

## 286. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

III. Mitteilung.

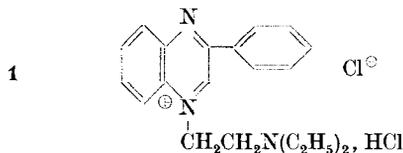
## Quaternäre Verbindungen der Chinoxalinreihe

von J. Druery und A. Hüni.

(2. X. 52.)

Auf der Suche nach neuen synthetischen Heilmitteln beschäftigten wir uns in ziemlich umfangreicher Masse mit Verbindungen aus dem Gebiete der Heterocyclen<sup>1</sup>). Das 1-Hydrazinophtalazin aus der II. Mitteilung ist inzwischen unter dem Namen „Apresolin“ als neuartiges Mittel zur Behandlung des hohen Blutdrucks in USA eingeführt worden.

Die synthetischen Heilmittel haben sich bereits ein sehr umfangreiches Feld erobert und manchen der von der Natur dargebotenen Arzneien (wie etwa Chinin oder Morphin) den Rang abgelaufen. Nicht gelungen ist es hingegen bisher, Stoffe künstlich zu gewinnen, welche klinisch die Wirkung der Herzglucoside aufweisen. Es ist daher von erheblichem Interesse, wenn unter verschiedenen Chinoxalinen bei der Verbindung **1** durch P.-D. Dr. *Tripod* in unserer biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*) im Tierversuch eine ausgesprochen tonisierende, z. T. Digitalis-ähnliche Wirkung festgestellt werden konnte, worüber andernorts ausführlicher berichtet werden soll.

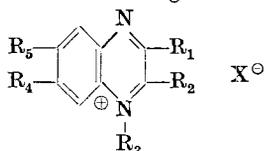


Verbindungen von der Struktur **1** boten Interesse, weil der Chinoxalinring in der Natur vorkommt – so z. B. als Bestandteil des Vitamins B<sub>2</sub> –, unter den synthetischen Pharmaka jedoch noch keinen Vertreter zu liefern vermochte<sup>2</sup>). Durch Kombination einer quaternären Ammoniumgruppe mit einer salzbildenden Aminogruppe in der gleichen Molekel wurde ein relativ wenig bearbeitetes Strukturprinzip gewählt, das aber wiederum in der Natur sein Vorbild hat

<sup>1</sup>) Wir haben die Absicht, einige weitere Mitteilungen aus dieser Arbeitsrichtung folgen zu lassen. Aus diesem Grunde werden zwei frühere Veröffentlichungen aus der gleichen Reihe nachträglich als I. und II. Mitteilung bezeichnet: I. Mitteilung: *J. Druery & P. Schmidt*, Pheanthrolinchinone und Diazafluorene, *Helv.* **33**, 1080 (1950); II. Mitteilung: *J. Druery & B. H. Ringier*, Hydrazinderivate der Phtalazin- und Pyridazinreihe, *Helv.* **34**, 195 (1951).

<sup>2</sup>) Mit Ausnahme des in der Tiermedizin verwendeten Sulfachinoxalins.

**Tabelle I.**  
Chinoxaliniun-Verbindungen der Formel



Stellt  $R_3$  einen basischen Rest dar, so ist dieser durch die Säure  $HX$  neutralisiert.

Nr.	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	Salz ( $X^-$ ), Smp.	1)	2)
1	$C_6H_5$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 184—186° Zers., Pseudobase 93—95°	B, C	$10^{-7}$
2	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	H	H	$CH_3SO_4'$ , 150—153° Zers.	A	3)
3	$CH_3$	$CH_3$	$C_2H_5$	H	H	$p-CH_3-C_6H_4SO_3'$ , 180—182°	A	3)
4	$CH_3$	$CH_3$	$C_2H_4OH$	H	H	$Cl'$ , 194—197° Zers.	A	3)
5	$C_6H_5$	H	$CH_3$	H	H	$CH_3SO_4'$ , 156—158° $p-CH_3-C_6H_4SO_3'$ , 209—211°	A	$10^{-6}$
6	$C_6H_5$	H	$CH_3$	$Cl \longleftrightarrow H$	H	$CH_3SO_4'$ , 232—234° Zers.	A	$10^{-7}$
7	$C_6H_5$	H	$C_2H_5$	H	H	$J'$ , 188—190° Zers. $p-CH_3C_6H_4SO_3'$ , 187—188°	A	3)
8	$C_6H_5$	H	$C_2H_4OH$	H	H	$Cl'$ , 189—190° Zers.	A, C	$10^{-7}$
9	$C_6H_5$	H	$C_2H_4OH$	$CH_3$	H	$Cl'$ , 199—201°	A	$10^{-5}$
10	$C_6H_5$	H	$C_2H_4OH$	$Cl \longleftrightarrow H$	H	$Cl'$ , 169—171° Zers.	A	$10^{-7}$
11	$C_6H_5$	H	$CH_2CHOHCH_2OH$	H	H	$Cl'$ , 191—193° Zers.	A	$10^{-5}$
12	$C_6H_5$	H	$C_2H_4N(CH_3)_2$	H	H	$Cl'$ , 191—193° Zers.	C	$10^{-7}$
13	$C_6H_5$	H	$C_2H_4N(C_4H_9)_2$	H	H	$Cl'$ , 140—142°	C	$10^{-5}$
14	$C_6H_5$	H	$C_2H_4N \langle \overset{H}{\curvearrowright} \rangle$	H	H	$Cl'$ , 179—180° Zers.	C	$10^{-7}$
15	$C_6H_5$	H	$C_3H_6N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 192—194° Zers.	C	$10^{-6}$
16	$C_6H_5$	H	$C_2H_4SC_2H_4N (C_2H_5)_2$	H	H	$J'$ , 128—130° Zers.	C	$10^{-6}$
17	$C_6H_5$	H	$C_6H_5$	H	H	$Cl'$ , 210—213° Zers.	B	3)
18	$C_6H_5$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	$CH_3$	$J'$ , 182—183° Zers.	C	$10^{-6}$
19	$p-Cl-C_6H_4$	H	$C_2H_4OH$	H	H	$Cl'$ , 188—189° Zers. Pseudobase 202—203°	B, C	$10^{-7}$
20	$p-Cl-C_6H_4$	H	$C_2H_4N(CH_3)_2$	H	H	$Cl'$ , 186—188° Zers.	C	$10^{-7}$
21	$p-Cl-C_6H_4$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 192—194° Zers.	B	$10^{-7}$
22	$p-Cl-C_6H_4$	H	$C_2H_4SC_2H_4N (C_2H_5)_2$	H	H	$J'$ , 165—168° Zers.	C	$10^{-6}$
23	$p-Cl-C_6H_4$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	$CH_3$	$Cl'$ , 191—193° Zers., Pseudobase 122—123°	C	$10^{-6}$
24	$p-Cl-m-Cl-C_6H_3$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 176—178° Zers.	B	$10^{-7}$
25	$p-CH_3-C_6H_4$	H	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 177—178° Zers.	C	$10^{-7}$
26		H	$C_2H_4OH$	H	H	$Cl'$ , 194—195° Zers.	A	$10^{-6}$
27	$C_6H_5$	$C_6H_5$	$C_2H_4OH$	H	H	$Cl'$ , 194—196° Zers.	C	3)
28	$C_6H_5$	$C_6H_5$	$C_2H_4N(CH_3)_2$	H	H	$Cl'$ , 185—186° Zers.	C	3)
29	$C_6H_5$	$C_6H_5$	$C_2H_4N(C_2H_5)_2$	H	H	$Cl'$ , 181—182° Zers., Pseudobase 119—121°	B, C	3)

