

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 865–870 (1985)

Chinon-Amin-Reaktionen, 14. Mitt.¹⁾

Saure und alkalische Dehydrierung von Benzochinoxalinen

Hans-Jörg Kallmayer* und Karlheinz Seyfang⁺

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 3. Juli 1984

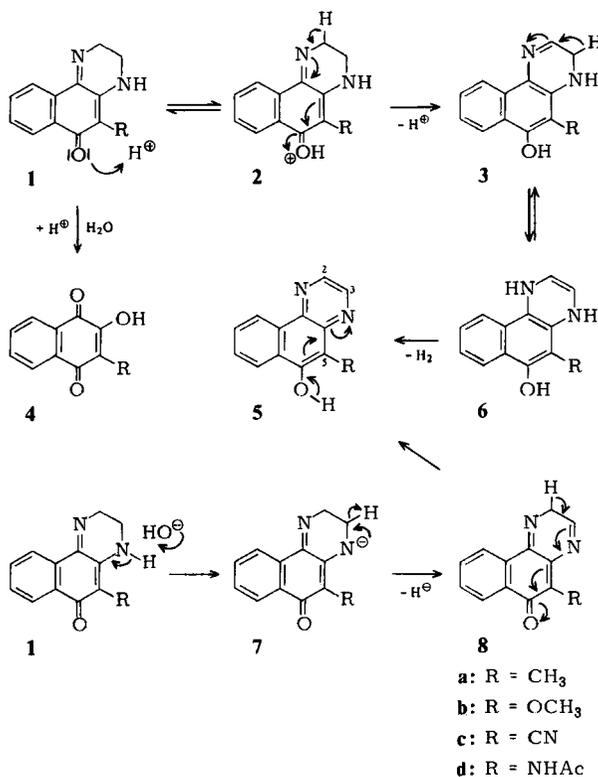
Benzochinoxalinone **1** hydrolysieren in saurer Lösung zu 2- oder 3-substituierten Hydroxy-1,4-naphthochinonen **4** und erleiden in saurer und alkalischer Lösung Dehydrierung zu Benzochinoxalin-6-olen **5**. Für beide Dehydrierungen werden Mechanismen diskutiert. In der Chinoxalinon-Reihe werden 7,8-Dimethyl- und 5,7,8-Trimethylchinoxalinol **11e/f** synthetisiert, wobei **11e** direkt aus 2,3-Dimethyl-1,4-benzochinon (**9e**) und Ethylendiamin erhalten wird.

Quinone-Amine-Reactions, XIV: Dehydrogenation of Benzoquinoxalines in Acidic or Alkaline Solution

Benzoquinoxalinones **1** hydrolyse in acidic solution to yield the 2- or 3-substituted hydroxy-1,4-naphthoquinones **4** and are dehydrogenated in acidic or alkaline solution to yield the benzoquinoxalin-6-ols **5**. The mechanisms of the dehydrogenations are discussed. 7,8-Dimethyl- and 5,7,8-trimethyl-quinoxalinol **11e/f** are synthesized. Compound **11e** is directly obtained from 2,3-dimethyl-1,4-benzoquinone (**9e**) and ethylenediamine.

2-Amino-1,4-naphthochinone hydrolysieren als vinyloge Säureamide in saurer Lösung zu Hydroxy-1,4-naphthochinonen²⁾, und 1,4-Naphthochinon-imine zu 1,4-Naphthochinonen³⁾. Aus dieser Sicht sollten die in Schema 1 formulierten Benzochinoxalinone **1**⁴⁾ als cyclische Amino-naphthochinon-imine unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen zu 2- oder 3-substituierten Hydroxynaphthochinonen hydrolysieren. Die chromatografische Aufarbeitung der Hydrolyseansätze von **1** nach 30 min Erhitzen in ethanolischer Salzsäure bestätigt diese Annahme und liefert gelbe Hydroxy-1,4-naphthochinone **4**, die an C-2/3 noch den ehemaligen C-5-Substituenten R tragen. Bei dieser Hydrolyse von **1** entsteht außer **4** jeweils noch eine zweite blaßgelbe Substanz, die einen etwas größeren R_f-Wert als **1** besitzt, im Unterschied zu **1** unter UV-Licht aber gelb fluoresziert und beim Besprühen

