

Synthesen von Chinoxalonderivaten

Von

M. Pailer, G. Pruckmayr, H. Zellner und Gertraud Zellner

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien und dem Forschungslaboratorium der „Donau-Pharmazie“ GmbH in Linz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 8. Juni 1962)

Es werden Synthesen einer Reihe verschieden substituierter 3-Benzyl-chinoxalone-(2) beschrieben, da diese eine ähnliche pharmakologische Wirksamkeit wie analog gebaute Benzimidazol-derivate erwarten ließen.

Untersuchungen, die der eine von uns seit einigen Jahren auf dem Benzimidazolgebiet durchführt und die das Ziel haben, Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung aufzufinden, führten zu der Fragestellung, ob Wirkungsanalogien bei ähnlichen Chinoxalonen festzustellen sind.

In der Zwischenzeit wurde gefunden, daß gewisse Benzimidazol-derivate eine zum Teil recht beachtliche analgetische Wirkung aufweisen¹. Es sind dies vor allem in 1-Stellung durch Dialkylaminoalkyl- und in 2-Stellung durch Benzylreste substituierte Benzimidazole, deren Wirksamkeit vielfach noch durch weitere Substituenten im kondensierten Benzolkern erheblich verstärkt wird². Bei unseren eigenen Untersuchungen haben wir auch Benzimidazol-derivate hergestellt, die außerdem noch eine ausgeprägte papaverinähnliche Wirksamkeit besitzen.

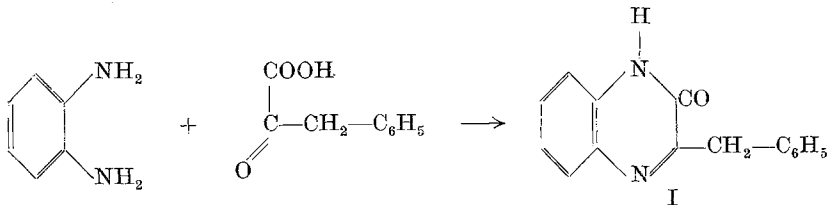
Es war nun zu vermuten, daß analog gebaute Chinoxalonderivate ebenfalls pharmakodynamisch wirksam sein könnten, und wir haben daher eine Reihe solcher in 3-Stellung substituierter Verbindungen synthetisiert. *Cook* und *Perry*³ haben im Rahmen einer Untersuchung

¹ *A. Hunger, J. Kerble, A. Rossi und K. Hoffmann*, Exper. [Basel] **13**, 400; Helv. chim. Acta **43**, 800 (1960).

² *F. Gross*, Helv. physiol. Acta **5**, C 31 (1947).

³ *A. H. Cook und C. A. Perry*, J. chem. Soc. [London] **1943**, 394.

über Cyaninfarbstoffe das 3-Benzyl-chinoxalon-(2) (I) dargestellt. Wir gingen bei unseren Synthesen in analoger Weise vor. Dabei wurden die entsprechenden *o*-Phenylendiamin-Derivate mit verschiedenen substituierten Phenylbrenztraubensäuren in alkoholischer Lösung in meist guter Ausbeute kondensiert.



So wurde das 3-(*p*-Methoxybenzyl)- (II), 3-(*p*-Äthoxybenzyl)- (III) und das 3-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-chinoxalon-(2) (IV) hergestellt. Die Verbindungen haben sehr ähnliche UV-Absorptionskurven. Die *R_f*-Werte bei der Dünnschichtchromatographie mit Silicagel G (Merck) und einem CHCl₃-Äther-Gemisch 1:1 liegen zwischen 0,48 und 0,57.

Weitere Verbindungen dieser Art entstehen in guter Ausbeute durch Kondensation von 4-Methoxyphenylendiamin-(1,2) · HCl mit entsprechenden Phenylbrenztraubensäuren. In diesem Falle war die Bildung zweier isomerer Verbindungen zu erwarten, nämlich von 6-Methoxy- und 7-Methoxy-chinoxalonen; tatsächlich wurden auch zwei verschiedene Verbindungen isoliert, eine in Äthanol leichter lösliche (Schmp. 185°, V) und eine schwerer lösliche, bei 200° schmelzende (VI). Beide Verbindungen gaben übereinstimmende Analysen, die UV-Absorptionskurven waren sehr ähnlich und zeigten weitgehende Übereinstimmung mit denen der anderen untersuchten Chinoxalone.

Eine zweite Möglichkeit, das Auftreten von zwei Verbindungen bei der Kondensation zu erklären, wäre die, daß sich nur die 6- oder 7-Methoxy-Verbindung bildet, diese aber in einer Keto- und Enolform auftritt. Dagegen spricht, daß sich die UV-Absorptionsspektren bei Wechsel des Lösungsmittels nicht wesentlich verschieben. Verbindung (V) hat in Äthanol das Maximum der CO-Bande bei 349 m μ , Verbindung (VI) bei 347 m μ ; in Hexan liegen die Werte bei 345 m μ bzw. 344 m μ . Bei Vorliegen einer Keto-Enol-Tautomerie müßte eine viel größere Verschiebung auftreten, da die Ketoform in Äthanol stark assoziiert wäre, in Hexan aber nicht. Mit einer eingehenden UV-spektroskopischen Untersuchung dieser Verbindungen hat sich *J. Derkosch* beschäftigt und darüber kürzlich ausführlich berichtet⁴.

