

F. Eiden und G. Bachmann

Darstellung und Reaktionen von 2-Äthoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin

42. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 4. Juli 1972)

Der 2-Äthoxy-chinoxalin-3-carbonsäureester **3i** reagierte mit Aceton/Natriumhydrid zum 2-Äthoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin **1b**, der zum Enamin **5**, den Pyrazolen **6**, **7** und **8**, den Isoxazolen **9** und **10** sowie dem Benzodiazepin **11** umgesetzt wurde. Die Isomere **7** und **8** bzw. **9** und **10** wurden in Gemischen NMR-spektroskopisch bestimmt.

Synthesis and Reactions of 2-Ethoxy-3-acetoacetyl-quinoxaline

2-Ethoxy-quinoxaline-3-carboxylic-acid **3i** reacts with acetone/sodium hydride to the 2-ethoxy-3-acetoacetyl-quinoxaline **1b**. The enamine **5**, the pyrazoles **6**, **7** and **8**, the isoxazoles **9** and **10** and the benzodiazepine **11** were prepared from **1b**. In mixtures the isomers **7** and **8** or **9** and **10** were determined by NMR-spectroscopy.

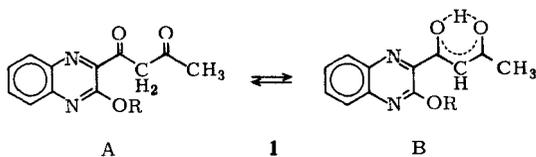
Zur Darstellung des 4-Pyrono-[2.3-b]chinoxalins **2a** benötigten wir 2-Hydroxy- bzw. 2-Äthoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (**1a** bzw. **1b**). Versuche, diese Substanzen aus dem 2-Äthoxy-3-acetyl-chinoxalin **3a** bzw. dem 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureester **3b** durch Esterkondensation zu erhalten, blieben ohne Erfolg²⁾.

Wir setzten darum 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäure (**3c**) mit Thionylchlorid um, erhielten jedoch nicht das von Habib und Rees³⁾ beschriebene Säurechlorid, sondern ein undefinierbares Gemisch; mit einer katalytischen Menge Dimethylformamid entstand dagegen in guter Ausbeute das 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (**3d**). Diese Verbindung ließ sich mit Dimethylamin zum Dimethylamid **3e**, mit Piperidin zum Piperidyl-chinoxalin-carbonsäurepiperidid **3f** umsetzen.

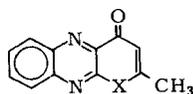
1 41. Mitt.: F. Eiden und E.-A. Schaumburg, *Tetrahedron Letters* (London) 1972, 1593.

2 F. Eiden, H. Müller und G. Bachmann, *Arch. Pharmaz.* 305, 2 (1972); Dissertat. G. Bachmann, Berlin 1969.

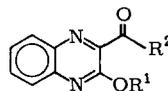
3 M.S. Habib und C.W. Rees, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 3389.



- 1**
a: R = H
b: R = C₂H₅



- 2**
a: X = O
b: X = NH



3	R ¹	R ²
a	OC ₂ H ₅	CH ₃
b	OH	OC ₂ H ₅
c	OH	OH
d	Cl	Cl
e	Cl	N(CH ₃) ₂
f	NC ₅ H ₁₀	NC ₅ H ₁₀
g	Cl	NHCONH ₂
h	Cl	OC ₂ H ₅
i	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅

3d und **3e** sind farblose Substanzen, das Piperidin-Derivat **3f** ist gelb (λ max. 377 nm). Das stimmt mit Untersuchungen von Cheeseman überein, wonach unter verschiedenen 2-substituierten Chinoxalin-Derivaten die 2-Amino-Derivate die stärkste bathochrome Verschiebung des langweiligen UV-Maximums zeigen⁴⁾. Die IR-Spektren von **3e** und **f** zeigen eine Amidbande bei 1650/cm.

3d reagierte mit Harnstoff zum 2-Chlor-chinoxalin-carbonsäure-ureid **3g**, mit Äthanol entstand der schon auf anderem Wege dargestellte⁵⁾ 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-äthylester (**3h**), der sich mit Natriumalkoholat zum 2-Äthoxy-Derivat **3i** umsetzen ließ. **3i** kondensierte mit Aceton/Natriumhydrid zu einer gelben Verbindung, deren Analysen zur β -Dicarbonylformel **1b** passen.

