[13] P. YATES & L. KILMURRY, Tetrahedron Letters *1964*, 1739.
[14] P. YATES & L. KILMURRY, J. Amer. chem. Soc. *88*, 1563 (1966).
[15] H. A. STAAB & J. IPAKTSCHI, Tetrahedron Letters *1966*, 583.
[16] R. F. C. BROWN & R. K. SOLLY, Tetrahedron Letters *1964*, 169.
[17] R. H. HASEK & J. C. MARTIN, J. org. Chemistry *28*, 1468 (1963).
[18] L. L. MILLER, «Structure of Some Derivatives of Dimethylketene», Ph. D. Thesis, Cornell University, 1937.
[19] E. A. LALANCETTE & R. E. BENSON, J. Amer. chem. Soc. *83*, 4867 (1961).
[20] R. H. HASEK, E. U. ELAM & J. C. MARTIN, J. org. Chemistry *26*, 4340 (1961).
[21] R. G. ACKMAN, J. Gas Chromat. *2*, 173 (1964).

280. Über eine neuartige Substitutionsreaktion am Chinoxalinsystem: nucleofuge Carbonamid- und Carbonester-Gruppen

von **H. Dahn** und **H. Moll**

(9. IX. 66)

In der Literatur sind eine ganze Reihe Reaktionen an den C-Atomen 2 und 3 des Chinoxalinringes beschrieben [1]. Nucleofuge Substituenten, wie Halogen, können oft mit Hilfe der üblichen Solvolysereaktionen ausgetauscht werden, z. B. durch –OH [2], –OR und $-NR_2$ [2] [3]. Die Alkoxylgruppe ist gegen Alkalien ziemlich stabil, wird aber in saurem Milieu leicht hydrolysiert [4] [5][1]), während die NH_2-Gruppe sauer und alkalisch durch –OH ersetzt werden kann [4] [6]. Bei diesen Reaktionen handelt es sich um bekannte Abgangsgruppen; im folgenden berichten wir über einen neuen, unerwarteten Substituentenaustausch in der 2-Stellung des Chinoxalinringes, bei dem Carbonamid- und Carbonester-Gruppen durch Nucleophile ersetzt werden.

Bei Untersuchungen über die Reaktionsprodukte von *o*-Phenylendiamin mit Polycarbonylverbindungen wurde 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ib) hergestellt [7]; zur Charakterisierung der Ketogruppe sollte diese Verbindung durch Kochen mit

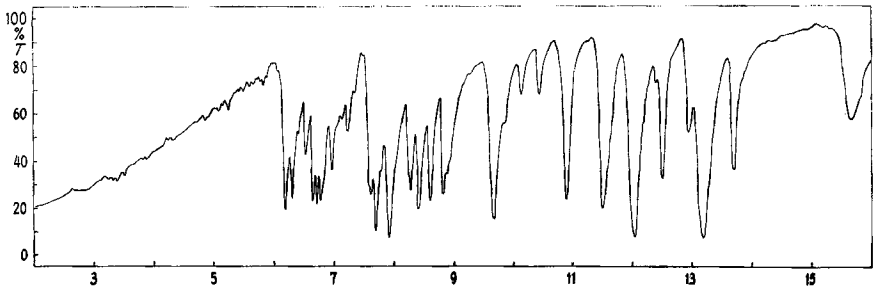
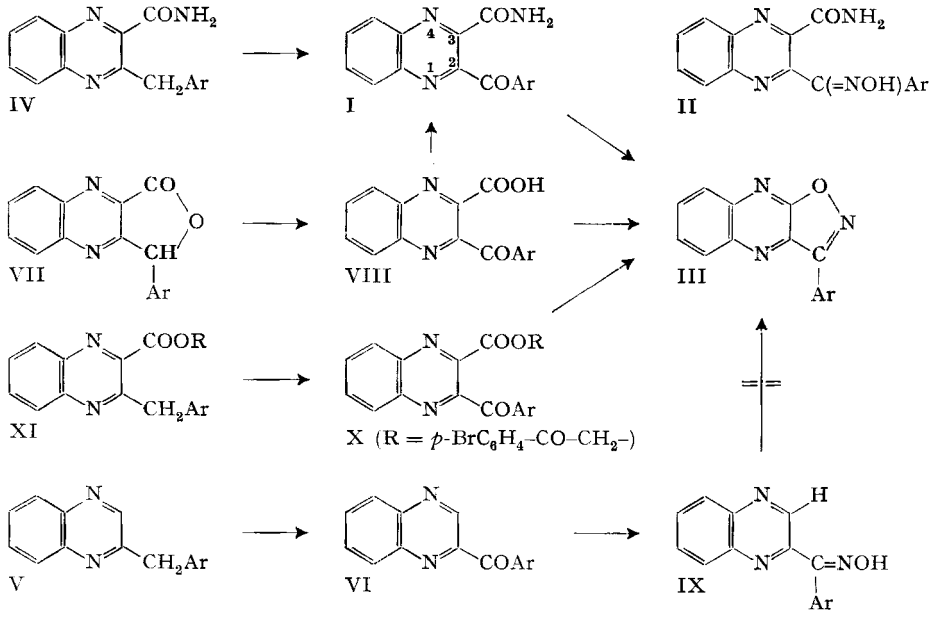


