

$2.c_1^2$; nous constatons que l'augmentation de la charge π sur l'oxygène, due à la complexation, est de l'ordre de 17% pour le composé de BQ-1, 4, et atteint 37% pour celui de NCQ-5, 12.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] XXXVI: R. Giallonardo & B. P. Susz, *Helv.* 54, 2402 (1971).
 [2] R. Giallonardo & B. P. Susz, *Helv.* 54, 1400 (1971).
 [3] M. P. Cava, A. A. Deana & K. Muth, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 6458 (1959).
 [4] H. Dienel, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 39, 126 (1906).
 [5] W. Ried & F. Anthöfer, *Angew. Chemie* 65, 601 (1953).
 [6] R. Mulliken, *J. chem. Physics* 23, 1997 (1955).
 [7] J. Deschamps, Thèse, Bordeaux 1956.
 [8] C. Pecile, B. Lunelli & V. Busetti, *J. chem. Soc. (A)* 1970, 690.
 [9] S. N. Singh & R. S. Singh, *Spectrochim. Acta* 24A, 1591 (1963).
 [10] N. A. Chitcheglova, D. N. Chegorin & M. V. Gorelik, *Russian J. physic. Chemistry* 39, 471 (1965).
 [11] P. Boldt, *Chem. Ber.* 99, 2322 (1966); spectre IR. aussi dans «Documentation of Molecular spectroscopy» (D.M.S.), fiche no 14.010.
 [12] M. L. Josien, N. Fuson, J. M. Lebas & T. M. Gregory, *J. chem. Physics* 21, 2, 331 (1953); M. L. Josien & J. Deschamps, *J. Chim. physique* 52, 213 (1955).
 [13] M. G. Evans, J. Gergely & J. de Heer, *Trans. Farad. Soc.* 45, 312 (1949); V. Gold, *ibid.* 46, 109 (1950); M. G. Evans, *ibid.* 46, 193 (1950).
 [14] B. Pullman & S. Diner, *J. Chim. physique* 55, 212 (1958).
 [15] A. Pullman, G. Berthier & B. Pullman, *Bull. Soc. chim. France* 75, 450 (1948).
 [16] M. L. Josien & N. Fuson, *Bull. Soc. chim. France* 1952, 389.
 [17] T. Isshiki & K. Tada, *Pharmaceut. Bull.* 2, 269 (1954); M. Ishidate, T. Isshiki & K. Tada, *ibid.* 3, 309 (1955); *Chem. pharmaceut. Bull.* 6, 425 (1958).
 [18] T. Iwagushi, *Chem pharmaceut. Bull.* 9, 511 (1961).
 [19] J. Baudet, G. Berthier & B. Pullman, *J. Chim. physique* 54, 282 (1957).
 [20] C. A. Coulson & H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc.* 193A, 456 (1948).
 [21] G. Berthier, B. Pullman & J. Pontis, *J. Chim. physique* 46, 367 (1952).
 [22] M. Yamada & K. Kosima, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1543 (1960).

269. Die Aminoalkylierung von Chinoxalinen und Chinoxalonen

6. Mitteilung über Grignard-Reaktionen mit Halogenalkylaminen [1]

von A. Marxer, U. Salzmann und F. Hofer

Chemische Forschungslaboratorien der Pharma-Division der CIBA-GEIGY AG, und Institut für allg. und organische Chemie der Universität Bern [2]

(27. IX. 71)

Summary. Quinoxaline and 2(1*H*)-quinoxalones react with organomagnesium salts differently from the corresponding phthalazines and quinazolines. 3-Dimethylaminopropyl-magnesium-chloride alkylates *quinoxaline* easily by addition to the 2 and 3 position forming a tetrahydro-quinoxaline **2**, which can be dehydrogenated to the corresponding dialkylated quinoxaline **3**. The monosubstituted dihydroquinoxaline **5** is obtained only with difficulty. It can equally be dehydrogenated, yielding **6**.

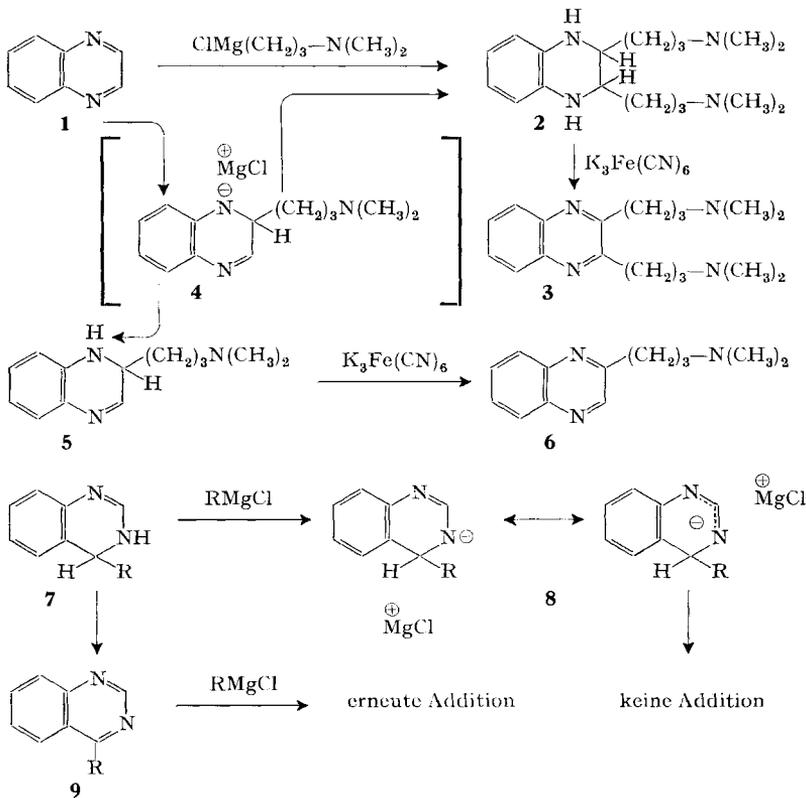
Quinoxalones react with CH_3MgI , $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{MgCl}$ by addition to the 3,4-C=N bond (not at the CO-group), yielding **11–13**. These dihydroquinoxalones are dehydrogenated to the 3-substituted 2(1*H*)-quinoxalones **14–16**. Only 3-phenyl-quinoxalones adds a *Grignard* reagent at the CO group, forming a 2-substituted 3-phenylquinoxaline (**26**). 3-Methyl-

quinoxalone exhibits an abnormal behaviour: it is deprotonated by the mentioned reagents at the CH_3 group, and the 3-methylenequinoxalone-anion so formed attacks another molecule of methylquinoxalone, finally yielding **32** and **33**.