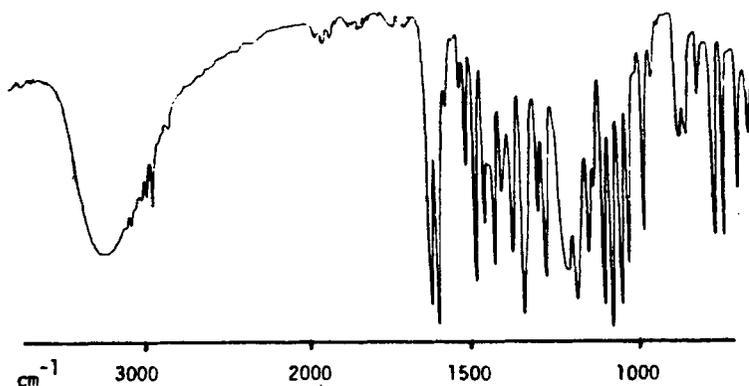
der DC-Platte mit Salzsäure eine intensive, strohgelbe Farbe annimmt. Spektrale Daten kennzeichnen diese Verbindungen als Benzo[f]-chinoxalin-6-ole 5.



Schema 1: Saure Hydrolyse und saure/alkalische Dehydrierung der Benzochinoxalinone 1.

Die Massenspektren von 5 zeigen alle Molpeaks, die bei 6a–c jeweils das intensivste Signal im Spektrum liefern, sind aber auffallend fragmentarm. Entsprechend der Dehydrierung des heterocyclischen Strukturelementes beim Übergang von 1 zu 5 fehlen die Signale M-2, die in den Spektren von 1 der C-2/3-Dehydrierung zugeordnet werden⁹⁾. In den IR-Spektren dominieren breite OH-Banden und eine Vielzahl von Aromatenschwingungen. Im Unterschied zu den IR-Spektren von 1 fehlen in denen von 5 die aliphatischen C-H-Schwingungen, Amidbande II des monosubstituierten, vinylogenen Amidsystems bei 1500/cm und das C=C-Signal bei 1580/cm. Abb. 1 zeigt als Beispiel das IR-Spektrum des 5-Methoxy-benzochinoxalinols 5b.

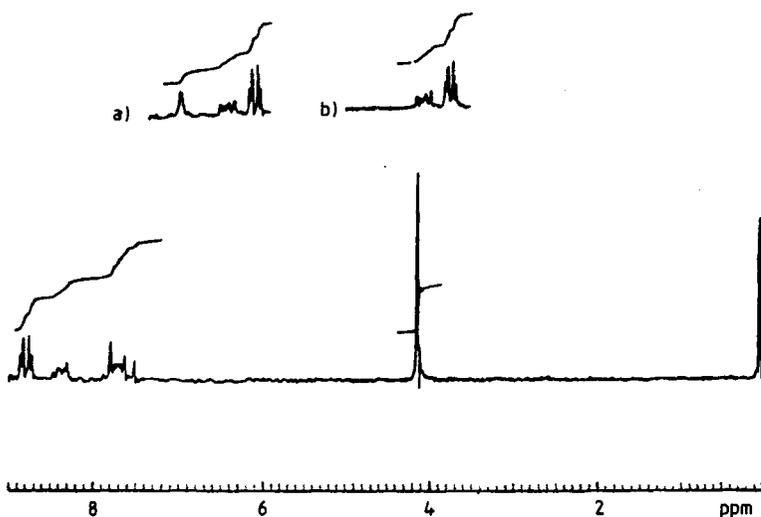
Die IR-Spektren belegen außerdem, daß es sich bei den isolierten Verbindungen um Benzochinoxalinole handelt und nicht um die in Formel 5 mit Pfeilen angedeuteten tautomeren 2.3-Dihydrobenzochinoxalinone. Der vollaromatische Charakter von 5 ist eine naheliegende Erklärung für ihre Bevorzugung. So entstehen aus 1.4-Naphthochino-



Ph970.1

Abb. 1: IR-Spektrum des 5-Methoxy-benzochinoxalinols **5b**

nen und o-Phenylendiamin auch die **5** entsprechenden Hydroxy-benzophenazine und nicht die nur teilaromatischen Chinoxalinone⁶⁾. Wegen geringer Ausbeuten wurde nur vom Methoxy-benzochinoxalinol **5b** ein 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, das mit D₂O-Austausch in Abb. 2 wiedergegeben ist.