Dieselben Isomeriemöglichkeiten ergeben sich bei der Kondensation verschiedener am Benzolring substituierter Phenylbrenztraubensäuren mit 4-Methoxy-phenylendiamin-(1,2), 4-Chlorphenylendiamin-(1,2), 4-Nitrophenylendiamin-(1,2), Toluylendiamin-(3,4) und 3,4-Diaminobenzoesäuremethylester.

⁴ *J. Derkosch*, Mh. Chem. **92**, 1107 (1961).

Die Reaktionsprodukte fielen teilweise als unscharf schmelzende Gemische der beiden zu erwartenden Isomeren an. Einige davon wurden getrennt, bei anderen sollte die Trennung erst nach pharmakologischer Prüfung des Isomerengemisches durchgeführt werden.

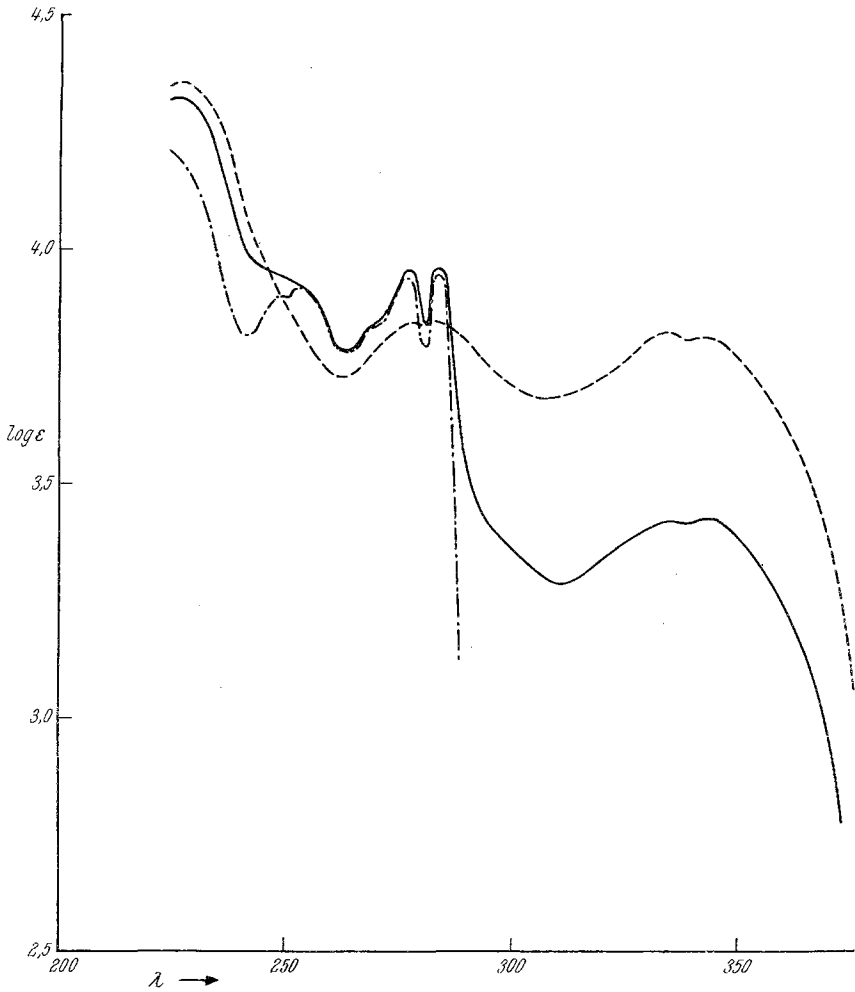
Das 6,7-Dimethoxy-3-benzylchinoxalon (VII), das aus Diaminoveratrol-Hydrochlorid und Phenylbrenztraubensäure in sehr guter Ausbeute entsteht, hat Eigenschaften, welche von denen der vorher beschriebenen Verbindungen auffallend abweichen: Es kristallisiert in gelben Nadeln (Schmp. 275°) und fluoresziert in Lösung bereits bei Tageslicht stark blau; eine breite Bande im IR-Spektrum bei 2750 K weist auf eine stark assoziierte OH-Gruppe hin, und da gleichzeitig auch eine schwache CO-Bande bei 1650 K auftritt, dürfte hier tatsächlich Keto-Enol-Tautomerie vorliegen. Ein weiterer Beweis für diese Auffassung wird später bei der Beschreibung von Alkylierungsprodukten dieser Verbindung gegeben.

Dann wurde eine Reihe von Chinoxalonen hergestellt, welche am Stickstoff durch die Diäthylaminoäthyl- bzw. durch die Morpholinoäthyl-Gruppe substituiert waren. Dafür sind vor allem zwei Synthesewege möglich: Entweder kondensiert man die entsprechende Phenylbrenztraubensäure mit dem N-Diäthylaminoäthyl- (bzw. Morpholinoäthyl-)phenylendiamin-(1,2) (Syntheseweg A), man alkyliert also das o-Phenylendiamin vor der Kondensation, oder man stellt zuerst das Chinoxalon her und alkyliert nachträglich mit Diäthylaminoäthylchlorid (bzw. Morpholinoäthylchlorid) und Na-Amid in absol. Dioxan oder mit K_2CO_3 in absol. Xylol (Synthese B).