Wir haben vor kurzer Zeit über die Aminoalkylierung von Phthalazinen und Phthalazonen [3] sowie über die Aminoalkylierung von Chinazolinen und Chinazolonen [1] mittels *Grignard*-Verbindungen berichtet. Die hier zur Diskussion stehenden Chinoxaline und Chinoxalone geben bei der gleichen Reaktion nebst den erwarteten auch neuartige Verbindungen.

A. *Chinoxalin*. Die Heterocyklen vom Typus des Phthalazins und Chinazolins addieren, wie wir gezeigt haben, nur eine Molekel *Grignard*-Reagens. Die entstehende Dihydroverbindung, z. B. **7**, kann unter keinen Umständen erneut basisch alkyliert werden, da das primär entstehende N-Deprotonierungsprodukt **8** weitere Carbanionen $[\ominus\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ fernhält. Erst nach Oxydation zum Aromaten (z. B. **9**) addieren die Monoadditionsprodukte erneut *Grignard*-Reagens. Ganz anders verhält sich Chinoxalin (**1**). Hier entstehen sofort Bisadditionsprodukte, z. B. 2,3-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin (**2**), welches zum Aromaten, dem 2,3-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-chinoxalin (**3**) oxydiert werden kann.

Ein Monoadditionsprodukt **5** lässt sich nur ausserordentlich schwer isolieren. Man erhält es nur mit grossem Überschuss an Chinoxalin und Zutropfen des *Grignard*-



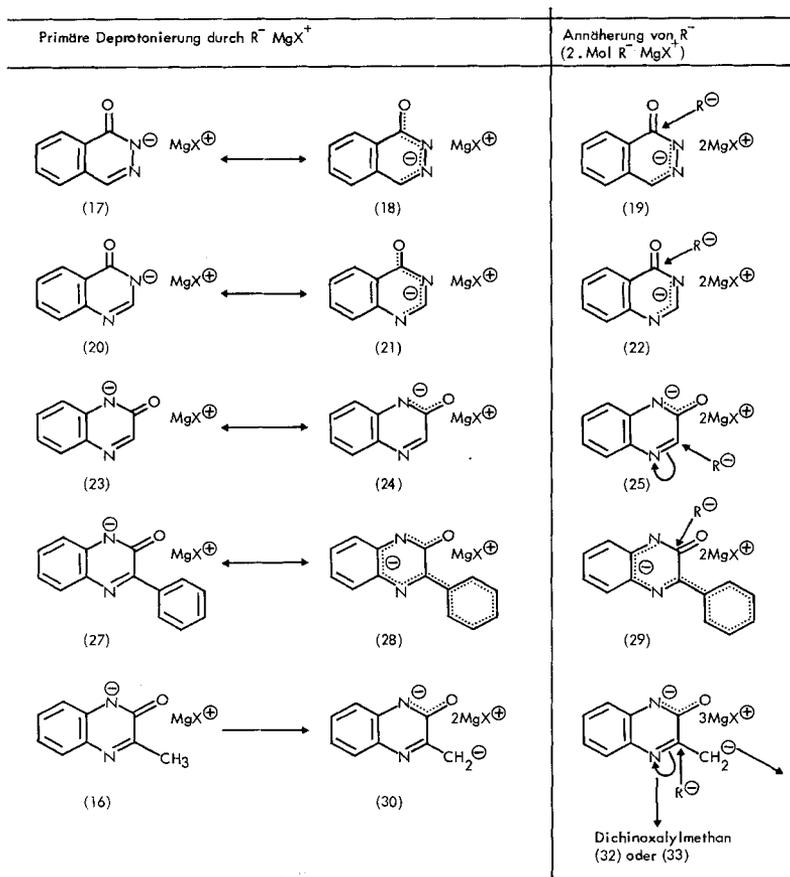
Reagens zum Chinoxalin (inverser *Grignard*). **5** kann zum 2-(3-Dimethylaminopropyl)-chinoxalin (**6**) oxydiert werden.

Der Grund für diese unter den erwähnten Sechsring-Heterocyclen einmalige Bereitschaft zur Bisaddition kann aus der Strukturformel **4** leicht abgeleitet werden. Die negative Ladung im Dihydroprodukt **4** kann sich, im Gegensatz zu **8**, nicht über den Rest des Heteroringes ausdehnen, sondern bleibt offenbar mehrheitlich in Stellung 1 lokalisiert und stört eine neuerliche Addition an die verbleibende N=C-Bindung keineswegs.

B. *Chinoxalone*. Bei der basischen Alkylierung von 2(1*H*)-Chinoxalonen sind wir auf drei bemerkenswerte Phänomene gestossen: a) die Passivität der Carbonyl- oder Säureamid-Gruppe gegenüber *Grignard*-Reagens; b) das davon abweichende Verhalten von 3-Phenyl-2(1*H*)-chinoxalon; c) die ungewöhnliche Reaktion von 3-Methyl-2(1*H*)-chinoxalon.