Ph970.2

Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum des Methoxy-benzochinoxalinols **5b** in CDCl₃/DMSO (a) mit D₂O-Austausch (b)

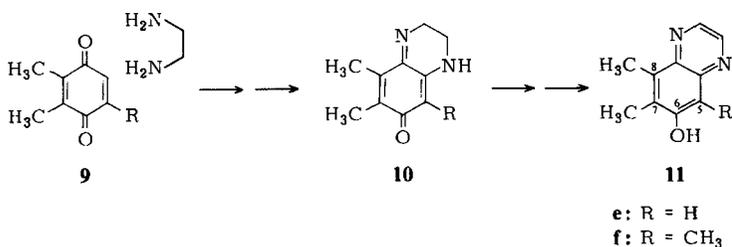
Die Methoxy-Protonen erscheinen als Singulett bei $\delta = 4.20$ ppm, während die Aromatenprotonen in vier Gruppen absorbieren: Die N-benachbarten C-2/3-Protonen zeigen je ein für Chinoxalin-Derivate charakteristisches AB-Quartett bei $\delta = 8.77$ und 8.83 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 2.3 Hz. Während die Protonen an C-8/9 ein Multipllett zwischen $\delta = 7.6$ und 7.9 ergeben, erscheinen die an C-9/10 jeweils als Multipllett bei 8.35 und 9.1 ppm. Im Hinblick auf die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Benzo[f]chinoline⁷⁾ wird das Signal bei tieferem Feld den C-10-Protonen zugeordnet. Das OH-Signal reagiert empfindlich auf Solvenseinflüsse und erscheint in CDCl_3 bei $\delta = 6.88$ und in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ (1+1) infolge Wasserstoffbrückenbildung bei 9.60 ppm.

Obwohl es nicht gelungen ist, Zwischenstufen der sauren Dehydrierung von **1** zu **5** zu isolieren, soll im folgenden gezeigt werden, welche Vorstellung zum Reaktionsablauf besteht. Da Benzochinoxalinone **1** in neutraler Lösung nicht erkennbar oxidationsempfindlich sind und die bathochrome Verschiebung ihres farbgebenden Absorptionsmaximums in saurer Lösung auf die C=O-Protonierung des vinylogenen Amidsystems zurückgeführt wird⁸⁾, kann man davon ausgehen, daß aus **1** nach C=O-Protonierung zu **2** ein oxidationsempfindliches Teilchen entsteht. Es ist anzunehmen, daß primär die NH-Funktion oder die iminbenachbarte Methylengruppe von **2** deprotoniert wird, weil Amin- und Iminfunktion an der mesomeren Stabilisierung von **2** beteiligt sind. Die letztgenannte Möglichkeit ist in Schema 1 formuliert und führt zum Naphthol-Derivat **3**, für das ein Imin-Enamin-Gleichgewicht mit dem 1.4-Dihydro-benzochinoxalinol **6** denkbar ist. Der zweite Weg zu **6** über die NH-Deprotonierung von **2** ist um eine Zwischenstufe länger und soll durch Schema 1 nicht ausgeschlossen werden. 4-Amino-naphthol-(1)- und Endiamin-Strukturelement lassen für **6** eine leichte Dehydrierung zu **5** erwarten. Sie wird für den Aminonaphthol-Teil belegt durch die farblosen Reduktionsprodukte von **1**, die schon beim Isolieren praktisch quantitativ zu **1** reoxidiert werden, und sollte beim Endiaminstrukturelement direkt zu **5** führen.

Bei der Synthese der Benzochinoxalinone **1** aus 1.4-Naphthochinonen und Ethylendiamin⁴⁾ war aufgefallen, daß immer dann ein blaßgelbes, fluoreszierendes Nebenprodukt entstand, wenn die Reaktionsansätze beim Einengen noch Ethylendiamin enthielten (Geruch, alkalische Reaktion). Auch bei der Aufnahme von Elektronenspektren der Benzochinoxalinone **1** in ethanolischer Kalilauge entstanden innerhalb kurzer Zeit gelbe Substanzen. In jedem Fall waren Benzochinoxalinole **5** entstanden, die bei der alkalischen Dehydrierung von **1** in höheren Ausbeuten erhalten werden als bei der sauer katalysierten. Die Isolierung gelang jedoch auch nach alkalischer Dehydrierung nur mittels präparativer DC, weil sich die Rf-Werte von **5** in den geprüften Fließmitteln so wenig von denen der entsprechenden Benzochinoxalinone **1** unterscheiden, daß eine sc-Trennung nicht möglich war. Ohne weitere Entstehungsmöglichkeiten für **5** in alkalischer Lösung ausschließen zu wollen, ist es naheliegend anzunehmen, daß zunächst die NH-Funktion von **1** zu **7** deprotoniert wird (Schema 1, letzte Formelzeile). Diese Deprotonierung erkennt man nämlich an der bathochromen Verschiebung der farbgebenden Absorptionsmaxima der Benzochinoxalinone von Gelb nach Rot, die mit der höheren Donorkapazität des anionischen Amidstickstoffs von **7** im Vergleich zur NH-Funktion von **1** erklärt wird⁸⁾. Bei Abgabe eines Hydridanions entsteht aus **7** das Diimin **8**, dessen neue Iminfunktion über das Naphthochinonimin-System tautomerisieren kann, wobei **5** entsteht. Die alkalische Dehydrierung der Benzochinoxalinone **1** gibt eine Erklärung dafür, daß es nicht gelungen ist, die NH-Funktion von **1** in alkalischer Lösung zu alkylieren⁹⁾.