1) Herstellungsart.

2) Minimale systolisch tonisierende Konzentration am isolierten Froschherz.

3) Negative Inotropie am isolierten Froschherz.

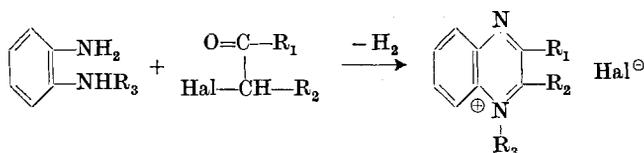
(z. B. Vitamin B<sub>1</sub>). Im folgenden wird über die chemische Bearbeitung einer Gruppe von Chinoxalinen berichtet, welche obige Verbindung **1** zum Ausgangspunkt hatte. Eine Zusammenstellung, welche auch Angaben über pharmakologische Wirksamkeit enthält (minimale tonisierende Konzentration einer wässrigen Lösung am isolierten Froschherz), findet sich in Tab. I. Die wirksamsten Präparate erreichen die Grössenordnung der Herzglucoside (10<sup>-7</sup>, ähnlich Digitalispräparaten und g-Strophanthin).

Über die Beziehungen zwischen Konstitution und pharmakologischer Wirkung lässt sich daraus ersehen, dass der Substituent R<sub>3</sub> zur Erreichung eines Effektes nicht notwendigerweise, wie in der zuerst hergestellten Verbindung **1**, eine basische Gruppe tragen muss. Aus der Variierung von R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ist ersichtlich, dass das Maximum der Wirkung mit Verbindungen erreicht wird, denen das 2-Phenylchinoxalin zugrunde liegt. Substitution mit Chlor oder Methyl im Phenylrest beeinträchtigt die Wirkung nicht, im Benzkeren ruft sie jedoch teilweise leichte Wirkungsverminderung hervor. Unwirksam sind 2,3-Dimethyl- sowie 2,3-Diphenyl-chinoxalinium-salze. Vorweggenommen sei, dass auch die 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxaline **30** bis **33** und 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxaline **35** bis **37** (vgl. S. 2307), welche in ihrer Substitution wirksamen Chinoxaliniumsalzen der Reihe **1** bis **29** entsprechen, keinen tonisierenden Effekt zeigen.

Die Chinoxalinium-Verbindungen **1** bis **29** wurden hauptsächlich nach folgenden Methoden gewonnen (vgl. auch einige frühere Arbeiten über Chinoxalinium-Verbindungen<sup>1-10</sup>):

A) Quaternisierung der entsprechenden N-unsubstituierten Chinoxaline.

B) Kondensation eines N-substituierten o-Phenylendiamins mit einer 1-Oxo-2-halogen-Verbindung nach dem Schema



Die bei dieser Reaktion wohl zuerst entstehenden 1,2-Dihydrochinoxaline sind in Gegenwart von Säuren ausserordentlich leicht

<sup>1)</sup> O. N. Witt, B. **20**, 1183 (1887).

<sup>2)</sup> O. Fischer & M. Busch, B. **24**, 1870, 2679 (1891).

<sup>3)</sup> F. Kehrman & J. Messinger, B. **24**, 1239, 1874 (1891); **25**, 1627 (1892).

<sup>4)</sup> O. Fischer, B. **26**, 187 (1893).

<sup>5)</sup> O. Hinsberg, A. **292**, 245 (1896).

<sup>6)</sup> F. Kehrman & C. Natcheff, B. **31**, 2425 (1898).

<sup>7)</sup> F. Kehrman & M. Woulfson, B. **32**, 1042 (1899).

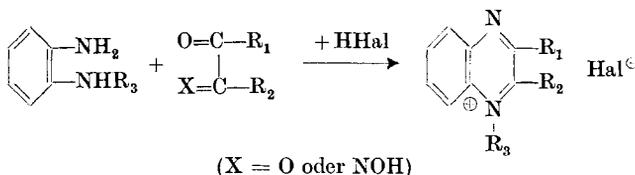
<sup>8)</sup> G. M. Bennett & G. H. Willis, Soc. **1928**, 1960.

<sup>9)</sup> A. H. Cook, J. Garner & C. A. Perry, Soc. **1942**, 710; **1943**, 394.

