

entspannt unter reduziertem Druck von gelöstem Chlorwasserstoff und wäscht mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser. Nach Abdestillieren des Toluens unter reduziertem Druck wird mit 100 ml Ether aufgenommen, filtriert und der Ether aus dem Filtrat abdestilliert. Das verbleibende orangefarbene Öl kristallisiert im Kühlschrank und wird nach Abpressen auf Ton aus Ethanol umkristallisiert, wobei 3 in hellgelben Kristallen anfällt. Ausbeute: 28,1 g (71% d. Th.); Schmp. 69–70°C.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methyl-chinolin-N-oxid (2) und 2-Methyl-chinolin-3-carbonsäureethylester (4) durch katalytische Hydrierung: Eine Lösung von 2,79 g (0,01 mol) 1 bzw. 2,63 g (0,01 mol) 3 in 50 ml Eisessig wird nach Zusatz von 50 mg PtO_2 bei Raumtemperatur unter Normaldruck bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Filtration wird der Eisessig unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei 2 bzw. 4 als farblose Kristalle anfallen. Ausbeute: 1,75 g (71% d. Th.) von 2 bzw. 1,15 g (53% d. Th.) von 4; Schmp. von 2 175–176°C; Schmp. von 4 72–72,5°C.

Tabelle 1 MS, IR und $^1\text{H-NMR}$ von 1–4

Verb.	MS: m/z (M^+)/ % B	IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ / cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm bez. auf HMDS_{int} im angegebenen Solvens
1	279 (0,02)	1710	0,70 (t, 3H, $-\text{CH}_3-\text{CH}_3$); 2,45 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,74 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,06–8,19 (m, 4H _{arom}) in CCl_4
2	247 (1)	1720	1,45 (t, 3H, $-\text{CH}_3-\text{CH}_3$); 2,65 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,12 (s, 1H, $-\text{OH}$); 4,46 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,25–8,50 (m, 4H _{arom}) in $\text{DMSO}-d_6$
3	263 (0,1)	1715	E-Isomer (15%): 0,92 (t, 3H, $-\text{CH}_3-\text{CH}_3$); 2,39 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,98 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,25–8,25 (m, 4H _{arom} und s, 1H, $-\text{CH=}$) und Z-Isomer (85%): 1,25 (t, 3H, $-\text{CH}_3-\text{CH}_3$); 2,15 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 4,25 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,25–8,25 (m, 4H _{arom} und s, 1H, $-\text{CH=}$) in Aceton- d_6
4	217 (28)	1720	1,27 (t, 3H, $-\text{CH}_3-\text{CH}_3$); 2,15 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 4,24 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,19–8,25 (m, 5H _{arom}) in Aceton- d_6

Literatur

- [1] Sicker, D.; Reifegerste, D.; Hauptmann, S.; Wilde, H.; Mann, G.: Synthesis 1985, im Druck
- [2] Gevekoht, H.: Liebigs Ann. Chem. 221 (1883) 323
- [3] Needham, E. R.; Perkin, W. H. jun.: J. chem. Soc. [London] 85 (1904) 151
- [4] McCluskey, K. L.: J. Amer. chem. Soc. 44 (1922) 1575
- [5] Overmyer, C. J.: J. Amer. chem. Soc. 48 (1926) 456
- [6] Friedländer, P.; Gohring, C. F.: Ber. dtsh. chem. Ges. 16 (1883) 1836
- [7] Heller, G.; Lauth, H.; Buchwaldt, A.: Ber. dtsh. chem. Ges. 55 (1922) 483
- [8] Loudon, J. D.; Wellings, I.: J. chem. Soc. [London] 1960, 3471
- [9] Loudon, J. D.; Tennant, G.: J. chem. Soc. [London] 1962, 3094

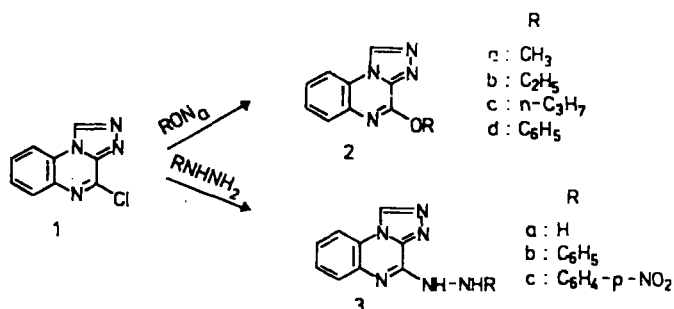
Dieter Sicker und Gerhard Mann, Karl-Marx-Universität, Sektion Chemie, DDR-7010 Leipzig, Talstr. 35

