Pyrido[1,2-*a*]pyrazine – Startprodukte für regioselektive Ringtransformationen und supramolekulare Architekturen*

Pyrido[1,2-*a*]pyrazines – Starting Materials for Regioselective Ringtransformation Reactions and Supramolecular Architectures

D. Müller^a, B. Frank^a, R. Beckert^a und H. Görls^b

^a Institut f
ür Organische und Makromolekulare Chemie, Friedrich-Schiller-Universit
ät Jena, Humboldtstr. 10, D-07743 Jena

^b Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, August-Bebel-Str. 2, D-07743 Jena

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. R. Beckert. E-mail: c6bera@rz.uni-jena.de

Herrn Prof. Dr. R. Mayer, TU Dresden, anlässlich seines 75. Geburtstages gewidmet

Z. Naturforsch. 57b, 471-478 (2002); eingegangen am 14. Dezember 2001

Pyridopyrazines, Ring Transformation, Heterocyclic Quinones

The easily available pyrido[1,2-*a*]pyrazines of type **1** are versatile building blocks for ring transformation reactions. With heterocyclic quinones such as quinoline-2,5,8-triones **4a-c**, a highly regioselective [4+2]-cycloaddition reaction takes place in the first step, followed by a ring transformation cascade. The 1,6-diazaanthracene-2,9,10-triones **5a-e**, which possess an additional bipyridine substructure, could be isolated as main products. In order to modify the starting products of type **1**, a metal-catalyzed cross-coupling reaction with acetylenic benzoic esters **9a,b** has been performed. The modified pyridopyrazines **10a,b** which were obtained in good yields could be transformed by analogy to **1a,b** into ring-fused heterocyclic quinones **12a,b**.

1. Einleitung

Pyrido[1,2-*a*]pyrazine des Typs **1** sind leicht zugänglich durch Cyclisierung von 2-(Aminomethyl)pyridin mit Bis-imidoylchloriden der Oxalsäure [1]. Ihre 2-Aza-1,3-dien-Substruktur im dipolaren 10π -Heteroaromaten **1**^c befähigt sie, mit elektronenarmen Dienophilen [4+2]-Cycloadditionen einzugehen. Die primären Cycloaddukte sind nicht isolierbar, da sich sofort unter Spaltung der Pyridin-*N*,*C*-Bindung eine Ringtransformation an-



Schema 1.

* Presented in part at the 5th Conference on Iminium Salts (ImSaT-5), Stimpfach-Rechenberg (Germany), September 11–13, 2001.

schließt. Mittels dieser Cycloaddition-Ringtransformation-Sequenz sind mit geringem synthetischen Aufwand hochsubstituierte Aromaten und Heteroaromaten zugänglich.

Ringtransformationen wurden bislang mit folgenden Dienophilen durchgeführt: Maleinsäurederivate [2], Nitrosoverbindungen [3], acyclische/ cyclische Diazene [3] und Chinone [4]. Letztere reagieren schnell mit den bicyclischen Edukten **1** unter Bildung tieffarbiger Azachinone, wobei Benzochinon sogar eine doppelte Transformationskaskade eingeht. Die erhaltenen Produkte tragen sowohl das Strukturmerkmal eines Chinons als auch eines 2,2'-Bipyridins und zeigen somit eine Verwandtschaft zu Antibiotica wie Streptonigrin oder Lavendamycin. Beim Einsatz unsymmetrischer Chinone wie etwa Juglon **2** wurde eine hohe Regioselektivität zugunsten des Isomers **3a** beobachtet [4].

2. Ringtransformationen mit heterocyclischen Chinonen

Wegen der bekannten Antitumoraktivität [5] von 2,5,8(1H)-Chinolintrionen vom Typ **4** war es

0932-0776/2002/0400-0471 \$06.00 © 2002 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · www.znaturforsch.com D

von Interesse, diese als ein weiteres Dienophil mit 1 umzusetzen. Ein synthetischer Zugang zu **4a-c** ist durch eine Acylierungs-Formylierungs-Reaktion von 2,5-Dimethoxyanilin gegeben [6]. Eine finale Oxidation liefert die gewünschten heterocyclischen Chinone **4a-c**.

Schon bei Raumtemperatur reagierten die Pyridopyrazine 1 mit den heterocyclischen Chinonen 4a-c in Chloroform als Lösungsmittel (Schema 2). Die Reaktion verläuft unter Blaufärbung der anfangs orangefarbenen Lösung und läßt sich visuell und durch DC gut verfolgen. Die optimale Reaktionszeit liegt bei *ca.* 40 h; bei höheren Temperaturen wird die Reaktion beschleunigt, allerdings treten dabei vermehrt Nebenprodukte auf, die eine Reinigung erschweren.