Im NMR-Spektrum wird in CDCl₃ die CH₃CO-Gruppe durch zwei Singulets wiedergegeben (2,24 und 2,36 ppm, Flächenverhältnis 85 : 15), die Methylene- bzw. Methingruppe durch je ein Singulett bei 4,31 und 6,59 ppm (15 : 85). **1b** liegt in Chloroform also zu 15 % in der Dicarbonylform A, zu 85 % in der Enolform B vor.

Wir versuchten aus **1b** durch Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren unter verschiedenen Bedingungen das Pyrono-chinoxalin **2a** darzustellen⁶⁾, erhielten aber neben Alkylhalogenid nur nichtschmelzende und nichtumkristallisierbare dunkelbraune Reaktionsprodukte.

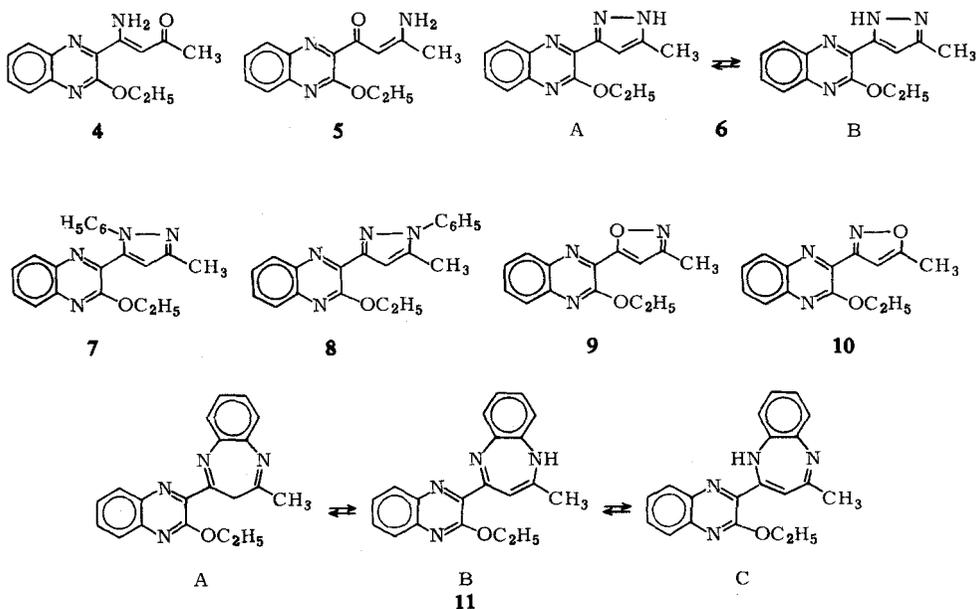
4 G.W.H. Cheeseman, J. chem. Soc. (London) 1958, 108.

5 A.H. Gowenlock, G.T. Newbold und F.S. Spring, J. chem. Soc. (London) 1945, 622.

6 Ringschlußreaktionen dieser Art sind an vergleichbaren Systemen durchgeführt worden: C. Bonsall und J. Hill, J. chem. Soc. (London) 1967 C, 1836; F. Eiden und H. Dobinsky, Synthesis 1970, 365.

Um das Pyridono-chinoxalin **2b** zu erhalten, setzten wir **1b** mit Ammoniak im Bombenrohr um, erhielten jedoch eine Substanz, deren Analysen zeigten, daß ein Enamin (**4** oder **5**) entstanden war.

Das NMR-Spektrum beweist die Unversehrtheit der Äthoxylgruppe, ein Signal bei 2,09 ppm ist der Enamin-Methylgruppe zuzuordnen (im Vergleich zum CH_3 -Signal im Spektrum von **1b** (B) um 0,13 ppm zum tieferen Feld verschoben). Dudeck und Holm beobachteten bei Enamin-Derivaten des Acetylacetons entsprechende Verschiebungen in der gleichen Größenordnung⁷. Dies und das Methin-Signal bei 5,8 ppm sprechen für Formel 5.



Bei der Umsetzung von **1b** mit Hydrazin erhielten wir eine Substanz, deren Analysen und Spektren das Vorliegen eines Pyrazol-Derivates (**6**) beweisen.

Im IR-Spektrum fehlt die Carbonylbande der Ausgangssubstanz, dafür erscheint eine NH-Bande bei 3240/cm. Das Fehlen eines CH_2 -Signals im NMR-Spektrum sowie das Auftreten von Methin- und NH-Singulett (6,96 und 9,60 ppm) sprechen für die Formeln 6 A bzw. B.

