

Nach den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liegen die Verbindungen **10** in der E-Konfiguration vor. Versuche, aus dem 4-Brommethyl-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin mit DMSO den Aldehyd, in Analogie zur Tetrazoloverbindung [2], zu erhalten, schlugen bisher fehl. Über die Darstellung des Aldehyds und die Reaktion mit DMSO berichten wir an anderer Stelle. IR-, NMR- und Massenspektren sowie die Mikroanalysen stehen mit den angenommenen Strukturen im Einklang.

Experimentelles³⁾

4-Alkoxy-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin (2): 0,01 mol **1** werden in 15 ml des entsprechenden Alkohols gelöst. Dazu wird eine Lösung von 0,2 g Natrium in 5 ml des Alkohols zugegeben. Es wird 1 h gerührt und der entstandene Feststoff abgesaugt; **2a**: Schmp. 234–235°C (Benzen) ockerfarbene Kristalle; **2b**: Schmp. 236–238°C (Ethanol) hellgrüne Kristalle; **2c**: Schmp. 185–186°C (DMF) gelbe Nadeln; **2d**: Schmp. 303–305°C (Ethanol) cremefarbene Kristalle.

4-Hydrazino-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin (3): 5 mmol des entsprechenden Hydrazins werden in einem Gemisch von 10 ml n-Butanol und 5 ml DMF unter Rückfluß erhitzt. Nach 20–30 min fallen **3 a**; Schmp. 275–278°C (Lit.: 240–250°C) [4]; **3b**: Schmp. 282–284°C (n-Butanol) gelbe Kristalle; **3c**: Schmp. 277–279°C (n-Butanol) rote Kristalle.

Bis-s-triazolo[4,3-a:3,4-c]chinoxalin-1(2H)-thion (4): 0,01 mol **3a** werden unter Rühren mit 5 ml Schwefelkohlenstoff in 20 ml Pyridin versetzt und die Mischung 2 h bei 80°C gerührt. Schon in der Wärme fällt das Reaktionsprodukt aus. Es wird abgesaugt und aus DMF umkristallisiert; Schmp.: 353–355°C, gelbe Kristalle, IR: (C=S) 1650 cm^{-1} , (NH) 3100 cm^{-1} .

Bis-s-triazolo[4,3-a:3,4-c]chinoxalin-1(2H)-on (5): 0,01 mol **3a** werden unter Rühren mit 5 ml Chlorameisensäureethylester in 20 ml Pyridin bei 80°C versetzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abgesaugt und aus DMF umkristallisiert; Schmp.: über 360°C, gelbe Kristalle, IR: (C=O) 1610 cm^{-1} , (NH) 3110 cm^{-1} .

4-(3-Methyl-pyrazolin-5-on-1-yl)-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin (6): 0,005 mol **3a** werden in 30 ml n-Butanol gelöst und mit der äquivalenten Menge Acetessigeste 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Produkt wird abgetrennt und aus n-Butanol umkristallisiert; Schmp.: 183–185°C, gelbe Kristalle.

1-Phenyl-bis-s-triazolo[4,3-a:3,4-c]chinoxalin (8): 0,003 mol **7** werden mit der äquivalenten Menge Bleitetraacetat 1 h in absolutem Alkohol erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus DMF umkristallisiert; Schmp.: 355–357°C, hellgelbe Kristalle.

1-Phenyl-2-(s-triazolo[4,3-a]chinoxalin-4-yl)ethene (10): 0,005 mol **9** werden unter Rückfluß mit der äquivalenten Menge des entsprechenden Benzaldehyds in 10 ml Acetanhydrid 4 h erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren die Styrylverbindungen aus, die aus n-Butanol umkristallisiert werden; Schmp. (°C): **10a** 292–293, **10b** 278–279, **10c** 263–264, **10d** 275–276, **10e** 247–248, **10f** 231–232, **10g** 248–249

Literatur

- [1] Lippmann, E.; Tober, E.; Kisa, E.; Potacek, M.: Z. Chem. 20 (1980) 186
 [2] Lippmann, E.; Tober, E.: J. prakt. Chem. 324 (1982) 329
 [3] Könnecke, A.; Lippmann, E.: Z. Chem. 18 (1978) 175
 [4] Könnecke, A.; Lippmann, E.: Z. Chem. 18 (1978) 92