Schema 2.

Der Charakter von Carbonylfarbstoffen zeigt sich in den UV/vis Spektren der Ringtransformationsprodukte **5a-e** anhand der intensiven langwelligen Absorptionen zwischen $\lambda = 560$ und 610 nm. Die NMR-Spektren der isolierten Produkte wiesen durch das Auftreten nur eines Signalsatzes auf eine hohe Regioselektivität der einleitenden [4+2]-Cycloaddition hin. Trotz detaillierter NMR-Experimente gelang es nicht, zwischen den beiden Regioisomeren 5 oder 6 zu unterscheiden. Wir erhofften, durch chemische Umwandlung der beiden Chinon-Carbonylgruppen in OH-Gruppen und sich anschließenden NMR-Experimenten, bessere Informationen zur Regiochemie der Transformation zu erhalten. Die Behandlung der Ringtransformationsprodukte mit Natriumdithionit führte sofort zu gelben Lösungen, die sich bei Luftzutritt innerhalb weniger Minuten wieder blau färbten. Dieses für viele Chinone typische Redoxverhalten konnte mehrfach wiederholt werden. CV-Messungen an Derivat 5a bestätigten dieses reversible Verhalten durch reproduzierbare Peaks bei -0.62 und -1.2 V. Die hochsubstituierten Azachinone vom Typ 5 sind somit weitere Beispiele für reversible Zweielektronen-Redoxsysteme [7]. Der Farbwechsel zwischen reduzierter und oxidierter Form sowie das Entstehen äquimolarer Mengen Wasserstoffperoxid macht diese Verbindungen interessant für Anwendungen in der biochemischen Analytik. Leider waren bislang alle Versuche zur Stabilisierung der Leukoform etwa durch Acylierung erfolglos. Eine unabhängige Aufklärung der Konstitution gelang durch Kristallstrukturanalyse eines Einkristalls von Verbindung 5a. Aus Abb. 1 ist



Abb. 1. Struktur des Azachinons **5a** im Kristall, ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°]: O1-C11 1.227(5), O2-C5 1.223(5), O3-C7 1.246(5), N2-H1N2 1.00(5), N4-H1N4 0.94(4), N5-H1N5 0.96(6), N1-C1-C14-N3 130.2(4).

ersichtlich, dass bei der Ringtransformationskaskade das Regioisomer **5a** entsteht. Wie erwartet, weist das zentrale tricyclische Fragment ein hohes Maß an Planarität auf, während der Bipyridin-Teil des Moleküls um 130,2° aus der Ebene gedreht ist.

3. Kreuz-Kupplungsreaktionen an Pyrido[1,2-*a*]pyrazinen

Trotz ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in Ringtransformationsreaktionen weisen die Startprodukte vom Typ 1 einen gewichtigen Nachteil auf, den beschränkten synthetischen Zugang auf einige wenige arvlsubstituierte Typen. Daher sollte geprüft werden, ob die Pyridopyrazine 1 durch einfache Substitutionsreaktionen modifizierbar sind und die Produkte analoge Ringtransformationen erlauben. Für erste, orientierende Experimente wurde die Sonogashira-Reaktion gewählt. Zu diesem Zweck wurde das 4-Iodphenylsubstituierte Pyrido[1,2-a]pyrazin 1c synthetisiert. Als Kupplungspartner wurden, ausgehend von 4-Brombenzoylchlorid und n-Octadecylalkohol bzw. (R)-Menthol zunächst die entsprechenden Ester 7a und 7b hergestellt, anschließend wurde der Halogenaustausch mit Trimethylsilylacetylen zu 8a,b realisiert (Schema 3). Nach der Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid erfolgte schließlich die Kreuzkupplung von 9a und 9b mit 1c. Nach Säulen-Flash-Chromatographie konnten die beiden modifizierten Pyridopyrazine 10a bzw 10b als rote Feststoffe isoliert werden. Ihre Struktur wurde durch Elementaranalyse, MS und NMR gesichert. Mit p-Benzochinon 11 zeigten beide Derivate das erwartete Reaktionsverhalten: nach kurzzeitigen Erhitzen in Methylenchlorid fand ein Farbwechsel von orange nach violett statt. Aus der Reaktionslösung ließen sich Ringtransformationsprodukte isolieren, denen wir nach detaillierter spektroskopischer Untersuchung und Vergleich mit analogen Derivaten [4] die Strukturen der 2,7-Diazaanthracen-9,10-dione 12a und 12b zuordnen. Die derart modifizierten Azachinone 12a,b sowie die Pvridopvrazine 10a.b werden in weiteren Untersuchungen Startprodukte für supramolekulare Metallkomplexe und für redoxschaltbare flüssigkristalline Verbindungen bilden.