Zu a). Phthalazone und Chinazolone reagieren mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid in einer ersten Reaktion mit der NH-Gruppe, gefolgt von der

Tabelle 1. Reaktionsweise der heterocyclischen Säureamide mit Grignard-Reagens

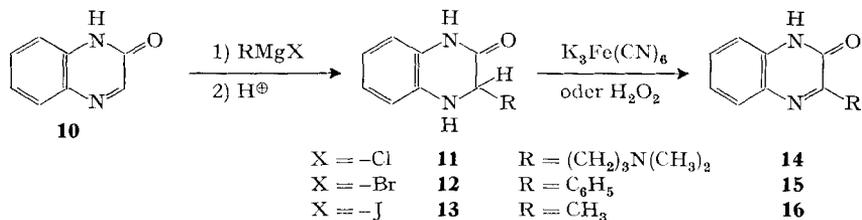


Reaktion einer 2. Molekel *Grignard*-Reagens mit der C=O-Gruppe, Aromatisierung der entstandenen magnesiumorganischen Verbindung durch Abspaltung von MgO und MgCl₂ und Sekundärreaktionen des entstandenen, monosubstituierten Aromaten (vgl. [3] und [1]). Ganz anders verhalten sich Chinoxalone. Beim 2(1*H*)-Chinoxalon (**10**) lagert sich das *Grignard*-Reagens an die 3,4-C=N-Bindung an. Die CO-Gruppe wird nicht angegriffen und es entstehen in guter Ausbeute 3-substituierte 3,4-Dihydro-2(1*H*)-chinoxalone (Konstitutionsbeweis ist die intakte C=O-Gruppe (IR.) und das aliphatisch gewordene Proton C(3)-H). So entsteht z.B. mit dem basischen *Grignard*-Reagens das 3-Dimethylaminopropyl-Derivat **11**, aus dem sich durch Oxydation leicht 2 H entfernen lassen unter Bildung von 3-(3-Dimethylamino-propyl)-2(1*H*)-chinoxalon (**14**). Analog werden 3-Phenyl-2(1*H*)-chinoxalon (**15**) und 3-Methyl-2(1*H*)-chinoxalon (**16**) über die Dihydroverbindungen **12** und **13** mit Phenylmagnesiumbromid bzw. Methylmagnesiumjodid aus **10** erhalten. Es lassen sich auch in grösseren Mengen bequem **15** aus *o*-Phenylendiamin und Phenylglyoxylsäuremethylester, und **16** aus *o*-Phenylendiamin und Brenztraubensäure-methylester gewinnen [4].

Die offenbare Erschwerung der Reaktion der Carbonylgruppe regt zu einem Vergleich mit früheren Reaktionsmechanismen an (vgl. Tab.1).

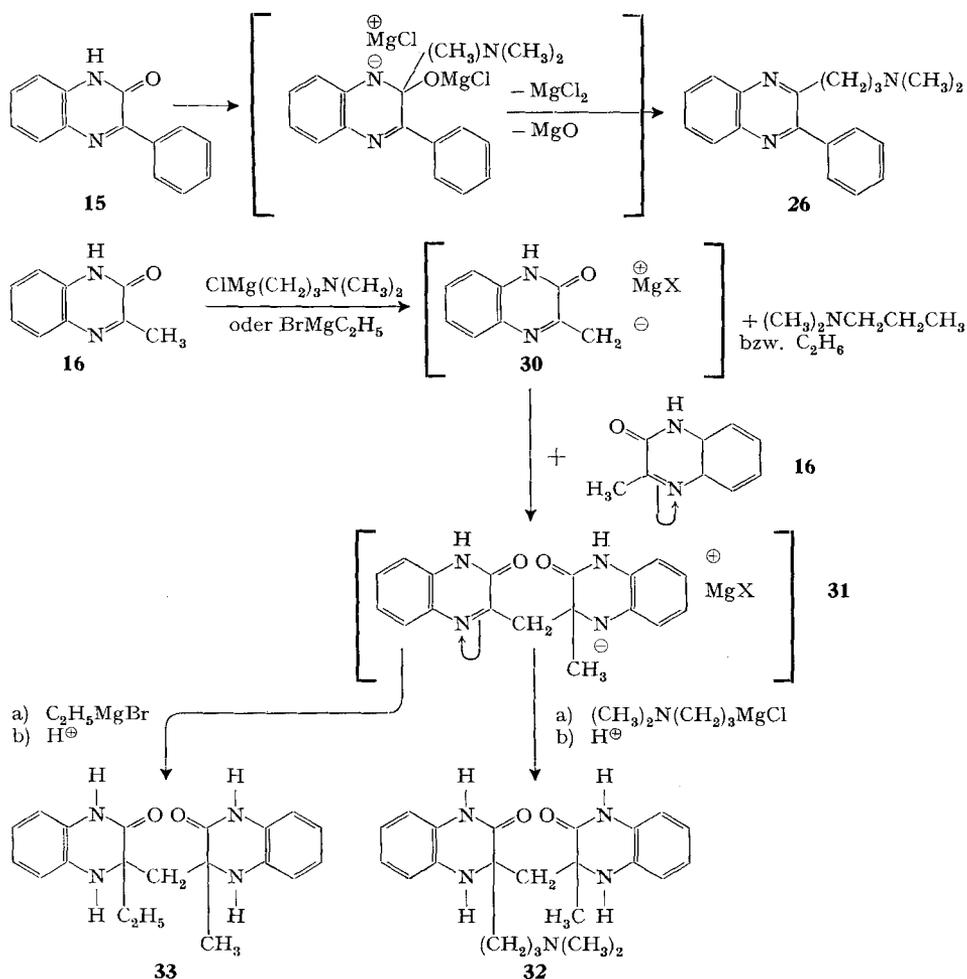
Im Phthalazon (**17**) und Chinazon (**20**) verteilt sich die negative Ladung des primären Deprotonierungsproduktes über eine Kette von 5 Atomen (**18** und **21**). Bei der Annäherung von R[⊖] ist die negative Teilladung auf dem C der Carbonylgruppe klein und sie kann zudem ausweichen. Die Alkylierung kann daher durch die 2. Molekel *Grignard*-Reagens an der Carbonylgruppe vor sich gehen (**19** und **22**).

