

Kálmán Harsányi, Csaba Gönczi^{*)}, Dezső Korbonits und József Tamás^{**}

Amidoxime, II¹⁾

Redox-Aromatisierung des 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalins und seiner Acylderivate

Aus dem Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin und dem Strukturforschungslaboratorium der Ungarischen Akademie der Wissenschaften^{**}, Budapest

(Eingegangen am 7. Juni 1971)

Aus 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin (**1**) entsteht in siedendem Acetanhydrid 2-Acetamino-chinoxalin (**6**). Diese eigenartige Aromatisierung vollzieht sich aus dem *N*⁴-*O*-Diacetylderivat **2a** als Zwischenstufe durch eine synchrone Abspaltung der *N*⁴-Acetyl- und der Oxim-Acetoxygruppe als Acetanhydrid.

1 und **3** liefern mit Palladiumkohle in Lösung 2-Amino-chinoxalin (**7**). **3** gibt rein thermolytisch fast quantitativ **7**; der Prozeß ist der über Azomethin-nitrene führenden Umwandlung *N*⁴-substituierter 1.2.4-Oxadiazolone-(5) in Amidine analog und wurde jetzt erstmals an kondensierten 1.2.4-Oxadiazolen beobachtet.

Amidoximes, II¹⁾

Redox Aromatization of 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydroquinoxaline and Its Acyl Derivatives

2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydroquinoxaline (**1**) in boiling acetic anhydride yielded 2-acetaminoquinoxaline (**6**). This unusual aromatization proceeds *via* the *N*⁴-*O*-diacetyl derivative **2a** by a synchronous elimination of the *N*⁴-acetyl and acetoxy groups as acetic anhydride. With palladium charcoal in solution both **1** and **3** gave 2-aminoquinoxaline (**7**). **7** was also obtained in quantitative yield by thermolysis of **3**. The latter reaction parallels the transformation of *N*⁴-substituted 1.2.4-oxadiazolin-5-ones *via* azomethine nitrenes into amidines and is the first example of this process with condensed 1.2.4-oxadiazoles.

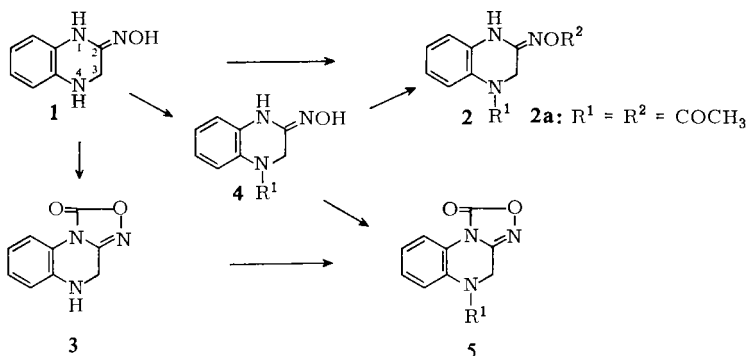
In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Synthese des 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalins (**1**) und seiner Acylierungsprodukte **2–5**.

In der vorliegenden Untersuchung gingen wir von der Beobachtung aus, daß aus **1** in siedendem Acetanhydrid statt der erwarteten *N*⁴-*O*-Diacetylverbindung **2a** 2-Acetamino-chinoxalin (**6**) entsteht, das mit der literaturbeschriebenen²⁾, aus 2-Amino-chinoxalin (**7**) hergestellten Verbindung in Schmelzpunkt, Spektren und Elementar-

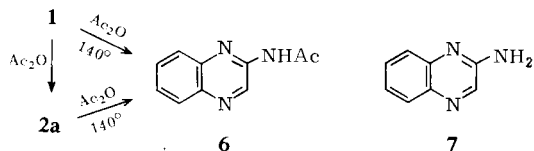
^{*)} Aus der Dissertation Cs. Gönczi, Techn. Univ. Budapest 1971.

¹⁾ I. Mitteil.: K. Harsányi, Cs. Gönczi, G. Horváth und D. Korbonits, Chem. Ber. 105, 805 (1972), vorstehend.

²⁾ A. H. Gowenlock, G. T. Newbold und F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] 1945, 622.



analyse übereinstimmt. Wir fanden weiterhin, daß **2a**, welches aus **1** mit Acetanhydrid schon bei Raumtemperatur entsteht¹⁾, in siedendem Acetanhydrid ebenso **6** ergibt.



