

Synthesen von Chinoxalonderivaten, 2. Mitt.¹

Von

M. Pailer und E. Kesler

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 17. Juni 1964)

Es wird die Synthese verschiedener Benzo[f]chinoxalone beschrieben.

The synthesis of several benzo[f]quinoxalones is described.

In Fortsetzung unserer vor einiger Zeit veröffentlichten Untersuchungen¹ haben wir die Kondensation verschiedener phenyl- und naphthyl-substituierter Phenylbrenztraubensäuren mit 1,2-Diaminonaphthalin mit dem Ziel der Darstellung von in 3 entsprechend substituierten Benzo[f]chinoxalonen-(2) (Formel A), durchgeführt.

Durch diese Arbeit sollte einerseits die pharmakologische Testung dieser Chinoxalonderivate auf etwas breiterer Basis ermöglicht werden bzw. sollte sie helfen, gewisse chemische Probleme, wie sie bei der Bildung dieser Substanzen schon bei unserer vorher veröffentlichten Arbeit zu beobachten waren, zu erklären.

Die Kondensation der substituierten Phenylbrenztraubensäuren mit 1,2-Diaminonaphthalin erfolgte, vor allem wegen der leichten Oxydierbarkeit des Amins, in Stickstoffatmosphäre. Der Ersatz des üblicherweise bei der Kondensation verwendeten Äthanol durch absolutes Äthanol brachte wesentliche Ausbeutesteigerungen.

Das 1,2-Diaminonaphthalin wurde mit p-Methoxyphenyl- (I), Phenyl- (II), 3,4-Dimethoxyphenyl- (III), 3,4-Methylenedioxyphenyl- (IV), β -Naphthyl- (V), α -Naphthyl- (VI) und Diphenylbrenztraubensäure (VII) kondensiert.

Entsprechend den Ausgangsmaterialien und unseren früheren Erfahrungen waren bei den Verbindungen I—VI je zwei Chinoxalone (A),

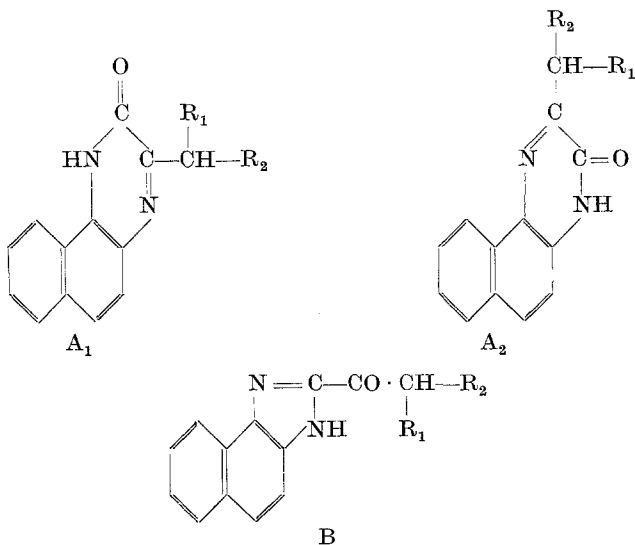
¹ 1. Mitt.: M. Pailer, G. Pruckmayr, H. Zellner und Gertraud Zellner, Mh. Chem. **93**, 1005 (1962).

möglicherweise Naphthimidazolderivate und bei VII neben diesen das Diphenyl-acetyl-3*H*-naphth[1,2-*d*]imidazol (B) zu erwarten.

Die Kondensationsprodukte wurden durch Sublimation im Vakuum vorgereinigt und zeigten bei I—VI im Dünnschichtchromatogramm das Vorhandensein von zwei Substanzen. Bei I wurde die Auftrennung dieser Kondensate näher studiert. Durch Chromatographie an Kieselgel ließen sich die beiden Verbindungen von I (a und b) trennen und auf Grund ihrer Analysen und der UV-Absorptionskurven, mit den für Chinoxalonderivate charakteristischen Maxima und demselben Kurvenhabitus, als solche charakterisieren.

II—VI waren ebenfalls Isomerengemische, die ein ganz analoges Verhalten wie I zeigten. Schon die Gemische gaben die für Chinoxalonderivate charakteristischen Maxima und die berechneten Analysenwerte. Durch Umlösen aus Diöxan wurde jeweils das schwerer lösliche der beiden Isomeren rein dargestellt und charakterisiert. Analysen und UV-Spektren stimmten weitestgehend mit den beim Gemisch erhaltenen überein.

Etwas anders verhielt sich das Produkt VII, das bei der Kondensation von Diphenylbrenztraubensäure mit 1,2-Diaminonaphthalin erhalten worden war. Es handelt sich um ein Gemisch von drei Verbindungen, wie sich durch Säulen- bzw. Dünnschichtchromatographie feststellen ließ. An einer Al₂O₃-Säule ließ sich das Gemisch in eine im UV blau und eine violett fluoreszierende Zone trennen. Die eluierte blaue Zone war einheitlich und stellte das Hauptprodukt dar (VIIc). Die violette Zone wurde eluiert und ließ sich dann dünnschichtchromatographisch in zwei Verbindungen trennen (VIIa und VIIb). Bei der Hauptmenge sprechen



Analysen, IR- und UV-Spektren für das Diphenylacetyl-3 *H*-naphth-[1,2-*d*]-imidazol (B). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem bei der Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Diphenylbrenztraubensäure von uns beobachteten¹.

