

## 6,7-DIALKOXYCHINOXALIN-DERIVATE

Z. BUDEŠÍNSKÝ und A. VALENTA

*Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag 3*

Eingegangen am 24. Juli 1970

Durch Reaktion von 1,2-Diamino-4,5-dialkoxybenzolen mit Diäthylmesoxalat wurde die Reihe der 6,7-Dialkoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester *XXVIII*–*XXXVI* bereitet. 6,7-Dimethoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (*XXVIII*) wurde über das Chlorderivat *XXXIX* in den 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (*XLI*) übergeführt, der dann als Ausgangsverbindung zur Darstellung einiger funktioneller Derivate wie des Amids *XLIII*, Hydrazids *XLIV* und 2-Diäthylaminoäthylamids *XLV* diente.

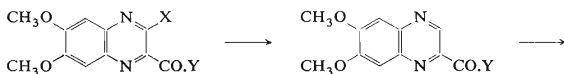
Bei der biologischen Wertung wurde bei der Substanz *XLV* eine erhebliche diuretische Wirkung festgestellt. Obwohl die Ester *XXVIII*–*XXXVI* den kokcidiostatisch wirksamen 6,7-Dialkoxy-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäure-estern strukturell nahestehen, sind sie gegen *Eimeria* unwirksam.

Während von Chinolin eine Reihe Präparate mit bedeutsamer antibakterieller und antiprotozoaler Wirksamkeit abgeleitet sind, wurde den analogen Chinoxalinderivaten relativ wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht. Aus dem Vergleich der antimikrobiellen Wirkung von 8-Hydroxychinolin und 5-Hydroxychinoxalin geht nach Feststellung von Sorkin und Roth<sup>1</sup>, Erlenmeyer und Mitarbeitern<sup>2</sup> und Fallab<sup>3</sup> hervor, daß die beiden Substanzen, besonders in Form der  $\text{Cu}^{2+}$ -Salze, eine ähnliche antituberkulose Aktivität besitzen. Von den Chinoxalinderivaten erlangte bloß 2-Sulfanilamidochinoxalin praktische Bedeutung als Chemotherapeutikum gegen die durch *Eimeria tenella*, *E. necatrix* und andere Parasiten im Epithel des Verdauungstraktes des Geflügels hervorgerufene Kokcidiose. Als im Jahre 1965 die ersten Berichte über die 6,7-Dialkoxy-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäure-ester als hervorragende Kokcidiostatika erschienen<sup>4–6</sup>, hielten wir es für zweckmäßig, die analogen Chinoxalinverbindungen in chemotherapeutischer Hinsicht zu untersuchen und diese Untersuchung auch auf weitere funktionelle Chinoxalinderivate auszudehnen. Von den Dialkoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäuren ist der Äthylester der 6,7- und



Das aus der Literatur (vgl. Zit.<sup>7</sup>) bekannte erste Glied dieser Reihe, den 6,7-Dimethoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäureäthylester (*XXVIII*), zogen wir zur Darstellung einiger neuer Derivate heran. Wir führten ihn in die 3-Chlorverbindung *XXXIX* über, die wir zum 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (*XLI*) reduktiv dehalogenierten. Diesen Ester benutzten wir dann zur Darstellung der freien Säure *XLII*, des Amids *XLIII*, Hydrazids *XLIV* und 2-Diäthylaminoäthylamids *XLV*. Das Amid *XLIII* versuchten wir nach Hofmann zu 2-Amino-5,7-dimethylmethoxychinoxalin abzubauen. Bis annähernd 40°C erfolgte aber mit Natriumhypochlorit keine merkbare Änderung dieses Amids und bei höheren Temperaturen (um 100°C) zersetzte es sich, wobei aus dem Reaktionsgut neben dem Ausgangsamid 2-Hydroxychinoxalin isoliert wurde. Bei Ausführung der Abbaureaktion mit Brom in Methanol in Anwesenheit von Natriummethylat<sup>13</sup> erhielten wir neben dem unreaktierten Amid eine Substanz, deren Elementaranalyse N-(6,7-Dimethoxy-2-chinoxalin)carbamidsäure-methylester (*XLVI*) entsprach, dessen Hydrolyse zum Amin uns aber weder in saurem noch in alkalischem Milieu gelang.