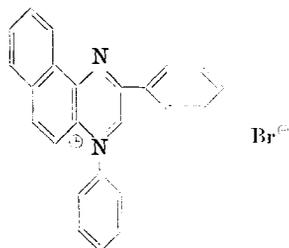
<sup>10)</sup> R. M. Anker & A. H. Cook, Soc. **1944**, 489.

oxydierbar<sup>1)</sup> <sup>2)</sup>, so dass wir in reinem Zustand stets nur die Chin-oxaliniumsalze isolieren konnten.

C) Kondensation eines N-substituierten o-Phenylen-diamins mit einer 1,2-Dioxo- oder 1-Oxo-2-isonitroso-Verbindung nach dem Schema



Sind  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  verschieden, so können Isomere entstehen. Es war daher nötig, für die neuen Verbindungen einen Struktur-beweis zu führen. *O. Fischer & M. Busch*<sup>1)</sup> nahmen für ein nach Schema B aus 1-Amino-2-anilinonaphtalin und  $\omega$ -Brom-acetophenon erhaltenes Benzochinoxaliniumsal-z folgende Formel an:



Dass diese Konfiguration auch für die hier erhaltenen Körper zutrifft, konnten wir an einigen Verbindungen auf verschiedenen Wegen zeigen, die aus nachstehender Übersicht hervorgehen.  $\text{R}_1$  ist darin jeweils Phenyl, während  $\text{R}_3$  verschiedene Substituenten bedeuten kann entsprechend Tab. 1.

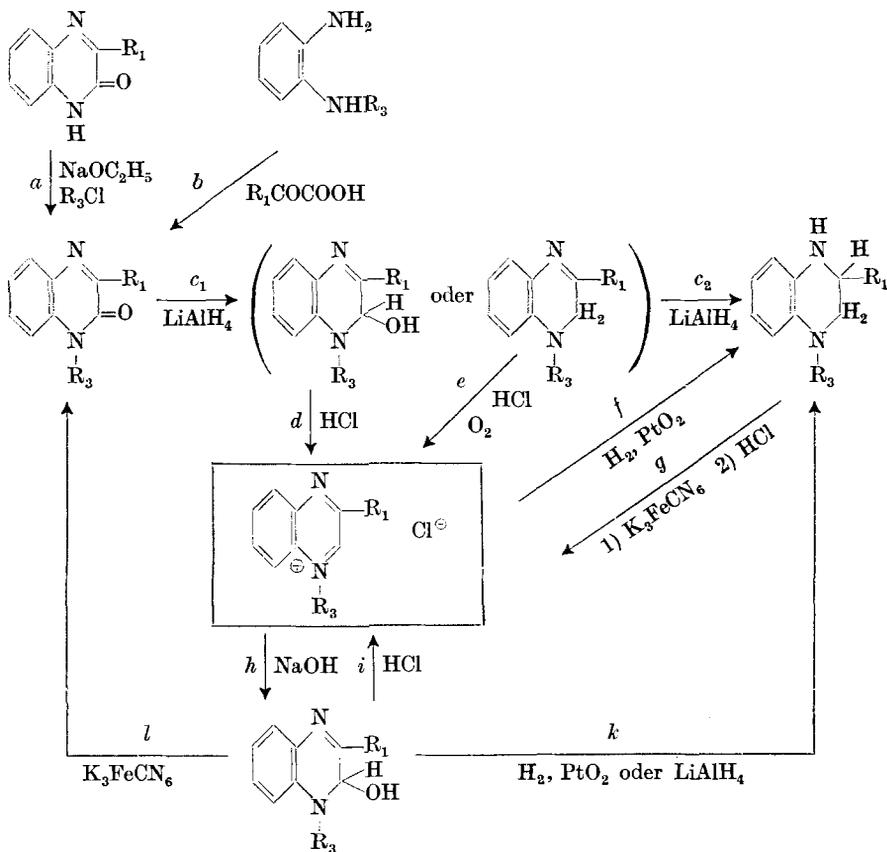
Chinoxaliniumsalze lassen sich durch katalytische Reduktion mit Platinoxid leicht in die entsprechenden Tetrahydroverbindungen überführen (Reaktion *f*). Andererseits lassen sich die gleichen Tetrahydro-chinoxaline auch aus den 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalinen durch Reduktion z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>3)</sup> ( $e_1 + e_2$ ) gewinnen. Diese wurden ihrerseits auf eindeutigem Weg durch Substitution am Stickstoff gemäss Reaktion *a* oder auch aus den entsprechenden N-monosubstituierten o-Phenylendiaminen gemäss Reaktion *b* gewonnen. Auf diesem Wege dargestellte Tetrahydro-chinoxaline mit bekannter Konstitution konnten mit Kaliumferri-cyanid und anschliessend Salzsäure in die Chinoxaliniumsalze übergeführt werden (Reaktion *g*).

<sup>1)</sup> *O. Fischer & M. Busch*, B. **24**, 1870 (1891).

<sup>2)</sup> *O. Hinsberg*, A. **237**, 327.

<sup>3)</sup> Nach der Methode von *A. Uffer & E. Schlütler*, Helv. **31**, 1397 (1948).

Reaktions-Übersicht.

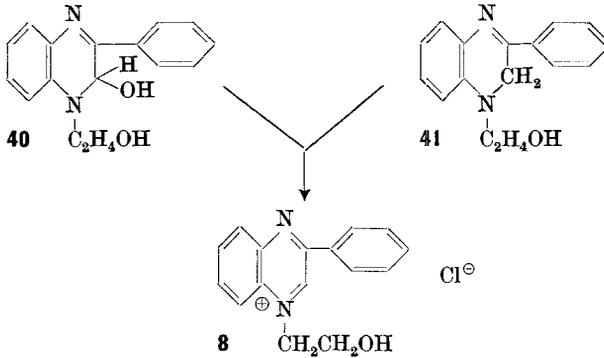


*a–l* bezeichnen Reaktionen, auf die im Texte verwiesen ist.