Fig. 1. *IR.-Spektrum (in KBr) von 3-(*p*-Methoxyphenyl)-isoxazolo[4,5-b]chinoxalin (IIIb)*

[1]) Nach unveröffentlichten Versuchen von H. MOLL & J.-P. FUMEAUX erfolgt die Spaltung von 2-Methoxychinoxalin zwischen Sauerstoff und Chinoxalinring; es existiert auch eine langsame Verdrängung der Methoxygruppe in alkalischem Milieu.

Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Alkohol [8] in ihr Oxim IIb übergeführt werden. Statt dessen erhielten wir ein gelb gefärbtes Derivat, dessen Summenformel $C_{16}H_{11}ON_3$ gegenüber IIb den Verlust von CH_3ON erkennen liess. Im IR.-Spektrum der neuen Verbindung (Fig. 1) fehlten sowohl die Absorptionen von NH- und OH-Gruppen (3μ-Region), als auch die typische Doppelbande der primären Carbonamide (6μ-Region). Die Formel IIIb eines Isoxazolo-chinoxalins wäre mit diesen Befunden in Einklang. Ebenfalls für die Isoxazolstruktur III sprach das Verhalten bei Hydrolyseversuchen: wie für erschöpfend substituierte Isoxazole zu erwarten [9], war die neue Verbindung gegen starke Säuren und Basen völlig stabil.

Formelschema



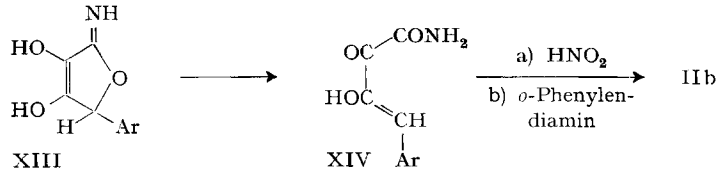
a) Ar = Phenyl; b) Ar = *p*-Methoxyphenyl

Zur Bestätigung wurde 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ia) ebenfalls mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Alkohol gekocht; wiederum entstand ein Derivat, das sich am besten als Isoxazolverbindung IIIa deuten liess (Analyse, IR.-Spektrum).

Wie früher beschrieben [7] lässt sich 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ib) durch Oxydation von 3-Anisyl-chinoxalin-2-carbonamid (IVb) gewinnen. Auf ähnliche Weise kann auch das 2-Benzylchinoxalin (Va) zum 2-Benzoylchinoxalin (VIa) oxydiert werden. Im Gegensatz dazu gelang es nicht, 3-Benzyl-chinoxalin-2-carbonamid (IVa) zur Benzoylverbindung Ia zu oxydieren. Zur Herstellung von Ia war der folgende Umweg notwendig: das Chinoxalinlacton VIIa [10] wurde durch schonende Oxydation mit alkalischer Permanganatlösung in die Ketosäure VIIIa verwandelt, die über ihr Säurechlorid ins Amid Ia übergeführt wurde.

Im Gegensatz zu Ia und Ib lieferte 2-Benzoylchinoxalin (VIa) mit Hydroxylamin kein Isoxazolderivat, sondern das normale Oxim IXa; dieses konnte auch direkt durch saure Nitrosierung ($NaNO_2$/Eisessig) aus 2-Benzylchinoxalin (Va) hergestellt werden.

Alle Cyclisierungsversuche mit IXa verliefen erfolglos. Im Gegensatz dazu liessen sich aus den Amiden Ia und Ib die Oxime II nicht gewinnen, sondern immer nur die Isoxazolderivate IIIa bzw. IIIb. Um zu untersuchen, ob das Oxim II als Zwischenprodukt für die Entstehung der Isoxazole III in Betracht kommt, haben wir IIb auf einem Umweg hergestellt: durch schonende saure Ringöffnung wird 4-(*p*-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-tetronimid (XIII) in das (enolisierte) α,β-Diketobutyramid XIV verwandelt [11] [12]. Dieses wurde in der Kälte durch salpetrige Säure in der Benzylstellung



Ar = *p*-Methoxyphenyl

nitrosiert; das instabile Nitrosierungsprodukt [13] konnte in das Chinoxalinderivat IIb verwandelt werden. Das Oxim IIb war farblos und konnte aus heissem Methanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran umkristallisiert werden. Beim Erwärmen mit Eisessig oder Pyridin hingegen entstand rasch eine blutrote Lösung, aus der alsbald die gelbe Isoxazolverbindung IIIb auskristallisierte. Wir vermuten daher, dass das Oxim II bei der Reaktion von I mit Hydroxylamin zu III in der Tat als Zwischenprodukt auftritt.

Damit ist gezeigt, dass die *o*-ständige Carbonamidgruppe bei der Ringschlussreaktion durch Oxim-O ersetzt werden kann; für *o*-ständigen Wasserstoff ist dies nicht der Fall. Daher haben wir weitere Carboxylfunktionen untersucht, nämlich die Carboxyl- und die Ester-Gruppe. Sowohl die oben beschriebene 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonsäure (VIIIa) wie auch der 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonsäure-*p*-bromphenacylester (Xb; R = *p*-Bromphenacyl) setzten sich mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Alkohol zu den Isoxazolverbindungen IIIa bzw. IIIb um. Die Identität der aus den verschiedenen Substraten erhaltenen Isoxazolderivate (Tabelle) ist durch Misch-Schmelzpunkt und Vergleich der Infrarotspektren gesichert.

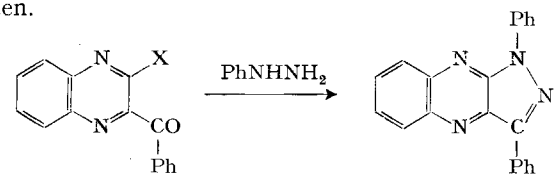
Da die Amidgruppe der Anisoylverbindung Ib nicht ohne tiefergreifende Zersetzungsreaktionen hydrolysiert werden konnte, musste der Ester Xb (R = *p*-Bromphenacyl) über einen Umweg hergestellt werden: 3-Anisyl-chinoxalin-2-carbonamid (IVb) [11] wurde durch alkalische Hydrolyse in die freie Säure XIb (R = H) übergeführt und mit *p*-Bromphenacylbromid auf die übliche Weise [8] zu XIb (R = *p*-Bromphenacyl) verestert. Oxydation der benzylständigen CH_2-Gruppe mit Chromtrioxid in Eisessig/Wasser führte zum gewünschten Ketoester Xb.

In der Literatur fanden wir bis jetzt keine Verbindungen vom Typus der Isoxazolochinoxaline III. Hingegen sind eine ganze Reihe analoger Chinoxaline mit angegliedertem Pyrazolring an Stelle des Isoxazolkernes bekannt; diese Stoffe werden, da sie intensiv gelb gefärbt sind, als Flavazole [14] bezeichnet. Substituierte Flavazolkörper der allgemeinen Struktur XII wurden in einer zu unserer Reaktion vermutlich analogen Weise gewonnen, nämlich durch Verkochen von 2-(Tetrahydroxybutyl)-chinoxalinen mit überschüssigem Phenylhydrazin [14] [15].

Auf ganz andere Weise, nämlich durch Kondensieren von *o*-Phenylendiamin mit 2,5-Diphenyl-3,4-diketopyrazol haben SACHS & BECHERESCU [16] das 1,3-Diphenylflavazol (XII) hergestellt.

Wir haben das Ketoamid Ia und die Ketosäure VIIIa in Alkohol/HCl mit stöchiometrischen Mengen Phenylhydrazin gekocht und erhielten in der Tat ein Reaktions-

produkt, für das die Beschreibung von SACHS & BECHERESCU [16] zutraf; Mikroanalyse und IR.-Spektrum (Fig. 2) waren mit der Formulierung XII in Einklang. Wiederum war Cyclisierung unter Abspaltung der 2-ständigen Carbonamid- bzw. Carboxyl-Gruppe eingetreten.



Ia (X = $CONH_2$)
VIIIa (X = COOH)
VIa (X = H)

XII «Flavazol»

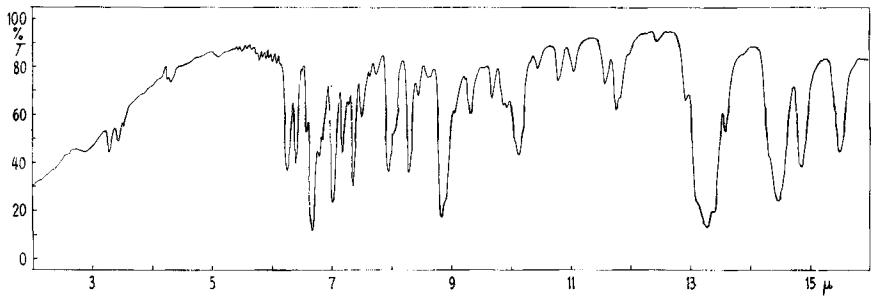
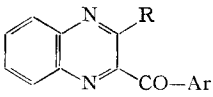


Fig. 2. *IR.-Spektrum (in KBr) von 1,3-Diphenyl-pyrazolo[3,4-b]chinoxalin (XII)*

2-Benzoylchinoxalin (VIa), das mit Hydroxylamin keinen Isoxazol-Ringschluss, sondern nur ein Oxim ergab, setzte sich mit Phenylhydrazin ebenfalls zum Diphenylflavazol XII um; allerdings waren zur Erzielung einer guten Ausbeute mindestens 2 Mol-Äqu. Phenylhydrazin notwendig.

Herstellung von Isoxazol- und Flavazol-Derivaten aus Acylchinoxalinen



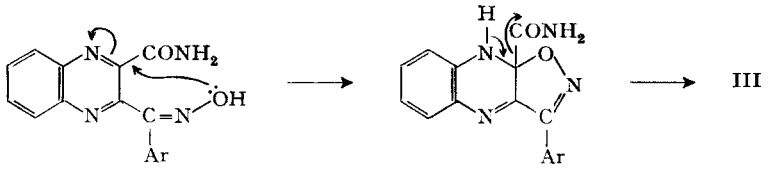
Ar	R	Isoxazolderivat IIIa bzw. IIIb	1,3-Diphenylflavazol XII
p-Methoxyphenyl	$-CONH_2$ (Ib)	+	nicht hergestellt
p-Methoxyphenyl	–COO–(*p*-Bromphenacyl) (Xb)	+	nicht hergestellt
Phenyl	–COOH (VIIIa)	+	+
Phenyl	$-CONH_2$ (Ia)	+	+
Phenyl	–H (VIa)	–[a]	+

[a] Die Reaktion bleibt beim Oxim IXa stehen.

Es war nun interessant zu untersuchen, in welcher Form die Carbonamidgruppe bei dieser Cyclisierung abgespalten wird. Es könnte dabei Formamid entstehen. Um dieses nachzuweisen, wurde die Reaktionslösung nach der Cyclisierung des Oxims IIb papierchromatographisch auf Formamid untersucht; der Test fiel negativ aus. Um zu

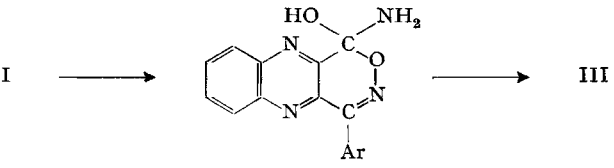
kontrollieren, ob gasförmige Produkte entstehen, wurde in mehreren Versuchen die Cyclisierung im luftfreien CO_2-Strom ausgeführt und letzteres in einem mit 50-proz. wässeriger KOH gefüllten Azotometer absorbiert. Es verblieben jeweils etwa 20% d.Th. laugeunlösliches Gas, das mit blauer Flamme brannte – vermutlich CO. Nach der Cyclisierung entfärbte die Reaktionslösung Permanganat unter CO_2-Entwicklung; letzteres wurde als $BaCO_3$ gravimetrisch bestimmt. Wir fanden etwa 55% d.Th. CO_2, das durch Oxydation aus Ameisensäure entstanden sein könnte.

Eine Erklärung der Reaktion ist mit Hilfe der vorliegenden Versuche noch nicht möglich. Eine direkte nucleophile Substitution durch den Oximsauerstoff, analog der Benzisoxazol-Bildung aus gewissen *o*-substituierten Benzophenonoximen [9], wäre denkbar. Es kann sich aber auch um eine nucleophile Addition mit nachfolgender Eliminierung des Carbonamidrestes handeln. Für einen Additions-Eliminations-



Mechanismus spricht das unterschiedliche Verhalten des 2-Benzoylchinoxalins gegenüber Phenylhydrazin und Hydroxylamin. An Stelle der Substitution bzw. Elimination tritt Oxydation, die zwar durch Phenylhydrazin, nicht aber durch Hydroxylamin bewirkt werden kann[2]).

Als Alternative wäre auch zunächst die Ausbildung eines Sechsrings durch nucleophilen Angriff an der Carbonamidfunktion denkbar. Ein cyclisches O-Acyloxim wird im Falle der *o*-Benzoylbenzoesäure isoliert [17]; die analoge Reaktion der Phenylhydrazone von γ-Ketosäurederivaten zu Pyridazinonen ist ebenfalls bekannt [18]. Im vorliegenden Falle müsste sich das Additionszwischenprodukt durch Ringkontraktion stabilisieren.



Gleichgültig ob es sich um direkte Substitution oder um Addition-Elimination handelt, die Reaktionsprodukte CO und Ameisensäure zeigen, dass die Carbonamid-, Carbonester- oder Carboxyl-Gruppe *mit* ihrem Bindungselektronenpaar abgespalten wird. Derartige Reaktionen wurden bisher unseres Wissens noch kaum beobachtet; eine Ausnahme machen Benzilsäureumlagerungen von α,β-Diketosäurederivaten, bei denen die Carbonester- oder Carbonamid-Gruppe – ebenfalls unter Mitnahme ihrer Bindungselektronen – an ein benachbartes elektronendefizientes Zentrum wandert [19].

Wir danken der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, bestens für die dem einen von uns (H. M.) gewährte Unterstützung.

[2]) Ohle und Mitarbeiter [14] konnten in der Tat die äquivalente Menge Anilin nachweisen.

Experimenteller Teil

Die Smp. (KOFLER-Block) sind korrigiert. Die Analysenpräparate wurden über Phosphorpentoxid im Hochvakuum ca. 14 Std. bei Zimmertemperatur getrocknet.

Oxim des 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamids (IIb): 1,0 g (4,5 mMol) XIV [12] wurde bei 0° in 50 ml 10-proz. wässeriger Essigsäure suspendiert und unter Rühren mit 10 ml 1N Natriumnitritlösung versetzt. Nach 1,5 Std. wurde die Lösung bei 0° rasch vom nicht nitrosierten XIV (150 mg) abfiltriert und mit 500 mg *o*-Phenylendiamin, in 10 ml Alkohol gelöst, versetzt. Dabei wurde die anfangs blassgrüne Lösung hellrot; nach etwa einer Minute kristallisierte das Oxim IIb in stark verfilzten Nadeln. Aus heissem Methanol 1,0 g (81% d. Th.) farblose Nadeln vom Smp. 193–194° (unter Gelbfärbung). Zur Analyse wurde zweimal aus heissem Methanol umkristallisiert.

$C_{17}H_{14}O_3N_4$ (322,3) Ber. C 63,35 H 4,38 N 17,38% Gef. C 63,10 H 4,70 N 17,10%

3-(p-Methoxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure (XIb; R = H): 1,0 g (3,41 mMol) Amid IVb [10] wurde mit 50 ml 2N NaOH verrührt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Es entstand eine blassgelbe Lösung, aus der beim Ansäuern mit 5N HCl ein farbloses Kristallisat anfiel. Aus 50-proz. wässeriger Essigsäure 900 mg (90%) XIb (R = H) vom Smp. 143–144° (unter Decarboxylierung).

$C_{17}H_{14}O_3N_2$ (294,2) Äquiv.-Gew. ber. 294 gef. 300

3-(p-Methoxybenzyl)-chinoxalin-2-carbonsäure-p-bromphenacylester (XIb; R = BrC_6H_4–CO–CH_2): 1,0 g (3,4 mMol) der Säure XIb (R = H) wurde in 20 ml Alkohol und 10 ml Wasser gelöst, mit NaOH gegen Phenolphtalein neutralisiert, mit 1,5 g *p*-Bromphenacylbromid in 20 ml Alkohol und einem Tropfen konz. HCl versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte der Ester XIb in farblosen Nadeln; aus Aceton/Wasser 1,3 g (78%) vom Smp. 110–111°.

3-p-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonsäure-p-bromphenacylester (Xb): Einer Lösung von 2,1 g (4,17 mMol) XIb (R = BrC_6H_4–CO–CH_2) in 100 ml Eisessig von 40° wurden innerhalb 10 Min. 10 ml 10-proz. wässerige Chromsäurelösung zugesetzt. Nach 80 Min. wurde die überschüssige Chromsäure mit 10 ml Methanol zerstört und die Lösung auf +10° abgekühlt. Beim Verdünnen mit 20 ml Wasser und Abkühlen auf 0° kristallisierte Xb aus. Umkristallisiert aus Aceton/Wasser, 1,5 g (62%) farblose Nadeln vom Smp. 145–146°.

3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonsäure (VIIIa): 5,4 g (20,6 mMol) VIIa [7] wurden in 500 ml 0,2N NaOH unter gelindem Erwärmen gelöst; nach Erkalten wurden 2,7 g (25,6 mOx.-Äquiv.) $KMnO_4$ zugesetzt und die Mischung 15 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Der ausgeschiedene Braunstein wurde abfiltriert, die leicht violette Mutterlauge mit 2N HCl angesäuert, mit etwas Hydrogensulfit entfärbt und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ketosäure VIIIa blieb nach Verdampfen des Äthers als gelbliches Öl zurück; sie kristallisierte aus Aceton/Wasser als farbloses Monohydrat; 4,4 g (72%) VIIIa vom Smp. 92–94° (Zers.). Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

$C_{16}H_{10}O_3N_2, H_2O$ (296,3) Ber. C 64,86 H 4,08 N 9,46% Gef. C 65,19 H 4,04 N 9,50%

3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonsäureamid (Ia): 1,0 g (3,38 mMol) VIIIa löste sich in 5 ml Thionylchlorid unter SO_2-Entwicklung. Es wurde noch einige Min. auf dem Dampfbad erwärmt und dann das überschüssige $SOCl_2$ im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende blass rosa gefärbte Kristallisat (Smp. ca. 180°) wurde unter Erwärmen in 30 ml abs. Benzol gelöst. Durch die warme Lösung wurde während etwa 30 Min. ein trockener NH_3-Strom geleitet, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, der abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen wurde. Aus Alkohol/Wasser 600 mg (64%) farbloses Amid Ia vom Smp. 198–199°. Zur Analyse wurde aus Eisessig/Wasser umkristallisiert.

$C_{16}H_{11}O_2N_3$ (277,3) Ber. C 69,31 H 4,00 N 15,16% Gef. C 69,04 H 4,08 N 15,02%

2-Benzoylchinoxalin (VIa): 2,0 g (9,05 mMol) 2-Benzylchinoxalin (Va) [10], in 20 ml Eisessig gelöst, wurden mit 5 g $Na_2Cr_2O_7$ 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 250 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 50 ml Benzol extrahiert; nach Trocknen über K_2CO_3 wurde das Benzol im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Aceton/Wasser umkristallisiert: 2,0 g (94%) VIa, blassgelbe Nadeln vom Smp. 80–81°. Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

$C_{15}H_{10}ON_2$ (234,3) Ber. C 76,91 H 4,30 N 11,96% Gef. C 77,14 H 4,52 N 11,85%

2-Benzoylchinoxalin-oxim (IXa). – a) *Aus 2-Benzoylchinoxalin (VIa)*: 500 mg (2,2 mMol) VIa und 500 mg Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 20 ml Alkohol 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Oxim IXa in stark verfilzten, farblosen Nadeln. Aus heissem Alkohol 300 mg (55%) vom Smp. 208–210° (Sublimation ab 180°). Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{15}H_{11}ON_3$ (249,3) Ber. C 72,27 H 4,45 N 16,86% Gef. C 72,42 H 4,46 N 16,87%

b) *Aus 2-Benzylchinoxalin (Va)*: 2,5 g (11,3 mMol) Va wurden in 50 ml Eisessig bei Zimmertemperatur gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 3 g $NaNO_2$ in 20 ml Wasser versetzt. Dabei hellte sich die zunächst dunkelrote, fluoreszierende Lösung deutlich auf. Nach 2 Std. wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und auf 0° abgekühlt, wobei 0,9 g (32%) Oxim IXa auskristallisierten; Smp. 208–210°, Misch-Smp. mit aus VIa hergestelltem Oxim ebenso.

3-(p-Methoxyphenyl)-isoxazolo[4,5-b]chinoxalin (IIIb). – a) *Aus 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ib)*: 1,0 g (3,25 mMol) Ib und 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 5 ml Pyridin und 5 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser gut ausgewaschen und zweimal aus heissem Methanol umkristallisiert: 800 mg (89%) leuchtend gelbe Nadeln vom Smp. 200–201°.

$C_{16}H_{11}O_2N_3$ (277,3) Ber. C 69,31 H 4,00 N 15,16% Gef. C 68,89 H 4,05 N 14,94%

b) *Aus 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonamid-oxim (IIb)*: 800 mg (2,48 mMol) Oxim IIb wurden in 20 ml Eisessig gelöst und einige Minuten im kochenden Wasserbad geheizt; dabei wurde die farblose Lösung zunächst intensiv rot und dann gelb. Die heisse Lösung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 16 Std. hatten sich feine gelbe Nädelchen abgeschieden; nach Verdünnen mit Wasser konnten aus der Mutterlauge weitere Kristalle isoliert werden: insgesamt 450 mg (66%) vom Smp. 200–201°. Misch-Smp. mit aus Ib hergestelltem IIIb ohne Depression. Zur Analyse wurde aus heissem Methanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{11}O_2N_3$ (277,3) Ber. C 69,31 H 4,00 N 15,16% Gef. C 69,16 H 4,06 N 14,89%

Nachweis der bei der Cyclisation von IIb zu erwartenden weiteren Produkte. – 1. *Formamid:* Im Vorversuch wurde Formamid auf Filterpapier «WHATMAN No. 1» aufsteigend mit Toluol/Eisessig 1:1 chromatographiert und auf bekannte Weise [20] durch Chlorieren und Besprühen mit KI-Stärke-Lösung sichtbar gemacht: intensiv blauvioletter Fleck vom Rf = 0,58; 0,15 mMol Formamid pro ml konnten einwandfrei nachgewiesen werden.

Zur Cyclisierung wurden jeweils ca. 3 mMol Oxim IIb 20 Min. entweder in 10 ml Eisessig auf 85° oder in 10 ml Pyridin zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten und Verdünnen mit jeweils 10 ml Wasser wurde vom ausgefallenen Isoxazolderivat abfiltriert und das Filtrat papierchromatographisch auf Formamid geprüft. Die Zone zwischen Rf = 0,4 und Rf = 0,9 wies keine Flecke auf. – Formamid könnte sich unter den angewendeten Reaktionsbedingungen zersetzt haben. Um diese Möglichkeit auszuschliessen, wurden die Cyclisierungen in Gegenwart von 0,15 mMol Formamid pro ml Reaktionslösung wiederholt; der für Formamid typische Fleck vom Rf = 0,58 war jetzt im Chromatogramm vorhanden. Formamid ist demnach unter den Reaktionsbedingungen stabil.

2. *CO:* 481,9 mg (1,73 mMol), bzw. 196,3 mg (0,78 mMol) Oxim IIb wurden in 10 ml Eisessig bzw. 10 ml Pyridin unter Rückfluss gekocht; gleichzeitig wurde mit einem luftfreien CO_2-Strom gespült und die Gase in ein Azotometer mit 50-proz. KOH geleitet. Es verblieben 7 ml bzw. 2,5 ml (720 Torr; 18°) nicht absorbiertes Gas, das an der Luft mit blauer Flamme brannte: CO 16% bzw. 17% d. Th.

3. *Ameisensäure:* 519, 1 mg (1,68 mMol) Ketoamid Ib und 1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 30 ml Eisessig (über Dichromat stabilisiert) und 10 ml Wasser in einer N_2-Atmosphäre 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurden 30 ml Wasser und dann $KMnO_4$-Lösung bis zum Bestehenbleiben der violetten Farbe zugesetzt. Die dabei entstehenden Gase wurden mit Hilfe eines N_2-Stromes in Barytlauge getrieben und das ausgefällte $BaCO_3$ gravimetrisch bestimmt: 184,1 mg $BaCO_3$ (56%).

c) *Aus 3-Anisoyl-chinoxalin-2-carbonsäure-p-bromphenacylester (Xb)*: 550 mg (1,09 mMol) Ester Xb und 500 mg Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 5 ml Pyridin und 10 ml Alkohol gelöst und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und

der gelbe, ölige Rückstand in 25 ml heissem Alkohol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierten 150 mg (61%) IIIb vom Smp. 200–201°; Misch-Smp. mit IIIb aus IIb, bzw. aus Ib ohne Depression.

3-Phenyl-isoxazolo[4,5-b]chinoxalin (IIIa). – a) *Aus 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonsäure (VIIIa)*: Eine Lösung von 700 mg (2,36 mMol) Säurehydrat VIIIa in 5 ml Pyridin und 5 ml Alkohol wurde mit 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte XII in filzigen, farblosen Nadeln. Aus der Mutterlauge wurden durch Verdünnen mit Wasser weitere Fraktionen erhalten; aus Alkohol/Wasser umkristallisiert verblieben 490 mg (84%) vom Smp. 167°. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

$C_{15}H_9ON_3$ (247,2) Ber. C 72,87 H 3,67 N 16,98% Gef. C 72,60 H 3,86 N 16,76%

b) *Aus 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ia)*: Die Herstellung erfolgte wie aus VIIIa; Ausbeute 90%. Die Identität ist durch Misch-Smp. und Vergleich der IR.-Spektren gesichert.

1,3-Diphenyl-pyrazolo[3,4-b]chinoxalin (XII). – a) *Aus Benzoylchinoxalin (VIa)*: 490 mg (2,09 mMol) VIa und 1,2 ml (12 mMol) Phenylhydrazin wurden nach Zusatz von 2 Tropfen konz. HCl in 25 ml Methanol unter Rückfluss gekocht. Nach etwa 30 Min. begann XII auszukristallisieren. Nach 2 Std. wurde abgekühlt und filtriert: 600 mg (89%) praktisch reines XII; leuchtend gelbe Nadeln vom Smp. 233–234° (Sublimation oberhalb 170°; Smp. Lit. [16]: 231°). Zur Analyse wurde eine Probe bei 180°/12 Torr sublimiert.

$C_{21}H_{14}N_4$ (322,4) Ber. C 78,24 H 4,38 N 17,38% Gef. C 78,27 H 4,38 N 17,29%

Als 500 mg (2,13 mMol) VIa mit 0,21 ml (2,12 mMol) Phenylhydrazin auf die gleiche Weise umgesetzt wurden, bildeten sich nur 38% d. Th. an Flavazolderivat XII.

b) *Aus 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonsäure (VIIIa)*: 1,0 g (3,38 mMol) VIIIa und 2 ml Phenylhydrazin wurden in 25 ml Methanol unter Rückfluss gekocht. Die kochende Lösung verfärbte sich rasch blutrot und alsbald kristallisierte XII aus. Nach 1 Std. wurde abgekühlt und filtriert: 1,0 g (92%) praktisch reines XII vom Smp. 233–234°.

c) *Aus 3-Benzoyl-chinoxalin-2-carbonamid (Ia)*: Die Herstellung erfolgte wie bei VIII beschrieben. 1,0 g (3,61 mMol) Ia ergab 1,1 g (94%) XII vom Smp. 233–234°. Die Identität der aus VIa, VIIIa und Ia hergestellten Derivate ist durch Misch-Smp. und Vergleich der IR.-Spektren gesichert.

SUMMARY

The oximes or arylhydrazones of quinoxaline-2-carboxylic acid and its esters or amides substituted in position 3 by an aromatic acyl group are easily cyclized to form condensed isoxazole or pyrazole derivatives, respectively. In this reaction, the oxime oxygen or hydrazone nitrogen acts as a nucleophile; the eliminated carboxyl, carboxylic ester or carboxamide group is partly found as formic acid and CO. The reaction may proceed by an addition-elimination mechanism.

Laboratoire de chimie organique,
Université de Lausanne

LITERATURVERZEICHNIS

[1] J. C. E. SIMPSON in A. WEISSBERGER, «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», Vol. 5, p. 201, Interscience Publishers, New York and London 1953.
[2] R. D. HAWORTH & S. ROBINSON, J. chem. Soc. *1948*, 777.
[3] G. W. H. CHEESEMAN, J. chem. Soc. *1957*, 3236.
[4] J. R. STEVENS, K. PFISTER III. & F. J. WOLF, J. Amer. chem. Soc. *68*, 1035 (1946).
[5] G. T. NEWBOLD & F. S. SPRING, J. chem. Soc. *1948*, 519.
[6] J. WEIJLARD, M. TISHLER & A. E. ERICKSON, J. Amer. chem. Soc. *66*, 1957 (1944).
[7] H. DAHN & H. MOLL, Helv. *47*, 1860 (1964).
[8] R. L. SHRINER, R. C. FUSON & D. Y. CURTIN, «The Systematic Identification of Organic Compounds», 4th ed., p. 254, John Wiley and Sons Inc., New York 1956.
[9] V. MEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. *26*, 1250 (1893).

[10] H. DAHN & J. S. LAWENDEL, Helv. *37*, 1318 (1954).
[11] H. DAHN & G. ROTZLER, Helv. *43*, 1555 (1960).
[12] H. DAHN, J. S. LAWENDEL, E. F. HOEGGER & E. SCHENKER, Helv. *37*, 1309 (1954).
[13] H. MOLL, Dissertation, Basel 1960.
[14] H. OHLE & G. A. MELKONIAN, Ber. deutsch. chem. Ges. *74*, 279 (1941).
[15] H. OHLE & M. HIELSCHER, Ber. deutsch. chem. Ges. *74*, 13 (1941).
[16] F. SACHS & P. BECHERESCU, Ber. deutsch. chem. Ges. *36*, 1132 (1903).
[17] A. HANTZSCH & A. MIOLATI, Z. physikal. Chem. *11*, 747 (1893); W. A. BONNER, J. Amer. chem. Soc. *85*, 439 (1963).
[18] A. DARAPSKY, J. pr. Chem. [2] *116*, 129 (1927); W. G. OVEREND & L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. *1947*, 549.
[19] H. DAHN, M. BALLENEGGER & H.-P. SCHLUNKE, Chimia *18*, 59 (1964).
[20] H. RYDON & P. SMITH, Nature *169*, 922 (1952).

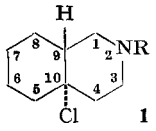
281. Stereospezifische Synthese und Isomerisierung der 10-Chlor-decahydroisochinoline

Decahydroisochinoline. IV. Teil

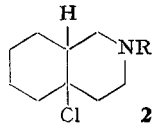
von **C. A. Grob** und **R. A. Wohl** [1]

(16. IX. 66)

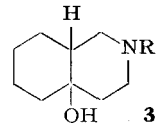
Für die Untersuchung des Einflusses der Konfiguration und Konformation auf den Mechanismus der Fragmentierung von γ-Aminohalogeniden[1]) wurden die *trans*- und die *cis*-Form des 10-Chlor-N-methyl-decahydroisochinolins **1a** bzw. **2a** benötigt. Die Herstellung eines der beiden unmethylierten 10-Chloride **1b** oder **2b** aus 10-Hydroxy-*cis*-decahydroisochinolin (**3b**) ist vor längerer Zeit von GREWE und Mitarb. [2] beschrieben worden, allerdings ohne Angabe der Konfiguration. Im folgenden wird über die Herstellung und die Konfigurationsermittlung der beiden Chloride **1a** und **2a** berichtet. Anschliessend werden die Isomerisierungen beschrieben, welche diese γ-Aminochloride beim Erhitzen in Salzsäure erleiden [3].



1



2



3

a) R = CH_3
b) R = H

Ausgangspunkt der synthetischen Arbeiten war das 10-Hydroxy-decahydroisochinolin bzw. dessen N-Methyl-Derivat [2], für welche in der vorangegangenen Mitteilung [1] die *cis*-Konfiguration **3b** bzw. **3a** abgeleitet wurde. Die Umsetzung des 10-*cis*-Alkohols **3a** mit Chlorwasserstoff in Chloroform oder Eisessig bei 100° führte zu einem praktisch einheitlichen Chlorid. Letzteres entstand ebenfalls durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an N-Methyl-$\Delta^{9,10}$-octahydroisochinolin (**4a**) und wurde mit Kaliumhydroxid leicht wieder in dieses Aminoolefin (nebst wenig $\Delta^{5,10}$-Olefin **5a**)

[1]) Vgl. die Reihe über Fragmentierungsreaktionen.