Durch Erhitzen des Esters *XLI* mit wäßrigem Ammoniak im Autoklaven auf 100°C entstand die Säure *XLII*. Mit Diäthylamin reagierte der Ester *XLI* nicht einmal bei 48stündigem Erhitzen im Autoklaven auf 180°C. Die Umsetzung des Esters mit 2-Diäthylaminoäthylamin bei 140–150°C führte zu N-(2-Diäthylaminoäthyl)-6,7-dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäureamid (*XLV*).



*XXVIII*, X = OH; Y = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

*XXXVIII*, X = OH; Y = NHNH<sub>2</sub>

*XXXIX*, X = Cl; Y = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

*XL*, X = NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>; Y = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

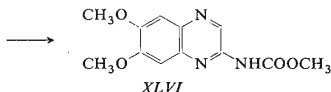
*XLI*, Y = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

*XLII*, Y = OH

*XLIII*, Y = NH<sub>2</sub>

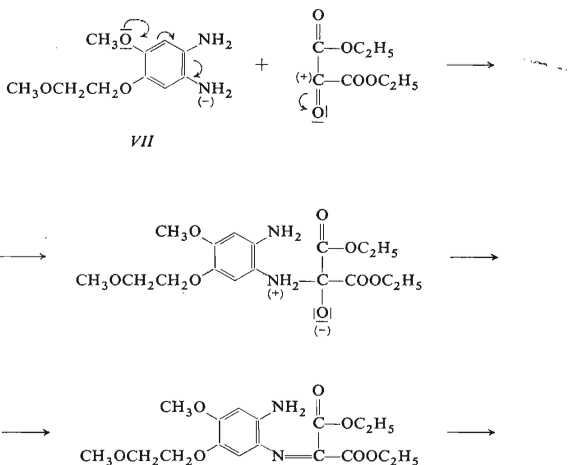
*XLIV*, Y = NHNH<sub>2</sub>

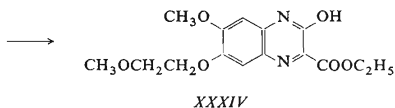
*XLV*, Y = NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>



Bei der Kondensation von 4-(2-Methoxyäthoxy)-5-methoxy-1,2-diaminobenzol mit Diäthylmesoxalat könnte sich die unterschiedliche Orientierung der funktionellen Gruppen geltend machen, die zur Bildung von zwei isomeren Chinoxalinderivaten führen würde. In dem bei dieser Reaktion anfallenden Rohprodukt ließ sich zwar dünn-schicht- und papierchromatographisch neben dem Hauptprodukt noch in geringer Menge eine Substanz von kleinerem *R<sub>F</sub>*-Wert nachweisen (Fließmittelsystem:

Butanol-Essigsäure-Wasser), aber die Isolierungsversuche dieser Substanz waren erfolglos. Dem Hauptprodukt teilen wir die Struktur des 3-Hydroxy-7-(2-methoxyäthoxy)-6-methoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylesters (XXXIV) zu. Dazu führte uns die bekannte Tatsache, daß bei den Mesoxalsäure-estern das Carbonyl der Keto-Gruppe reaktiver ist als das Carbonyl der Estergruppe. Da diese Keto-Gruppe bevorzugt mit der basischeren Aminogruppe von 4,5-disubstituiertem *o*-Phenylendiamin reagiert<sup>14</sup>, blieb zu bestimmen, welche der beiden Aminogruppen einen höheren *pK*-Wert besitzt. Voraus war anzunehmen, daß die Methoxygruppe durch ihren stärkeren +M-Effekt im Vergleich mit der 2-Methoxyäthoxygruppe die Basizität der Aminogruppe in *para*-Stellung erhöhen wird. Um dies nachzuweisen, bestimmten wir durch elektrometrische Titration in 50%igem Äthanol den *pK<sub>a</sub>*-Wert von *p*-Anisidin und *p*-(2-Methoxyäthoxy)anilin (in Form der Hydrochloride) als Modellsubstanzen und fanden die Hydrolysenkonstante *pK<sub>a</sub>* von *p*-Anisidin 5,25 und von *p*-(2-Methoxyäthoxy)anilin 4,90. Daraus schlossen wir, daß in 4-Methoxy-5-(2-methoxyäthoxy)-1,2-diaminobenzol die Aminogruppe in Stellung 1 basischer ist als die Aminogruppe in Stellung 2. Wir vermuten also, daß bei der Kondensation von Diäthylmesoxalat mit diesem Diamin die Keto-Gruppe vorrangig mit der Aminogruppe in Stellung 1 unter Bildung der betreffenden Schiffschen Base reagiert, die dann zum 3-Hydroxy-7-(2-methoxyäthoxy)-6-methoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (XXXIV) cyclisiert.