Eberhard Lippmann und Eva-Maria Tober, Karl-Marx-Universität Leipzig, Sektion Chemie, DDR-7010 Leipzig, Talstr. 35

eingegangen am 10. April 1985

ZCM 7718

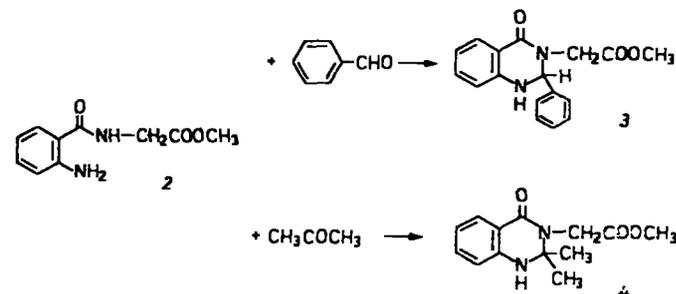
³⁾ Schmelzpunkte sind korrigierte Werte (Mikroheiztisch Boetius)

Chinazolincarbonsäuren;¹⁾

Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-4-on-3-yl-essigsäureestern

Für phytochemische und pharmakologische Fragestellungen war für uns die Synthese von unterschiedlich substituierten Chinazolincarbonsäuren von Interesse.

Von o-Amino-benzamiden ist bekannt, daß sie mit Aldehyden und Ketonen zu Chinazolinonen cyclisiert werden können [1]. Wir untersuchten nun das Cyclisierungsverhalten von o-Amino-hippursäureestern **2** mit Aldehyden, Ketonen und Acetylendicarbonsäureestern. Da sich **2** nicht rein isolieren läßt [2], [3], setzten wir die Lösung des Reaktionsproduktes **2** für die weiteren Umsetzungen ein. Die Reaktion von **2** mit Benzaldehyd (Schema 1) unter Rückflußkochen in Ethanol ergab die besten Ausbeuten an 1,2,3,4-Tetrahydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-3-yl-essigsäuremethylester (**3**) (75%). Als Katalysator wurde Piperidin eingesetzt.



Eine Reaktion von **2** mit Aceton (Schema 1) ließ sich dagegen nur bei saurer Katalyse mit Salzsäure in Aceton als Lösungsmittel erzielen. Da unter diesen Bedingungen auch Kondensationen ablaufen, konnte der 1,2,3,4-Tetrahydro-2,2-dimethylchinazolin-4-on-3-yl-essigsäuremethylester (**4**) nur säulenchromatographisch von diesen Produkten getrennt werden.

o-Amino-benzamide und *o*-Amino-benzhydrazide [4]–[9] wurden mit Acetylendicarbonsäureestern umgesetzt, um Chinazoline oder Benzodiazepine zu erhalten. Nur in einigen Fällen verlief die Reaktion zum Heterocyclus.

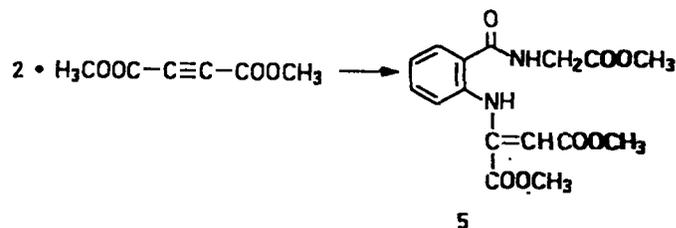
So ergab der *o*-Amino-hippursäureester (**2**) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (Schema 2) unter Addition an die primäre Aminogruppe von **2** in glatter Reaktion das Monoadditionsprodukt **5**. Wir versuchten, durch Verlängerung der Reaktionszeiten, Erhöhung der Reaktionstemperatur, Zugabe von Lewis-

Tabelle 1

Verbindung	Schmp./°C	Ausbeute/% d. Th. ^{a)}	Summenformel	Molmasse
3	195	75	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296,32
4	210–213	15	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	248,28
5	141–144	42	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₇	350,33

^{a)} bezogen auf Ausgangsstoff **3**, 1-Benzoxazin-2,4-dion (**1**) (s. [3])

Säure und auch in der Schmelze **5** zum entsprechenden Chinazolin zu cyclisieren. Wir isolierten entweder wieder **5**, oder es trat Zersetzung ein. Von anderen möglichen Additionsstrukturen kann **5** eindeutig durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unterschieden werden.



¹⁾ VIII. Mitteilung; VII. Mitteilung s. Süße, M., Johne, S.: Helv. chim. Acta 68 (1985) 892

Experimentelles

Die Schmelzpunkte wurden an dem Heiztischmikroskop nach *Boetius* bestimmt.