Es ist wahrscheinlich, daß die Umsetzungen **1** \rightarrow **6** bzw. **2a** \rightarrow **6** in einer Reihe von Teilschritten erfolgen. Darum befaßten wir uns mit der näheren Untersuchung dieser unseres Wissens bisher noch nicht beobachteten, mit *N*-Acetyl- und *N*-Acetoxy-Spaltung verbundenen Aromatisierungsreaktion. Unser erstes Ziel war der Vergleich der Umsetzungen **1** \rightarrow **6** und **2a** \rightarrow **6**, ferner die Aufklärung von eventuellen, präparativ nicht erfaßbaren Zwischenstufen, wie überhaupt des Reaktionsmechanismus. Die Reaktionen **1** \rightarrow **6** und **2a** \rightarrow **6** wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Wir fanden, daß **1** bereits während seiner „Auflösung“ in Acetanhydrid in die *N*⁴,*O*-Diacetylverbindung **2a** übergeht. Zwei Minuten später erschien bereits das Chinoxalin **6**, dessen Bildung mit dem Verschwinden von **2a** parallel geht. Nach 32 Minuten in siedendem Acetanhydrid war die Reaktion vollständig. **6** war von geringen Mengen eines Nebenproduktes begleitet, das sich mit unabhängig dargestelltem 2-Acetyl-4-acetyl-3,4-dihydro-chinoxalin (**8**) als identisch erwies. Außerdem wurden Spuren eines nicht näher untersuchten Farbstoffs mit hohem *R_F*-Wert beobachtet.

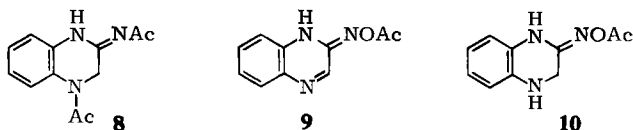
8 ließ sich als Zwischenprodukt der Umwandlung **2a** \rightarrow **6** ausschließen, da es aus 2-Imino-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin³⁾ unabhängig hergestellt, in siedendem Acetanhydrid unverändert blieb.

Die Bildung der *N*-Acetylverbindung **8** aus dem *O*-Acetylderivat **2a** ist mit der Spaltung der *N*-Acetoxy-Bindung verknüpft und ist mit anderen von Acetanhydrid ausgelösten Reaktionen, wie z. B. der Beckmannschen Umlagerung⁴⁾ und der Nitrilbildung aus Aldoximacetaten⁵⁾, verwandt.

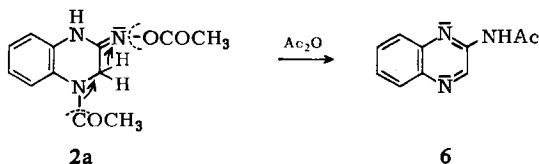
³⁾ K. Pfister, A. P. Sullivan, J. Weijlard und M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4955 (1951).

⁴⁾ Org. Reactions, Bd. 11, S. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York 1960.

⁵⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 8/3, S. 325, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.



Die Umwandlung **2a** → **8** ist ein Reduktionsvorgang, welcher mit der Bildung irgendeines Oxydationsproduktes, wie Diacetylperoxid oder **9**, gekoppelt sein sollte. Diese Möglichkeiten ließen sich ausschließen, da **8** auch mit Diacetylperoxid ($\text{Ac}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}_2$) kein Acetaminochinoxalin **6** ergab und **9** dünn-schichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden konnte⁶⁾. So ist **8** das Produkt einer untergeordneten, vom Hauptprozeß **2a** → **6** unabhängigen Nebenreaktion. Weiterhin ist auch das Auftreten von **10** auszuschließen, da eine Entacetylierung von **2a** in Acetanhydrid unwahrscheinlich ist. Nachdem die Möglichkeit einer primären Spaltung sowohl der *N*-Acetoxy- als der *N*⁴-Acetyl-Bindung ausgeschlossen wurde, kann der Prozeß **2a** → **6** nur mit einer gleichzeitigen Spaltung beider Bindungen interpretiert werden. Diese doppelte Spaltung führt zur Ausbildung der $\text{C}^3=\text{N}^4$ -Doppelbindung mit dem am N-4 verbliebenen Elektronenpaar und einer Hydrid-Ionenwanderung von C-3 zum positiv geladenen exocyclischen Sextett-Stickstoff.