Einen analogen Reaktionsverlauf kann man auch bei der Kondensation von 4-*n*-Butoxy-5-(2-methoxyäthoxy)-1,2-diaminobenzol mit Diäthylmesoxalat erwarten unter Bildung von 3-Hydroxy-7-(2-methoxyäthoxy)-6-*n*-butoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (XXXV) als Reaktionsprodukt.

In analoger Weise wie den Ester XXVIII bereiteten wir aus Hydrochinon-bis-(2-methoxyäthyl)äther über das 2-Nitro-, 2,3-Dinitro- und 2,3-Diaminoderivat XLVIII und XLIX den 3-Hydroxy-5,8-bis(2-methoxyäthoxy)-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (L).

Die Substanzen XXVIII–XXXVI, XXXVIII, XL, XLIII–XLV und L wurden in Form des biologischen Screenings getestet. Keine dieser Substanzen wies eine bedeutsamere antibakterielle oder kokcidienstatische Wirkung auf. N-(2-Diäthylaminoäthyl)-6,7-dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäureamid wirkte an Versuchstieren diuretisch; an der Ratte hatte die Dosis von 200 mg/kg *p.o.* die gleiche diuretische Wirkung wie Hydrochlorothiazid in einer Dosis von 300 mg/kg *p.o.*

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte der Analysenproben wurden auf dem Kofler-Block bestimmt. Die Proben wurden 4 Stunden im Vakuum bei etwa 0,2 Torr über Phosphorpentoxid bei einer dem Smp. der Stoffe angemessenen Temperatur getrocknet.

### Brenzcatechin-dialkyläther II–V

In 160–200 ml 2-Methoxyäthanol wurden in der Hitze 112 g (2 mol) Kaliumhydroxid gelöst und unter vermindertem Druck (55 Torr) Wasser abdestilliert. Dann wurden bei einer dem Siedepunkt des Gemisches nahen Temperatur 110 g (1 mol) Brenzcatechin zugefügt und langsam während 2–4 Stunden das betreffende Alkylhalogenid (2,2 mol) zugetropft und das Reaktionsgemisch dann noch weitere zwei Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (250–300 ml) verdünnt und mit Benzol (6mal mit 60 ml) extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte wurden zuerst unter Normaldruck und schließlich unter vermindertem Druck abgedunstet und der Rückstand über eine 20 cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Die Ausbeuten und Siedepunkte sind in Tabelle I aufgeführt.

### Bis-(2-methoxyäthyläther) des Brenzcatechins (VI) und Hydrochinons (XLVII)

Zu einer Lösung von 27,5 g (1,2 g-Atom) Natrium in 400 ml 2-Methoxyäthanol wurden in der Hitze 55 g (0,5 mol) Brenzcatechin zugefügt. Die gebildete Suspension wurde bei 110–120°C unter Rühren während 1 Stunde mit 114 g (1,2 mol) 2-Methoxyäthylchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch 6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des 2-Methoxyäthanol wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat fraktioniert.

Die Fraktion vom Sdp. 150–170°C/13 Torr enthielt der Gaschromatographie nach 95% erwünschte Substanz und wurde deshalb nochmals rektifiziert.

In gleicher Weise wurde aus Hydrochinon sein Bis-(2-methoxyäthyl)äther bereitet. Die Ausbeuten, Siedepunkte und Elementaranalysen der beiden Substanzen sind Tabelle I aufgeführt.