Bei allen Kondensationen von o-Phenylendiamin-Derivaten mit Phenylbrenztraubensäure konnte dünnschicht-chromatographisch die Bildung einer Reihe von Nebenprodukten aufgezeigt werden. Es lag die Vermutung nahe, daß sich unter unseren Versuchsbedingungen neben dem als Hauptprodukt entstehenden 3-Benzyl-chinoxalon-(2)-Derivat auch Benzimidazole als Nebenprodukte bildeten. Phenylbrenztraubensäuren sind verhältnismäßig labile Verbindungen, die leicht unter Decarboxylierung die entsprechenden Aldehyde ergeben. Wenn diese während der Kondensation entstehen, reagieren sie mit o-Phenylendiamin zu Benzyl-benzimidazolinen, die anschließend zu Benzyl-benzimidazolen dehydriert werden⁵.

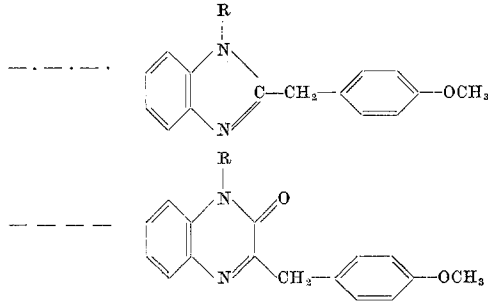
Durch vergleichende Dünnschicht-Chromatographie der reinen Chinoxalone, der analogen Benzimidazole und der Rohprodukte nach der Kondensation der o-Phenylendiamine mit Phenylbrenztraubensäuren sowie durch Vergleich der UV-Absorptions-Kurven, ließ sich eindeutig

⁵ R. Weidenhagen, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2263 (1936); vgl. auch K. Hofmann, Imidazole and deriv., Interscience Publishers **1953**, S. 269ff.



In Abb. 1 sind z. B. die UV-Absorptions-Kurven des N-Diäthylaminoäthyl-3-(p-methoxybenzyl)-chinoxalons-(2) (XIX), des N-Diäthylaminoäthyl-2-(p-methoxybenzyl)-benzimidazols und des rohen, dest. Öles, das durch Kondensation von N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin und p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure erhalten wurde, wiedergegeben

----- Öl, (Rohprodukt, direkt kondensiert, über Kieselgelsäule gereinigt)



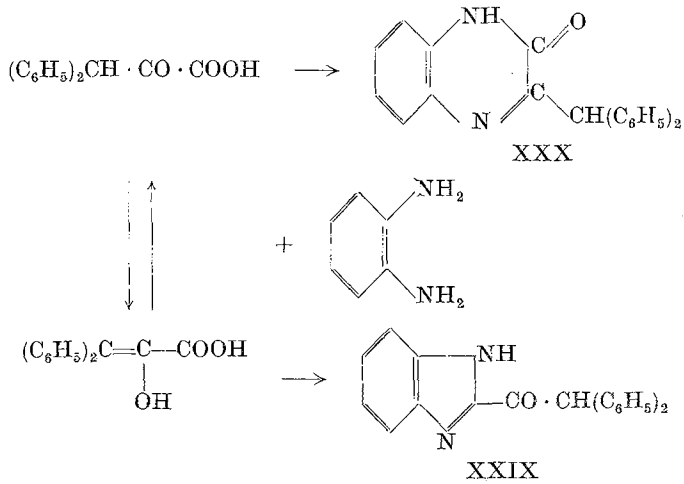
die Bildung von Benzylbenzimidazolen als Nebenprodukte nachweisen (Abb. 1).

Andrerseits können Phenylbrenztraubensäuren mit den *o*-Phenylendiaminen auch zu 2-(α -Keto)-phenyläthyl-benzimidazolen reagieren, wobei diese Reaktionsweise von der Enolisierungstendenz der Phenylbrenztraubensäuren und vom Substituenten des *o*-Phenylendiamins beeinflusst wird. Beim zweiten Syntheseweg (B), der nachträglichen Alkylierung der Chinoxalone, entstehen zwar keine Benzimidazole, es bilden sich aber auch hierbei eine Reihe von Nebenprodukten. Die Frage, ob der Alkylrest mit dem Stickstoff oder dem Sauerstoff des Heteroringes reagiert, konnte durch Vergleich der UV-Spektren beantwortet werden:

Die Alkylierung erfolgt in den meisten Fällen am Stickstoff. Ausnahmen bilden bei den von uns untersuchten Verbindungen auch hier das 6,7-Dimethoxy-3-benzyl-chinoxalon (VII) und die Diphenylmethyl-chinoxalone. Die Umsetzung der erstgenannten Substanz mit Diäthylaminoäthyl-chlorid ergab ein öliges Reaktionsprodukt, dessen IR-Spektrum auf das Vorhandensein von Enol-äthern und N-alkylierten Verbindungen hinweist. Diese Keto-Enol-Tautomerie wurde, wie schon früher erwähnt, auch bei den nichtalkylierten Verbindungen gefunden. Bei den weiter unten beschriebenen Diphenylmethyl-chinoxalonen dagegen war es möglich, sowohl die N-alkylierten als auch die O-alkylierten Substanzen zu isolieren. Die Kondensation von Diphenylbrenztraubensäure⁶ mit *o*-Phenylendiamin lieferte ebenfalls zwei Verbindungen, nämlich eine weiße, in Äthanol leicht lösliche (Schmp. 215°) (XXIX) und eine gelbe, schwer lösliche bei 312° schmelzende (XXX). Die Analysen der beiden Verbindungen stimmen auf die Formel C₂₁H₁₆N₂O. Trotz der gleichen Bruttozusammensetzung zeigen die beiden Verbindungen sehr unterschiedliche Eigenschaften. Im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) gibt die bei 215° schmelzende Substanz einen im UV hellblau fluoreszierenden Fleck vom R_f-Wert 0,71, die bei 312° schmelzende einen dunkelblauen Fleck mit dem R_f-Wert 0,39. Auch die UV-Spektren dieser beiden Verbindungen sind vollkommen verschieden. Die höher schmelzende Substanz hat ein flaches Maximum bei 335 bis 345 m μ und je eines bei 284 m μ und 228 m μ und zeigt den typischen Kurvenverlauf der Chinoxalone. Die andere Substanz hat ein hohes, breites Maximum bei 314 m μ und ein zweites, das in zwei Spitzen aufgespalten ist, bei 340 und 344 m μ . Der Substanz mit dem Schmp. 312° kann die Chinoxalon-Struktur zugeschrieben werden, wie aus dem Vergleich der UV-Spektren eindeutig hervorgeht. Die tiefer schmelzende Verbindung könnte ein Benzimidazol sein, wobei in diesem Falle nur