Das aus **1b** mit Phenylhydrazin erhaltene farblose Reaktionsprodukt enthielt der DC-Analyse nach zwei Substanzen, die sich durch Umkristallisieren nicht trennen ließen. Die Elementaranalysen paßten zu einem Phenylpyrazol-Derivat (**7** bzw. **8**),

7 G.O. Dudeck und R. Holm, J. Amer. chem. Soc. 83, 2099 (1961).

das NMR-Spektrum zeigt die Signale beider Verbindungen im Flächenverhältnis 85 : 15.

Die Signallagen der Verbindungen 7 und 8 sowie – zum Vergleich – des Pyrazol-Derivates 6 sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: NMR-Spektren (in CDCl_3) der Pyrazol-chinoxaline 6, 7 und 8

Gruppe	Phenylpyrazol-Derivate 7 und 8		Pyrazol-Derivat 6
	85 %	15 %	
OC_2H_5	1,06 (t); 4,24 (q)	1,56 (t); 4,66 (q)	1,56 (t); 4,75 (q)
Pyrazol- CH_3	2,41 (s)	2,10 (s)	2,40 (s)
Pyrazol-H	6,70 (s)		6,96 (s)
Chinoxalin-H		7,0 – 8,0 (m)	7,4 – 8,0 (m)

Die starke Verschiebung der Äthoxygruppen-Signale des einen Phenylpyrazol-Derivates im Vergleich zu den Spektren des anderen und des Pyrazol-Derivates spricht für einen räumlichen Effekt der Phenylgruppe. Dieser kann nur bei Molekülmodellen festgestellt werden, die nach 7 gebaut sind. Die Verschiebung des Methylgruppen-Signals des zweiten Phenylpyrazol-Derivates paßt dazu, der Einfluß der Phenylgruppe auf die Methylgruppe sollte bei der nach 8 formulierten Substanz größer sein. Es ist also anzunehmen, daß das Substanzgemisch zu 85 % aus 7, zu 15 % aus 8 besteht.

Der DC-Analyse nach entstanden auch mit Hydroxylamin bei der Reaktion mit 1b zwei Derivate – den Analysen nach die Isoxazole 9 bzw. 10. Gaschromatogramm und NMR-Spektren zeigten, daß das Gemisch die Verbindungen im Verhältnis 75 : 25 enthielt.

Tabelle 2: NMR-Spektrum (in CDCl_3) der Isoxazolyl-chinoxaline 9 und 10

Gruppe	Isoxazolyl-chinoxaline 9 und 10	
	75 %	25 %
OC_2H_5	1,55 (t); 4,66 (q)	1,53 (t); 4,66 (q)
Isoxazol- CH_3	2,52(s)	2,42 (s)
Isoxazol-H	6,72 (s)	7,00 (s)
Chinoxalin-H	7,3 – 8,3 (m)	

Nach Untersuchungen von Hydorn⁸⁾ an isomeren Methyl-isoxazol-Derivaten liegt das Signal der Azomethin-Methylgruppe bei höherem Feld (2,5 ppm), der Enol-Methylgruppe bei tieferem Feld (2,7 ppm). Danach ist anzunehmen, daß vom vorliegenden Gemisch 9 zu 25 %, 10 zu 75 % enthalten ist.

8 A.E. Hydorn, F.A. McGinn, J.R. Moetz und J. Schwartz, J. org. Chemistry 27, 4305 (1962).

Mit *o*-Phenylendiamin reagierte **1b** zum Benzodiazepin-Derivat **11** – nach dem von Thiele angegebenen Verfahren⁹⁾ in schlechten Ausbeuten als Hydrochlorid, besser nach Weißenfels¹⁰⁾ als Perchlorat in Form blau-schwarzer Kristalle. Die daraus durch Alkalizusatz gewonnene gelbbraune Base zeigt in Methanol ein Extinktionsmaximum bei 347 nm, in methanolischer Salzsäure bei 535 nm¹¹⁾.

Im NMR-Spektrum sind neben Äthoxyl-Signalen (1,53 und 4,64 ppm) zwei Singulets für die Methylgruppe zu sehen (2,29 und 2,49 ppm, 10 : 90), bei 3,44 ppm ein Singulett für die Methylengruppe mit 90 % der zu erwartenden Intensität. Demnach liegt das Diazepin-Derivat zu 90 % in der nach **11 A** formulierten Struktur vor, zu 10 % als **11 B** bzw. **C**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Geräte²⁾; GC: Aerograph 1520 B; SE 30, Chromosorb G (80 – 100 mesh), Silicon gum rubber seso 5 %, 5 feet; 200 – 300°, 10°/min.; FID 280°; N₂; Inj. p. 250°.