Bedenkt man, daß Benzochinoxalinone **1** aus C-2/3 substituierten 1.4-Naphthochinonen und C-1 und/oder 2 substituierten Ethylendiaminen erhältlich sind¹⁰⁾, so bietet ihre Dehydrierung die prinzipielle Möglichkeit zur Synthese von Benzochinoxalinolen **5**, die in den Positionen 2,3 und 5 funktionalisiert sind (Formel **5** in Schema 1). Derartige Heterocyclen sind in der Literatur bislang noch selten beschrieben⁷⁾.

Die geschilderte Dehydrierung gelingt auch in der Chinoxalinon-Reihe. Aus 2.3-Dimethyl- und 2.3.5-Trimethyl-1.4-benzochinon (**9e/f**) wurden 7.8-Dimethyl- und 5.7.8-Trimethyl-benzochinoxalinol (**11e/f**) hergestellt. Dabei hat die Synthese von **11e** gezeigt, daß bei richtiger Wahl der Reaktionsbedingungen Dimethylchinoxalinon **10e** nur intermediär entsteht und als Endprodukt direkt sein Dehydrierungsprodukt **11e** isoliert werden kann.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für ihre Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben und Geräte s.¹⁾

Benzoffchinoxalin-6-ole **5**

Die Lösung von 2 mmol Benzochinoxalinon **1** in 20 ml Ethanol wird mit 5 ml 1N-NaOH versetzt und bis zum Verblässen der orangefarbenen Farbe gerührt. Nach Neutralisieren mit 1N-H₂SO₄ und Zugabe von 20 ml Ether und 100 ml Wasser wird mit Ether erschöpfend extrahiert und dc an Kieselgel mit Ether aufgearbeitet. Die Benzochinoxalinole **5** haben etwas größere Rf-Werte als die Benzochinoxalinone **1** und färben sich beim Besprühen mit HCl leuchtend gelb, während die Flecke von **1** eine rotviolette Farbe annehmen.

5-Methyl-benzoffchinoxalin-6-ol (5a): Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 186–188°; Ausb.: 130 mg (31 %). C₁₃H₁₀N₂O Ber.: C 74.3 H 4.76 N 13.3 Mol. Masse 210.1 Gef.: C 73.8 H 4.77 N 13.0 Mol. Masse 210 (ms). IR(KBr): 3350, 2930, 1600, 1270, 1180, 1095, 970, 735/cm. MS (20eV): m/e (rel. Int. %) = 211 (13.6), 210 (M⁺, 100), 209 (12.1), 182 (8.6), 181 (32.9), 154 (3.4), 127 (2.1).

5-Methoxy-benzoffchinoxalin-6-ol (5b): Gelbe Nadeln vom Schmp. 165–168°; Ausb.: 370 mg (82 %). C₁₃H₁₀N₂O₂ Ber.: C 69.1 H 4.46 N 12.4 Mol. Masse 226.1 Gef.: C 69.1 H 4.56 N 12.4 Mol. Masse 226 (ms). IR (KBr): 3250, 2940, 1625, 1605, 1350, 1190, 1080, 770, 740/cm. ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) =

4.20 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (s, 1H, OH), 7.65–7.90 (m, 2H, C-8,9), 8.22–8.45 (m, 1H, C-7), 8.82 (q, ³J = 8 Hz, 2H, C-2,3), 9.05–9.27 (m, 1H, C-10). MS (20eV): m/e (rel. Int. %) = 227 (14.6), 226 (M⁺, 100), 212 (4.6), 211 (31.1), 209 (6.5), 208 (42.3), 207 (3.8), 183 (5.9), 180 (2.7).