Im Chinoxalon (**23**) verteilt sich die negative Ladung des primären Deprotonierungsproduktes auf nur 3 Atome (**24**). Für die Annäherung von R[⊖] ist in **25** eine Barriere von negativer Ladung vorhanden, die zudem am Sauerstoff konzentriert sein dürfte. Eine Addition an die C=O-Gruppe ist so unmöglich. R[⊖] greift daher unter Polarisierung der C=N-Gruppierung die Verbindung **25** in Stellung 3 an.



Zu b). Als einziges der untersuchten Chinoxalone reagiert 3-Phenyl-2(1*H*)-chinoxalon (**15**) mit der Carbonylgruppe und bildet (unter Abspaltung von MgO und MgCl₂) in ca. 30% Ausbeute 2-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenyl-chinoxalin (**26**). Strukturbeweis ist das Verschwinden der CO-Gruppe und das Auftreten einer zu einem aromatischen Ring α -ständigen CH₂-Gruppe (NMR., vgl. exp. Teil). Das Entstehen dieser Verbindung lässt an einen Einbezug des Benzorings in das Resonanzsystem **27** – **28** denken, veranlasst durch das π -System der Phenylgruppe (vgl. Tab.1). Auf diese Art delokalisiert sich die negative Ladung im primären Deprotonierungsprodukt **27** über 13 Atome (**28**) und lässt einen Angriff auf die Carbonylgruppe zu (**29**).

Zu c). 3-Methyl-2(1*H*)-chinoxalon (**16**) verhält sich abnormal. Wir stellten es durch die vorher erwähnte Reaktionsfolge **10** → **13** → **16** oder aus Phenylendiamin und Brenztraubensäure-methylester [4] dar. Mit überschüssigem 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid lieferte **16** eine leicht kristallisierende Base, deren Molekül-Ion *m/e* 407 im Massenspektrum auf eine dimolekulare Verbindung hindeutete (**32**). Das Verhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen zeigte, dass die Doppelmolekel nur eine basische Seitenkette hat (8 aromatische und 17 aliphatische Protonen). Die Verknüpfung der beiden aromatischen Hälften geschieht über die CH_3 -Gruppe des 3-Methylchinoxalons, die nun als Methylengruppe vorliegt (NMR.: 2-Methylenprotonen, aufgespalten zu einem *AB*-System mit Zentrum bei $\delta = 2,88$ ppm und Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 15$ Hz [5]). Analyse, Massenspektrum (Molgewicht und Fragmente) und NMR. (siehe Tab. 2, exp. Teil) lassen die dimere Struktur eines 3-[2-Oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalyl-(3)-methyl]-2-oxo-3-(3-dimethylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalins (**32**) als weitgehend gesichert



erachten. Diese Formulierung wird gestützt durch eine analoge Verbindung (**33**), die aus **16** mit Äthylmagnesiumbromid erhalten wird (NMR.: wiederum Signale eines *AB*-Spektrums der CH_2 -Gruppe mit Zentrum bei $\delta = 2,26$ ppm und $J_{AB} = 15$ Hz). Bei **33** ist ferner die Zuordnung der aliphatischen Protonen (Tab. 2) leicht durchzuführen: $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ als Quadruplett bei $\delta = 1,45$ ppm, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ als scharfes Triplet bei 0,43 ppm und die $-\text{CH}_3$ -Gruppe als Singulett bei 1,13 ppm; keine Spur von α - CH_2 -Gruppen zu einem aromatischen Heteroring (bei ca. 3 ppm), wie sie beim Angriff auf eine der beiden CO-Gruppen zu erwarten sind (vgl. **26**). **33** ist daher das 3-[2-Oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalyl-(3)-methyl]-2-oxo-3-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin. **32** und auch **33** entstehen über nicht isolierbare Zwischenstufen. So ist als Primärprodukt das Anion **30** anzusehen, das durch Deprotonierung an der stark aktivierten 3- CH_3 -Gruppe entsteht. Deprotonierungen von CH_3 -Gruppen neben aromatischen Heteroatomen durch Lithium sind bekannt; mit Magnesium kannte man bis jetzt keine, dazu braucht es offenbar ausserordentlich aktivierte CH_3 -Gruppen. Das Anion **30** ist ein so starkes Nucleophil, dass es eine weitere Molekel, die Verbindung **16**, glatt an der $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe angreifen kann unter Bildung von **31**. Letzteres wird nun von einer weiteren Molekel *Grignard*-Reagens an der verbleibenden $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe zu **32** oder **33** alkyliert. Interessanterweise handelt es sich bei **32** und **33** um Hauptprodukte (45 bzw. 30% Ausbeute).

F. Hofer und *U. Salzmann* danken der *CIBA-Stiftung für Naturwissenschaftliche und Med. Forschung* für ein 6monatiges Stipendium und dem *Schweiz. Stipendienfonds für Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie* für ein Stipendium von 2 Jahren.

Experimenteller Teil

Für die NMR.-Spektren (*Varian A 60*, 60 MHz) wurden die *Basen* in Deuteriochloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Sofern sie nicht kristallisierten, wurden sie über die kristallinen Hydrochloride gereinigt. Die 100 MHz-Spektren wurden von Herrn Dr. *H. Fuhrer* (Physikalische Laboratorien der *CIBA-GEIGY AG*) aufgenommen. Wir danken ihm herzlich für seine Bemühungen und Interpretationen. Herrn Dr. *Hürzeler* danken wir für die Massenspektren.