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (3d)

10 g **3c**¹²⁾ wurden mit 100 ml farblosem Thionylchlorid und drei Tropfen Dimethyl-formamid 3 Std. rückfließend erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. entfernt. Farblose Kristalle vom Schmp. 127°. Ausbeute 11 g = 92 % d. Th.

C₉H₄Cl₂N₂O (227,0) Ber.: C 47,61 H 1,78 N 12,34 Cl 31,23
Gef.: C 47,32 H 1,89 N 12,29 Cl 31,34

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-dimethylamid (3e)

1 g **3d** und 0,65 g Dimethylamin wurden in 20 ml Benzol 1 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung 3 mal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es hinterblieb ein Öl, das zu einer kristallinen Masse erstarrte. Aus Äthanol/Wasser umkristallisiert entstanden farblose Nadeln vom Schmp. 98°. Ausbeute 0,51 g = 50 % d. Th.

C₁₁H₁₀ClN₃O (235,7) Ber.: C 56,06 H 4,28 Cl 15,04 N 17,83
Gef.: C 55,95 H 4,17 Cl 15,35 N 17,69

2-N-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidid (3f)

1 g **3d** und 1,25 g Piperidin wurden in 20 ml Benzol 1 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung 3 mal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es hinterblieb ein Öl, das zu einer kristallinen Masse erstarrte. Gelbe Kristalle, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurden, Schmp. 108°. Ausbeute 0,30 g = 21 % d. Th.

C₁₉H₂₄N₄O (324,4) Ber.: C 70,34 H 7,46 N 17,27
Gef.: C 70,25 H 7,56 N 16,98

9 J. Thiele und G. Steimig, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 955 (1907).

10 M. Weißenfels, R. Kache und W. Kräuter, J. prakt. Chem. **35**, 166 (1967).

11 UV-Spektren von 1,5-Benzodiazepinen: D. Lloyd, R.H. McDougall und D.R. Marshall, J. chem. Soc. (London) **1965**, 3785.

12 O. Kühling, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 2363 (1891); Dissertat. H. Müller, Marburg 1966.

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-ureid (3g)

1 g 3d und 1,2 g Harnstoff wurden in 20 ml Benzol 1 Std. rückfließend erhitzt. Es entstand ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Aus viel Isopropanol umkristallisiert entstanden farblose Nadeln vom Schmp. 242°. Ausbeute 0,51 g = 45 % d. Th.

$C_{10}H_7ClN_4O_2$ (250,6) Ber.: C 47,92 H 2,82 Cl 14,14 N 22,35
Gef.: C 48,09 H 2,96 Cl 14,50 N 22,46

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-äthylester (3h)

56,8 g 3d wurden in 250 ml wasserfreiem Äther gelöst und unter Eiskühlung und ständigem Rühren 18 ml Äthanol tropfenweise zugesetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde die Mischung 1 Std. rückfließend erhitzt. Nach Erkalten wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es hinterließ ein rotbraunes Öl, das durch Vak.-Destillation (186 – 190°/11 Torr) gereinigt wurde. Das Destillat erstarrte zu einer kristallinen Masse, die aus n-Pentan umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 38 – 40° (Lit.-Schmp.⁵⁾: 42°). Ausbeute 55 g = 90 % d. Th.

$C_{11}H_9ClN_2O_2$ Ber.: C 55,83 H 3,83 Cl 14,98 N 11,84 Mol.-Gew. 236,6
Gef.: C 55,64 H 3,76 Cl 14,94 N 12,03 Mol.-Gew. 237 (CHCl₃)

2-Äthoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (1b)

24,6 g 3i wurden in 100 ml wasserfreiem Äther gelöst und der Lösung 4,8 g Natriumhydrid zugesetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff bei intensivem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 11,6 g wasserfreiem Aceton in 50 ml Äther versetzt (Reaktionsstarter einige Tropfen Äthanol). Es wurde auf dem Wasserbad rückfließend erhitzt, bis nur noch wenig Wasserstoff entwickelt wurde und dann zur Zerstörung des überschüssigen Natriumhydrids unter ständigem Umrühren 20 ml Äthanol zugesetzt. Unter Eiskühlung wurde danach eine Mischung aus 16,7 ml 12 n HCl und gestoßenem Eis zugegeben. Die wäßrige Phase wurde auf neutrale Reaktion geprüft und das Gemisch unter Zusatz von Äther so lange gerührt, bis alles in Lösung gegangen war. Die Äther-Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase erneut mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten mit Natriumsulfat getrockneten Ätherextrakte wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 83 – 84°. Ausbeute 21,5 g = 83 % d. Th.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ Ber.: C 65,11 H 5,46 N 10,84 Mol.-Gew. 258,3
Gef.: C 65,37 H 5,36 N 10,89 Mol.-Gew. 248/255 (CHCl₃)

2-Äthoxy-3-(3'-amino-crotonoyl)-chinoxalin (5)

7,8 g 1b und etwa 5 ml flüssiges Ammoniak wurde im Bombenrohr 24 Std. auf 50° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Gelbe Blättchen, Schmp. 108 – 109°. Ausbeute 2,4 g = 32 % d. Th.