Diese Annahme wird auch durch das Verhalten von **2a** unter Elektronenbeschuß gestützt. Die Hauptsplattung des Molekül-Ions von **2a** verläuft unter Verlust von Acetanhydrid als neutralem Fragment. Das Rest-Ion stabilisiert sich hauptsächlich durch Umlagerung in 2-Amino-chinoxalin, da die weitere Fragmentierung mit der des 2-Amino-chinoxalins identisch ist. Es ist hervorzuheben, daß die Abspaltung von Essigsäure nicht beobachtet wurde, was die Annahme der zu **7** führenden synchronen Heterolyse der *N*⁴-Acetyl- und *N*-Acetoxy-Bindungen in **2a** als Hauptweg der Reaktion bekräftigt⁷⁾.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß hier Acetanhydrid nicht nur Lösungsmittel ist; die Reaktion **2a** → **6** gelingt in anderen Solventien (Pyridin, 2-Methyl-pyridin, Dimethylformamid, Chlorbenzol) nicht, obwohl das abgesplattene Acetanhydrid zur Acylierung von **7** genügen sollte.

Mit Benzoesäure-anhydrid entsteht aus **1** bei 160° in der Schmelze entsprechend 2-Benzoylamino-chinoxalin, dessen Struktur ähnlich wie die von **6** bewiesen wurde⁸⁾.

Aufgrund der Umsetzung **1** → **2a** → (**7**) → **6** sind **1** und seine Derivate spezielle Verbindungen, in denen die Aromatisierung des hydrierten Heterorings durch die

⁶⁾ **9** und seine Derivate werden in einer späteren Mitteilung beschrieben.

⁷⁾ J. Tamás, Tetrahedron [London], im Druck.

⁸⁾ A. S. Elina, L. G. Tsyruľnikova, E. M. Peresleni und Yu. N. Sheinker, Khim. Geterotsikl. Soedin., Acad. Nauk. Latv. SSR. 1966, 101, C. A. 65, 712 g (1966).

Neigung der exocyclischen N—O-Bindung zur Reduktion unterstützt wird. **1** und **7** stehen insgesamt auf der selben Oxydationsstufe, die von den Positionen 3 und 4 abgespaltenen Wasserstoffatome werden gerade zur Hydrogenolyse der N—O-Bindung verbraucht.

Wir suchten daher nach solchen bekannten chemischen Reaktionen von **1** und seinen von uns hergestellten Derivaten, bei denen die reduktive Spaltung der exocyclischen N—O-Bindung und die Dehydrierung in 3.4-Stellung gemeinsam auftreten. So konnten wir die Redoxreaktion $1 \rightarrow 7$ mit Palladiumkohle in siedender alkoholischer Lösung bewerkstelligen.

Es ist bekannt, daß Edelmetallkatalysatoren außer Hydrierungen und Dehydrierungen vor allem Aromatisierungen^{9,10}, auch Wasserstoffwanderungen, auslösen können¹¹⁻¹³.

Es ist anzunehmen, daß im Prozeß $1 \rightarrow 7$ die Wasserstoffatome in den Positionen 3 und 4 durch den Palladiumkatalysator gelöst und zur Hydrogenolyse der N—O-Bindung weitergegeben werden. Dafür spricht die erfolgreiche Umlagerung von **1** ebenso wie das Versagen der Reaktion mit den *N*⁴-Acylverbindungen **4**. **3** sollte jedoch für eine Redoxumlagerung geeignet sein; erwartungsgemäß konnte es durch Palladiumkohle in **7** verwandelt werden. Es sei bemerkt, daß die reduktive Spaltung von 1.2.4-Oxadiazolonen-(5) bisher nur mit Reduktionsmitteln (LiAlH₄, katalytische Hydrierung) ausgeführt wurde¹⁴.

Vom Fünfring aus betrachtet ist **3** ein *N*⁴-substituiertes 1.2.4-Oxadiazolon-(5), dessen charakteristische, bei kondensierten Derivaten wie **3** jedoch bisher noch nicht untersuchte Reaktion die thermische Abspaltung der Ringglieder O¹—C⁵(=O) als Kohlendioxid ist.

Nach Boyer und Frints¹⁵ entsteht nach der Abspaltung des Kohlendioxids ein Azomethinitren als Zwischenstufe, das durch vielfältige Kombination von Umlagerungen und Fragmentierungen weiterreagiert.

Bei der Schmelzpunktbestimmung von **3** haben wir einige Grade über dem Schmelzpunkt eine von heftiger Gasentwicklung begleitete Zersetzung beobachtet, die wir dann mittels Thermogravimetrie nach l. c.¹⁶ näher untersuchten. Nach dem endothermen Schmelzvorgang beobachtete man eine heftige exotherme Zersetzung. Der Gewichtsverlust betrug 24.6%. Das Zersetzungsprodukt wurde als **7** identifiziert. In einem Sublimationsapparat kann man diese Reaktion auch im präparativen Maßstab mit fast quantitativer Ausbeute ausführen.

