhalten.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 werden aus 0,1 mol (13,8 g) 4-Methoxy-o-phenylendiamin und 0,1 mol (27,7 g) Oxalsäure-bis[phenylimidchlorid] 78% d. Th. 2,3-Diphenylamino-6-methoxy-chinoxalin-Hydrochlorid in Form gelbgrüner Kristalle, F 132–134°C erhalten.

Beispiel 4

0,02 mol (2,16 g) o-Phenylendiamin und 0,02 mol (5,54 g) Oxalsäure-bis[phenylimidchlorid] werden zusammen mit 0,04 mol (5,6 ml) Triethylamin eine Stunde in 100 ml trockenem Toluol bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird vom Triethylamin-Hydrochlorid abgesaugt, im Vakuum auf ca. 50 ml eingeengt und kurze Zeit trockenes HCl-Gas durch die Lösung geleitet. Schon nach kurzer Zeit fällt das gewünschte 2,3-Diphenylaminochinoxalin-Hydrochlorid in Form von zitronengelben Kristallen aus. Ausbeute 92% d. Th., F 196–198°C.

Beispiel 5

Analog Beispiel 4 erhält man aus 0,02 mol (2,16 g) o-Phenylendiamin und 0,02 mol (6,10 g) Oxalsäure-bis[4-methylphenylimidchlorid] 88% d. Th. 2,3-Bis[4-methylphenylamino]chinoxalin-Hydrochlorid in Form gelber Kristalle, F 230–238°C (MeCN/DMF).

Beispiel 6

Analog Beispiel 4 erhält man aus 0,02 mol (2,44 g) 4-Methyl-o-Phenylendiamin und 0,02 mol (6,10 g) Oxalsäure-bis[2-methylphenylimidchlorid] 87% d. Th. 2,3-Bis[2-methylphenylamino]-6-methyl-chinoxalin-Hydrochlorid als gelbe Kristalle, F 156–161°C.

Beispiel 7

0,01 mol (1,08 g) o-Phenylendiamin und 0,01 mol (4,21 g) Oxalsäure-bis[4-carboethoxyphenylimidchlorid] werden mit 0,02 mol (2,8 ml) Triethylamin in 60 ml Acetonitril 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit ca. 5 ml conc. Salzsäure versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Anschließend wird die gebildete gelbe Kristallmasse scharf abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und aus Ethanol/Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,3-Bis-[4-carboethoxyphenylamino]chinoxalin als leuchtend gelbe Kristalle, F 208–219°C (ab 135°C sintern), Ausbeute 77% d. Th.

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 werden aus 0,01 mol o-Phenylendiamin und 0,01 mol (3,46 g) Oxalsäure-bis[4-chlorphenylimidchlorid] 90% d. Th. 2,3-Bis[4-chlorphenylamino]chinoxalin-Hydrochlorid in Form schwefelgelber Kristalle, F 232–235°C erhalten.

Beispiel 9

0,04 mol (6,12 g) 4-Nitro-o-Phenylendiamin werden zusammen mit 0,04 mol (11,08 g) Oxalsäure-bis[phenylimidchlorid] und 0,08 mol (11,2 ml) Triethylamin 4 Stunden unter Rückfluß in 150 ml Aceton erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune Rückstand in ca. 50 ml Methanol aufgenommen und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Anschließend wird scharf abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält das gewünschte 2,3-Diphenylamino-6-nitro-chinoxalin als freie Base in Form leuchtend oranger Kristalle, F 239–241°C, Ausbeute 76% d. Th.

-4-

288 601