Bei den UV.-Spektren (*Beckman DK 2 A*) wurden die Hydrochloride in 95-proz. Alkohol verwendet. Bei den IR.-Spektren (*Beckman IR 9*), wie bei den NMR.-Aufnahmen wurden die *Basen* (in CCl_4 oder CHCl_3) verwendet. Die Neutralisationskurven der *Basen* wurden in $4-20 \cdot 10^{-3}$ M-Lösungen in Wasser/Alkohol 9:1 bei Zimmertemperatur durch Titration mit 0,1 N Salzsäure mittels einer kombinierten Glaselektrode aufgenommen. Die Smp. (nicht korrigiert) wurden in einem Kupferblock der Firma *Büchi* bestimmt. THF. bedeutet Tetrahydrofuran. Die Elementaranalysen besorgten die mikroanalytischen Laboratorien der *CIBA-GEIGY AG*, Basel. Herrn Dr. *Padowetz* sei hierfür herzlich gedankt.

1. *2,3-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin (2)*. 9,6 g (0,4 Mol) mit Jod aktiviertes Magnesium wurden mit 40 ml THF. versetzt. Nach Einleiten der Reaktion durch Zugabe von 0,8 ml Äthylbromid wurden 48,8 g (0,4 Mol) 3-Dimethylamino-propylchlorid in 70 ml THF. zugetropft. Nach 1stündigem Kochen (bis zur Auflösung des Magnesiums) wurden unter Kühlung 23,4 g (0,18 Mol) Chinoxalin (*Fluka*) in 200 ml THF. zugetropft. Nach weiterem zwei-stündigem Kochen wurde das Gemisch unter Kühlung auf 50 g NH_4Cl in 300 ml Eiswasser gegossen. Zur völligen Abscheidung der wasserlöslichen Base wurden 200 ml 10 N Natronlauge zugegeben und es wurde mehrfach ausgeäthert. Man erhält 42 g Öl, das ca. 80% **2** und nur Spuren des Monosubstitutionsproduktes **5** enthält. Das Dünnschichtchromatogramm (Aceton-Butanol- NH_3) zeigt weitere 4 Nebenprodukte. Aus der nicht kristallisierenden Rohbase wird über das Dihydrochlorid (aus der Lösung der Rohbase in wenig Alkohol nach Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Essigester auskristallisiert) mittels Natronlauge reines **2** gewonnen, das bei der Titration 2 Äquivalente Salzsäure verbraucht. IR.: N-H-Streckschwingung b. 3429 cm^{-1} . NMR.: 4 arom.

H, $\delta = 6,50$ ppm; 2 N–H, $\delta = 4,12$ ppm; H in 2 u. 3 des Tetrahydringes: 2 Protonen $\delta = 3,0$ ppm; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$: 16 Protonen 2,20 ($s+t$); Rest der aliph. H: 8 Protonen 1,4–1,7 ppm (m).

Dihydrochlorid von 2: Smp. 221–222° (enthält 1 Mol H_2O , im HV. nicht entfernbar). UV.: Signifikant verschieden von **1** und **3**, ähnlich *o*-Phenylendiamin jedoch 13–22 nm bathochrom verschoben: λ_{max} (ϵ): 220 (32000); 257 (6000); 315 (5000).

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4, \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 54,68 H 9,18 Cl 17,93 N 14,17%
Gef. „ 54,92 „ 9,26 „ 17,59 „ 14,04%

2. *2,3-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-chinoxalin (3)* durch Dehydrierung von **2**. Eine Lösung von 0,01 Mol **2** in 20 ml Benzol wird mit einer Mischung von 30 g $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ in 140 ml Wasser und 15 g KOH in 35 ml Wasser 30 Min. geschüttelt. Dann gibt man 10 N Natronlauge zu, zieht mit Äther aus und reinigt das rohe **3** über das Dihydrochlorid. Die Base verbraucht bei der Titration 2 Äquivalente Salzsäure. NMR.: 4 Aromatische H, $\delta = 7,58$ – $8,17$ ppm ($A_2B_2 - m$); 4 Protonen der Seitenkette in α -Stellung zum Aromaten, $\delta = 3,11$ (t): Beweis dass Ring aromatisiert; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$: 16 Protonen $\delta = 2,24$ ($s+t$).

Dihydrochlorid von 3, Smp. 272–274°. UV.: gleich wie Chinoxalin, 3–4 nm bathochrom verschoben.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4$ Ber. C 57,90 H 8,10% Gef. C 57,67 H 8,24%

3. *2-(3-Dimethylaminopropyl)-1,2-dihydro-chinoxalin (5) und 2-(3-Dimethylaminopropyl)-chinoxalin (6)*. Gewinnung von **6**: Zu einer Lösung von 32,5 g (0,25 Mol) Chinoxalin in 200 ml THF. werden bei Zimmertemperatur im Lauf von 45 Min. 0,1 Mol 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid (2,4 g Mg mit 10 ml THF. und 12,2 g 3-Chlorpropyl-dimethylamin in 20 ml THF.) zugegeben. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss giesst man das Gemisch in 200 ml eiskalte 2 N Essigsäure und zieht die schwach saure Lösung dreimal mit Äther aus, wobei das nur schwach basische nicht umgesetzte Chinoxalin (14 g) entfernt wird. Die wässrige Lösung wird mit 200 ml 10 N Natronlauge alkalisch gestellt und ebenfalls ausgeäthert: 17 g ölige Rohbase, die im Dünnschichtchromatogramm (*Merck* Kieselgel GF 254, Laufmittel: 70 T. Aceton, 20 T. Butanol, 10 T. wässrige konz. NH_3) zwei Hauptkomponenten erkennen lässt. Die weniger polare (Rf-Wert: 0,65) besteht aus **6**, sie reichert sich daran beim Stehen an der Luft auf Kosten der andern (**5**) (Rf-Wert: 0,55) an. Da die Hydrochloride ölig blieben, arbeitete man die Rohbase auf **6** auf. 7 g Rohbase wurden wie in 2. beschrieben oxydiert. Durch Destillation im Hochvakuum ergab das Oxydationsprodukt 3,5 g reines, gelbes **6** (Sdp. 95°/0,1 Torr). NMR.: (Base **6**): 1 H (Proton 3, heterocyclischer Teil) $\delta = 8,83$ ppm (vgl. H in 2 und 3 des Chinoxalins, $\delta = 8,81$); 2 Protonen der Seitenkette in α -Stellung $\delta = 3,0$ (t); $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$: 8 Protonen, $\delta = 2,22$ ($s+t$).