Experimenteller Teil

Materialien und Methoden

Alle Reagenzien wurden kommerziell bezogen (Aldrich, Lancaster, Fluka, Merck). Lösungsmittel wurden nach Standard-Techniken getrocknet und gereinigt. Alle Reaktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie (TLC) verfolgt (Polygram



Schema 3. a) $Me_3SiC \equiv CH$, CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Et_3N , THF; b) Bu_4NF , THF; c) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N , THF.

ALOX/UV254, Machery Nagel). Für die Säulenchromatographie wurde neutrales Aluminiumoxid (Merck, Al₂O₃ 90 neutral, Aktivität 1, Korngröße 0.063-0.2 mm, 70-230 ASTM) verwendet. Die Schmelzpunkte wurden am Gerät Galen III (Boetius System) der Firma Cambridge Instruments gemessen und sind unkorrigiert. UV/vis: Perkin Elmer Lambda 19 Spektrophotometer; IR: Nicolet Impact 400; NMR: Bruker DRX 400 (400 MHz) bzw. Bruker AC 250 (250 MHz); MS: Finnigan MAT SAQ 710 (CI: chemische Ionisation, DCI: direkte chemische Ionisation, APCI: chemische Ionisation unter Atmosphärendruck, EI: Elektronenstoss-Ionisierung, DEI: direkte Elektronenstoss-Ionisierung), MALDI-TOF: Bruker BI-FLEX 2; Kristallstrukturanalyse: Nonius CAD4 Diffraktometer. Von allen neuen Substanzen außer denen mit hohen Fluorgehalt liegen Elementaranalysen vor, die an einem CHN-Automaten LECO CHNS 932 angefertigt wurden.

Die kristallographische Strukturbestimmung der Verbindung 5a erfolgte an einem Nonius CAD4-Diffraktometer mit Mo-K_a-Strahlung (λ = 0.71069 A, Graphit-Monochromator). Eine Lorentz- und Polarisationskorrektur wurde durchgeführt [8]. Eine Absorptionskorrektur erfolgte nicht. Die Struktur wurde mittels direkter Methoden gelöst (SHELXS [9]) und mittels Full-Matrix-Least-Squares-Technik gegen F_0^2 verfeinert (SHELXL-97 [10]). Die Wasserstoffatome der NH- und OH-Gruppen wurden in Differenzfouriersynthesen lokalisiert und isotrop verfeinert. Die anderen Wasserstoffatome wurden an den berechneten Positionen mit fixierten thermischen Parametern eingefügt. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert [10]. Für die Strukturpräsentation wurde das Programm XP (SIEMENS Analytical X-ray Instruments, Inc.) verwendet.

Kristalldaten für 5a [11]

C₃₂H₂₅N₅O₃ · CH₃COOH, $M_r = 587.62 \text{ g mol}^{-1}$, schwarze Quader, Kristallgröße 0.40 × 0.30 × 0.10 mm³, triklin, Raumgruppe *P*Ī, *a* = 9.815(1), *b* = 11.221(2), *c* = 13.453(2) Å, *α* = 92.39(1), *β* = 97.96(1), *γ* = 92.08(1) °, *V* = 1464.8(4) Å³, *T* = 20 °C, *Z* = 2, *q*_{calc} = 1.332 g cm⁻³, *μ* (Mo-*K*_α) = 0.91 cm⁻¹, *F*(000) = 616, 5261 Reflexe h(-11/0), k(-13/13), l(-15/15), im Bereich 3.01° ≤ Θ ≤ 24.64° gemessen, 99.8%, Vollständigkeit bis Θ_{max} 4943 symmetrieunabhängige Reflexe (*R*_{int} = 0.047), 1902 Reflexe mit *F*_o > 4σ(*F*_o), 413 Parameter, 0 Restraints, R1 = 0.070, wR2 = 0.156, $R1_{all} = 0.228$, $wR2_{all} = 0.1923$, GooF = 0.833; Differenzelektronendichte: 0.266 bis -0.250 e Å⁻³.

3-(4-Iodphenylamino)-4-(4-iodphenylimino)-4H-pyrido[1,2-a]pyrazin (**1c**)

50 mmol (5.50 g) 2-(Aminomethyl)pyridin werden in 150 ml THF zusammen mit 100 mmol (10.1 g) Triethylamin gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 50 mmol (2.65 g) Oxalsäurebis(4-iodphenylimidoylchlorid) versetzt. Anschließend wird vier Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser und wenig kaltem Methanol gewaschen und aus Acetonitril/THF umkristallisiert.