Unter gewissen Bedingungen führt die Reduktion von 2-Oxo-1,2-dihydrochinolinen mit Lithiumaluminiumhydrid (*c*<sub>1</sub>) zu einer Zwischenstufe mit vermutlich intakter Ringdoppelbindung, so z. B. wenn  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ist. Es gelang nicht, die Zwischenstufe zu isolieren und zu analysieren. Ihre Bildung sowie das Vorhandensein einer Ringdoppelbindung schliessen wir aber aus der Tatsache, dass sie sich bei der Aufarbeitung in salzsaurem Medium in das Chinoliniumsalz **8** umwandelte (*d* oder *e*). Es muss ihr daher eine der Formeln **40** oder **41** zukommen, wobei **40** die Pseudobase von **8** und **41** ein 1,2-Dihydro-chinoxalin darstellen würde, wie es bei der Herstellung von **8** nach Methode B (S. 2303) als leicht oxydierbares Zwischenprodukt angenommen wird.

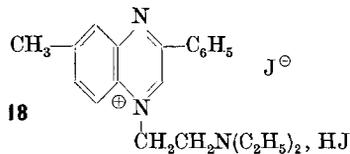
Durch Zugabe von Alkalien zu wässrigen Lösungen der Chinolinium-salze (*h*) erhält man die Pseudobasen. Sie zeigen in Äther die aus der Literatur für solche Verbindungen bekannte gelb-grüne

Fluoreszenz. Die Analysen bestätigen, dass es sich um sauerstoffhaltige Verbindungen handelt. Ob sie in Form von Chinoxalolen, wie wir sie oben formuliert haben, oder als offenkettige Aldehyde vorliegen, kann hier nicht entschieden werden. Durch Behandlung mit Säuren werden sie in die quaternären Salze zurückverwandelt (*i*), mit Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung zu den entsprechenden 2-Oxoverbindungen oxydiert (*l*) und mit  $\text{LiAlH}_4$  oder katalytisch mit Platinoxyd zu den entsprechenden Tetrahydro-chinoxalinen reduziert (*k*)<sup>1</sup>.

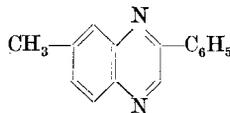


Die Salze 1—29 stellen meist gelbe oder gelb-grüne, gut wasserlösliche Kristallpulver dar. Die Lösungen besonders derjenigen Salze, die als Stickstoffsubstituenten einen basisch substituierten Alkylrest tragen, sind unstabil; sie färben sich in der Hitze und bei Belichtung dunkel und scheiden schliesslich Kristalle aus, die sich z. B. im Falle des Salzes 1 als 2-Phenyl-chinoxalin erwiesen.

Aus Verbindung 18



erhielten wir durch hydrolytische Spaltung das in der Literatur bekannte 2-Phenyl-7-methylchinoxalin<sup>2</sup>),



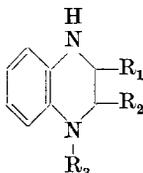
<sup>1</sup>) Über Gewinnung von Tetrahydro-chinoxalinen mit  $\text{LiAlH}_4$  siehe auch *F. Bohlmann*, B. **85**, 390 (1952).

<sup>2</sup>) *E. Lellmann & A. Donner*, B. **23**, 166 (1890).

wodurch die gegenseitige Stellung von Phenyl und Methyl und damit die Konstitution von **18** erwiesen ist. Die Ausbeuten dieser Spaltungsreaktion waren jedoch schlecht.

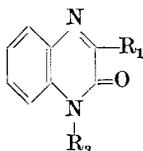
Im folgenden sind tabellenförmig die von uns hergestellten Tetrahydro-, 2-Oxo-dihydro- und aus letzteren durch katalytische Reduktion (Platinoxyd) dargestellten 2-Oxo-tetrahydro-chinoxaline verzeichnet.

Tetrahydro-chinoxaline.



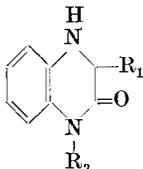
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Salz	Smp.
30	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl	212—214° Z.
31	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl	202—205° Z.
32	p-Cl-m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl	158—160° Z.
33	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	HCl	170—172°
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl	220—224° Z.

Oxo-dihydro-chinoxaline.



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Salz	Smp.
35	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	—	134—136°
36	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	—	126—128°
37	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	176—178°

Oxo-tetrahydro-chinoxaline.



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Salz	Smp.
38	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2 HCl	169—172°
39	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	—	150—152°

Die UV.-Spektren einiger repräsentativer Vertreter der neuen Verbindungen sind in Fig. 1 dargestellt.

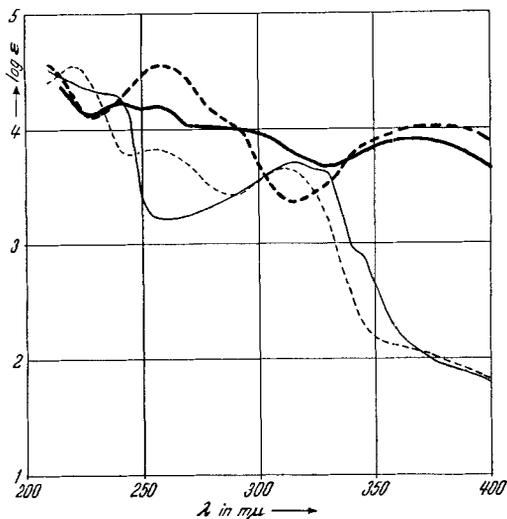
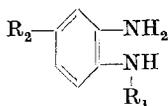


Fig. 1.

————— Verbindung 1 (in Wasser)      - - - - - Verbindung 3 (in Wasser)  
 - - - - - Verbindung 8 (in Wasser)      - · - · - Verbindung 30 (in Wasser)

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### 1. Die Darstellung der o-Phenylendiamine



- 42  $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}^2)$ ,  
 43  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2, R_2 = \text{H}^3)$ ,  
 44  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, R_2 = \text{H}^4)$ ,  
 45  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}, R_2 = \text{H}^5)^6)$ ,  
 46  $R_1 = \text{C}_3\text{H}_6\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, R_2 = \text{H}^7)$ ,  
 47  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = \text{H}^8)$ ,

erfolgte nach der Literatur. Die neue Verbindung

48  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, R_2 = \text{CH}_3$  liess sich wie das Propylanaloge<sup>9)</sup> herstellen,  $K_{\text{P}_0,8} 143\text{--}146^\circ$ .