⁶ F. F. Blicke, J. Amer. chem. Soc. 76, 3157 (1954).

die Carboxylgruppe mit den Aminogruppen des o-Phenylendiamins reagiert hätte.



Das Wasserstoffatom der CH-Gruppe zwischen den beiden Phenylresten der Diphenylbrenztraubensäure ist sehr beweglich, und es müßte

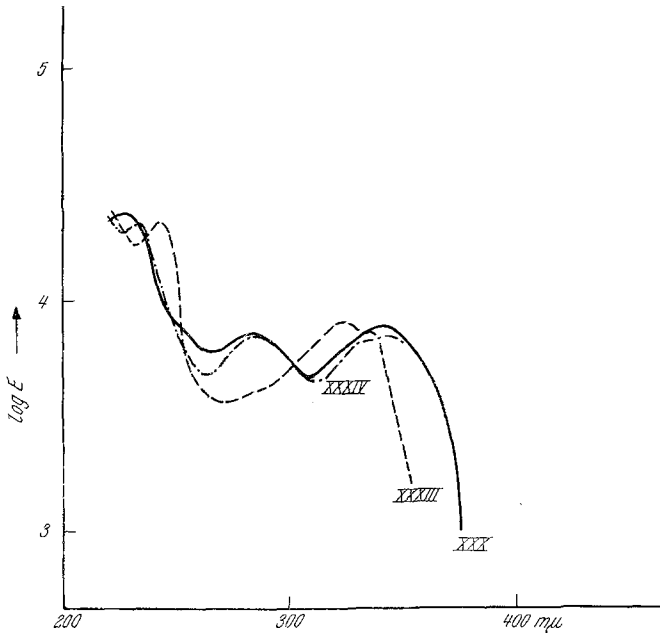


Abb. 2

in Lösung zu einer Keto-Enol-Tautomerie kommen. Die Ketoform gibt mit Phenylendiamin ein Chinoxalon, während die Enolform möglicher-

weise unter Bildung des Benzimidazolderivates reagiert. Auch die IR-Spektren der erhaltenen Verbindungen sprechen für die angenommenen Strukturen. Eine intensive CO-Bande der Verbindung (XXIX) weist darauf hin, daß sich die Ketoform im Benzimidazol wieder zurückgebildet hat.

Die Alkylierung des 3-Diphenylmethyl-chinoxalons-(2) (Methode B) ergab eine auffallende Änderung des Kurvenverlaufes des UV-Spektrums. Die Auswertung der IR-Spektren zeigte, daß es sich bei der gewonnenen Verbindung um die O-Alkylverbindung, also das 2-Diäthylaminoäthoxy-3-diphenylmethyl-chinoxalin (XXXIII) handelt. Das entsprechende 1-Diäthylaminoäthyl-3-diphenylmethyl-chinoxalon-(2) (XXXIV) konnte nach Methode A durch direkte Kondensation der Diphenylbrenztraubensäure mit dem N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin rein dargestellt werden. Das UV-Spektrum dieser am Stickstoff alkylierten Verbindung ist weitgehend identisch mit dem des Stamm-Chinoxalons, wie dies im allgemeinen bei den N₁-alkylierten Chinoxalonen der Fall ist.

In Abb. 2 sind die UV-Absorptionskurven der 3 Verbindungen dargestellt.

Experimenteller Teil* †

3-(*p*-Methoxybenzyl)-chinoxalon-(2); C₁₆H₁₄N₂O₂** (II)

Molare Mengen von o-Phenylendiamin und p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure wurden in Alkohol gelöst, die Lösungen vereinigt und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit fällt ein weißer Niederschlag aus; Schmp. 198°. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel G) ist ein blauweißer Fleck im UV zu sehen, der (in CHCl₃ Äther = 1:1 als Laufmittel) den R_f-Wert 0,48 hat.

3-(*p*-Äthoxybenzyl)-chinoxalon-(2); C₁₇H₁₆N₂O₂*** (III)

Darstellung wie vorher. Dünnschichtchromatogramm (CHCl₃:Äther = 1:1) R_f: 0,57, blauer Fleck im UV. Schmp. 196°.

3-(3',4'-Methyldioxybenzyl)-chinoxalon-(2); C₁₆H₁₂N₂O₃*** (IV)

Darstellung wie vorher. Dünnschichtchromatogramm: Fleck erst beim Erwärmen sichtbar. R_f: 0,48. Schmp. 220°.