Rotbraune Kristalle, Schmp. 197 °C, Ausbeute 65%. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (s, 1H, NH), 7.59 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H), 6.56–6.51 (m, 3H), 6.28 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁵*J* = 1.4 Hz, 1H).- MS (DCI/H₂O): *m/z* (%) = 565 (100) [M⁺+H], 493 (9), 438 (39), 335 (12), 93(25). – C₂₀H₁₄I₂N₄ (564.2): ber. C 42.58, H 2.50, N 9.93, I 44.99; gef. C 42.32, H 2.38, N 9.78, I 45.62.

Allgemeine Vorschrift zur Ringtransformation der Pyrido[1,2-a]pyrazine **1a,b** mit den 2,5,8(1H)-Chinolintrionen **4a-c**

Die Lösung von 1 mmol Pyridopyrazin 1 und 1 mmol des entsprechenden Chinons 4, in 70 ml trockenem Chloroform wird drei Tage bei 20 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC (Laufmittel: Toluol/Aceton 1:5) überprüft. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid gereinigt. Dazu werden zunächst mit Toluol unumgesetzte Ausgangsprodukte sowie geringe Mengen an Verunreinigungen eluiert. Anschließend erhält man mit Chloroform als Laufmittel die reinen Ringtransformationsprodukte.

3-Methyl-7,8-bis[4-methylphenylamino]-5-pyrid-2yl-1,6-diazaanthracen-2,9,10-trion (**5a**)

Schmp. 313 °C, Ausbeute 64%. – UV/vis (CHCl₃): λ_{max} (lg ε_{max}) = 598 nm (3.85). – IR (KBr): ν = 3406 (NH), 1648 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.67, 9.60 (2 × s, 2H, NH), 8.64 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, Pyridin- α -H), 7.86 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, Pyridin- γ -H), 7.80 (s, 1H, CH), 7.55 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin- δ -H), 7.38 (t, ³J = 5.4 Hz, 1H, Pyridin- β -H), 7.17 –7.14 (m, 4H, Tolyl-CH), 7.03 –6.95 (m, 4H, Tolyl-CH), 6.88 (s, 1H, NH), 2.34, 2.22, 2.20 (3 × s, 9H, CH₃). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 179.4, 178,3, 162.0 (3 × C=O), 159.2, 148.7, 138.5, 137.0, 136.7, 136.5, 135.6, 133.8, 133.0, 130.4, 130.1, 129.4, 122.9, 121.9, 120.2, 118.4, 114.0, 105.5, 20.9, 20.8, 17.3 (3 × CH₃). – MS (CI): *m*/*z* (%) = 528 (3) [M⁺+H], 341 (6), 190(10), 169 (100), 108 (20). – C₃₂H₂₅N₅O₃ (527.6): ber. C 72.85, H 4.78, N 13.27; gef. C 72.70, H 4.89, N 13.41.

3-Ethyl-7,8-bis[4-methylphenylamino]-5-pyrid-2yl-1,6-diazaanthracen-2,9,10-trion (**5b**)

Schmp. 302-304 °C, Ausbeute 58%. - UV/vis (CHCl₃): λ_{max} (lg ε_{max}) = 600 nm (4.14). – IR (KBr): $\nu = 3409$ (NH), 1644 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 10.60, 9.53$ (2 × s, 2H, NH), 8.62 (m, ${}^{3}J = 4.9$ Hz, ${}^{4}J = 0.7$ Hz, 1H, Pyridin- α -H), 7.87 (m, ${}^{3}J = 7.7$ Hz, ${}^{4}J = 1.8$ Hz, 1H, Pyridin- γ -H), 7.78 (t, ${}^{4}J$ = 1.2 Hz, 1H. CH), 7.54 (m, ${}^{3}J = 7.8$ Hz, ${}^{4}J = 1.0$ Hz, 1H, Pyridin- δ -H), 7.39 (m, ${}^{3}J = 4.9$ Hz, ${}^{4}J = 1.2$ Hz, 1H, Pyridin- β -H), 7.22 (m, 4H, Tolyl-CH), 7.08 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, Tolyl-CH), 7.02 (d, ${}^{3}J$ = 8.2 Hz, 2H, Tolyl-CH), 6.93 (s, 1H, NH), 2.62 (m, ${}^{3}J = 6.2$ Hz, ${}^{4}J = 1.3$ Hz, 2H, CH₂), 2.38, 2.26 (2 × s, 6H, CH₃), 1.22 (t, ${}^{3}J$ = 7.4 Hz, 3H, CH₃). – ${}^{13}C$ NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 179.7, 178.3, 161.3 (3 \times C=O), 159.6,$ 152.2, 149.0, 148.7, 143.8, 136.9, 136.8, 136.3, 135.6, 135.4, 133.9, 130.5, 130.2, 129.8, 129.2, 122.7, 122.6, 121.6, 120.8, 120.4, 118.1, 114.1, 109.8, 30.6 (CH₂), 20.6, 20.5, 11.7 (3 × CH₃). – MS (CI): m/z (%) = 542 (7) [M⁺+H], 437 (3), 234 (1), 134 (1), 108 (100). $-C_{33}H_{27}N_5O_3$ (541.6): ber. C 73.18, H 5.02, N 12.93; gef. C 72.39, H 5.09, N 12.47.