#### 2-(2-Methoxyäthoxy)anisol (VII) und 2-(2-Methoxyäthoxy)-n-butoxybenzol (VIII)

Die beiden Äther wurden in gleicher Weise wie Verbindung VI bereitet, bloß mit dem Unterschied, daß das Molverhältnis von Guajacol bzw. Brenzkatechin-monobutyläther, Natrium und 2-Methoxyäthylchlorid 0,5 : 0,55 : 0,6 betrug und 200 ml 2-Methoxyäthanol verwendet wurden. Die Ausbeuten, Siedepunkte und Elementaranalysen sind in Tabelle I aufgeführt.

#### Dialkoxynitrobenzole XI–XVIII und XLVIII

Die Nitrierung der Brenzkatechin-dialkyläther und des Hydrochinon-bis-(2-methoxyäthyl)äthers in die erste Stufe wurde nach Clinton und Page<sup>12</sup> ausgeführt. Die Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen sind in Tabelle II aufgeführt.

#### 1,2-Dialkoxy-4,5-dinitrobenzole XIX–XXVII

Die Nitrierung der 3,4-Dialkoxynitrobenzole in die zweite Stufe wurde nach der in der Literatur beschriebenen Methode<sup>7</sup> mit dem Unterschied ausgeführt, daß man in das Nitriergemisch Essigsäure zufügte und anstatt Natriumnitrat Ammoniumnitrat verwendete, wodurch die Ausscheidung des Rohproduktes in kristalliner Form erzielt wurde. Als Beispiel sei die Nitrierung von 3,4-Di-

TABELLE I

#### 1,2-Dialkoxybenzole II–IX

Verbindung	Ausbeute %	Sdp., °C/Torr Smp., °C (Lösungsmittel)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Berechnet Gefunden	
				% C	% H
II <sup>a</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63	125/8	—		
III <sup>b</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	30	115–118/10	—		
IV <sup>c</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	39	135–141/12	—		
V <sup>d</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	36	131–138/15	—		
VI, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	71·6	158/9	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (226,2)	63,69 63,48	8,02 8,00
VII, R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	71,7	138/16	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (182·2)	65·91 65·78	7,74 7,73
VIII, R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	78	158–162/17	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (224,3)	69,61 69,52	8·99 9,01
IX <sup>e</sup> , R <sup>1</sup> –R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>	58,8	58–60/12			

<sup>a</sup> Zit.<sup>15</sup>: Ausbeute 26%, Smp. 43–45°C; <sup>b</sup> Zit.<sup>16</sup>: Ausbeute 15%, Sdp. 117–120°C/12 Torr;

<sup>c</sup> Zit.<sup>16</sup>: Sdp. 135–138°C/12 Torr; <sup>a</sup> Zit.<sup>17</sup>: Sdp. 160°C/80 Torr; <sup>e</sup> Zit.<sup>18</sup>: Ausbeute 80–90%

Sdp. 57–58°C/10 Torr.

n-butoxynitrobenzol angeführt: Zur Lösung von 13,4 g (0,05 mol) Substanz *XIII* in einem Gemisch aus 75 ml konz. Schwefelsäure und 15 ml Eisessig wurde Ammoniumnitrat (46 g, 0,575 mol) bei einer Temperatur um 0°C zugefügt. Nach Zusatz des Ammoniumnitrats wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, 1 Stunde gerührt und in Eiswasser (500 ml) gegossen. Die ausgeschiedene Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol (70 ml) umkristallisiert.

In dieser Weise wurden auch alle übrigen 1,2-Dialkoxy-4,5-dinitrobenzole *XIX*–*XXVII* und auch 1,4-Bis-(2-methoxyäthoxy)-2,3-dinitrobenzol (*L*) bereitet. Die Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen sind in Tabelle III aufgeführt.

### 6,7-Dialkoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester *XXVIII*–*XXXVI*

Die Bereitung dieser Ester wurde im wesentlichen nach dem Literaturfahren<sup>7</sup> bewerkstelligt. Zur Kondensation mit Diäthylmesoxalat wurden die äthanolischen Lösung der Dialkoxy-1,2-diaminobenzole eingesetzt, wie wir sie bei der Reduktion der Dinitroderivate *XIX*–*XXVII* an Raney-Nickel erhielten. Als Beispiel führen wir die Bereitung des Esters *XXVIII* an: 11,4 g (0,05 mol) 3,4-Dinitroveratrol wurden in 125 ml Äthanol unter Zusatz von 5 g Raney-Nickel bei 60–70°C reduziert. Bei hinreichender Isolierung des Hydriergefäßes hält sich die Temperatur durch die Reaktionswärme auf dieser Höhe. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abgesaugt und mit Äthanol (25 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit 9,6 g (0,055 mol) Diäthylmesoxalat vermischt und das Gemisch 1 Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Am nächsten Tag wurde der ausgeschiedene Ester *XXVIII* abgesaugt.