Monohydrochlorid von 6 erhalten durch Neutralisation der Base, in wenig Essigester gelöst, mit alkoholischer Salzsäure; Smp. 164–166°. UV.: identisch mit UV. von **3**.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3, 1\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 57,87 H 7,47% Gef. C 57,45 H 7,42%

4. *2(1H)-Chinoxalon (10)*. 2(1H)-Chinoxalone können durch Ringschluss von *o*-Phenylendiamin mit α -Ketosäuren [6] [7], deren Estern [4] oder mit α -Halogensäuren unter anschließender Oxydation der 3,4-Dihydroverbindungen [8] [9] synthetisiert werden. Das Chinoxalon **10** wird am besten unter Anlehnung an [6] und [7] wie folgt dargestellt: Eine Lösung von 72 g (0,66 Mol) *o*-Phenylendiamin in 2 l Alkohol wird mit 61,3 g (0,66 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat versetzt, wobei das Chinoxalon aus der gelben Lösung sofort ausfällt. Man erhitzt die Mischung 30 Min. unter Rückfluss und lässt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Abfiltrieren und Trocknen liefert 51,4 g rohes Chinoxalon; nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 270–271° [Lit. [7]: 268–269°; [4]: 271°].

5. *3-Methyl-2-(1H)-chinoxalon (16)* wurde nach *Gowenlock* [4] in folgender Modifikation dargestellt: Eine Lösung von 81 g (0,75 Mol) *o*-Phenylendiamin in 1 l Alkohol wird mit 58 g (0,5 Mol) Brenztraubensäure-methylester versetzt. Nach einigen Minuten fällt **16** aus (Ausbeute 80%); Smp. (aus Alkohol) 248–250° (Lit. [6]: 251,5–252,5°).

6. *3-Phenyl-2(1H)-chinoxalon (15)* wird nach [4] hergestellt. Ausbeute 82%; Smp. (aus Alkohol) 250–251°.

7. *Grignard-Reaktionen mit 2(1H)-Chinoxalon*. Allgemeine Methode: Die Organomagnesiumsalze (CH_3Mg], $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ und 3-Dimethylaminopropyl-MgCl) werden im Verhältnis von 3:1 mit dem Säureamid umgesetzt.

Beispiel: Darstellung von 3-(3-Dimethylamino-propyl)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (**11**) mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid. In eine nach 1. hergestellte *Grignard-Lösung* aus 7,2 g (0,3 Mol) Magnesium in 30 ml THF. und 36,6 g (0,3 Mol) 3-Dimethylaminopropylchlorid in 50 ml THF., werden in 15 Min. 13,1 g (0,09 Mol) Chinoxalon (**10**) mit 100 ml THF. eingeschlämmt. Die dunkle Lösung wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit einer Lösung von 50 g NH_4Cl in 200 ml Wasser versetzt, mit 50 ml 10N NaOH stark alkalisch gestellt und sofort mehrfach mit Äther extrahiert (die entstehenden Dihydroverbindungen sind in NaOH unlöslich, im Gegensatz zu Chinoxalon und substituierten Chinoxalonen). Die vereinigten Ätherphasen ergeben 20,1 g orangenbraunes Öl, das aus Petroläther (Sdp. 40–75°) kristallisiert, Smp. 71–72°. IR.: (CHCl_3): CO bei 1680 cm^{-1} (Beweis für intakte CO-Gruppe). NMR.: (CDCl_3): 4 arom. H: $\sigma = 6,5\text{--}7,1$ ppm (*m*); 1 NH: $\delta = 5,27$ ppm (breit); $-\text{NH}-\text{CO}$: $\delta = 9,61$ ppm (breit); $-\text{C}(3)-\text{H}$: $\delta = 3,89$ ppm (*t*) (Beweis für Alkylierung an C(3)); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: $\delta = 2,25$ ppm (*s*) 6 H. Dünnschichtchromatographie (Aceton-Butanol- NH_3 65:20:15): Rf = 0,6.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ Ber. C 66,92 H 8,21 N 18,01% Gef. C 66,66 H 8,10 N 17,98%

Monohydrochlorid von 11: Wird **11** mit alkoholischer Salzsäure bis zu pH 7 versetzt, so entsteht ein Monohydrochlorid, Smp. (aus Alkohol) 198–200°.

UV.-Spektren der Dihydrochinoxalone 11–13. In allen Spektren (Alkohol) haben die 2 Maxima die gleiche Lage bei wenig verschiedenen Intensitäten: λ_{max} nm (ϵ): 225 (25100–39800) und 305 (3160–5010).

8. 3-(3-Dimethylamino-propyl)-2(1H)-chinoxalon (**14**). Die Oxydation von **11** in wässriger Phase ergibt relativ schlechte Ausbeuten, da das Oxydationsprodukt bei alkalischem pH (als Chinoxalon) und bei saurem pH (tertiäre Stickstoffgruppe) wasserlöslich ist. Von CrO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und H_2O_2 erwiesen sich die letzteren zwei Oxydationsmittel als brauchbar:

a) Oxydation mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$: Eine Suspension von 2,6 g **11** in einer Lösung von 25 ml NaOH (2N) und 22,6 ml 3-proz. H_2O_2 wird 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, mit Eisessig auf pH 9 gebracht und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 0,8 g (ca. 30% d.Th.) **14** zurück. Smp. (aus Äther) 128–129°.