3-Phenyl-7,8-bis[4-methylphenylamino]-5-pyrid-2yl-1,6-diazaanthracen-2,9,10-trion (5c)

Schmp. 320 °C (Zers.), Ausbeute 60%. - UV/ vis (CHCl₃): λ_{max} (lg ε_{max}) = 610 nm (4.18). – IR (KBr): $\nu = 3409$ (NH), 1641 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 10.70$, 9.89 (2 × s, 2H, NH), 8.62 (d, ${}^{3}J = 5.6$ Hz, 1H, Pyridin- α -H), 8.12 (s, 1H, CH), 7.88 (t, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz, 1H, Pyridin- γ -H), 7.78 (d, ${}^{3}J$ = 5.7 Hz, 2H, Phenyl-CH), 7.54 (d, ${}^{3}J = 7.5$ Hz, 1H, Pyridin- δ -H), 7.44 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.42 (t, ${}^{3}J = 5.7$ Hz, 1H, Pyridin- β -H), 7.23 (d, ${}^{3}J = 8.0$ Hz, 2H, Tolyl-CH), 7.19 (d, ${}^{3}J = 8.0$ Hz, 2H, Tolyl-CH), 7.10 (d, ${}^{3}J = 8.0$ Hz, 2H, Tolyl-CH), 7.03 (d, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz, 2H, Tolyl-CH), 6.96 (s, 1H, NH), 2.39, 2.26 ($2 \times s$, 6H, CH₃). - ¹³C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 180.4, 179.2, 160.3$ (3 × C=O), 159.6, 152.2, 149.0, 148.8, 138.4, 137.5, 136.6, 136.32, 135.6, 135.5, 135.0, 134.0, 133.2,

3-Ethyl-7,8-bis[3-trifluoromethylphenylamino]-5-pyrid-2-yl-1,6-diazaanthracen-2,9,10-trion (5d)

Schmp. 262–265 °C, Ausbeute 67%. – UV/vis (CHCl₃): λ_{max} (lg ε_{max}) = 559 nm (4.00). – IR (KBr): ν = 3283, 3235 (NH), 1679, 1646 cm⁻¹ (C= O). – ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 10.01 (s, 2H, NH), 8.53 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H, Pyridin- α -H), 7.91 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, Pyridin- γ -H), 7.88 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, CH), 7.58–7.56 (m, 2H, NH, Pyridin- δ -H), 7.42 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin- β -H), 7.37–7.12 (m, 8H), 2.63 (m, 2H, CH₂), 1.23 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). – MS (CI): m/z (%) = 650 (100) [M⁺+H], 630 (20), 449 (10), 325 (11), 234 (20), 188 (15), 168 (30), 142 (17). – C₃₃H₂₁F₆N₅O₃ (649.6).

3-Phenyl-7,8-bis[3-trifluoromethylphenylamino]-5pyrid-2-yl-1,6-diazaanthracen-2,9,10-trion (5e)

Schmp. 177 °C (Zers.), Ausbeute 71%. – UV/ vis (CHCl₃): λ_{max} (lg ε_{max}) = 568 nm (3.87). – IR (KBr): ν = 3267 (NH), 1641 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈): δ = 8.44 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, Pyridin- α -H), 7.99 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.61 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.30 –7.17 (m, 10H), 6.95 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H). – MS (CI): m/ z (%) = 698 (15) [M⁺+H], 449 (3), 376 (5), 204 (10), 187 (15), 162 (100), 142 (65), 123 (15). – C₃₇H₂₁F₆N₅O₃ (697.6).