In gleicher Weise wurde auch 5,8-Bis-(2-methoxyäthoxy)-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (*L*) bereitet. Die Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen sind in Tabelle IV aufgeführt.

### 6,7-Dimethoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarbonsäure-hydrazid (*XXXVIII*)

Die heiße Suspension von 3,7 g (0,0133 mol) Ester *XXVIII* in Äthanol (200 ml) wurde mit 2,6 ml (0,026 mol) 50%igem Hydrazinhydrat versetzt und das Gemisch bei annähernd 70°C gerührt. Innerhalb einiger Minuten ging der Ester in Lösung und gleich darauf begann sich das orange-farbige Hydrazid abzuscheiden. Nach einstündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 3,1 g (88,5%), Smp. 265–280°C. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Äthanol-Dimethylformamid-Mischung (1 : 1) umkristallisierte Probe; Smp. 286–290°C. Für  $C_{11}H_{12}N_4O_4$  (264,2) berechnet: 49,99% C, 4,58% H, 21,21% N; gefunden: 49,64% C, 4,65% H, 20,90% N. In analoger Weise wurde auch 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure-hydrazid (*XLIV*) bereitet. Aus 3,2 g (0,012 mol) Verbindung *XLI* in Äthanol (70 ml) wurden unter Zusatz von 2,5 ml 50%igem Hydrazinhydrat 2,8 g (92%) Hydrazid *XLIV* vom Smp. 214–220°C erhalten. Zur Analyse gelangte eine aus Äthanol umkristallisierte Probe vom Smp. 234–237°C. Für  $C_{11}H_{12}N_4O_3$  (248,2) berechnet: 53,22% C, 4,87% H, 22,58% N; gefunden: 52,95% C, 4,97% H, 22,68% N.

### 3-Chlor-6,7-dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (*XXXIX*)

Das Gemisch aus 5,56 g (0,02 mol) Ester *XXVIII* und 30 ml Phosphoroxchlorid wurde unter Rühren langsam zum Sieden erhitzt und 1 Stunde am Rückflußkühler im Sieden gehalten. Dann wurde das Reaktionsgemisch durch Eingießen in Eiswasser zersetzt, mit Ammoniak neutralisiert und das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Smp. 135–140°C, Aus-

TABELLE II  
3,4-Dialkoxynitrobenzole X—XVIII

Verbindung	Ausbeute %	Smp., °C (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Berechnet	
				% C	% H
X <sup>a</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	84	95—96 (Methanol)	—	—	—
XI <sup>b</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68	68—70 (65%iges Äthanol)	—	—	—
XIII <sup>c</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63	61.5—63 (Methanol)	—	—	—
XIII <sup>d</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70	53—54 (65%iges Äthanol)	—	—	—
XIV <sup>e</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	88	69—70 (80%iges Äthanol)	—	—	—
XV, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	85	54—54 (80%iges Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> (271,2)	53,13 53,21	6,32 6,41
XVI, R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	72	82—86 (80%iges Methanol)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (227,2)	52,86 52,96	5,76 5,83
XVII, R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	32	68—70,5 (Methanol)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> (269,3)	58,10 57,99	7,07 6,91
XVIII <sup>f</sup> , R <sup>1</sup> —R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>	83	148 (Äthanol)	—	—	—

<sup>a</sup> Zit. <sup>12</sup>; Ausbeute 98,3%, Smp. 99,6—100,1°C; <sup>b</sup> Zit. <sup>12</sup>; Ausbeute 94,8%, Smp. 74—74,5°C; <sup>c</sup> Zit. <sup>12</sup>; Ausbeute 84,9%, Smp. 61,6—62,4°C;  
<sup>d</sup> Zit. <sup>12</sup>; Ausbeute 89,3%, Smp. 54,3—54,8°C; <sup>e</sup> Zit. <sup>6</sup>; Smp. 68—70°C; <sup>f</sup> Zit. <sup>19</sup>; Smp. 147°C.