5-Cyano-benzoffchinoxalin-6-ol (5c): Cremefarbige Nadeln vom Schmp. 255–258°; Ausb.: 80 mg (18 %). C₁₃H₇N₃O Ber.: C 70.6 H 3.17 N 19.0 Mol. Masse 221.1 Gef.: C 70.8 H 3.25 N 18.9 Mol. Masse 221 (ms). IR (KBr): 3490, 2230, 2190, 1590, 1500, 1470, 1430, 1080, 740/cm. MS (20eV): m/e (rel. Int. %) = 222 (14.1), 221 (M⁺, 100), 220 (1.8), 194 (3.5), 193 (21.1), 168 (6.3), 167 (6.2), 139 (5.6).

5-Acetyl-amino-benzoffchinoxalin-6-ol (5d): Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 174° (Zers.); Ausb.: 150 mg (30 %). C₁₄H₁₁N₃O₂ Ber.: C 66.4 H 4.35 N 16.6 Mol. Masse 253.1 Gef.: C 66.0 H 4.38 N 16.3 Mol. Masse 253 (ms) IR (KBr): 3320, 1630, 1545, 1525, 1400, 1080, 760/cm. MS (20eV): m/e (rel. Int. %) = 254 (6.1), 253 (M⁺, 38.1), 235 (2.2), 212 (13.3), 211 (100), 210 (17.8), 183 (4.8), 182 (11.9).

7.8-Dimethyl-chinoxalin-6-ol (11e): Die Lösung von 4 mmol 2.3-Dimethylbenzochinon (**9e**) in 30 ml Dichlormethan wird mit der Lösung von 2 mmol Ethylendiamin in 10 ml Ethanol versetzt und nach 5 h Stehen bei Raumtemp. und vor Licht geschützt sc mit Kieselgel/Ether aufgearbeitet. Dabei wurde an Stelle des erwarteten **10e** **11e** isoliert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 167–170°; Ausb.: 120 mg (35 %). C₁₀H₁₀N₂O Ber.: C 69.0 H 5.74 N 16.1 Mol. Masse 174.1 Gef.: C 68.8 H 5.78 N 15.7 Mol. Masse 174 (ms). IR (KBr): 2250, 1620, 1495, 1385, 1250, 1200, 1015, 870/cm. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.50 (d, 3H, CH₃ an C-7), 2.68 (s, 3H, CH₃ an C-8), 7.75 (m, 1H, C-5), 8.68 (q, ³J = 1.8 Hz, 2H, C-2,3). MS (20eV): m/e (rel. Int. %) = 175 (10.5), 174 (M⁺, 100), 173 (7.2), 159 (5.2), 147 (2.9), 146 (28.9), 145 (23.7), 132 (3.3), 131 (30.3), 91 (3.9).

5.7.8-Trimethyl-chinoxalin-6-ol (11f): **11f** wurde nach der oben beschriebenen Benzochinoxalinol-Synthese aus Trimethylchinoxalinon **10f** erhalten. Gelbe Nadeln vom Schmp. 288°; Ausb.: 60 mg (16 %). C₁₁H₁₂N₂O Ber.: C 70.2 H 6.38 N 14.9 Mol. Masse 188.1 Gef.: C 70.1 H 6.38 N 14.5 Mol. Masse 188 (ms). IR (KBr): 3350, 2920, 1595, 1490, 1385, 1375, 1175, 1090/cm. MS (70eV): m/e (rel. Int. %) = 189 (6.1), 188 (M⁺, 40.4), 187 (5.5), 173 (6.7), 160 (56.1), 159 (61.8), 146 (11.2), 145 (100), 131 (10.8), 105 (9.0), 91 (11.8), 77 (20.2).

Literatur

+ Teil der Dissertation K. Seyfang, Würzburg 1983.

13. Mitt.: H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 607 (1985).
- H. Ulrich und R. Richter in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 7/3a, S. 206, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- K. C. Brown und J. F. Corbett, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 1979, 304.
- H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 603 (1980).
- K.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- J. A. Van Allen und G. Reynolds, J. Org. Chem. 28, 1019 (1963).
- E. Vander Donckt, R. H. Martin und F. Geerts-Erard, Tetrahedron 85, 189 (1976).
- H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 855 (1984).
- H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 743 (1984).
- H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.