6(bzw.7)-Methoxy-3-benzyl-chinoxalon-(2); C₁₆H₁₄N₂O₂ (V und VI)

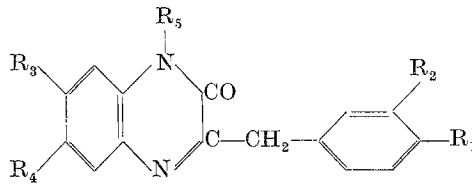
Darstellung wie vorher. Durch Umkristallisieren aus Propanol-(2) kann in zwei Verbindungen getrennt werden, Substanz (V)**; Schmp. 185°

* Die Schmelzpunkte wurden mit dem Koflerschen Mikroschmelzpunktapparat bestimmt.

† Für den ganzen Exper. Teil gilt:

** Die Verbindung gab bei der Analyse C-, H- und N-Werte, die mit der angegebenen Formel innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

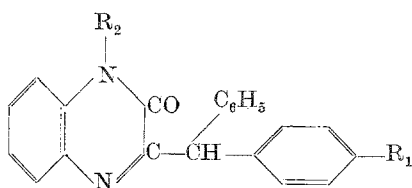
*** Die Verbindung gab bei der Analyse N-Werte, die mit den für die angegebene Formel berechneten innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmen.



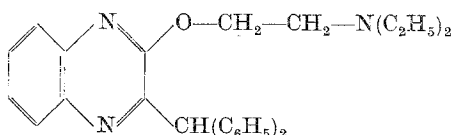
Verbindungen	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Schmp.	R _f	Fluoreszenz im UV	Darstellungsmethode
I	H	H	H	H	H	196°	0,56	blau	
II	OCH ₃	H	H	H	H	198°	0,48	blau	
III	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	196°	0,57	blau	
IV	O—CH ₂ —O		H	H	H	220°	0,48	erst sichtbar bei Erwärmen	
V	H	H	OCH ₃ oder H	H OCH ₃	H	185°	0,60	hellblau	
VI	H	H	H oder OCH ₃	OCH ₃ H	H	200°	0,60	hellblau	
VII	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	275°			
VIII	OH	H	H	H	H	243—246° Zers.			
IX	OCH ₃	OCH ₃	Cl oder H	H Cl	H	201—202°			
X	OCH ₃	H	Cl oder H	H Cl	H	220—222°			
XI	OCH ₃	H	H oder Cl	Cl H	H	227—229°			
XII	NO ₂	H	H	H	H	268—269°			
XIII	Cl	H	H	H	H	231°			
XIV	OCH ₃	H	NO ₂ oder H	H NO ₂	H	192—197°			
XV	OCH ₃	H	CH ₃ oder H	H CH ₃	H	202—203°			
XVI	OCH ₃	H	COOCH ₃ oder H	H COOCH ₃	H	167—168°			

Verbindungen	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Schmp.	R _f	Fluoreszenz im UV	Darstellungs- methode
XVII	OCH ₃	H	C ₆ H ₄		H	264°			
XVIII	H	H	H	H	DAÄ				A
XIX	OCH ₃	H	H	H	DAÄ	69°, HCl—188°			A, B
XX	OCH ₃	OCH ₃	H	H	DAÄ	HCl 192°			A
XXI	O—CH ₂ —O		H	H	DAÄ	HCl 220°			A
XXII	OC ₂ H ₅	H	H	H	DAÄ	61°			
XXIII	OCH ₃	OCH ₃	Cl	H	DAÄ	Öl (s. Text S. 1017)			A, B
			H oder Cl	Cl					
XXIV	OCH ₃	H	H	Cl	DAÄ	78—79°			B
			Cl oder H	H					
XXV	Cl	H	H	H	DAÄ	73—75°			B
XXVI	OCH ₃	H	CH ₃ oder H	H CH ₃	DAÄ DAÄ	69—70°			B
XXVII	H	H	H	H	MÄ				B
XXVIII	OCH ₃	H	H	H	MÄ	151°			B

DAÄ = Diäthylaminoäthyl. MÄ = Morpholinoäthyl.



Verbindungen	R ₁	R ₂	Schmp.	Darstellungs- methode
XXX	H	H	312°	
XXXI	OCH ₃	H	267,5—268,5°	
XXXIV	H	DAÄ	99,5—101	A



XXXIII

Öl; HCl-Salz: Schmp. 207—210°, dargestellt nach Methode B

und (VI)**, Schmp. 200° (unscharf). Beide Verbindungen geben im Dünnschichtchromatogramm hellblaue Flecke von gleichem R_f Wert (0,60). Die Verbindungen haben gleiche UV-Spektren, wobei nur die Maxima geringfügig verschoben sind: Substanz (V) hat ein Maximum bei 349 m μ , (VI) bei 347 m μ .

6,7-Dimethoxy-3-benzyl-chinoxalon-(2); $C_{17}H_{16}N_2O_3^{**}$, (VII)

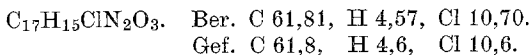
Darstellung wie vorher. Es wurde jedoch statt des freien 4,5-Dimethoxy-o-phenylendiamins, das leicht zersetzlich ist, das Hydrochlorid verwendet. Gelbliche Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 275°. Die Verbindung fluoresziert in Lösung außerordentlich stark blau.