49  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2, R_2 = \text{H}$ ,

50  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{H} \end{array}, R_2 = \text{H}$

<sup>1)</sup> Die Smp. sind unkorrigiert.

<sup>2)</sup> *M. A. Phillips*, Soc. **1929**, 2820.

<sup>3)</sup> *J. B. Wright*, Am. Soc. **71**, 2035 (1949).

<sup>4)</sup> *H. Hippchen*, B. **80**, 263 (1947).

<sup>5)</sup> *P. Karrer, E. Schlittler, K. Pfähler & F. Benz*, Helv. **17**, 1516 (1934).

<sup>6)</sup> *C. B. Kremer*, Am. Soc. **59**, 1681 (1937).

<sup>7)</sup> *F. Kipnis, N. Weiner & P. E. Spörri*, Am. Soc. **69**, 799 (1947).

<sup>8)</sup> *M. Schoepff*, B. **22**, 3281 (1889).

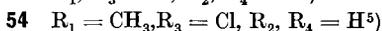
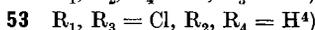
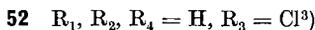
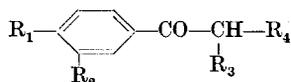
<sup>9)</sup> *G. R. Jones & H. A. Shonle*, Am. Soc. **68**, 2246 (1946).

wurden ausgehend von 2-( $\beta$ -Chloräthylamino)-nitrobenzol<sup>1)2)</sup> durch Umsetzung mit Di-n-butylamin bzw. Piperidin und anschliessender Reduktion mit *Rupe*-Nickel in üblicher Weise gewonnen und im Rohzustand weiterverarbeitet.



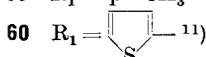
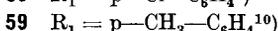
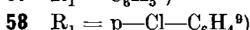
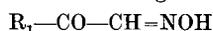
bereiteten wir durch Umsetzung von 2-( $\beta$ -Chloräthylamino)-nitrobenzol mit  $\beta$ -Diäthylamino-äthylthiol in Gegenwart von Natriumäthylat und nachfolgende katalytische Reduktion mit *Rupe*-Nickel,  $K_{P_{0,3}}$  183–185°.

### 2. Darstellung der 1-Halogen-2-oxo-Verbindungen.



52–55 wurden nach der Literatur gewonnen, 56 aus m,p-Dichlor-acetophenon<sup>7)</sup> durch Bromierung in üblicher Weise. Es wurde in rohem Zustande als Öl weiterverwendet.

### 3. Darstellung der Isonitrosoketone



nach Literaturangaben.

4. 2-Thienyl-(2')-chinoxalin (61). 25,5 g Isonitrosoketon 60 und 18,5 g o-Phenylendiamin wurden in 140 ml abs. Alkohol gelöst und nachher mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure versetzt. Man erhitzte 30 Min. zum Sieden, liess abkühlen und kristallisierte das abgenutzte Produkt aus Alkohol unter Zugabe von Ammoniak und Wasser um. Smp. 117–119°. Ausbeute 75%.

5. 2-Phenyl-6(oder 7)-chlor-chinoxalin (62). 7,1 g 4-Chlor-phenylendiamin-(1,2) wurden in 60 ml abs. Alkohol gelöst und mit alkoholischer Salzsäure im Überschuss versetzt. Nach Zusatz von 7,5 g Isonitrosoketon 57 erhitzte man 1 Std. zum Sieden, liess erkalten und nutzte ab. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 125–127°. Ausbeute 66%.

6. Chinoxaliniumsalze 1–29. *Methode A*: Verbindungen 2–11 und 26. In üblicher Weise wurden im Einschmelzrohr bei Temperaturen von 100–135° in alkoholischer oder methylalkoholischer Lösung quaternisiert: 2,3-Dimethylchinoxalin<sup>12)</sup> mit Dimethylsulfat, Äthylchlorhydrin und p-Toluolsulfonsäure-äthylester; 2-Phenylchinoxalin<sup>13)</sup> mit Dimethylsulfat, p-Toluolsulfonsäuremethyl- und -äthylester, Äthyljodid, Äthylen-

1) H. Hippchen, B. **80**, 263 (1947).

2) P. Karrer & R. Naef, Helv. **19**, 1029 (1936).

3) H. Korten & R. Scholl, B. **34**, 1901 (1901).

4) Collet, C. r. **125**, 718.

5) F. Kunckell, B. **30**, 577 (1897).

6) G. Schroeter, B. **42**, 2348 (1909).

7) E. Roberts & E. E. Turner, Soc. **1927**, 1832.

8) L. Claisen & O. Manasse, B. **20**, 2194 (1887).

9) L. Avogadro, G. **53**, 698.

10) H. Müller & H. V. Pechmann, B. **22**, 2556 (1889).

11) G. Barger & A. P. T. Easson, Soc. **1938**, 2100.

12) S. Gabriel & A. Sonn, B. **40**, 4850 (1907).

13) O. Hinsberg, loc. cit.

chlorhydrin und 1-Chlor-propan-diol-(2,3); 2-Phenyl-6-methyl-chinoxalin<sup>1)</sup> mit Äthylenchlorhydrin; 2-Phenyl-6(oder 7)-chlorchinoxalin (62) mit Dimethylsulfat und Äthylenchlorhydrin und 2-Thienyl-(2')-chinoxalin (61) mit Äthylenchlorhydrin. Die quaternären Salze wurden durch Zugabe von Äther (eventuell nach Abtrennung von Ausgangsmaterial oder Schmieren) kristallin erhalten und aus Alkohol oder Methanol, nötigenfalls unter Zugabe von Essigester oder Äther umkristallisiert. Die Ausbeuten schwankten zwischen 10 und 60%.