TABELLE III  
1,2-Dialkoxy-3,4-dinitrobenzole XIX–XXVII

	Verbindung	Ausbeute %	Smp., °C (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Berechnet Gefunden	
					% C	% H
XXIX <sup>a</sup>	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	80	128–131 (Äthylacetat)	—	—	—
XXX <sup>b</sup>	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	110 (Äthanol)	—	—	—
XXI	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	42	124–125 (Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (284,2)	50,81 50,81	5,75 6,15
XXII <sup>c</sup>	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64	124–125 (Äthanol)	—	—	—
XXIII	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	52	124–126 (Äthanol)	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (312,3)	53,84 53,75	6,45 6,67
XXIV	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	55	81–83 (Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (316,7)	45,57 45,78	5,10 5,32
XXV	R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	79	154,5–155,5 (Äthanol)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (272,2)	44,12 44,14	4,42 4,87
XXVI	R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	38	79,5–82,5 (Äthanol)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (314,3)	49,68 49,91	5,77 6,08
XXVII <sup>d</sup>	R <sup>1</sup> –R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>	63	98–99 (90%iges Äthanol)	—	—	—

<sup>a</sup> Zit. 7; Smp. 131–132°C; <sup>b</sup> Zit. 20; Smp. 113°C; <sup>c</sup> Zit. 21; Smp. 124°C; <sup>d</sup> Zit. 22; Smp. 100°C.

TABELLE IV

## 6,7-Dialkoxy-3-hydroxy-2-chinoxalincarboxylsäure-äthylester XXVIII—XXXVI

Verbindung	Ausbeute %	Smp., °C (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Berechnet Gefunden		
				% C	% H	% N
XXVIII <sup>a</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	39	255 (Äthanol)	—	—	—	—
XXIX, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	45	181—183	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (306,3)	58,81	5,95	9,15
XXX, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	41	166—170 (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (334,4)	59,18	6,07	9,56
XXXI, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	31	135—138 (Äthanol)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (362,4)	61,06	6,63	8,37
XXXII, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	39	178—180 (Äthanol)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (362,4)	60,86	6,66	8,12
XXXIII, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	11	130—131 (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (366,4)	62,96	7,23	7,73
XXXIV, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	54	224—226 (Äthylacetat)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (322,3)	62,52	7,20	7,95
XXXV, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	31	135—138 (90%iges Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (364,4)	62,96	7,23	7,73
XXXVI, R <sup>1</sup> —R <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>	67	238—264 (Dioxan)	C <sub>12</sub> O <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (262,2)	62,53	7,37	7,90
				55,76	6,04	7,64
				55,26	5,92	7,64
				55,89	5,63	8,69
				55,28	5,64	9,23
				59,3	6,64	7,64
				58,8	6,76	7,39
				54,96	3,84	10,68
				54,86	4,18	10,62

<sup>a</sup> Zit. 7; Smp. 251—252°C.

beute 4,5 g (75,8%). Nach viermaliger Umkristallisation aus Äthanol hatte die Analysenprobe den Smp. 140–140,5°C. Für  $C_{13}H_{13}ClN_2O_4$  (296,7) berechnet: 52,87% C, 4,41% H, 9,49% N, 12,05% Cl; gefunden: 52,97% C, 4,58% H, 9,53% N, 12,10% Cl.

#### 6,7-Dimethoxy-3-piperidino-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (XL)

2,97 g (0,01 mol) Substanz *XXXIX* wurde in der Hitze in Äthanol (60 ml) gelöst, dann mit 2,5 ml (0,025 mol) Piperidin versetzt und das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der nach Abdunsten des Reaktionsgemisches unter vermindertem Druck anfallende Rückstand wurde aus 50%igem Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 3,3 g (94%) Substanz vom Smp. 98–102°C. Die Analysenprobe hatte den Smp. 102–105°C. Für  $C_{18}H_{23}N_3O_4$  (345,4) berechnet: 62,59% C, 6,71% H, 12,16% N; gefunden: 62,30% C, 6,73% H, 12,30% N.