IR-Spektren: in KBr an dem Zeiss-Spektrometer Specord 75 IR, Angaben in cm^{-1} .

Massenspektren: mit dem Massenspektrographen des Forschungsinstitutes *Manfred von Ardenne*, Angaben in m/z (rel. %). $^1\text{H-NMR}$: 200 MHz, Bruker Gerät WP 200, DMSO- d_6 , δ in ppm, J in Hz.

2-Amino-hippursäuremethylester (2) (vgl. auch [2], [3]): 1,63 g (10 mmol) 3,1-Benzoxazin-2,4-dion (1), 1,25 g (10 mmol) Glycine-methylesterhydrochlorid und 1,01 g Triethylamin werden in 70 ml Ethanol bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung gerührt. Gegen Ende der Reaktion wird auf 30–40°C erwärmt. Das Ethanol wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 50 ml Chloroform versetzt. Es wird filtriert und das Filtrat (Verbindung 2) eingeeengt.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-3-yl-essigsäure-methylester (3): Das obige erhaltene Rohprodukt 2 wird in 70 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 1,6 ml Benzaldehyd und 2 Tropfen Piperidin versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt, abgesaugt und umkristallisiert. Schmp. 195°C; Ausbeute: 2,22 g (7,5 mmol) = 75% d. Th.²⁾ an 3. IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3320, 1750, 1648, 1615; MS: m/z : 296 (M^+ , 6), 295 (5), 265 (2), 237 (3), 223 (100), 219 (80), 208 (22), 180 (5), 162 (9), 152 (6); $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 3,60 (s, 3H, OCH_3); 3,58 und 4,38 (d, $J = 18$, 2H, CH_2); 5,94 (s, 1H, CH); 6,65–7,69 (m, 10H, arom. H + NH).

1,2,3,4-Tetrahydro-2,2-dimethyl-chinazolin-4-on-3-yl-essigsäuremethylester (4): 2 (obiger Ansatz) wird in 50 ml absolutem Aceton gelöst, mit 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand an 150 g Kieselgel 60 (Merck 0,063–0,2 mm) chromatografiert (Elution mit Benzen, dem steigende Mengen an Aceton zugegeben werden) und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 210–213°C; Ausbeute: 0,37 g (1,5 mmol) = 15% d. Th.²⁾ an 4. IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3320, 1720, 1625 (br), 1590; MS: m/z : 248 (M^+ , 7), 233 (71), 217 (23), 208 (69), 176 (21), 119 (100); $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 1,43 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 3,31 (s, 3H, OCH_3); 4,10 (s, 2H, CH_2); 6,60–7,61 (m, 4H, arom. H); 12,50 (s, 1H, NH).

2-(2-Methoxycarbonylaminocarbonyl-phenylamino)-butendicarbon-säuredimethylester (5): Das Rohprodukt 2 (obiger Ansatz) wird mit 1,42 g (10 mmol) Acetylendicarbon-säuredimethylester in 50 ml absolutem Methanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt und umkristallisiert. Schmp. 141–144°C; Ausbeute: 1,47 g (4,2 mmol) = 42% d. Th.²⁾ an 5. IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3070, 3010, 1740, 1695, 1605; MS: m/z : 350 (M^+ , 43), 318 (7), 292 (16), 291 (100), 290 (20), 259 (48), 258 (10), 231 (24), 230 (15), 227 (17), 204 (18), 203 (30), 202 (46), 199 (65), 171 (22), 170 (81), 159 (34), 158 (39), 144 (29), 143 (29); $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): (100 MHz): 3,66 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 4,15 (d, 2H, $J = 6$, CH_2); 5,50 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$); 6,55–7,60 (m, 4H, arom. H); 10,92 (s, 1H, $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$).