*Methode B:* Verbindungen **1**, **17**, **19**, **21**, **24** und **29**. Äquimolekulare Mengen des entsprechenden N-substituierten o-Phenylendiamins (vgl. **42**—**51**) und des Halogen-Ketons (vgl. **52**—**56**) wurden in alkoholischer Lösung 3—4 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung nach Zufügen eines Überschusses an alkoholischer Salzsäure mit viel Essigester versetzt und zur Kristallisation stehengelassen. Lediglich **17** kristallisierte ohne Essigesterzusatz. Die erhaltenen Salze (Rohausbeuten in der Regel 15—40%) wurden mehrmals aus Alkohol, wenn nötig unter Zusatz von Essigester oder Äther, **17** unter Zugabe von alkoholischer Salzsäure umkristallisiert. Das Bromid **24** wurde über die Pseudobase in das Chlorid verwandelt.

*Methode C:* Verbindungen **1**, **8**, **12**—**16**, **18**—**20**, **22**, **23**, **25** und **27**—**29**. Äquimolekulare Mengen des entsprechend substituierten o-Phenylendiamins (vgl. **42**—**51**) und des Isotrisnitrosoketons (vgl. **57**—**59**) — für **27**—**29** Benzil — wurden in alkoholischer Lösung unter Zugabe eines geringen Überschusses an alkoholischer Salzsäure 1—2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Kühlen und Zugabe weiterer alkoholischer Salzsäure, sowie von Essigester und nötigenfalls Äther bis fast zur Trübung der Lösung, erhielt man nach einigem Stehen die Chloride, die aus Alkohol, wenn nötig unter Zugabe von Essigester und Äther, umkristallisiert wurden. Bei der Herstellung von **25** kristallisierte zuerst das Dihydrochlorid des Ausgangsmaterials **44** aus. Erst durch weiteren Zusatz von Essigester zur Mutterlauge erhielten wir hier das Chinoxaliniumsalz **25**. **16**, **18** und **22** wurden aus der Reaktionslösung durch Zugabe von Jodwasserstoffsäure ( $d = 1,7$ ) im Überschuss und Essigester als Rohjodide zur Kristallisation gebracht, und diese über die Pseudobasen in die reinen Jodid-Hydrojodide übergeführt.

Die Ausbeuten differierten mit der Kristallisationsfähigkeit und der Art der Isolierung. In der Regel lagen sie zwischen 20 und 50%.

7. 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-2,3-diphenyl-chinoxalinium-chlorid-hydrochlorid (**29**). Ausser nach B und C wurde **29** wie folgt dargestellt: 10,3 g Diamin **44** wurden mit 10,6 g Benzoin in einer Stickstoffatmosphäre langsam erhitzt. Bei 130° begann Wasser abzudestillieren. Nach einstündigem Erhitzen auf 180—190° wurde das Reaktionsprodukt in 100 ml Alkohol heiss gelöst, die Lösung mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und mit Essigester und Äther das Chlorid-Hydrochlorid **29** zur Kristallisation gebracht. Smp. 181° (Zers.). Ausbeute 30%.

8. Die katalytische Reduktion der Chinoxaliniumsalze wurde in wässriger oder methanolischer Lösung vorgenommen, diejenige der Pseudobasen und der 2-Oxo-1,2-dihydro-Verbindungen in methanolischer Lösung, jeweils in Gegenwart von ca. 5% vorhydriertem Platinoxid bei 30—50° im Schüttelgefäss. Die Isolierung erfolgte in üblicher Weise entweder als freie Base oder als Salz. Ausbeute 60—90%.

9. Die Reduktion der 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxaline und der Pseudobasen mit Lithiumaluminiumhydrid erfolgte in üblicher Weise. Als Beispiele: a) 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-dihydrochlorid (**30**). Eine Lösung von 0,73 g  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml abs. Äther wurde unter Rühren mit einer Lösung von 5,3 g der Oxoverbindung **37** (freie Base) in 50 ml abs. Äther versetzt und 10 Std. unter Rückfluss zum leichten Sieden erhitzt. Nach dem Zersetzen mit Wasser und 2-n. Schwefelsäure wurde mit Äther gewaschen, die saure, wässrige Lösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Aus der getrockneten Ätherlösung erhielt man nach dem Verdampfen

<sup>1)</sup> E. Lellmann & A. Donner, loc. cit.

des Äthers ein Öl, das durch alkoholische Salzsäure in das kristallisierte Dihydrochlorid **30** übergeführt wurde. Ausbeute 55%.

b) 1-( $\beta$ -Oxyäthyl)-3-phenyl-chinoxalinium-chlorid (**8**). Ausser nach Methode A und C wurde **8** wie folgt erhalten: 1,5 g  $\text{LiAlH}_4$  wurden in 200 ml abs. Äther 40 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei der zurückfliessende Äther durch eine mit 5,2 g Oxoverbindung **36** beschickte Extraktionshülse geleitet wurde. Die Mischung wurde hierauf mit Wasser und verdünnter Salzsäure zersetzt, die wässrige saure Lösung über Tierkohle filtriert, mit Natronlauge alkalisch gestellt und ausgeäthert. Der nach dem Verdampfen des getrockneten Äthers hinterbleibende Rückstand wurde in abs. Alkohol gelöst, die Lösung mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure versetzt und mit Äther vermischt. Nach einiger Zeit wurde das Chlorid **8** kristallisiert erhalten und mehrmals aus Alkohol-Essigester umkristallisiert. Smp. 189–190° (Zers.). Ausbeute 15%.