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ Ber.: C 65,35 H 5,88 N 16,33 Mol.-Gew. 257,3
Gef.: C 65,17 H 5,87 N 16,42 Mol.-Gew. 252/259 (CHCl₃)

2-Äthoxy-3-(5'-methyl-pyrazolyl-3')-chinoxalin (6)

1 g 1b und 1 g 80proz. Hydrazin-hydrat wurden in 5 ml Äthanol gelöst und 10 Min. rückfließend erhitzt. Es entstand ein Niederschlag, der nach dem Erkalten abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 174 – 175°. Ausbeute 0,9 g = 92 % d. Th.

$C_{14}H_{14}N_4O$ Ber.: C 66,12 H 5,55 N 22,03 Mol.-Gew. 254,3
Gef.: C 65,92 H 5,45 N 22,25 Mol.-Gew. 225/227 (CHCl₃)

2-Äthoxy-3-(1'-phenyl-5'-methyl-pyrazolyl-3')-chinoxalin (8) und das entsprechende 2'-Phenyl-Derivat (7)

2,6 g **1b** wurden in 20 ml Isopropanol unter Erwärmen gelöst und mit 3,2 g Phenylhydrazin in 60 ml 50proz. Essigsäure versetzt. Die Mischung wurde rückfließend 30 Min. erhitzt. Bei Zusatz von Wasser entstand ein Niederschlag, der abfiltriert und aus Aceton/Wasser umkristallisiert wurde. Farbloses Kristallpulver. DC (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25proz., 75 : 15 : 7,5 v/v); 2 Substanzflecke bei Rf = 0,70 und 0,68. Schmp. unscharf zwischen 110 und 140°. Ausbeute 2,3 g = 70 % d. Th.

C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	Ber.:	C 72,71	H 5,49	N 16,96	Mol.-Gew. 330,4
	Gef.:	C 72,53	H 5,55	N 17,06	Mol.-Gew. 304 (CHCl ₃)

2-Äthoxy-3-(5'-methyl-isoxazolyl-3')-chinoxalin (10) und das entsprechende 3'-Methyl-isoxazolyl-5'-chinoxalin-Derivat (9)

2,6 g **1b** und 2,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 30 ml Äthanol 3 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 3 mal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Farbloses Kristallpulver. DC (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25proz., 75 : 15 : 7,5 v/v); 2 Substanzflecke bei Rf = 0,68 und 0,64. Schmp. unscharf zwischen 120 und 150°. Ausbeute 1,9 g = 75 % d. Th.

C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	Ber.:	C 65,87	H 5,13	N 16,46	Mol.-Gew. 255,3
	Gef.:	C 65,74	H 5,17	N 16,46	Mol.-Gew. 252/250 (CHCl ₃)

2-Methyl-4-(2'-äthoxy-chinoxaliny-3')-1,5-benzodiazepin (11)

5,16 g **1b** wurden in 200 ml Methanol gelöst und eine Lösung von 2,16 g o-Phenylendiamin zugesetzt. Es wurde 10 Min. bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 10 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt und dann auf 0° abgekühlt. Die so erhaltenen blauschwarzen Nadeln wurden aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. des Perchlorates: 220° (Zers.). Ausbeute 8 g = 93 % d. Th.

Das Perchlorat wurde in 100 ml Äthanol suspendiert und nach Zusatz von 100 ml 10proz. Natronlauge 1 Std. gerührt. Die Mischung wurde anschließend i. Vak. auf etwa 100 ml eingeeengt und 3 mal mit je 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organ. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt, der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Gelbbraune Nadeln, Schmp. 135 – 136°. Ausbeute 4 g = 61 % d. Th.

C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	Ber.:	C 72,71	H 5,49	N 16,96	Mol.-Gew. 330,4
	Gef.:	C 72,58	H 5,52	N 17,16	Mol.-Gew. 329 (CHCl ₃)