#### 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure-äthylester (XLI)

Die Lösung von 1,18 g (0,004 mol) Chlorderivat *XXXIX* in 80 ml Äthanol wurde unter Zusatz von 1 ml Palladium(II)-chlorid (0,06 g Pd) und 3 g Bariumcarbonat bis zur theoretischen Wasserstoffaufnahme hydriert. Dann wurde das Reaktionsgemisch kurz zum Sieden erhitzt und der Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat schied sich beim Abkühlen das Produkt ab, das aus 95%igem Äthanol umkristallisiert wurde und dann den Smp. 159,5–160,5°C aufwies; Ausbeute 0,58 g (56,1%). Für  $C_{13}H_{14}N_2O_4$  (262,2) berechnet: 59,93% C, 5,38% H, 10,68% N; gefunden: 59,60% C, 5,52% H, 10,79% N.

#### 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäure (XLII)

0,8 g (0,003 mol) Ester *XLI* wurden mit 25 ml 28%igem Ammoniak 2 Stunden im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Durch Ansäuern mit Salzsäure wurde die rohe Säure gefällt, die nach Umfällen aus alkalischer Lösung und Umkristallisation aus Dimethylformamid den Smp. 260–262°C aufwies; Ausbeute 2,1 g (88,7%). Für  $C_{11}H_{10}N_2O_4$  (234,2) berechnet: 56,41% C, 4,30% H, 11,96% N; gefunden: 56,27% C, 4,34% H, 12,01% N.

#### 6,7-Dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäureamid (XLIII)

2,6 g (0,01 mol) Ester *XLI* wurden im Autoklaven mit gesättigtem äthanolischem Ammoniak 5 Stunden auf 90–95°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit einer kleinen Menge Äthanol gewaschen. Ausbeute 2,1 g (86,7%), Smp. 228–230°C. Zur Analyse wurde eine Probe aus Dimethylformamid umkristallisiert und hatte dann den Smp. 232°C. Für  $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O$  (242,2) berechnet: 54,55% C, 5,00% H, 17,38% N; gefunden: 54,26% C, 5,07% H, 17,48% N.

#### N-(2-Diäthylaminoäthyl)-6,7-dimethoxy-2-chinoxalincarbonsäureamid (XLV)

Die Lösung von 2,62 g (0,01 mol) Ester *XLI* und 2,4 g (0,02 mol) 2-Diäthylaminoäthylamin in Äthanol (50 ml) wurde im Autoklaven 4 Stunden auf 140–145°C erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene abgedunstet und das Rohprodukt aus 90%igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,75 g (82,7%) Smp. 115–120°C. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert und hatte dann den Smp. 116–120°C. Für  $C_{17}H_{24}N_4O_3$  (332,5) berechnet: 61,43% C, 7,27% H, 16,85% N; gefunden: 61,35% C, 7,32% H, 16,51% N.

## (6,7-Dimethoxy-2-chinoxalin)carbamidsäure-äthylester (XLVI)

In eine Lösung von 1,21 g (0,005 mol) Amid XLIII in aus 0,35 g (0,015 g-Atom) Natrium und 70 ml Methanol bereitetem Natriummethylat wurde unter Rühren bei 0°C 1,0 g (0,00625 mol) Brom langsam zugetropft. Nach 40 Minuten wurde das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt, 30 Minuten am Rückflußkühler gekocht und dann mit Essigsäure auf pH 5,5 neutralisiert. Das ausgeschiedene unreaktierte Amid wurde abgesaugt. Nach Abkühlen des Filtrats kristallisierte die Substanz, die abgesaugt und mit Wasser (100 ml) und Methanol gewaschen wurde. Ausbeute 0,95 g (72,3%), Smp. 188–193°C. Die wiederholte Umkristallisation aus Methanol führte zu keiner Änderung des Schmelzpunktes. Für  $C_{12}H_{13}N_3O_4$  (263,2) berechnet: 54,75% C, 4,98% H, 15,97% N; gefunden: 54,48% C, 4,94% H, 16,00% N.