10. Die Oxydation von Tetrahydro-chinoxalinen zu Chinoxaliniumsalzen. Beispiel: 1-( $\beta$ -Oxyäthyl)-3-phenyl-chinoxalinium-chlorid (**8**). 0,74 g Tetrahydroverbindung **33** wurden in einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd und 7 g Kaliumferricyanid in 30 ml Wasser 20 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde ausgeäthert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand konnte durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure und Essigester in das kristallisierte Chlorid **8** verwandelt werden, das nach Umkristallisation aus Alkohol-Essigester bei 189–190° schmilzt. Ausbeute 11%.

11. Die Oxydation von Pseudobasen zu 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalinen. Als Beispiel: 1-( $\beta$ -Oxyäthyl)-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydro-chinoxalin (**36**). 0,74 g Chinoxaliniumsalz **8** wurden in 20 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 2-n. Natronlauge alkalisch gestellt. Hierauf wurde eine Lösung von 4 g Kaliumferricyanid in 20 ml Wasser zugegeben und die Mischung 20 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei fast völlige Lösung eintrat. Nach dem Erkalten wurde das zum Teil in Nadeln kristallisierte Produkt abgenutscht und aus abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 126–128°. Ausbeute 44%.

12. Die Herstellung der 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxaline. Als Beispiel: 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydro-chinoxalin-hydrochlorid (**37**). 8,8 g 2-Oxo-3-phenyl-1,2-dihydro-chinoxalin<sup>1)</sup> wurden in einer Lösung von 0,92 g Natrium in 25 ml abs. Alkohol mit 5,4 g  $\beta$ -Diäthylamino-äthylchlorid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die vom Kochsalz befreite Lösung wurde eingedampft, das erhaltene Öl in überschüssiger alkoholischer Salzsäure gelöst und das Hydrochlorid **37** durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht. Aus Alkohol-Äther umkristallisiert, Smp. 176–178°. Ausbeute 60%. Oder:

7 g Dihydrochlorid **44** wurden in 40 ml Wasser mit 3,6 g Phenylglyoxyssäure 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei das abgeschiedene Öl in Lösung ging. Nach Kühlen und Alkalisieren wurde ausgeäthert und der Äther wie oben auf **37** verarbeitet. Ausbeute 43%.

13. Hydrolytische Spaltung von Chinoxaliniumsalzen. 5 g 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-phenyl-6-methylchinoxalinium-jodid-hydrojodid (**18**) wurden in 500 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aus der dunklen Lösung schieden sich beim Stehen in der Kälte Kristalle ab, die umkristallisiert aus Alkohol-Wasser unter Tierkohlezusatz bei 78–79° schmelzen und mit dem nach der Literatur hergestellten 2-Phenyl-7-methyl-chinoxalin<sup>2)</sup> identisch sind. Ausbeute 25%.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. II zusammengestellt. Bei einzelnen Verbindungen wurde auf eine letzte Reinigung verzichtet, da sie sich nur sehr schlecht umkristallisieren liessen.

<sup>1)</sup> S. Gabriel & A. Sonn, loc. cit.

<sup>2)</sup> E. Lellmann & A. Donner, loc. cit.

Tabelle II.

Verb.-Nr.	Bruttoformel	Smp.	Berechnet %				Gefunden %				
			C	H	N	Cl'	S	C	H	N	Cl'
1	$C_{20}H_{25}ON_3$	93—95 <sup>0 9)</sup>	74,27	7,79	12,99		74,07	7,94	13,00		
2	$C_{20}H_{25}N_3Cl_2$	184—186 <sup>0 Z. 2)</sup>			11,11	18,74			11,20	18,72	
3	$C_{12}H_{16}O_4N_2S$	150—153 <sup>0 Z. 3)</sup>	50,69	5,67			50,81	5,86			
5	$C_{16}H_{22}O_3N_2S$	180—182 <sup>0 3)</sup>			7,82				7,93		
	$C_{16}H_{16}O_4N_2S$	156—158 <sup>0 5)</sup>									9,66
	$C_{22}H_{20}O_3N_2S$	209—211 <sup>0 2)</sup>	57,82	4,85	7,14		57,59	4,65	7,15		
6	$C_{16}H_{15}O_4N_2ClS$	232—234 <sup>0 Z. 5)</sup>									
7	$C_{23}H_{22}O_3N_2S$	187—188 <sup>0 2)</sup>			6,89				6,75		
8	$C_{16}H_{15}ON_2Cl$	189—190 <sup>0 Z. 2)</sup>								12,41	
9	$C_{17}H_{17}ON_2Cl$	199—201 <sup>0 3)</sup>								11,63	
11	$C_{17}H_{17}O_2N_2Cl$	191—193 <sup>0 Z. 3)</sup>								11,08	
12	$C_{18}H_{21}N_3Cl_2$	191—193 <sup>0 Z. 2)</sup>								20,29	
13	$C_{24}H_{33}N_3Cl_2$	140—142 <sup>0 2)</sup>								16,60	
14	$C_{21}H_{25}N_3Cl_2$	179—180 <sup>0 Z. 2)</sup>								18,72	
15	$C_{21}H_{27}N_3Cl_2$	192—194 <sup>0 Z. 2)</sup>								17,93	
16	$C_{22}H_{26}N_3J_2S$	128—130 <sup>0 Z. 3)</sup>								40,61(J')	5,30
17	$C_{20}H_{15}N_2Cl$	210—213 <sup>0 Z. 2)</sup>								11,92	
18	$C_{21}H_{27}N_3J_2$	182—183 <sup>0 Z. 6)</sup>								44,12(J')	
19	$C_{16}H_{15}O_2N_2Cl$	202—203 <sup>0 9)</sup>			9,25				9,39		
	$C_{16}H_{14}ON_2Cl_2$	188—189 <sup>0 Z. 1)</sup>								11,04	
21	$C_{20}H_{24}N_3Cl_3$	192—194 <sup>0 Z. 2)</sup>								17,18	

Umkristallisiert aus: 1) Äthanol; 2) Äthanol-Essigester; 3) Äthanol-Äther; 4) Methanol; 5) Methanol-Äther; 6) Wasser; 7) Äthanol-Wasser; 8) Methanol-Wasser; 9) Benzol-Petroläther.