Der einheitliche Verlauf der Reaktion ist der speziellen Struktur des intermediären Azomethin-nitrens **11** zu verdanken, da Umlagerung und/oder Fragmentierung ohne

⁹ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 4/2, S. 193, 338, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.

¹⁰ G. R. Ramage und G. Trappe, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4406.

¹¹ W. T. Hendrix, F. G. Cowherd und L. J. von Rosenberg, Chem. Commun. **1968**, 97.

¹² Knoll A. G. (Erf. H. Metzger), Dtsch. Reichs-Pat. 623821, Friedländer **22**, 584 (1935).

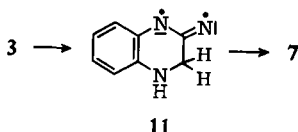
¹³ Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 2, S. 213, (Edit.: A. R. Katritzky) Academic Press, New York, London 1963.

¹⁴ G. D'Alo und P. Grünanger, Farmaco [Pavia] **21**, 346 (1966).

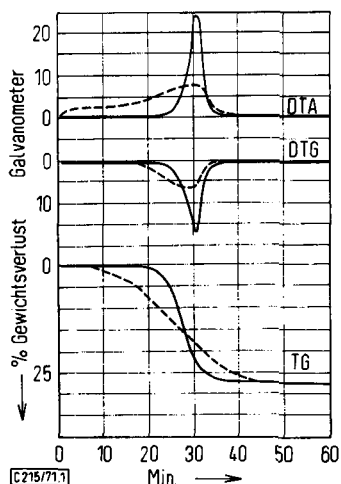
¹⁵ J. N. Boyer und P. J. A. Frints, J. heterocycl. Chem. **7**, 59 (1970).

¹⁶ F. Paulik, J. Paulik und L. Erdey, Chem. Techn. **14**, 533 (1962).

Veränderungen im ankondensierten Chinoxalinring unmöglich ist. So stabilisiert sich dieser durch Amidinbildung und Aromatisierung unter Wasserstoffabstraktion von den Ringatomen C-3 und N-4.



Die Ablösung von CO_2 und die Bildung des Azomethin-nitrens **11** ist wahrscheinlich (wie in der diradikalischen Grenzformel ausgedrückt) ein Radikalprozeß, da er mit Radikalfängern wie Hydrochinon wesentlich zurückgehalten werden kann. Quantitativ kann dieser Effekt thermogravimetrisch erfaßt werden (s. Abbild.). Der Verlust eines Mols CO_2 vollzieht sich bei **3** binnen 10 Minuten, bei mit 5% Hydrochinon vermischem **3** in 34 Minuten (Temperatur 151°).



Abbild. Thermogravimetrisches Verhalten von **3** (—) und von **3** + 5% Hydrochinon (---).

DTA = Differentialthermoanalyse
 DTG = Differenzialthermogravimetrie
 TG = Thermogravimetrie

Für die Ausführung der thermogravimetrischen Messungen und für Hilfe bei der Interpretation der Spektren sind wir Herrn *G. Horváth*, für technische Mitarbeit Fräulein *A. Szabó*, für chromatographische Untersuchungen Frau *G. Kovács* und Frau *J. Erős* sowie für die Mikroanalysen Herrn *I. Rempert* dankbar.

Beschreibung der Versuche¹⁷⁾

2-Acetamino-chinoxalin (6)

a) 5.0 g (31 mMol) 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin (1) wurden in 12 ccm Acetanhydrid 30 Min. gekocht. Tags darauf wurden die Kristalle mit Essigsäure und Wasser gewaschen. Ausb. 4.3 g (75%), Schmp. 193–195° (Methanol); mit authent. 2-Acetamino-chinoxalin²⁾ keine Depression.

IR: 3186 (NH), 1717 (CO), 1584, 1502 und 758/cm (aromatische Gerüstschwingungen).

UV (Äthanol): λ_{\max} 255, 334, 345 nm (Sch).

NMR ((CD₃)₂SO): δ 2.40 (CH₃), 7.7–8.2 (4 Aromatenprotonen), 9.85 (Vinyl-H), 11.2 (NH, austauschbar).

b) 3.0 g (12.2 mMol) 2-Acetoximino-4-acetyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin (2a) wurden in 6 ccm Acetanhydrid 1/2 Stde. gekocht. Die kalt abgesaugten Kristalle, Ausb. 1.78 g (78%) 6, Schmp. 193–195°, waren identisch mit obigem Präparat.