Die Synthesen der 4-Brombenzoesäureester **7a** und **7b** erfolgten durch einstündiges Erwärmen (50 °C) äquimolarer Mengen (50 mmol) von 4-Brombenzoylchlorid und dem entsprechenden Alkohol in trockenem Pyridin. Danach wird auf Eiswasser gegeben, mit Chlororm extrahiert, die organische Phase mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden die Ester als reine Produkte erhalten und sofort weiter umgesetzt.

4-Brombenzoesäure-n-octadecylester (7a):

Schmp. 59 °C. – 93% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 4.32 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.82–1.27 (m, 32H), 0.89 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C=O), 132.0, 131.4, 129.8, 128.2, 65.8 (OCH₂), 32.3 –23.1 (CH₂), 14.5(CH₃). – MS (DCI/H₂O): m/z (%) = 455 (96) [M⁺+2H], 453 (100) [M⁺], 373 (5), 252 (13), 203 (14), 183 (23). – C₂₅H₄₁BrO₂ (453.5).

4-Brombenzoesäure-(R)-menthylester (7b)

Gelbliches Öl, 97% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.11–0.75 (m, 18H). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (C=O), 131.6, 131.1, 129.8, 127.9, 75.2 (OCH), 47.6, 41.3, 34.9, 31.8, 26.9, 24.0, 22.6, 21.4, 16.9. – MS (DEI): *m*/*z* (%) = 341 (61) [M⁺+2H], 339 (51) [M⁺], 183 (78), 155 (33), 138 (58), 123 (80), 109 (26), 95 (100).

Kreuzkupplungsreaktion von **7a** und **7b** mit Trimethylsilylacetylen

15 mmol des entsprechenden Esters vom Typ 7 werden in 20 ml THF und 20 ml Triethylamin vorgelegt und unter Erhitzen mit Argon entgast. Zu der Lösung werden 0.075 mmol (53 mg) Bis-[triphenylphosphin]-palladium(II)dichlorid und 0.15 mmol (29 mg) Kupfer(I)iodid und anschließend 30 mmol (2.91 g) Trimethylsilylacetylen zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Solvens:*n*-Heptan) gereinigt.

4-Trimethylsilylethinyl-benzoesäure-noctadecylester (8a)

Schmp. 47 °C. – 76% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 4.12 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.63–1.07 (m, 32H, CH₂), 0.69 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (C=O), 132.2, 130.5, 129.7, 128.0, 104.5, 97.9 (2 × C=C), 65.7 (OCH₂), 32.3–23.1 (CH₂), 14.5 (CH₃), 0.2 (Si(CH₃)₃). – MS (DEI): *m*/*z* (%) = 470 (10) [M⁺], 203 (12), 55 (19), 43 (25), 32 (100).

4-Trimethylsilylethinyl-benzoesäure-(R)menthylester (**8b**)

Gelbliches Öl, 87% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H, OCH), 2.13–0.75 (m, 18H), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 165.5 (C=O), 131.8, 130.4, 129.3, 127.6, 104.2, 97.4 (2 × C≡C), 75.1, 47.3, 41.1, 34.5, 31.6, 26.7, 23.9, 22.2, 20.9, 16.5, -0.2

 $(Si(CH_3)_3)$. – MS (EI): m/z (%) = 358 (7) [M⁺+2], 275 (14), 219 (30), 201 (92), 158 (36), 138 (100), 123 (43), 95 (90), 81 (61).

Abspaltung der Silylgruppen von 8a,b zu 9a,b

10 mmol des Trimethylsilylethinyl-benzoesäureesters werden in 20 ml THF gelöst und dazu werden bei RT 10 ml Tetrabutyl-ammoniumfluoridlösung in THF (1M) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt und nach Beendigung der Reaktion (*ca.* 60 min, Kontrolle durch TLC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Gelfiltration über Aluminiumoxid mit Toluol als Laufmittel gereinigt.

4-Ethinyl-benzoesäure-n-octadecylester (9a)

Schmp. 52 °C. – 86% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 4.30 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.20 (s, 1H, C=CH), 1.80–1.25 (m, 32H, CH₂), 0.87 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C=O), 132.0, 130.6, 129.4, 126.6, 82.9, 79.9 (2 × C=C), 65.4 (OCH₂), 31.9–22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃). – MS (DEI): *m*/*z* (%) = 399 (45) [M⁺+1], 248 (11), 148 (66), 129 (100), 101 (43), 97 (36), 83 (43), 69 (54), 55 (75), 43 (89).