3-(p-Hydroxybenzyl)-chinoxalon-(2); $C_{15}H_{12}N_2O_2^{**}$, (VIII)

137 g p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure⁷ wurden mit 82,5 g o-Phenylendiamin in 1,3 l Alkohol 3 Stdn. rückfließend gekocht. Kristalle aus Isopropylalkohol (4mal aus Eisessig unter Abtrennung geringer unlöslicher Anteile [Schmp. 360°] und abschließend nochmals aus Alkohol umkristallisiert). Lange Nadeln, Schmp. 243—246° (Zers.).

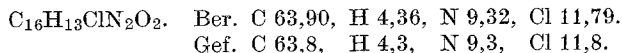
6(oder 7)-Chlor-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-chinoxalon-(2) (IX)

32,5 g 4-Chlor-o-phenylendiamin und 4,5 g 3,4-Dimethoxyphenylbrenztraubensäure in 280 ml Alkohol 2 Stdn. kochen. Durch wiederholtes Umkristallisieren der ausgeschiedenen Kristalle aus Dioxan wurde eines der beiden Isomeren isoliert, welches in überwiegender Menge entsteht. Ausb. 46 g, Nadeln, Schmp. 201—202°.

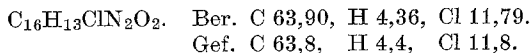


6(oder 7)-Chlor-3-(p-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) (X und XI)

300 g p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure mit 220 g 4-Cl-o-phenylendiamin in 1500 ml Alkohol 2 Stdn. kochen. 95 g der aus der alkohol. Lösung auskristallisierten Substanz zeigten nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dioxan und anschließend aus Eisessig den Schmp. 220—222° (X).



Aus der alkohol. Mutterlauge des Reaktionsansatzes wurde durch Einengen eine mit X isomere Substanz gewonnen. Diese zeigte nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol, dann aus Dioxan und abschließend aus Eisessig einen Schmp. 227—229° (XI), Ausb. 143 g.



3-(4'-Nitrobenzyl)-chinoxalon-(2); $C_{15}H_{11}N_3O_3^{**}$, (XII)

Durch Kondensation äquimolarer Mengen von p-Nitrophenyl-brenztraubensäure⁸ mit o-Phenylendiamin in Alkohol. Die Kristalle wurden wieder-

⁷ G. Billek, Mh. Chem. **92**, 343 (1961).

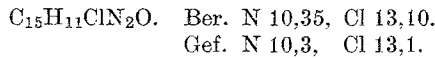
⁸ Dargestellt nach W. Wislicenus und F. Schultz, Ann. Chem. **436**, 53 (1924).

holt aus Eisessig und abschließend zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Feine Blättchen, Schmp. 268—269°.

3-(4'-Chlorbenzyl)-chinoxalon-(2) (XIII)

Durch Kondensation äquimolarer Mengen p-Chlorphenyl-brenztraubensäure⁹ mit o-Phenylendiamin und Alkohol.

Weißer Nadeln aus Dioxan. Schmp. 231°.

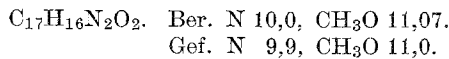


6(oder 7)-Nitro-3-(4'-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4^{**}$, (XIV)

Durch Kondensation äquimolarer Mengen p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure mit 4-Nitro-o-phenylendiamin in Alkohol und durch wiederholtes Umkristallisieren des Kondensationsproduktes aus Alkohol und Eisessig. Bräunliche Kristalle, Schmp. 192—197° (Zers.).

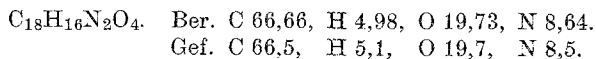
6(oder 7)-Methyl-3-p-methoxybenzyl-chinoxalon-(2) (XV)

Durch Kondensation von 3,4-Tolylendiamin mit p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure in Alkohol wie oben. Durch wiederholtes Umkristallisieren der zuerst ausgefallenen Kristalle aus Alkohol wurde das eine Isomere rein gewonnen. Schmp. 202—203°.



6(oder 7)-Carbomethoxy-3-p-methoxybenzyl-chinoxalon-(2) (XVI)

Durch Kondensation äquimolarer Mengen von 3,4-Diaminobenzoesäuremethylester (dargestellt durch Veresterung von 3,4-Diaminobenzoesäure mit methanol. HCl) und p-Methoxyphenyl-brenztraubensäure in Methanol. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol und Isopropylalkohol weiße Nadeln, Schmp. 167—168°.



(6,7)-Benz-3-(p-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2); $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2^{**}$, (XVII)

Durch Kondensation von 117 g p-Methoxyphenylbrenztraubensäure mit 63 g 2,3-Naphthylendiamin in 2 l Alkohol nach Abtrennen harziger Nebenprodukte und wiederholtem Umkristallisieren aus Dioxan, 67 g, Nadeln; Schmp. 264°.

1-Diäthylaminoäthyl-3-benzyl-chinoxalon-(2); $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}^{**}$, (XVIII)

(Darstellung nach Methode A): 9 g Phenylbrenztraubensäure wurden in 50 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 10 g N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin in wenig Alkohol vereinigt. Nun wurde 30 Min. am Rückflußkühler gekocht, wobei eine weiße, feste Substanz, das o-(β-Diäthylaminoäthylamino)-phenylbrenztraubensäureanil, ausfiel.