Die Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel-G-Platten (nach Stahl), Aktivierung 1 Stde. bei 105°; Laufmittel Benzol/Dioxan/Eisessig (90:10:2); Entwicklung mit Kaliumjodid/Jod in Äthanol/Salzsäure. Es wurden 3 μ l des Reaktionsgemisches (in Acetanhydrid) aufgetragen und auf eine Strecke von 15 cm eluiert. R_F -Werte: 2-Oximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin (1): 25, 2a: 15, 6: 55, 2-Acetamino-4-acetyl-3.4-dihydro-chinoxalin (8): 35.

Beschreibung des Versuches: Beim „Lösen“ verwandelt sich 1 sogleich in das Diacetyl-derivat 2a. Beim Kochen erscheint bereits nach 2 Min. 6, dessen Menge mit der Reaktionszeit zunimmt. Nach 18 Min. erscheint bei R_F 75 ein (nicht identifizierter) Fleck. Nach 28–30 Min. beobachtet man das Verschwinden von 2a und das Auftreten von 8. Die von 1 bzw. 2a ausgehenden Prozesse verlaufen analog.

2-Benzoylamino-chinoxalin: 1.63 g (10 mMol) 1 und 6.9 g Benzoesäure-anhydrid wurden 15 Min. bei 150–160° (Bad) erhitzt. Das Produkt wurde zur Entfernung des Benzoesäure-anhydrids mit Äther durchgearbeitet und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Ausb. 1.30 g (52%) 2-Benzoylamino-chinoxalin. C,H,N-Analysen entsprechen der Verbindung. Mit authent. 2-Benzoylamino-chinoxalin⁸⁾ keine Schmelzpunktsdepression.

IR: 3220 (NH), 1703 (CO), 1585, 1628, 773/cm (aromatische Gerüstschwingungen).

UV (Äthanol): λ_{\max} 260, 335, 345 nm (Sch).

NMR (CDCl₃): δ 7.5–8.3 (Aromatenprotonen), 8.87 (NH), 10.04 (Vinyl-H).

2-Acetamino-4-acetyl-3.4-dihydro-chinoxalin (8): 2.0 g (14 mMol) 2-Amino-3.4-dihydro-chinoxalin³⁾ wurden in 10 ccm Acetanhydrid 30 Min. gekocht, dann wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand ergab nach wiederholtem Umkristallisieren aus absol. Äthanol 0.7 g (22%) 8 vom Schmp. 170–172°.

IR: 3450, 3230, 3192 (NH), 1694 (CO), 1672 (CO), 1612, 1515, 760/cm (aromatische Gerüstschwingungen).

UV (Äthanol): λ_{\max} 243, 293 nm.

NMR (CDCl₃): δ 2.18 (CH₃), 2.30 (CH₃), 4.95 (CH₂), 7.23 (Aromatenprotonen), 8.85 (NH).

C₁₂H₁₃N₃O₂ (232.3) Ber. C 62.04 H 6.07 N 18.09 Gef. C 62.15 H 5.55 N 18.00

¹⁷⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam SP-800, die IR-Spektren mit dem Zeiss UR 20 Spektrometer an KBr-Preßlingen, die NMR-Spektren mit dem Perkin-Elmer R-12-Spektrometer aufgenommen.

2-Amino-chinoxalin (7)

a) Eine Lösung von 1.63 g (10 mMol) **1** in 50 ccm wasserfreiem Äthanol wurde 6 Stdn. mit 8 g 8proz. *Palladiumkohle* gekocht. Filtrieren und Eindampfen gaben 1.20 g (82.5%) *2-Amino-chinoxalin (7)* vom Schmp. 148–154°, das aus Benzol umkristallisiert wurde; keine Schmp.-Depression mit authent. **7**. Die C,H,N-Analyse stand mit der Struktur in Einklang.

b) Eine Lösung von 0.7 g (3.7 mMol) *1-Oxo-4.5-dihydro-[1.2.4]oxadiazolo[4.3-a]chinoxalin*¹⁾ (**3**) in 25 ccm absol. Äthanol wurde mit 2 g 8proz. *Palladiumkohle* 6 Stdn. gekocht. Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampfte man ein und kristallisierte den Rückstand aus Benzol. Ausb. 0.4 g (74%), Schmp. 156–158°.

c) Erhitzen von 0.7 g (3.7 mMol) **3** bei 5 Torr/170° im Sublimierapparat ergab 0.51 g (95%) vom Schmp. 159°.

[215/71]