



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENT SCHRIFT

(19) DD (11) 220 602 A1

4(51) C 07 D 241/40
C 07 D 241/44

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 254 754 0

(22) 13.09.83

(44) 03.04.85

(71) VEB Fahlberg-List, Magdeburg, 3013 Magdeburg Alt-Salbke 60-63, DD

(72) Sarodnick, Gerhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Viola, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Kempster, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Mayer, Roland, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klepel, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamiden

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bisher nicht zugänglichen Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamide (Formel I), die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung von Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureestern oder deren Vorstufen mit Ammoniak, aliphatischen primären Aminen, aliphatischen sekundären Aminen oder cyclischen sekundären Aminen. Werden 2-(Halogenmethyl)chinoxaline als Vorstufe eingesetzt, kann die Zugabe der Stickstoffbasen vor oder nach der Thiolierung erfolgen.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamiden, **gekennzeichnet dadurch**, daß Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester oder deren Vorstufen mit den Stickstoffbasen HNR^1R^2 umgesetzt werden, wobei die Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamide direkt oder bei Einsatz von Vorstufen durch anschließende Thiolierung gebildet werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Ausgangsstoffe eingesetzten Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester der allgemeinen Formel II entsprechen, wobei $\text{R} = \text{Alkyl}$ oder substituiertes Alkyl, $\text{R}^3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$ oder Hetaryl, $\text{R}^4 = \text{R}^3, \text{OAlkyl}, \text{OAryl}, \text{Halogen}, \text{NO}_2$ oder CN bedeuten.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Vorstufen der Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester die Chinoxalin-2-dithiocarbonsäuren der allgemeinen Formel II mit $\text{R} = \text{H}$ und R^3, R^4 mit gleicher Bedeutung wie in den Dithiocarbonsäureestern (s. Punkt 2.!) bzw. deren Salze eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1 und Punkt 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Vorstufen eingesetzten Chinoxalin-2-dithiocarbonsäuren bzw. deren Salze nicht in Substanz isoliert werden, sondern unmittelbar nach ihrer Bildung durch Thiolierung entsprechend substituierter 2-(Halogenmethyl)-chinoxaline oder deren Abkömmlinge mit den Stickstoffbasen umgesetzt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1 und Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß beim Einsatz entsprechend substituierter 2-(Halogenmethyl)chinoxaline als Vorstufen die Zugabe der Stickstoffbasen auch vor der Thiolierung erfolgen kann.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Stickstoffbasen Verbindungen der allgemeinen Formel HNR^1R^2 eingesetzt werden, in der R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und $\text{H}, \text{Alkyl-}, \text{Cycloalkyl-}$ oder Aralkylgruppen , die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten oder einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringteil charakterisieren.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzungen mit den Stickstoffbasen bei Temperaturen von -80°C bis 250°C , bevorzugt aber im Bereich von 70°C bis 120°C durchgeführt werden.
8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktionen in indifferenten Lösungsmitteln polaren oder unpolaren Charakters oder unter Benutzung überschüssigen Amins als Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durch Zusammenschmelzen der Reaktionspartner durchgeführt werden.
9. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktionen unter einem Druck von 10 kPa bis 10 MPa, bevorzugt aber bei Normaldruck durchgeführt werden.
10. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamide der allgemeinen Formel I entsprechen, wobei R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung wie in der Stickstoffbase (s. Punkt 6.!) und R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II (s. Punkt 2.!) besitzen.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamiden, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamide sind bisher unbekannt; es existiert somit noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung:

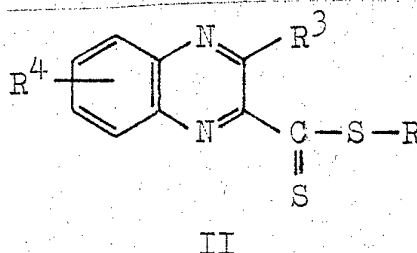
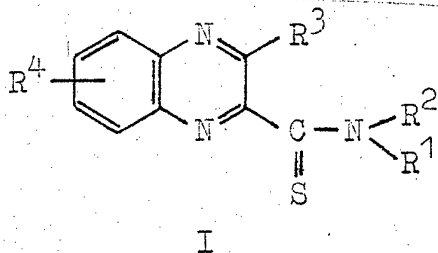
Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamiden zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

— Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zu finden, nach dem die bisher nicht zugänglichen Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamide hergestellt werden können.