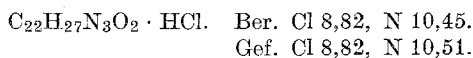
Ohne das ausgeschiedene Produkt zu isolieren, wurde der Alkohol im Vak. vertrieben und nach 30 Min. auf 100° erhitzt, wobei sich unter Wasser-

⁹ E. Friedmann und C. Maase, Biochem. Z. 27, 97 (1910).

abspaltung der Ringschluß vollzog. Das entstandene zähe Öl wurde nun in verd. HCl gelöst und diese Lösung einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Anschließend wurde mit NH_3 alkalisch gemacht und die Base durch Schütteln mit CH_2Cl_2 abgetrennt. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels Destillation bei 0,01 Torr, 190° (Luftbadtemp.). Ausb. 14 g.

1-Diäthylaminoäthyl-3-(p-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) (XIX)

(Methode A). 10 g p-Methoxyphenylbrenztraubensäure wurden in 50 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 10 g N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin vereinigt. Weitere Behandlung wie oben. Das erhaltene hellgelbe, zähe Öl wurde im Vak. destilliert. Sdp._{0,01}: 200° (Badtemp.). Nach längerem Stehen bei 50° kristallisierte die Substanz**. Umgelöst aus Propanol-(2), Schmp. 69° . Durch Lösen in Äthanol und Zugabe von HCl wird das *Hydrochlorid* ausgefällt; Schmp. 188° .



Methode B (Nachträgliche Alkylierung des Chinoxalons am N). 5,2 g 3-(Methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) und 1,5 g feinst gepulvertes NaNH_2 wurden in 100 ml Dioxan 15 Min. gekocht, 3 g Diäthylaminoäthylechlorid hinzugefügt und weitere 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Destillation des Rückstandes, Sdp._{0,01}: $200\text{—}210^\circ$ (Luftbadtemp.). Ausb. 4 g.

1-Diäthylaminoäthyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-chinoxalon-(2)-hydrochlorid
 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}^{**}$, (XX)

12 g 3,4-Dimethoxyphenylbrenztraubensäure wurden in 100 ml Äthylalkohol suspendiert und mit einer Lösung von 10 g N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin in wenig Äthanol versetzt. Unter schwacher Erwärmung tritt Lösung der Suspension ein. Nach halbstündigem Kochen Aufarbeitung wie vorher. Sdp._{0,01}: 200° (Luftbadtemp.). Ausb. 17 g. *Hydrochlorid* umgelöst aus Isopropylalkohol; Schmp. 192° .

1-Diäthylaminoäthyl-3-(3',4'-methyldioxybenzyl)-chinoxalon-(2);
 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3^{**}$, (XXI)

Darstellung wie vorher. Öl, Sdp._{0,01}: 220° (Luftbadtemp.).
Hydrochlorid (aus Isopropylalkohol) Schmp. 220° .

1-Diäthylaminoäthyl-3-(p-äthoxybenzyl)-chinoxalon-(2); $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3^{**}$,
 (XXII)

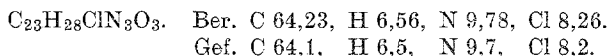
6 g p-Äthoxyphenylbrenztraubensäure wurden in 50 ml Äthanol gelöst mit 5 g N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin versetzt. Aufarbeitung wie vorher. Destillation bei 0,01 Torr und 200° (Luftbadtemp.). Umgelöst aus Isopropylalkohol; Schmp. 61° .

1-Diäthylaminoäthyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-chlor-chinoxalon-(2) (XXIII)

187 g N-Diäthylaminoäthyl-2-nitro-4-chlor-aminobenzol wurden in 1000 ml Methanol mit ca. 20 g zusammengesetztem Nickelkatalysator „Heraeus“ bei Raumtemp. und einem Anfangsdruck von 30 atü hydriert. Der Druckabfall betrug in kurzer Zeit 11,5 at, entsprechend einer Aufnahme von $46,2\text{l H}_2$.

Die aus dem Autoklaven gespülte und vom Kontakt filtrierte Lösung wurde mit der für 166 g 1-Diäthylaminoäthylamino-2-amino-4-chlorbenzol ber. Menge 3,4-Dimethoxyphenyl-brenztraubensäure kondensiert. Die bei 240—255° (0,1 Torr) destill. Base wurde in Oxalsäure-Lösung aufgenommen, über Kohle filtriert, die Base mit NH₃ in Freiheit gesetzt und zweimal redestilliert.

Sie wurde als sehr zähes Öl vom Sdp. 225—230° (Luftbadtemp., 0,1 Torr) erhalten.



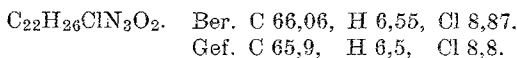
Methode B

Das Chinoxalon (IX) (46 g) wurde in 900 ml Alkohol, in welchem 3,2 g Na aufgelöst worden waren, mittels 10 g Diäthylaminoäthylchlorid alkyliert. Die aufgearbeitete Base XXIII wurde wie oben beschrieben destilliert.

Analyse: Gef. C 64,2, H 6,5, N 9,6, Cl 8,3.

1-Diäthylaminoäthyl-6 (oder 7)-chlor-3-(4-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) (XXIV)

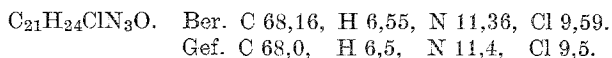
Dargestellt nach Methode B aus (XI). Das bei 228°/0,3 Torr destill. Öl kristallisiert nach Anreiben. Das eine Isomere wurde durch wiederholtes Umkristallisieren aus Isopropylalkohol gereinigt. Schmp. 78—79°.