Literatur

- [1] *Armarego, W. L. F.*: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines, Part I Quinazolines, New York, London, Sydney, Interscience Publishers, 1967, S. 392
- [2] *Johne, S.; Jung, B.*: Pharmazie 33 (1978) 299
- [3] *Johne, S.; Süsse, M.*: J. prakt. Chemie 326 (1984) 342
- [4] *Kappe, T.; Stadlbauer, W.*: Advances heterocycl. Chem. 28 (1981) 127
- [5] *Beam, Ch. F.; Park, Ch. A.; Heindel, N. D.; Fives, W. P.*: J. heterocycl. Chem. 14 (1977) 703
- [6] *Heindel, N. D.; Chun, M. C.*: J. heterocycl. Chem. 8 (1971) 685
- [7] *Lemke, T. F.; Snady, H. W.; Heindel, N. D.*: J. org. Chem. 37 (1972) 2337

²⁾ bezogen auf (1) (s. [3])

[8] *Heindel, N. D.; Fish, V. B.; Lemke, T. F.*: J. org. Chem. 33 (1968) 3997

[9] *Hester, J. B.*: J. org. Chem. 39 (1974) 2137

Manfred Süße und Siegfried Johné, Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen Halle, DDR-4020 Halle/S., Weinberg 3

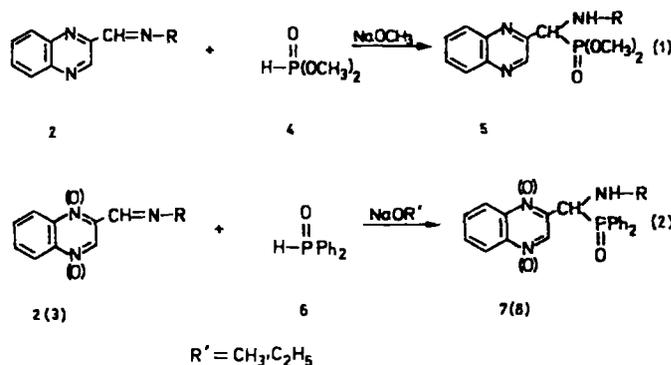
eingegangen am 11. April 1985

ZCM 8380

Darstellung von α -diphenylphosphorylierten bzw. α -dialkoxyphosphorylierten 2-(Arylaminomethyl)chinoxalin-Derivaten¹⁾

2-Formyl-chinoxalin bzw. dessen 1,4-Dioxid reagiert mit primären Aminen 1 wie Arylaminen zu den entsprechenden 2-(Aryl-iminomethyl)chinoxalinen 2 bzw. deren 1,4-Dioxiden 3 [1]–[3].

Wir haben die Reaktionsfähigkeit von 2 und 3 gegenüber P-Nucleophilen untersucht. Dabei zeigte sich, daß durch Addition von Dimethylphosphit (4) an 2 bzw. Diphenylphosphinoxid (6) an 2 und 3 die α -dialkoxyphosphorylierten 5 [Gl. (1)] bzw. α -diphenylphosphorylierten 7 und 8 [Gl. (2)] 2-(Arylaminomethyl)-chinoxalin-Derivate darstellbar sind.



Die Umsetzungen mit 4 erfolgten in absolutem Methanol unter Zusatz einer gesättigten Lösung von Natriummethylat²⁾ in Methanol durch Erhitzen am Rückfluß [4], [5].

2-(Phenyliminomethyl)chinoxalin führte unter diesen Bedingungen in 98%iger Ausbeute zu 2-[(Anilino)-(dimethoxyphosphoryl)methyl]chinoxalin (5a). In analoger Weise konnten 2-(4-Tolyl-iminomethyl)chinoxalin, 2-(4-Chlor-phenyliminomethyl)-chinoxalin und 2-(3-Nitro-phenyliminomethyl)chinoxalin umgesetzt werden (s. Tab. 1).

Tabelle 1 2-[(Arylamino)(dimethoxyphosphoryl)methyl]chinoxaline 5

Verbindung	R	Ausbeute/ %	Schmp./ °C
5a	C_6H_5	98	144–145
5b	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	57	117
5c	$3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	34	179–180

Zur Vermeidung einer Umesterung muß das Natriumalkoholat denselben Alkylrest haben wie das Dialkylphosphit. So führte die Umsetzung von 2-(Phenyliminomethyl)chinoxalin mit Diethylphosphit in Methanol unter Zusatz von Natriummethylat zum 2-[(Anilino)(dimethoxyphosphoryl)methyl]chinoxalin (5a). Die Reaktion von 2-(Iminomethyl)chinoxalinen (2) bzw. deren 1,4-Dioxiden 3 mit Diphenylphosphinoxid (6) gelingt bereits bei 0°C (s. Tabellen 2 und 3).

¹⁾ *Sukale, S.; Niclas, H.-J.; Richter, H.-J.; Zöck, L.*: DD-WP C 07 D/273573-7

²⁾ Alle angegebenen Ausbeuten wurden unter Zusatz eines Überschusses an Natriumalkoholat erzielt.