— Merkmale der Erfindung:

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester der allgemeinen Formel II, in der $\text{R} = \text{Alkyl}$ oder substituiertes Alkyl, $\text{R}^3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$ oder Hetaryl, $\text{R}^4 = \text{R}^3, \text{OAlkyl}, \text{OAryl}, \text{Halogen}, \text{NO}_2$ oder CN bedeuten, mit basischen Stickstoffverbindungen der allgemeinen Formel HNR^1R^2 , in der R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und $\text{H}, \text{Alkyl-}, \text{Cycloalkyl-}$ oder Aralkylgruppen , die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten oder einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringteil charakterisieren, bei Temperaturen bis 250°C , in der Regel aber bei 70°C bis 120°C zu den Chinoxalin-2-thiocarbonsäureamiden der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2



die gleiche Bedeutung wie in der Stickstoffbase HNR^1R^2 und R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel II haben, umgesetzt werden. Die Reaktion kann in indifferenten Lösungsmitteln polaren oder unpolaren Charakters oder unter Benutzung überschüssigen Amins als Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durch Zusammenschmelzen der Reaktionspartner jeweils drucklos oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Anstelle der Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester können auch als deren unmittelbare Vorstufe die Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester können auch als deren unmittelbare Vorstufe die Chinoxalin-2-dithiocarbonsäuren (Formel II mit $\text{R} = \text{H}$ und R^3, R^4 mit gleicher Bedeutung wie in den Dithiocarbonsäureestern) bzw. deren Salze eingesetzt werden, die ihrerseits nicht isoliert werden, sondern nach ihrer Bildung, die durch Thiolierung entsprechend substituierter 2-

(Halogenmethyl)chinoxaline oder deren Abkömmlinge erfolgt, mit den Stickstoffbasen HNR^1R^2 zur Reaktion gebracht werden, wobei die Zugabe der Stickstoffbase auch vor der Thiolierung erfolgen kann.

Die Thiolierung der 2-(Halogenmethyl)chinoxaline oder deren Abkömmlinge und die Herstellung der Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureester sind in der Patentanmeldung WP C 07 D 253 4608 „Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-2-dithiocarbonsäureestern“ von G. Sarodnick, H. Viola, G. Kempter, R. Mayer und A. Jumar beschrieben.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäureamid

In die schwach siedende Lösung von 1 Tl. 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester in 10 Tl. Propan-1-ol leitet man innerhalb von 45 Minuten trockenes Ammoniakgas im Überschuß ein. Das in der Kälte allmählich auskristallisierende Produkt wird aus 1,2-Dichlor-ethan umkristallisiert. Ausbeute 40% der Theorie, Schmelzpunkt 194–196°C.

Beispiel 2:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-methyl-amid

Man löst 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester in siedendem Heptan und leitet trockenes Methylamin im Überschuß ein. Das Produkt wird kalt abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 76% der Theorie, Schmelzpunkt 127–129°C (aus Ethanol).

Beispiel 3:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-ethyl-amid

Analog Beispiel 2 mit Ethylamin, Ausbeute 95% der Theorie, Schmelzpunkt 148,5–149,5°C (aus Ethanol).

Beispiel 4:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N,N-dimethyl-amid

Analog Beispiel 2 mit Dimethylamin, Ausbeute 48% der Theorie, Schmelzpunkt 126–127°C (aus Heptan).

Beispiel 5:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-ethyl-amid

Analog Beispiel 2 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester und Ethylamin, Ausbeute 79% der Theorie, Schmelzpunkt 165–166,5°C (aus Ethanol).

Beispiel 6:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-butyl-amid

Die Lösung von 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester in siedendem Heptan wird mit Butylamin im 1,1- bis 1,5fachen molaren Überschuß versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert um. Ausbeute 94% der Theorie, Schmelzpunkt 103–104,5°C (aus Heptan).

Beispiel 7:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-isobutyl-amid

Analog Beispiel 6 mit Isobutylamin, Ausbeute 74% der Theorie, Schmelzpunkt 110,5–112°C (aus Heptan).

Beispiel 8:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-cyclohexyl-amid

Analog Beispiel 6 mit Cyclohexylamin, Ausbeute 88% der Theorie, Schmelzpunkt 175–176,5°C (aus Toluol).

Beispiel 9:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N,N-diethyl-amid

Analog Beispiel 6 mit Diethylamin, Ausbeute 56% der Theorie, Schmelzpunkt 101,5–103°C (aus Heptan).

Beispiel 10:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-butyl-amid

Analog Beispiel 6 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester, Ausbeute 86% der Theorie, Schmelzpunkt 165–167°C (aus Toluol/Heptan).

Beispiel 11:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-cyclohexyl-amid

Analog Beispiel 6 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester und Cyclohexylamin, Ausbeute 83% der Theorie, Schmelzpunkt 215–216°C (aus Ethanol).