b) Oxydation mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{KOH}$: Eine Lösung von 2,3 g **11** in wenig Benzol wird $1/2$ Std. mit einer Lösung von 13,2 g $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ in 50 ml Wasser und 4,2 g KOH in 25 ml Wasser (Gemisch 1N an KOH) geschüttelt, dann mit Eisessig auf pH 9 gebracht und ausgeäthert: 1,2 g (ca. 50%) rohes **14**, Smp. (aus Petroläther/Benzol) 127–128°. UV.: stimmt mit den Werten von 3-Methyl-2(1H)-chinoxalon (**16**) nach *Cheesemann* [10] und dem nach der *Grignard*-Methode erhaltenen **16** überein. IR.: (CHCl_3): 1670 cm^{-1} (CO–NH-Signal). NMR. (CDCl_3): C(3)–H-Signal fehlt. Beweis für Oxydation zum Chinoxalon); Signal des $\alpha\text{-CH}_2$ an C(3): 2 H, $\delta = 3,03$ (*t*), $J = 7,5$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ Ber. C 67,50 H 7,41 N 18,17% Gef. C 67,18 H 7,22 N 18,00%

Monohydrochlorid von 14: Smp. 253–256°.

9. 3-Phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (**12**). Das nach 7. aus Phenylmagnesiumbromid mit Chinoxalon gewonnene feste Rohprodukt (Ausbeute 85%) ist chromatographisch einheitlich; nach Umkristallisieren aus Alkohol, weisse Kristalle vom Smp. 201–203°. IR.: (KBr) CO bei 1680 cm^{-1} . NMR. [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 9 arom. H, $\delta = 6,3\text{--}7,5$; 2 N–H $\delta = 6,53$ und 10,31; C(3)–H $\delta = 4,92$ ppm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ Ber. C 75,65 H 4,54% Gef. C 75,68 H 4,65%

10. 3-Phenyl-2(1H)-chinoxalon (**15**). 1,8 g **12** werden wie in 12. oxydiert und aufgearbeitet. Ausbeute an rohem **15**: 80%. Smp. (aus Alkohol) 250–251°; Misch-Smp. mit **15** aus 6.: 249–250°. UV.: verschieden vom Spektrum von 2(1H)-Chinoxalon: [λ_{max} nm (ϵ)] 223 (28100); 227 (28100); 305 (12600); 352 (1260). IR. (KBr): CO bei 1670 cm^{-1} . NMR.: Arom. Signale $\delta = 7,0\text{--}8,6$; NH–CO $\delta = 12,50$ ppm.

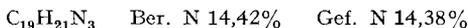
11. 3-Methyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (**13**). Das aus Methylmagnesiumjodid in Äther mit Chinoxalon in 80% Ausbeute erhaltene feste Rohprodukt wird aus Chloroform umkristallisiert. Smp. 135–136°. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2$ Ber. C 66,65 H 6,22% Gef. C 66,51 H 6,31%

Nach längerem Stehen in Lösung geht **13** durch Autoxydation in 3-Methylchinoxalon (**16**) über. Identifizierung von **13** durch Reduktion von 3-Methylchinoxalon, hergestellt nach 5: Eine kochende Suspension von 1,0 g **16** in 50 ml Wasser wird nach *Fusco & Rossi* [11] mit wenig Eisessig

und 0,2 g Zinkstaub versetzt, 1 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung heiss filtriert, mit konz. NH_3 neutralisiert und abgedampft. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen. Dünnschichtchromatographisch erweist sich der chloroformlösliche Anteil als Gemisch von **16** und **13**. Durch zweimaliges Waschen mit 2N NaOH wird das darin lösliche 3-Methylchinoxalon (**16**) abgetrennt, und Umkristallisieren des Rückstandes aus Chloroform gibt reines **13** vom Smp. 135–136° (Lit. [11]: 125°); Misch-Smp. mit **13** aus der Reaktion von 2(1*H*)-Chinoxalon mit CH_3MgJ : 134–135°. *Fusco & Rossi* halten dieses Reduktionsprodukt für 2-Hydroxy-3-methyl-1,4-dihydro-chinoxalin. Aber das UV.-Spektrum (identisch mit den Spektren der andern Dihydrochinoxaline), das IR.-Spektrum (CO-Bande bei 1680 cm^{-1}) und die NMR.-Signale (Proton von $-\text{C}(3)-\text{H}$ bei 4,0; $J = 7,0$) weisen *eindeutig* auf die Säureamidform hin.

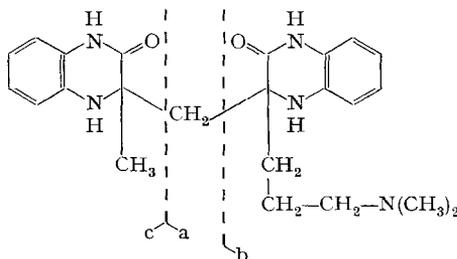
12. 3-Methyl-2(1*H*)-chinoxalon (**16**). 1,28 g (0,008 Mol) **13** werden mit einer Lösung von 10,5 g Kaliumferricyanid in 40 ml Wasser und 3,4 g KOH in 20 ml Wasser $\frac{1}{2}$ Std. geschüttelt. Aus der mit Eisessig auf pH 5 gebrachten Lösung fällt 1,1 g 3-Methylchinoxalon (**16**) aus. Smp. (aus Alkohol) 248–250°; Misch-Smp. mit **16**, nach 5. hergestellt: 248–250°.

13. 3-Phenyl-2-(3-dimethylaminopropyl)-chinoxalin (**26**). In eine Lösung von 3-Dimethylaminopropylchlorid in 40 ml THF. (hergestellt nach 1. aus 9,15 g (0,075 Mol) Dimethylaminopropylchlorid in 25 ml THF. und 1,8 g (0,075 Mol) Magnesium in 15 ml THF.) werden in 15 Min. 5,55 g (0,025 Mol) 3-Phenyl-2(1*H*)-chinoxalon (**15**) mit 120 ml THF eingeschlämmt. Die dunkle, rotbraune Lösung wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit einer Lösung von 12,5 g NH_4Cl in 100 ml Wasser hydrolysiert und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden dreimal mit je 100 ml 2N Essigsäure ausgezogen. Dabei fällt das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial aus dem Äther aus (ca. 70%). Den essigsäuren Auszug stellt man mit 10N NaOH alkalisch und äthert wieder aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 2,3 g gelbes Öl zurück, das sich in kleinen Mengen im Kugelrohr destillieren lässt, Sdp. 145°/0,1 Torr.



