

H. Sporleder und H. J. Roth

Cyclobuteno-chinoxaline aus Cyclobuten-dionen-(3,4) und o-Phenylendiamin

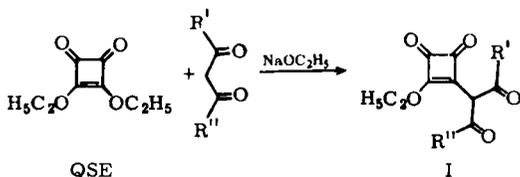
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 24. März 1971)

Die aus Quadratsäurediäthylester und β -Dicarbonylverbindungen durch alkalische Kondensation entstehenden 1-Äthoxy-2-[1,3-dioxo-alkyl-(2)]-cyclobuten-dione-(3,4) liefern mit o-Phenylendiamin 2-[1,3-Dioxo-alkyl-(2)]-3-oxo-cyclobuteno-[b]-1H-chinoxaline.

Cyclobuteno-1H-quinoxalines of 1-Ethoxy-[1,3-dioxo-alkyl-(2)]-cyclobutene-diones (3,4) and o-Phenylenediamine

Condensation of 1,2-bisethoxy-cyclobutene-dione-(3,4) and 1,3-diketones with alkaline agents leads to 1-ethoxy-2-[1,3-dioxo-alkyl-(2)]-cyclobutene-diones-(3,4), which react with o-phenylenediamine to 2-[1,3-dioxo-alkyl-(2)]-3-oxo-cyclobuteno-[b]-1H-quinoxalines.

Wie an 2 Beispielen gezeigt worden ist¹⁾, lassen sich aus Quadratsäurediäthylester (QSE) und β -Dicarbonylverbindungen in abs. Äthanol unter Einsatz von Natriumäthylat als Kondensationsmittel und äquimolarem Verhältnis der Reaktanden 1-Äthoxy-2-[1,3-dioxo-alkyl-(2)]-cyclobuten-dione-(3,4) (I) darstellen.



Wie aus Tab. 1 hervorgeht, ist dieses Verfahren allgemein anwendbar.

Bei Ie erfolgt im Gegensatz zu Ia – d Spaltung des vinylogenen Esters. Diese Reaktion kann entweder bei der Kondensation in stark alkalischem oder bei der Isolierung aus stark saurem Milieu eingetreten sein.

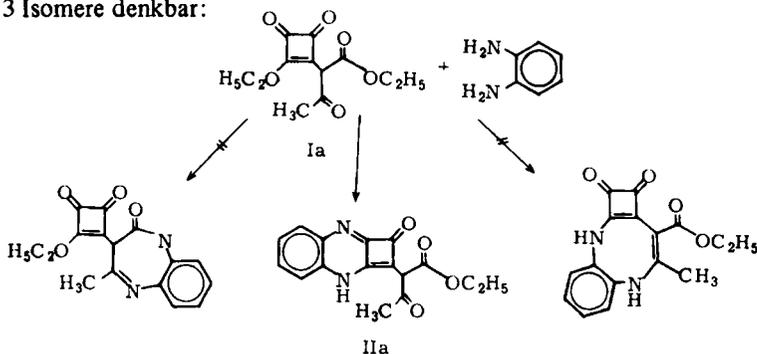
1 H. J. Roth u. H. Sporleder, Arch. Pharmaz. 303, 886 (1970)

Tabelle 1: Äthoxy-cyclobutendion-Derivate Ia - e:

	R'	R''	Schmp.	Ausbeute
Ia	-OC ₂ H ₅		53°	57 %
Ib	-OC ₂ H ₅		65 - 66°	68 %
Ic	-OC ₂ H ₅		76 - 77°	72 %
Id	-OC ₂ H ₅		29°	55 %
Ie	-OH		186°	75 %

Da Verbindungen vom Typ I mehrere elektrophile Funktionen aufweisen, interessierte uns die Art der Kondensation mit o-Phenylendiamin, denn über Kondensationsreaktionen des o-Phenylendiamins mit Quadratsäure²⁾ sowie phenylsubstituierten Cyclobutendionen³⁾ ist schon mehrfach gearbeitet worden.

Die Verbindungen vom Typ I bilden mit o-Phenylendiamin in Eisessig unter gelindem Erwärmen orangefarbene Kondensationsprodukte (II). Setzt man Ia zur Synthese ein, so sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Elementaranalyse folgende 3 Isomere denkbar:



2 S. Skujins u. G. A. Webb, Chem. Commun. 1968, 598

3 E. J. Smutny u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 82, 1793 (1959)

An das Entstehen von Diazepin- bzw. Diazocin-Derivaten ist deshalb zu denken, weil Cyclobuteno-chinoxaline eine starke Ringspannung aufweisen und somit für Heterocyclen des Typs II eine geringe Bildungstendenz zu erwarten ist. Die Strukturaufklärung spricht jedoch für das Chinoxalinderivat IIa.

Als wesentliche Veränderung zeigen die IR-Spektren von IIa – e nur eine der beiden C=O-Valenzschwingungen des Cyclobutendions, die bei den Verbindungen vom Typ I zwischen 1720 und 1800/cm liegen. Neben dieser C=O-Bande, die nach 1750/cm verschoben ist, tritt zusätzlich eine C=N-Bande zwischen 1645 und 1670/cm auf. Die NH-Bande liegt zwischen 3250 und 3500/cm, ist meistens etwas breit angelegt und in der Regel wenig ausgeprägt.