## 4-(2-Methoxyäthoxy)anilin (XXXVII)

Das Gemisch aus 25,6 g (0,13 mol) 4-(2-Methoxyäthoxy)nitrobenzol<sup>16</sup>, 110 g Eisenstaub, 78 g 20%iger Essigsäure und 200 ml Äthanol wurde unter Rühren 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 50%iger Natronlauge in der Hitze neutralisiert, das unreaktierte Eisen und seine Hydroxide abgesaugt und mit Äthanol (200 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden durch Destillation über eine kurze Kolonne eingengt, der Rückstand mit Wasser (50 ml) verdünnt, die Lösung mit Pottasche gesättigt und ausgeäthert (4mal mit 25 ml). Der nach Abdunsten des Äthers anfallende Rückstand wurde unter vermindertem Druck fraktioniert und die Hauptfraktion vom Sdp. 153–154,5°C/14 Torr aufgefangen; Ausbeute 11,1 g (50,8%). In der Kälte erstarrte das ölige Produkt und hatte dann den Smp. 25 bis 25,5°C. Durch Verrühren mit äthanolischem Chlorwasserstoff entstand das Hydrochlorid vom Smp. 190–191,5°C. Für  $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$  (213,7) berechnet: 53,07% C, 6,93% H, 6,88% N, 17,41% Cl; gefunden: 53,02% C, 6,96% H, 6,63% N, 17,36% Cl.

*Die analytischen Bestimmungen wurden in der analytischen Abteilung unseres Instituts (Vorstand Dr. J. Körbl), die Bestimmung der pK-Werte in der Abteilung für physikalische Chemie (Vorstand Dr. E. Knobloch) und das allgemeine pharmakologische Screening in der Expositur unseres Instituts in Rosice n. L. (Vorstand Dr. V. Hradil) durchgeführt.*

## LITERATUR

1. Sorkin E., Roth W.: *Helv. Chim. Acta* 34, 427 (1951).
2. Erlenmeyer H., Bäumler J., Roth W.: *Helv. Chim. Acta* 36, 941 (1953).
3. Fallab W.: *Helv. Chim. Acta* 37, 645 (1954).
4. Watson E. J. (Norwich Pharmacal Co.): *Belg. Pat.* 640.906 (1964); 670.520 (1966).
5. Spencer C. F., Engle A., Chia-Nien Yu, Finch R. C., Watson E. J., Ebetino F. F., Johnson C. A.: *J. Med. Chem.* 9, 934 (1966).
6. Watson E. J. (Norwich Pharmacal Co.): *Belg. Pat.* 659.237 (1965).
7. Ahmad Y., Habib M. S., Igbal M., Qureshi M. I.: *J. Chem. Soc.* 1964, 4053.
8. Sen A. B., Madan O. P.: *J. Ind. Chem. Soc.* 38, 225 (1961).
9. Hinsberg O.: *Ann.* 292, 248 (1896).
10. Ohle H., Gross W.: *Ber.* 68, 2265 (1935).
11. Ehrlich J., Bogert M. T.: *J. Org. Chem.* 12, 522 (1947).
12. Clinton R. O., Page D. F.: *J. Org. Chem.* 27, 218 (1962).
13. Wallis E. S., Lane J. F.: *Org. Reactions* 3, 267, 282 (1949).
14. Klicnar J., Kosek F.: *diese Zeitschrift* 30, 3102 (1965).
15. Herzig J., Zeisel S.: *Monatsh. Chem.* 10, 152 (1889).

16. Slotta K. H., Franke W.: *Ber.* 63, 678 (1930).
17. Irani K. R., Phalnikar N. L., Patel N. Z., Chipalkati H. R., Nargund K. S.: *J. Univ. Bombay* 18, Pt. 5, Sect. A, Sci. No. 27, 11 (1950); *Chem. Abstr.* 45, 1974 (1951).
18. Dallacker F., Binsack R.: *Monatsh. Chem.* 92, 492 (1961).
19. Perkin W. H., Robinson R., Thomas F.: *J. Chem. Soc.* 95, 1979 (1907).
20. King F. E., Jurd L., King T. J.: *J. Chem. Soc.* 1952, 21.
21. Hughes G. K., Lions F.: *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales* 71, 103 (1938); *Chem. Abstr.* 32, 3351 (1938).
22. Ekeley J. B., Klemme S. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 50, 2713 (1928).

Übersetzt von M. Wichsová.