Monohydrochlorid von (**26**), aus destillierter Base mit alkoholischer HCl erhalten und mehrfach aus Alkohol umkristallisiert; Smp. 166–168°; wegen äusserster Hygroskopizität kaum analysierbar. Die Struktur von **26** folgt aus den Spektren: IR. (CHCl_3): keine Absorption zwischen 1600 und 1700 cm^{-1} , d. h. keine Carbonylbande. NMR.: 12 aliphatische H (eine 3-Dimethylaminopropyl-Gruppe); davon erscheint das $\alpha\text{-CH}_2$ als Triplett (2H) bei 3,05 ppm (das Signal der $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe von 3-Methylchinoxalon (**16**) findet sich bei 2,45 ppm); die zwei $\alpha\text{-CH}_2$ Gruppen des völlig aromatischen 3 haben ihr Triplettssignal bei 3,11 ppm); die Seitenkette sitzt also an einem aromatischen System, an der Stelle der CO-Gruppe.

14. 3-[2-oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalyl-(3-methyl)-2-oxo-3-(3-dimethylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin (**32**) wird nach 7. aus 3-Methyl-2(1*H*)-chinoxalon mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid erhalten. Da das 3-Methylchinoxalon nur zu ca. 50% umgesetzt wird, muss das Rohprodukt durch Waschen mit 2N NaOH davon befreit werden (dünnschichtchromatogr. Kontrolle). Die Rohbase wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute ca. 45% **32** vom Smp. 117–121° (Modifikation A). Bei längerem Kochen des Rohprodukts in Benzol oder beim Umkristallisieren von Modifikation A aus Chloroform/Hexan erhält man **32** in einer Modifikation B vom Smp. 194,5–196°, der sich nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol auf 199–200° erhöht. Beide Modifikationen sind chemisch identisch, wie ihre NMR.- und Massen-Spektren zeigen. Modifikation B der Base kann über das Hydrochlorid (Smp. 172–180°) in die Modifikation A übergeführt werden. A entsteht beim Eindampfen von Lösungen der Base zur Trockne. NMR., vgl.



Tab. 2, keine CH_3 - oder CH_2 -Signale, die α zu einem Aromaten ständen. IR.: 1685 cm^{-1} (CO-Gruppen).

Massenspektrum (s. Schema): 407 (Molekül-Ion; $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$); 392 ($M - \text{CH}_3$); 247 ($a + \text{H}$; $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$); 232 (b ; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$); 182 ($232 - \text{NH}(\text{CH}_3)_2$); 161 (c ; $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$); weitere Fragment-Ionen insbesondere auch der Seitenkette.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ Ber. C 67,79 H 7,17 N 17,19% Gef. C 67,57 H 7,17 N 16,91%

15. 3-[2-oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalyl-(3)-methyl]-2-oxo-3-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin (**33**). Das aus 3-Methyl-2(1H)-chinoxalon mit Äthylmagnesiumbromid entstandene und

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen in **32** und **33**

	L	aro- mat.H	NH	-NHCO	N-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	Total aliph.H
32	60 MHz	CDCl_3	6,4–7,1	5,13/4,57	9,43	2,13	2,94 ($J_{AB} = 15$)		1,45	
		8 H	2 H	2 H	(S) 6 H	2 H		(S) 3 H	17 H	
32	100 MHz	Py-d_5	6,5–7,1	6,48/6,36	11,40	1,96	2,88 ($J_{AB} = 15$)		1,75	
		8 H	2 H	2 H	(S) 6 H	2 H		(S) 3 H	17 H	
33	60 MHz	Py-d_6	6,0–6,8	5,54/5,42	8,17		2,26 ($J_{AB} = 15$)	1,45 (\pm) 2 H	0,43 (T) 2 H	1,13 (S) 3 H
		8 H	(\pm) 2 H	(\pm) 2 H		2 H	(Q)			10 H

S = Singulett; T = Triplett; Q = Quadruplett.

vom Ausgangsmaterial mit NaOH befreite hellorange, kristalline Rohprodukt ist schwer löslich in siedendem Alkohol. Durch Auskochen damit erhält man **33** in weissen Kristallen vom Smp. 246–250° (Ausbeute ca. 30%). NMR.: vgl. Tab. 2. IR.: CO-Absorption bei 1685 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ Ber. C 68,55 H 6,33 N 15,99% Gef. C 68,73 H 6,35 N 15,72%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitteilung: A. Marxer, U. Salzmann & F. Hofer, Helv. 52, 2351 (1969).
- [2] U. Salzmann, Dissertation Bern 1968; F. Hofer, Dissertation Bern 1968.
- [3] 4. Mitteilung: A. Marxer, F. Hofer & U. Salzmann, Helv. 52, 1376 (1969).
- [4] A. H. Gowenlock et al., J. chem. Soc. 1945, 622.
- [5] H. Suhr, «Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der org. Chemie», S. 44, Springer, Berlin 1965.
- [6] D. C. Morrison, J. Amer. chem. Soc. 76, 4483 (1954).
- [7] Merck Co., Inc., Brit. Pat. 644016 (1950).
- [8] W. H. Perkin & G. C. Riley, J. chem. Soc. 123, 2399 (1923).
- [9] M. Goldweber & H. P. Schultz, J. Amer. chem. Soc. 76, 287 (1954).
- [10] G. W. H. Cheeseman, J. chem. Soc. 1958, 108.
- [11] R. Fusco & S. Rossi, Gazz. chim. ital. 94, 3 (1964).