eingegangen am 26. April 1985

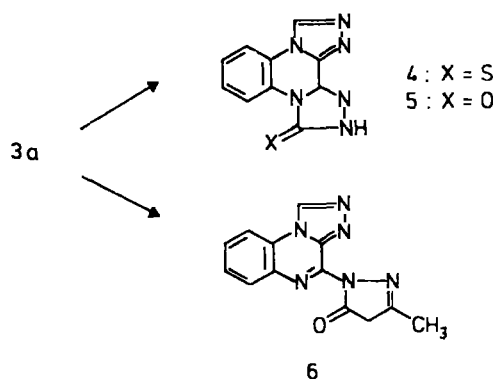
ZCM 8390

Synthese von s-Triazolo[4,3-a]chinoxalinen¹⁾

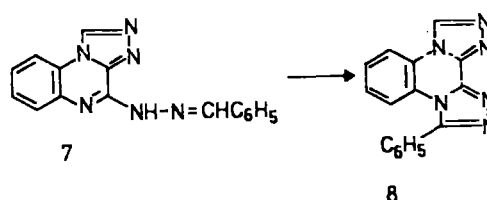
Zur pharmakologischen Testung waren wir an der Synthese neuer 4-substituierter s-Triazolo[4,3-a]chinoxaline interessiert. Analog den Reaktionen in der Tetrazolreihe läßt sich 4-Chlor-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin (1) unter milden Bedingungen nucleophil substituieren [1], [2]. Aus 1 und Alkoholen werden die Ether 2 erhalten, die über eine Alkylierung der 4-Ketoverbindung nicht zugänglich waren. Mit Hydrazinen und 1 entstehen die Hydrazino-Verbindungen [3].



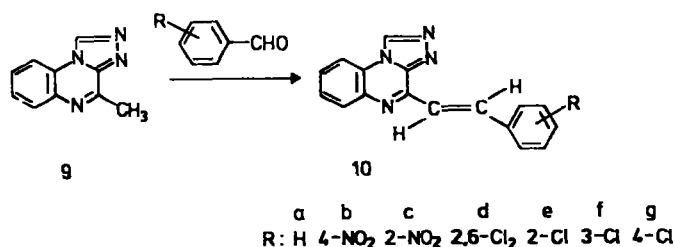
Biskondensierte Chinoxaline konnten aus 3a erhalten werden. So gab 3a mit Schwefelkohlenstoff 4, mit Chlorkohlensäureethylester 5 und mit Acetessigester konnte das Pyrazolonderivat 6 erhalten



werden. Mit Benzaldehyd gab 3a das Hydrazone 7, das mit Bleitetraacetat in 1-Phenyl-bis-s-triazolo[4,3-a; 3,4-c]chinoxalin (8) übergeführt wurde. Dieses ist mit dem auf anderem Wege dargestellten 8 identisch [3].



4-Methyl-s-triazolo[4,3-a]chinoxalin (9) reagierte mit Benzaldehyden leicht zu den Styrylverbindungen 10, die als Ausgangsverbindungen für weitere Reaktionen Verwendung fanden.



¹⁾ XIX. Mitteilung über Chinoxaline; XVIII. Mitteilung s. Lippmann, E.; Tober, E.; Fielau, R.; Hartlepp, R.: Z. Chem. 25 (1985) 326

²⁾ aus der Dissertation von E. Tober

Nach den ^1H -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 an; **3a:** 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 Acetessigester 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

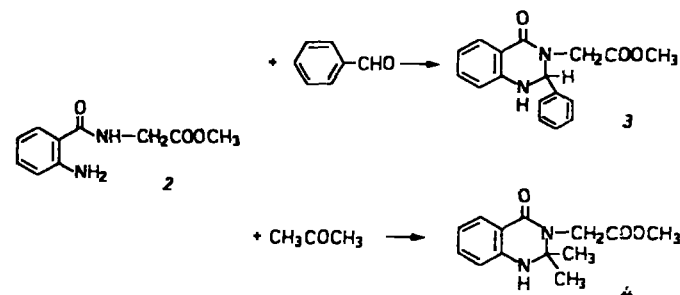
³⁾ Schmelzpunkte sind korrigierte Werte (Mikroheiztisch Boetius)

Chinazolin-carbonsäuren;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 Chinazolin-essigsäuren 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.

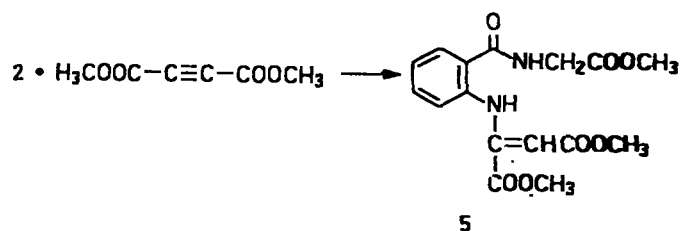
So ergab der o-Amino-hippursäureester (2) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (Schema 2) unter Addition an die primäre Aminogruppe von 2 in glatter Reaktion das Monoadditionsprodukt 5. Wir versuchten, durch Verlängerung der Reaktionszeiten, Erhöhung der Reaktionstemperatur, Zugabe von Lewis-

Tabelle 1

Verbindung	Schmp./°C	Ausbeute/% d. Th. ^{a)}	Summenformel	Molekülmasse
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 ^1H -NMR-Spektroskopie unterschieden werden.



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