Auf Grund der geringen Löslichkeit von IIa – e in den meisten organischen Lösungsmitteln ist die Aufnahme von NMR-Spektren nur in Hexadeutero-dimethylsulfoxid und in deuterierter Natronlauge möglich.

Bei der Aufnahme von IIa in deuteriertem DMSO werden im Offset 2 breite Signale aufgezeigt, die den Protonen einer enolischen OH-Gruppe (Schwerpunkt bei $\delta = 13,4$ ppm), und einer NH-Gruppe (Schwerpunkt bei $\delta = 10,7$ ppm) zuzuordnen sind. Beide Protonen sind mit D₂O austauschbar. Die Methylenprotonen sind als Quadruplett bei $\delta = 4,24$ ppm signalisiert, während die Protonen der 2. Methylgruppe bei $\delta = 2,26$ ppm ein Singulett und der Estermethylgruppe bei $\delta = 1,26$ ppm ein Triplett bilden. Die 4 aromatischen Protonen sind bei $\delta = 7,03$ ppm als Multiplett signalisiert.

Die Aufnahme der NMR-Spektren von IIa in NaOD offenbart eine Keto-Enol-Tautomerie. Durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln erhält man unterschiedliche Formen. Aus Aceton kristallisiert IIa in Form gelber Blättchen. Aus Äthanol erhält man IIa als orangefarbene Blättchen. Wird die gelbe Form sofort nach dem Lösen in NaOD vermessen, liegt ein Verhältnis von 2 : 1 zugunsten der Enolform vor, während nach 2 Std. die Enolisierung nahezu quantitativ verlaufen ist. Vergleicht man beide NMR-Spektren, so ergeben sich folgende Verschiebungen der δ -Werte:

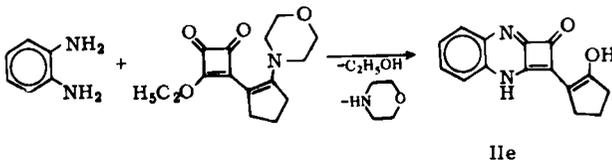
Tabelle 2:

Protonen	sofortige Aufnahme	Aufnahme nach 2 Std.
Methylsignal	$\delta = 1,21$ ppm	$\delta = 1,12$ ppm
Methylestersignal	$\delta = 2,14$ ppm	$\delta = 1,87$ ppm
Methylensignal	$\delta = 4,08$ ppm	$\delta = 3,60$ ppm
Aromat. Protonen	$\delta = 6,65$ ppm (symmetrisch)	$\delta = 6,65$ ppm (verbreitert)

Auch das aus QSE und Morpholino-cyclopenten-(1) dargestellte 1-Äthoxy-2-[1-morpholino-cyclopenten-(1)-yl-(2)]-cyclobutendion-(3,4)⁴⁾ liefert mit o-Phenylendiamin

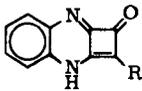
4 H. J. Roth u. H. Sporleder, Arch. Pharmaz. 303, 895 (1970)

in Eisessig ein Cyclobuteno-1H-chinoxalin (IIe), wobei jedoch im sauren Milieu die erwartete Spaltung des Enamins eintritt:



Die Verbindungen vom Typ II sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3:



	R	Schmp. °	Ausbeute %
IIa		154 – 156	56
IIb		197 – 198	48
IIc		177 – 178	63
IId		146	43
IIe		203 – 204	67
IIf		218	38

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs I s.¹⁾

Tabelle 4*)

	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen	
			C	H
Ic	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	316,3	Ber.: 64,55 Gef.: 64,71	5,10 4,98
Id	C ₁₄ H ₁₈ O ₆	282,3	Ber.: 59,56 Gef.: 59,69	6,43 6,52
Ie	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	236,2	Ber.: 61,01 Gef.: 61,41	5,12 5,06

Schmp. und Ausbeuten s. Tab. 1. Ic und d sind blaßgelbe Substanzen, die sich außer in Petroläther in allen organischen Lösungsmitteln leicht lösen. Ie ist farblos und löst sich gut in Alkoholen, Chloroform und Alkalilaugen.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs II.

0,01 Mol von I werden in wenig Eisessig gelöst und zu einer Lösung von 1,08 g (0,01 Mol) o-Phenylendiamin in 10 ml Eisessig langsam zugetropft. Man erwärmt etwa 2 Std. auf 50 bis 60° am Rückfluß. Nach eintägigem Stehen werden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit einem Alkohol/Äther-Gemisch gewaschen. Man kristallisiert aus viel Äthanol oder Aceton/Wasser um.

Tabelle 5:

II	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen		
			C	H	N
a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	298,3	Ber.: 64,42 Gef.: 64,18	4,73 4,91	9,39 8,92
b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	268,3	Ber.: 67,15 Gef.: 66,89	4,51 4,50	10,44 10,28
c	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	348,3	Ber.: 68,96 Gef.: 69,10	4,63 4,45	8,04 7,91
d	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	326,3	Ber.: 66,24 Gef.: 66,36	5,56 5,80	8,58 8,46
e	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	308,3	Ber.: 70,11 Gef.: 70,35	5,23 5,28	9,09 9,04
f	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	252,3	Ber.: 70,94 Gef.: 71,01	4,84 4,80	11,11 10,89

Schmp. und Ausbeuten s. Tab. 2. IIa – II f sind orange-rote Kristalle, die sich schlecht in Alkoholen und Aceton, jedoch gut in DMF, DMSO und Alkalilaugen lösen.

* I_a und I_b siehe¹⁾

Anschrift: Dr. H. Sporleder u. Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 36]