Tabelle II (Fortsetzung).

Verb.-Nr.	Bruttoformel	Smp.	Berechnet %				Gefunden %					
			C	H	N	Cl <sup>1</sup>	S	C	H	N	Cl <sup>1</sup>	S
22	$C_{22}H_{28}N_3Cl_2S$	165—168° Z. <sup>3)</sup>	67,82	7,05	11,30		4,89	67,87	7,11	11,22		4,61
23	$C_{21}H_{26}ON_3Cl$	122—123° 7)				15,86					15,32	
24	$C_{20}H_{23}N_3Cl_4$	176—178° Z. <sup>2)</sup>				18,07					17,82	
25	$C_{21}H_{27}N_3Cl_2$	177—178° Z. <sup>2)</sup>										11,43
26	$C_{14}H_{13}ON_2ClS$	194—195° Z. <sup>3)</sup>				9,77					9,71	
27	$C_{22}H_{19}ON_2Cl$	194—196° Z. <sup>2)</sup>				15,78					15,64	
28	$2 C_{94}H_{25}N_3Cl_2 \cdot C_2H_5OH$	185—186° Z. <sup>2)</sup>										
29	$C_{26}H_{29}ON_3$	119—121° 9)	78,16	7,32	10,52			77,89	7,04	10,58		
	$C_{26}H_{29}N_3Cl_2$	181—182° Z. <sup>2)</sup>				15,61					15,76	
30	$C_{20}H_{29}N_3Cl_2$	212—214° Z. <sup>2)</sup>	62,82	7,64		18,55		62,55	7,37		18,28	
33	$C_{16}H_{19}ON_2Cl$	170—172° 5)				12,19					12,28	
34	$C_{26}H_{33}N_3Cl_2$	220—224° Z. <sup>5)</sup>				15,47					15,17	
35	$C_{15}H_{12}ON_2$	134—136° 4)	76,25	5,12				76,33	5,25			
36	$C_{16}H_{14}O_2N_2$	126—128° 1)			10,52					10,98		
37	$C_{20}H_{24}ON_3Cl$	176—178° 9)				9,91					9,31	
38	$C_{20}H_{27}ON_3Cl_2$	169—172° 6)				17,89					17,56	
39	$C_{15}H_{14}ON_2$	150—152° 6)	75,60	5,92		25,30		75,61	5,65		25,23	
44	$C_{12}H_{23}N_3Cl_2$	157—159° 2)			13,20					13,00		
61	$C_{12}H_8N_2S$	117—119° 7)			11,64					11,42		
62	$C_{14}H_9N_2Cl$	125—127° 1)	69,86	3,77				70,00	3,74			

Umkristallisiert aus: 1) Äthanol; 2) Äthanol-Essigester; 3) Äthanol-Äther; 4) Methanol; 5) Methanol-Äther; 6) Wasser; 7) Äthanol-Wasser; 8) Methanol-Wasser; 9) Benzol-Petroläther.

## SUMMARY.

1- ( $\beta$ -Diethylamino-ethyl)-3-phenyl-quinoxalinium-chloride-hydrochloride (compound **1**) presents, according to our investigations, interesting pharmacological properties (digitalis like action on the isolated frog heart). A number of similar quinoxalinium-compounds has therefore been synthesized and their structure elucidated in various ways.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.  
Pharmazeutische Abteilung.

## 287. Die interferometrische Aufzeichnung von Brechungsindex-Gradienten-Kurven ( $\frac{dn}{dx}$ /x-Diagrammen).

9. Mitteilung über Elektrophorese<sup>1)</sup>

von **E. Wiedemann**.

(3. X. 52.)

Die interferometrische Aufzeichnung von Brechungsindex-Gradienten-Kurven ( $\frac{dn}{dx}$ /x-Diagrammen) war in der 7. Mitteilung über Elektrophorese<sup>2)</sup> als erstrebenswertes Ziel bezeichnet worden. Der Grund dafür ist darin zu erblicken, dass die der direkten Diagramm-Aufzeichnung<sup>3)</sup> gesetzten Grenzen erheblich überschreitbar sein müssten, sofern es gelänge, diese Diagrammaufzeichnung mittels Interferenzlinien in einer Weise zu realisieren, die auch den praktischen Bedürfnissen bei der Elektrophorese, der Diffusionsmessung und bei Messungen mit der Ultrazentrifuge genügt.

Die Empfindlichkeitsgrenze der direkten Diagramm-Aufzeichnung liegt nach *H. J. Antweiler*<sup>4)</sup> bei etwa 1  $\lambda$ . Auch neuere Verfeinerungen dieses Aufnahmeverfahrens<sup>5)</sup> können diesen Wert kaum verbessern, da diese Grenze durch das Auftreten von Beugungserscheinungen gesetzt ist. Praktisch muss oftmals sogar mit einer geringeren Empfindlichkeit von 2—3  $\lambda$  gerechnet werden, nämlich dann, wenn eine Folge flacher Gradientenzüge nur wenig unterschiedlicher Scheitelhöhe abzubilden ist, in welchen Fällen erfahrungsgemäss die erwähnten Beugungserscheinungen besonders stören.

<sup>1)</sup> 8. Mitteilung, vgl. *Helv.* **35**, 1895 (1952).

<sup>2)</sup> *E. Wiedemann*, *Helv.* **35**, 82 (1952).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. *E. Wiedemann*, *Exper.* **3**, 341 (1947); *Chimia* **2**, 25 (1948); *Rev. Hématologie* **3**, 251 (1948); *Ciencia e Investigacion* IV/V, 487/18 (1948/49); *Scientia pharm.* **17**, 45 (1949).

<sup>4)</sup> *H. J. Antweiler*, *Mikrochemie* **36/37**, 561 (1950).

<sup>5)</sup> *O. Armbruster, W. Kossel & K. Strohmaier*, *Z. Naturforschg.* **6a**, 510 (1951).