4-Ethinyl-benzoesäure-(R)-menthylester (9b)

Gelbliches Öl, 88% Ausbeute. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.19 (s, 1H, C=CH), 2.13–0.75 (m, 18H). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (C=O), 131.8, 130.9, 129.4, 126.5, 82.9, 79.8 (2 × C=C), 75.2, 47.3, 41.3, 34.7, 31.8, 26.9, 24.1, 22.4, 21.1, 16.5. – MS (EI): m/z (%) = 284 (27) [M⁺], 269 (14), 138 (100), 129 (95), 123 (45), 101 (45), 81 (80), 67 (25), 55 (41), 41 (45).

Kreuzkupplungsreaktion der Ester **9a,b** mit dem Pyrido[1,2-a]pyrazin **1c** zu **10a,b**

0.53 mmol (300 mg) des Pyridopyrazins **1c** werden in 25 ml Triethylamin und 25 ml THF vorgelegt; zu der entgasten Lösung gibt man 0.053 mmol (37 mg) Bis(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid und 0.11 mol (20 mg) Kupfer(I)iodid. Nach Zugabe von 1.95 mmol des jeweiligen Esters **9a** bzw. **9b** wird die Mischung 10 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Solvens: *n*- Heptan/Essigester = 20:1 für **10a**, *n*-Heptan/Toluol = 5:1 für **10b**) gereinigt.

Pyrido[1,2-a]pyrazin (10a)

Schmp. 89-91 °C, 82% Ausbeute. - UV/vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε_{max}) = 435 nm (4.38). – IR (ATR): ν = 3391 (NH), 2211 (C=C), 1715 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (s, 1H, NH), 7.99 (m, 4H), 7.75 (d, ${}^{3}J = 6.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, ${}^{3}J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.47 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, ${}^{3}J = 9.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, ${}^{3}J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.30 (t, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$), 1.78 -0.83 (m, 70H). – ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 164.2 (C=O), 146.9, 139.9, 138.3, 130.6, 130.6, 129.3, 127.5, 127.5, 126.4, 126.3, 125.6, 124.9, 123.4, 120.2, 119.0, 117.0, 116.4, 113.9, 113.5, 91.0, 86.4, 86.1, 63.4 (OCH₂), 30.0 -20.7 (CH₂), 12.1 (CH₃). - MS (APCI in Toluol): m/z (%) = 1106 (100) [M⁺+1]. -C₇₄H₉₆N₄O₄ (1105.6): ber. C 80.39, H 8.75, N 5.07; gef. C 80.12, H 8.65, N 4.75.

Pyrido[1,2-*a*]*pyrazin* (10b)

Schmp. 106 -108 °C, 71% Ausbeute. - UV/vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε_{max}) = 438 nm (4.40). – IR $(ATR): v = 3393 (NH), 2211 (C=C), 1709 cm^{-1}$ (C=O). – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H, NH), 8.00 (m, 4H), 7.74 (d, ${}^{3}J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, ${}^{3}J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.48 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, ${}^{3}J = 9.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 2.10 -0.78 (m, 36H). - ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.6 (C=O), 148.8, 141.9, 140.2, 132.5, 131.2, 129.8, 129.4, 129.0, 128.2, 128.1, 127.5, 126.8, 125.4, 122.1, 121.0, 118.9, 118.3, 115.8, 115.4, 114.9, 92.9, 88.4, 88.1, 75.0, 47.2, 41.0, 34.3, 31.4, 26.5, 23.6, 22.0, 20.8, 16.5. – MS (DCI/ H_2O): m/z (%) = 878 (100) [M⁺+1], 739 (91), 601 $(17). - C_{58}H_{60}N_4O_4$ (877.1): ber. C 79.42, H 6.89, N 6.39; gef. C 79.12, H 6.72, N 6.13.

2,7-Diazaanthracen-9,10-dion (12a)

Schmp.: 240 °C; Ausbeute: 94%. – ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.61 (s, 2H, NH), 8.62 (d,

 ${}^{3}J = 7.3 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.94 (dd, ${}^{3}J = 8.5 \text{ Hz}, {}^{5}J = 4.1 \text{ Hz}, 8\text{H}$), 7.75 (m, 4H), 7.48 (dd, ${}^{3}J = 8.5 \text{ Hz}, J = 5.4 \text{ Hz}, 8\text{H}$); 7.38–7.26 (m, 14H); 7.16 (s, 2H, NH); 6.76 (d, ${}^{3}J = 7.5 \text{ Hz}, 4\text{H}$). – ${}^{13}\text{C}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 188.2$, 182.0 (2× C=O), 166.1 (COOR), 158.1, 152.0, 149.6, 149.2, 148.4, 140.9, 139.0, 136.4, 132.9, 132.7, 132.3, 131.3, 131.2, 129.7, 129.6, 129.4, 129.4, 128.1, 128.0, 127.8, 124.6, 123.9, 123.0, 120.0, 119.3, 118.7, 117.0, 116.1, 92.5, 92.1, 88.8, 88.5 (2× C=C); 65.3, 65.3, 31.9–22.7 (CH₂); 14.1 (CH₃). – MALDI-TOF: *m/z* (%) = 2317.54 (222 mittlere Intensität), 2316.53 (368 mittlere Intensität), 2315.55 (356 mittlere Intensität), 2314.54 (265 mittlere Intensität).