Beispiel 12:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäurepiperidid

Analog Beispiel 6 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester und Piperidin, Ausbeute 78% der Theorie, Schmelzpunkt 200–202°C (aus Toluol).

Beispiel 13:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäurepiperidid

Man löst 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester in der 6fachen Masse Toluol und kocht nach Zugabe der doppeltmolaren Menge Piperidin 2 Stunden unter Rückfluß. Man engt im Vakuum ein, saugt kalt ab und kristallisiert um. Ausbeute 85% der Theorie, Schmelzpunkt 148–149°C (aus Toluol/Heptan).

Beispiel 14:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäuremorpholid

Analog Beispiel 13 mit Morpholin, Ausbeute 74% der Theorie, Schmelzpunkt 209–210°C (aus Toluol).

Beispiel 15:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäuremorpholid

3 Tl. 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester werden in 50 Tl. Ethanol heiß gelöst, mit 1 Tl. Morpholin versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur kristallisiert das Produkt aus, das durch Umkristallisation aus Ethanol oder Toluol gereinigt wird. Ausbeute 65% der Theorie, Schmelzpunkt 208,5–210°C.

Beispiel 16:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäurepyrrolidid

Man versetzt die Suspension von 3 Tl. 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester in 25 Tl. Ethanol mit 1 Tl. Pyrrolidin, erhitzt 5 Minuten zum Sieden und stellt das Gemisch über Nacht in den Kühlschrank. Das Produkt wird abgesaugt, getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute 66% der Theorie, Schmelzpunkt 150–151°C.

Beispiel 17:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-benzyl-amid

Die Mischung von 1 Tl. 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester, 15 Tl. Ethanol und den 1,5molaren Menge Benzylamin wird 15 bis 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen versetzt man langsam mit dem gleichen Volumen Wasser. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeute 64% der Theorie, Schmelzpunkt 108–110°C (aus Cyclohexan).

Beispiel 18:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-(2-hydroxy-ethyl)amid

Analog Beispiel 17 mit 2-Amino-ethanol, Ausbeute 61% der Theorie, Schmelzpunkt 181–182°C (aus Methanol).

Beispiel 19:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-benzyl-amid

Analog Beispiel 17 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester, Ausbeute 85% der Theorie, Schmelzpunkt 142,5–144°C (aus Toluol/Heptan).

Beispiel 20:

3-Phenyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-(2-hydroxy-ethyl)amid

Analog Beispiel 17 aus 3-Phenyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäuremethylester und 2-Amino-ethanol, Ausbeute 82% der Theorie, Schmelzpunkt 164–165,5°C (aus Methanol).

Beispiel 21:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäurepiperidid

1 Tl. 3-Methyl-chinoxalin-2-dithiocarbonsäureethylester und 4 Tl. Piperidin läßt man 1 Stunde unter Rückfluß kochen, fällt nach dem Abkühlen das Produkt durch Zugabe von Wasser aus, saugt ab, trocknet und kristallisiert aus einem Toluol-Heptan-Gemisch um. Ausbeute 74% der Theorie, Schmelzpunkt 148–149°C.

Beispiel 22:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäuremorpholid

Die Mischung von 9,6 Tl. Schwefel, 30,3 Tl. Triethylamin, 8,7 Tl. Morpholin und 45 Tl. N,N-Dimethyl-formamid wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend tropft man die Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 150 Tl. N,N-Dimethyl-formamid bei 20–40°C so schnell hinzu, daß die dunkle Farbe gerade noch erhalten bleibt. Eine Stunde nach vollendeter Zugabe gießt man das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis und trennt schließlich das ausgeschiedene Reaktionsprodukt ab, das durch Umkristallisation aus Toluol gereinigt wird. Ausbeute 43% der Theorie, Schmelzpunkt 209–210°C.

Beispiel 23:

3-Methyl-chinoxalin-2-thiocarbonsäure-N-cyclohexyl-amid

Zur gerührten Mischung von 9,6 Tl. Schwefel, 30,3 Tl. Triethylamin und 45 Tl. N,N-Dimethyl-formamid tropft man bei 20–40°C die Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 150 Tl. N,N-Dimethyl-formamid allmählich hinzu. Eine Stunde nach vollendeter Zugabe versetzt man mit 15 Tl. Cyclohexylamin und erhitzt 2 Stunden auf 90°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und kristallisiert das abgeschiedene Produkt aus Toluol um. Ausbeute 47% der Theorie, Schmelzpunkt 175–176,5°C.