Das *Jodmethylat* der Base zeigt einen Schmp. von 211° (Zers.).

1-Diäthylaminoäthyl-3-(4'-chlorbenzyl)-chinoxalon-(2) (XXV)

Dargestellt nach Methode B aus XIII; Sdp. 235—240° (Luftbad; 0,01 Torr). Kristallisiert beim Stehen vollkommen durch. Schmp. 73—75°.



1-Diäthylaminoäthyl-6 (oder 7)-methyl-3-(4'-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) (XXVI)

Nach Methode B aus XV; Sdp._{0,05}: 205° (Luftbad). Aus Isopropylalkohol: Schmp. 69—70°.

1-(N-Morpholinoäthyl)-3-benzyl-chinoxalon-(2); C₂₁H₂₃N₃O₂** (XXVII)

6 g 3-Benzylchinoxalon-(2) wurden in 100 ml absol. Dioxan gelöst und 2 g feingepulvertes NaNH₂ zugefügt. Nun wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt, danach 3 g Morpholinoäthylchlorid zugegeben und 1 Stde. weitergekocht. Hierauf wurde vorsichtig mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und der Äther durch mehrmaliges Schütteln mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der äther. Lösung wurde der Äther vertrieben und der Rückstand bei 0,005 Torr destilliert. Sdp. 200° (Luftbadtemp.). Gelbes, zähes Öl, Ausb. 5 g.

1-(Morpholinoäthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2); C₂₂H₂₅N₃O₃** (XXVIII)

Darstellung wie vorher beschrieben. Sdp._{0,05}: 200° (Luftbadtemp.). Umgelöst aus Isopropylalkohol, Schmp. 151°. Ausb. 5 g.

3-Diphenylmethyl-chinoxalon-(2); $C_{21}H_{16}N_2O$, (XXIX und XXX)

Äquivalente Mengen von o-Phenylendiamin und Diphenylbrenztraubensäure wurden in wenig Äthanol gelöst und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit fiel ein dichter, gelber Niederschlag aus, der abgesaugt wurde. Durch Umlösen aus Äthanol wurden zwei Verbindungen erhalten, eine leichtlösliche vom Schmp. 215° (XXIX)** und eine schwerlösliche, die, aus Eisessig umkristallisiert, Schmp. 312° hatte (XXX)**.

3-(4'-Methoxyphenyl-phenyl)-methyl-chinoxalon-(2); $C_{22}H_{18}N_2O_2$, (XXXI und XXXII)

Dargestellt durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit p-Methoxyphenyl-phenylbrenztraubensäure. (Die Ketosäure wurde durch Glycidester-Synthese aus p-Methoxybenzophenon mit Monochloressigsäure dargestellt¹⁰).

Das Kondensationsprodukt wurde durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol in eine leichter und eine schwerer lösliche Verbindung getrennt. Die Reinsubstanzen wurden aus Dioxan bzw. Isopropylalkohol rekristallisiert. Schmp. 267,5—268,5° (XXXI, Chinoxalon**) und Schmp. 184—185° (XXXII, Keto-benzimidazol**).

1-Diäthylaminoäthyl-3-diphenylmethyl-chinoxalon-(2) (XXXIV)

Darstellung nach Methode A

Äquivalente Mengen Diphenylbrenztraubensäure und N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin werden in der doppelten Gewichtsmenge Xylol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der gesamte Rückstand im Vak. destilliert. Die Hauptmenge wird (Abtrennung eines Vorlaufes) zwischen 200—240° bei 0,05—0,1 Torr aufgefangen. Durch Aufnehmen in überschüssiger, verd., heißer HCl wird das *HCl-Salz* der Base erhalten. Nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol zeigte dieses einen Schmp. von 219—221°, die daraus mit NH_3 in Freiheit gesetzte *Base* wird neuerlich destilliert (Sdp. 0,1: 220° Luftbadtemp.) und dann aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 99,5 bis 101°.

$C_{27}H_{29}N_3O$. Ber. C 78,8, H 7,1, O 3,9. Gef. C 79,2, H 7,2, O 4,0.

2-Diäthylaminoäthyl-3-diphenylmethyl-chinoxalon-(2) (XXXIII)

Methode B

25 g Diphenylmethyl-chinoxalon-(2) werden mit 12 g frisch destill. Diäthylaminoäthyl-chlorid (10% Überschuß) in 400 ml Toluol nach Zugabe von 16 g feinst gepulvertem, wasserfreiem K_2CO_3 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und Ungelöstes (Ausgangsmaterial) abgesaugt.

Aus der Toluollösung wird durch Schütteln mit HCl das *Chlorhydrat* der Base ausgefällt, welches nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol einen Schmp. von 207—210° aufweist. Die daraus mit NH_3 in Freiheit gesetzte *Base* destilliert als hellgelbes, zähes Öl bei 195—200° (0,01 Torr, Luftbadtemp.); Ausb. 28 g.

$C_{27}H_{29}N_3O$. Ber. C 78,8, H 7,1, N 10,2, O 3,9.
Gef. C 78,5, H 7,3, N 10,1, O 4,1.

¹⁰ M. R. Pointet, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **148**, 417 (1909).