 $C_{154}H_{192}N_8O_{10}$ (2315.3): ber. C 79.89, H 8.36, N 4.84; gef. C 79.23, H 8.12, N 4.55.

2,7-Diazaanthracen-9,10-dion (12b)

Schmp. >400 °C, 44% Ausbeute. – ¹H NMR $(\text{THF-d}_8, 400 \text{ MHz}): \delta = 9.35 \text{ (s, 2H, NH)}, 8.60 \text{ (d,}$ ${}^{3}J = 4.6$ Hz, 2H), 8.14 (s, 2H, NH), 7.95 (m, 8H), 7.72 (m, 4H), 7.52 (m, 12H), 7.33 (d, ${}^{3}J = 8.5$ Hz, 4H), 7.27 (m, 6H), 6.77 (d, ${}^{3}J = 8.6$ Hz, 4H), 4.94 $(t, {}^{3}J = 8.6 \text{ Hz}, 4\text{H}), 2.08-0.79 \text{ (m, 72H, Menthyl-}$ rest). -¹³C NMR (THF-d₈, 100 MHz): 187.4 (C= O); 164.5 (COOR); 158.5, 152.3, 150.2, 148.2, 142.5, 140.2, 135.6, 132.3, 131.9, 131.0, 130.9, 129.9, 129.5, 129.2, 128.1, 123.7, 122.4, 120.3, 119.6, 117.6, 116.2, 115.1, 92.7, 87.8 (2× C≡C); 74.3, 47.3, 40.9, 34.3, 31.4, 26.4, 23.7, 22.5, 20.1, 15.8. - MS (APCI in THF): *m/e* (%) = 1859 (13) [M⁺+H], 735 (18), 663 (57), 279 (21), 145 (100), Molmassenbestätigung durch Dampfdruckosmometrie. C₅₈H₆₀N₄O₄ (1858.3): ber. C 78.85, H 6.51, N 6.03; gef. C 78.10, H 6.76, N 5.78.

Dank

Die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit erfolgte durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 436) und den Fonds der Chemischen Industrie. Frau A. Darsen (Friedrich-Schiller-Universität) und den Schülern A. Schenk, M. Kielhorn und D. Kinzel (Gymnasium Erfurt) sei für die tatkräftige Unterstützung bei präparativen Arbeiten gedankt.

- [1] R. Beckert, M. Döring, H. Görls, F. Knoch, E. Uhlig, J. Wuckelt, J. Prakt. Chem./Chemiker-Ztg. 337, 38 (1995).
- [2] J. Brandenburg, R. Beckert, P. Fehling, M. Döring, H. Görls, J. Prakt. Chem./Chemiker-Ztg. 338, 430 (1996).
- [3] T. Billert, R. Beckert, M. Döring, P. Langer, H. Görls, J. Heterocycl. Chem. 36, 627 (1999).
- [4] T. Billert, R. Beckert, P. Fehling, M. Döring, H. Görls, Tetrahedron 53, 5455 (1997).
 [5] C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendano, F. Emling, D. C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendano, F. Emling, 115 (1997).
- J. Pharm. Sci. 81, 815 (1992).
- [6] M. A. Alonso, M. del Mar Blanco, C. Avendaio, J. C. Menendez, Heterocycles **36**, 2315 (1993). [7] K. Deuchert, S. Hünig, Angew. Chem. **90**, 927
- (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 875 (1978).

- [8] MOLEN, An Interactive Structure Solution Proce-
- dure, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands (1990). G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr. Sect. A 46, 467 9 (1990).
- [10] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen (1993).
- [11] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können vom Direktor des Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, GB-Cambridge EZ (Fax: int.code+(1223) 336-033; CB2 1 e-mail for inquiry: fileserv@ccdc.cam.ac.uk), unter Angabe der Hinterlegungsnummer CCSD-175176.

Nachdruck - auch auszugsweise - nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages gestattet Satz und Druck: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten