

Richard Kuhn † und Peter Skrabal¹⁾

Drei *N*-Oxide des Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalins²⁾

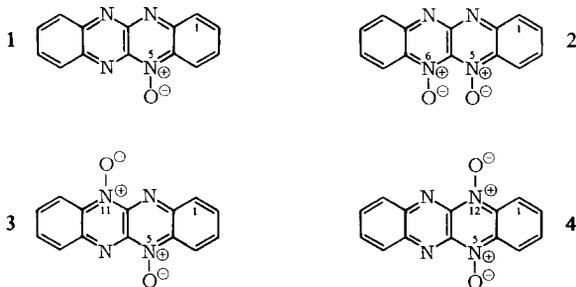
Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 30. Mai 1968)

Das Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5-oxid (**1**), Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5.11-dioxid (**3**) und Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5.12-dioxid (**4**) werden beschrieben. Den beiden isomeren Di-*N*-oxiden werden die Strukturen **3** und **4** mit Hilfe der IR-Spektren und eines Vergleiches der ersten π - π^* -Banden mit den nach dem LCAO-Verfahren berechneten Anregungsenergien zugeordnet.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen³⁾ über das unterschiedliche Verhalten der beiden Isomeren 2.2'-Bibenzimidazolyl und 5.12-Dihydro-chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin (Fluoffavin) gegen einige Oxydationsmittel stellten wir drei *N*-Oxide von Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin dar.

Man erhält sie durch Oxydation von Fluoffavin oder Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, mit Peressigsäure oder Permaleinsäure. Alle Oxydationsversuche führten zu einem Gemisch der gleichen drei *N*-Oxide: zum orangefarbenen Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5-oxid (**1**, λ_{\max} in CHCl_3 534 nm), zum roten 5.11-Dioxid (**3**, 555 nm) und zum grünen 5.12-Dioxid (**4**, 669 nm)⁴⁾. Sie wurden chromatographisch voneinander getrennt.



¹⁾ Neue Adresse: Technisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich. Eventuelle Zuschriften sind an diese Adresse zu richten.

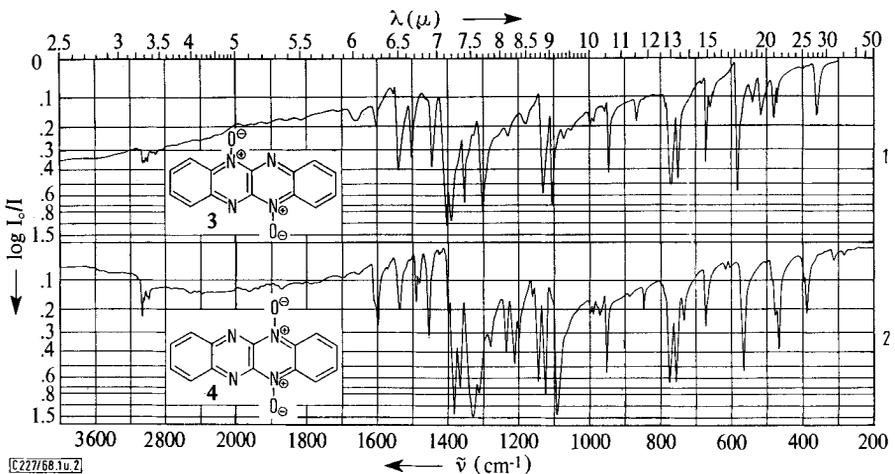
²⁾ Teil der Dissertat. P. Skrabal, Univ. Heidelberg 1967.

³⁾ R. Kuhn, P. Skrabal und P. H. H. Fischer, Tetrahedron [London] **24**, 1843 (1968).

⁴⁾ Wir erhielten weder das Tri- noch das Tetra-*N*-oxid. Unter ähnlichen Bedingungen läßt sich das stärker basische 1.4.7.10-Tetramethoxy-5.12-dihydro-chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin zu reinem Tetra-*N*-oxid oxydieren: S. Noguchi, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] **80**, 569 (1959), C. A. **55**, 4516i (1961).

Die Analysenwerte und Massenspektren mit den für zahlreiche *N*-Oxide charakteristischen ($M-16$)- und ($M-32$)-Fragmentierungen⁵⁾ zeigten, daß das orangefarbene Oxydationsprodukt das Mono-*N*-oxid und das rote und grüne Oxydationsprodukt zwei Di-*N*-oxide sind.

Von den drei möglichen Isomeren der Di-*N*-oxide zeichnet sich Struktur **3** gegenüber **2** und **4** durch die höhere Symmetrieklasse C_{2h} mit einem Symmetriezentrum aus. Man erwartet daher für **3** ein bandenärmeres IR-Spektrum als für die *N*-Oxide **2** und **4** der Symmetrieklasse C_{2v} . Wie Abbild. 1 und 2 zeigen, ist das Spektrum des roten Di-*N*-oxides (**3**) tatsächlich bandenärmer als das des grünen.



Abbild. 1 und 2. IR-Spektren (in KBr) 1. von **3**, 2. von **4**

In den Elektronenspektren unterscheiden sich die λ_{\max} -Werte der längstwelligsten Banden der beiden Di-*N*-oxide um 114 nm. Dieser großen Differenz zufolge ließ die Berechnung der Anregungsenergien der ersten $\pi-\pi^*$ -Banden mit Hilfe des einfachen LCAO-Verfahrens einen weiteren Hinweis für die Strukturzuordnung erwarten. Die in protischen und aprotischen Lösungsmitteln teils entgegengesetzte Solvatochromie (Tab. 1) und die für $n-\pi^*$ -Übergänge zu hohen Extinktionen ($\epsilon = 4700$ bis 11600) zeigen, daß es sich um $\pi-\pi^*$ -Banden handelt.

Tab. 1. λ_{\max} -Werte der längstwelligsten Banden von **1**, **3** und **4** (in nm)

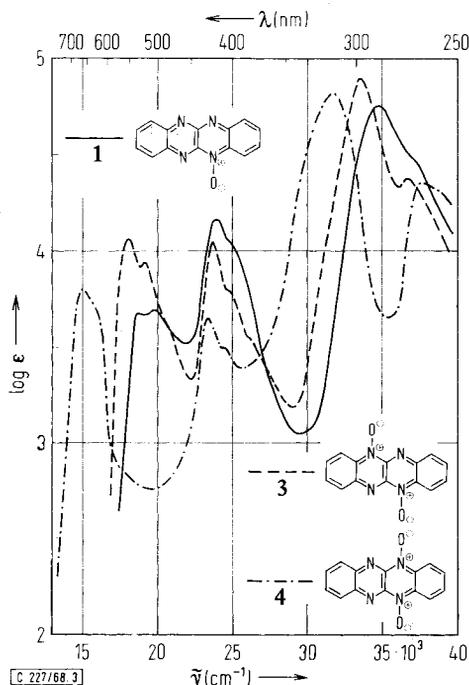
	CHCl ₃	CH ₃ OH	DMSO	AcOH
1	534	524	538	516
3	555	550	559	550
4	669	643	679	621

⁵⁾ T. A. Bryce und J. R. Maxwell, Chem. Commun. 1965, 206.

Wir verwendeten zur Berechnung die Standardintegrale für sp^2 -hybridisierte C-Atome $\alpha_C = 0$, $\beta_{CC} = \beta$ sowie die Coulomb-Integrale $\alpha_N = 0.75\beta^{6)}$, $\alpha_O = \beta^{6)}$ und die Austauschintegrale $\beta_{CN} = 1.2\beta^{6)}$, $\beta_{NO} = 0.75\beta^{7)}$, wobei β ein variabler Energieparameter in der Größenordnung -2 bis -4 eV ist⁸⁾. Die Differenz zwischen den höchsten besetzten und niedrigsten unbesetzten Energieniveaus ergab die in Tab. 2 angeführten Anregungsenergien ΔE in β -Einheiten. Diese Ergebnisse und der Hinweis aus den IR-Spektren der beiden Di-*N*-oxide stützen unsere Zuordnung. Die für Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5,6-dioxid (**2**) berechnete Anregungsenergie der ersten π - π^* -Bande ist um 0.12β größer als die für **4** berechnete. Demnach sollte die längstwellige Bande von **2** in der Nähe jener des Mono-*N*-oxides **1** liegen.

Tab. 2. Gemessene λ_{\max} -Werte und berechnete Anregungsenergien der längstwelligsten Banden von **1**, **2**, **3** und **4**

	λ_{\max} in CHCl_3	ΔE in β
1	534 nm	0.61
2	—	0.64
3	555 nm	0.59
4	669 nm	0.52



Abbild. 3. Elektronenspektren (in CHCl_3) von **1**, **3** und **4**

6) H. H. Jaffé, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3527 (1954).

7) R. A. Barnes, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1935 (1959).

8) Um den Wert des Parameters β zu bestimmen, wurden mit den genannten Integralen außerdem die ersten π - π^* -Banden der beiden *N*-Oxide von Chinoxalin berechnet. Die Steigung der Geraden im Diagramm $\Delta E/\lambda_{\max}$ exper. ergab ca. -2.8 eV für β .

Weitere Beiträge zur Strukturzuordnung hätten die Bestimmung der Dipolmomente und die Analyse der NMR-Spektren gebracht. Zur Messung der Dipolmomente sind die *N*-Oxide jedoch in unpolaren Lösungsmitteln nicht genügend löslich. Die NMR-Spektren wurden wegen zu geringer Löslichkeit von **3** und **4** in anderen Lösungsmitteln in Trifluoressigsäure gemessen. Infolge Protonierung erhält man nichtaufgelöste Spektren.

Die *N*-Oxide sind thermisch und photochemisch instabil; sie gehen unter Verlust des Sauerstoffes in Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin über. Mit Hilfe zweidimensionaler Dünnschichtchromatographie läßt sich sowohl der Übergang Di-*N*-oxid → Mono-*N*-oxid als auch Mono-*N*-oxid → Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin nachweisen. Der thermischen Instabilität zufolge enthalten auch unter Lichtausschluß aufbewahrte Proben nach einiger Zeit Mono-*N*-oxid bzw. Ausgangsmaterial. Zur präparativen Trennung der *N*-Oxide wurde soweit wie möglich unter Lichtausschluß chromatographiert.

Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Fischer und Herrn Dr. G. Ege (Univ. Heidelberg) für Diskussionsbeiträge und den Herren Dr. Ch. Wünsche (Univ. Heidelberg, Massenspektren) und Dr. W. Otting (IR) sowie Fräulein G. Taigel (NMR) für die spektroskopischen Messungen.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 621, zur Aufnahme der Elektronenspektren ein Leitz-Unicam-Gerät SP 800. Zur Säulenchromatographie verwendeten wir Kieselgel der Korngrößen <0.08 und 0.05–0.2 mm im Mischungsverhältnis 1 : 3, zur Dünnschichtchromatographie Kieselgel G nach Stahl (E. Merck AG).

5.12-Dihydro-chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin und Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin wurden nach l. c.³⁾ dargestellt.

*Oxydation von 5.12-Dihydro-chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin mit H₂O₂ in Trifluoressigsäure:* 40 mg Fluofflavin werden in 5 ccm Trifluoressigsäure suspendiert und mit 1 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid unter Rühren 1/2 Stde. auf 60–65° (Bad) erhitzt. Nach dem Erkalten destilliert man i. Vak. bis fast zur Trockne ab, nimmt zweimal in Methanol auf und destilliert bis zur Trockne ab. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, die wäßr. Suspension mit verd. Natronlauge neutralisiert und anschließend mit CHCl₃ extrahiert. Nach Abdestillieren der organischen Phase erhält man ein Reaktionsprodukt, das nach Dünnschichtchromatogramm aus gleichen Teilen der *N*-Oxide **3** und **4** und etwas Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin und Mono-*N*-oxid **1** besteht.

*Oxydation von Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin mit Permaleinsäure:* Zu 300 mg (3.27 mMol) feingepulvertem Maleinsäureanhydrid, in 5 ccm CHCl₃ suspendiert, gibt man 180 mg (3.18 mMol) 60proz. Wasserstoffperoxid und rührt solange, bis fast alles Anhydrid in Lösung gegangen ist. Dann werden 250 mg (1.07 mMol) Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin in 10 ccm CHCl₃ zugegeben. Das Gemisch wird 3 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach verdünnt man mit 20 ccm CHCl₃ und schüttelt die Reaktionslösung zuerst mit wäßr. Hydrogencarbonat-Lösung und anschließend zweimal mit Wasser aus. Die CHCl₃-Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Man erhält 240 mg (ca. 85%, bez. auf ein Di-*N*-oxid) Rohprodukt, das die *N*-Oxide **1**, **3** und **4** zu ca. gleichen Teilen und Spuren von Ausgangsmaterial und Nebenprodukten enthält.

Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5.12-dioxid (**4**): Zur Reindarstellung von **4** werden 240 mg Rohprodukt der *N*-Oxide in konzentrierter Chloroform-Lösung (ca. 30 ccm) auf eine Säule (Füllhöhe 63 cm, \varnothing 6 cm) aufgebracht. Es wird mit CHCl_3 bis zur Trennung in drei scharfe Zonen entwickelt. Man erhält sie in der Reihenfolge : 1.) Spuren Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin, 2.) *N*-Oxide **1** und **3** und 3.) *N*-Oxid **4**. Die drei Banden werden durch Ausstoßen der Säule voneinander getrennt und mit CHCl_3 eluiert.

Das Eluat von **4** wird nach Filtrieren durch ein gehärtetes Filter i. Vak. zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Methanol 40 mg **4** in metallisch-glänzenden, grünschwarzen Kristallen. Zur Analyse wurde bei 75° i. Hochvak. 4 $\frac{1}{2}$ Stdn. über P_4O_{10} getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (264.2) Ber. C 63.63 H 3.05 N 21.20
Gef. C 63.43 H 3.22 N 21.12
Mol.-Gew. 264⁹⁾ (massenspektroskop.)

UV, vis (CHCl_3): λ_{max} 669 nm (log ϵ 3.82), 629 s, 598 s, 429 (3.65), 408 (3.50), 316 (4.81), 267 (4.36), 257 s.

NMR (Trifluoressigsäure): τ 2.49 (m), 2.96 (m), 3.13 (m).

Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5-oxid (**1**): Zur Reindarstellung der *N*-Oxide **1** und **3** werden 100 mg der zweiten Säulenfraktion an Kieselgel G (10 Platten, 20 \times 20 cm, 0.3–0.4 mm Schichtdicke, 12 Stdn. bei 90–100° getrocknet) mit Chloroform aufgetrennt. Nach 3–4 maligem Entwickeln werden zwei scharf getrennte Zonen erhalten (R_F -Werte: 0.13 (**1**), 0.10 (**3**)). Die Eluate werden durch ein gehärtetes Filter filtriert und i. Vak. zur Trockne abdestilliert.

45 mg von **1** ergeben nach Umkristallisieren aus 95proz. Äthanol 29 mg feinkristallines Pulver. Zur Analyse wurde bei 60° i. Hochvak. über P_4O_{10} getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (248.2) Ber. C 67.73 H 3.25 N 22.57
Gef. C 67.91 H 3.39 N 22.48
Mol.-Gew. 248 (massenspektroskop.)

UV, vis (CHCl_3): λ_{max} 534 nm (log ϵ 3.67), 504 (3.69), 419 (4.16), 402 s, 288 (4.74), 267 s.

IR (KBr): 295 m, 405 ss, 486 m, 539 s, 577 m, 653 m, 678 m, 733 m, 749 st, 761 sst, 775 st, 804 ss, 874 s, 937 s, 968 m, 1064 s, 1090 m, 1122 m, 1134 m, 1157 s, 1238 ss, 1300 st, 1329 m, 1344 st, 1402 sst, 1423 m, 1449 m, 1473 m, 1497 m, 1526 m, 1554 m, 1610 s, 3018 m, 3050 m, 3090/cm m.

NMR (CHCl_3): τ 1.27 (m), 1.58 (m), 2.12 (m).

Chinoxalino[2.3-*b*]chinoxalin-5.11-dioxid (**3**): 55 mg Rohprodukt liefern nach Umkristallisieren aus DMF 40 mg metallisch-glänzende, rote Plättchen. Sie werden mit Wasser und etwas Methanol gewaschen. Zur Analyse wurde 10 $\frac{1}{2}$ Stdn. bei 110° i. Hochvak. über P_4O_{10} getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (264.2) Ber. C 63.63 H 3.05 N 21.20
Gef. C 63.79 H 3.13 N 21.07
Mol.-Gew. 264 (massenspektroskop.)

UV, vis (CHCl_3): λ_{max} 555 nm (log ϵ 4.06), 522 (3.94), 485 s, 422 (4.05), 401 (3.79), 378 s, 299 (4.90), 273 (4.38).

NMR (Trifluoressigsäure): τ 2.65 (m), 2.96 (m), 3.24 (m).

⁹⁾ Die relative Intensität des M^+ -Peaks ist $< 1\%$; **4** ist auch nach den beschriebenen zweidimensionalen Dünnschichtchromatogrammen das instabilste *N*-Oxid. Die Mikrohydrierung, für die wir Herrn *H. Trischmann* danken, führt unter Aufnahme von drei Moläquiv. H_2 zu Fluoffavin, womit das Di-*N*-oxid bewiesen ist.