VIIa und VIIb entsprachen in ihren Analysenwerten und ihrem spektroskopischen Verhalten den beiden zu erwartenden Benzo[*f*]chinoxalonisomeren, die allerdings nur in kleiner Menge als Nebenprodukte gebildet wurden.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Koflerschen* Mikroschmelzpunktapparat bestimmt.

Die Sublimationstemperaturen sind Luftbadtemperaturen bei Kugelrohrdestillationen.

I. 3 g *p*-Methoxyphenylbrenztraubensäure, gelöst in 50 ml absol. Äthanol, wurden mit einer Lösung von 2,44 g 1,2-Diaminonaphthalin in 50 ml absol. Äthanol vereinigt und unter Durchleiten von gereinigtem und getrocknetem N₂ 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Der filzartige, gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. an Kondensat 3,8 g, d. s. 78% d. Th.

Die Substanz wurde durch dreimalige Sublimation bei 190°/0,001 Torr gereinigt.

C₂₀H₁₆N₂O₂. Ber. C 75,93, H 5,09, N 8,85.
Gef. C 75,83, H 4,94, N 9,07.

(I) zeigte bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, CHCl₃—Äther = 1:1) zwei stark fluoreszierende Flecke:

violett: $R_F = 0,27$ (I a)
blau: $R_F = 0,45$ (I b)

Die präparative Trennung der beiden Verbindungen erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (0,2—0,5 mm) mit CHCl₃, bei Kontrolle der Fraktionen durch Dünnschichtchromatographie.

Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden die beiden Substanzen sublimiert:

I a: 175—180°/0,001 Torr; Schmp. 243—245° (Zers.).

I b: 180—200°/0,001 Torr; Schmp. 298—299° (Zers.).

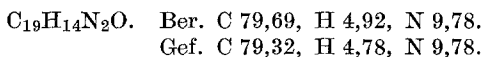
C₂₀H₁₆N₂O₂. Ber. N 8,85. UV-Absorption, Maxima
I a: Gef. N 8,88. I a: 353, 366, 383 m μ .
I b: Gef. N 8,57. I b: 358, 372, 389 m μ .

II. 4 g Phenylbrenztraubensäure, gelöst in 130 ml absol. Äthanol, wurden zu einer Lösung von 4,14 g Diaminonaphthalin in 130 ml absol. Äthanol gegeben und wie vorher beschrieben erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 6 g = 86% d. Th.

Das Rohgemisch zeigte bei der dünn-schichtchromatographischen Trennung (wie vorher beschrieben) zwei im UV sichtbare Flecke;

violett, $R_F = 0,33$ (II a), blau, $R_F = 0,63$ (II b).

Durch Umlösen aus Dioxan wurde das weniger lösliche Isomere (II b) isoliert und durch mehrmalige Sublimation (180—185°/0,001 Torr) gereinigt. Schmp. 270—275° (Zers.).



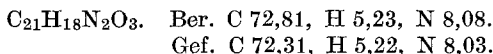
III. 2,93 g 3,4-Dimethoxyphenylbrenztraubensäure, gelöst in 80 ml, und 2,06 g 1,2-Diaminonaphthalin in 50 ml absol. Äthanol wurden wie bei I beschrieben erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausb. 2 g = 44% d. Th.

Zur Reinigung wurde zweimal sublimiert (180—200°/0,005 Torr).

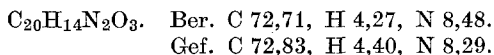
Auf der Dünnschichtplatte (wie bei I) gab sowohl die rohe als auch die sublimierte Substanz zwei im UV leuchtende Flecke:

violett, $R_F = 0,20$ (III a), gelblich-blau, $R_F = 0,36$ (III b).

Durch Umlösen aus peroxydfreiem Dioxan wurde III b isoliert und durch Sublimation (230°/0,001 Torr) rein erhalten. Schmp. 269—272° (Zers.).



IV. 2 g 3,4-Methyldioxyphenylbrenztraubensäure, gelöst in 130 ml, und 1,51 g 1,2-Diaminonaphthalin in 30 ml absol. Äthanol wurden wie vorher 1 Stde. miteinander erhitzt. Das Kondensat wurde abfiltriert, mit Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 1,5 g (47% d. Th.). Das Produkt wurde 3mal sublimiert (210—225°/0,001 Torr) und hatte dann Schmp. 256—258°.

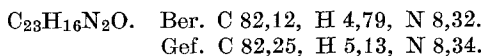


Wie bei den vorher beschriebenen Kondensaten handelt es sich hier ebenfalls um ein Isomerengemisch, wie die Dünnschichtchromatographie zeigte:

im UV violetter Fleck, $R_F = 0,33$ (IV a)
schwacher violetter Fleck, $R_F = 0,61$ (IV b).

Durch Umlösen aus Dioxan wurde IV b rein dargestellt; Schmp.: 280—281° (Zers.).

V. 1,88 g β -Naphthylbrenztraubensäure², gelöst in 120 ml absol. Äthanol, und 1,4 g 1,2-Diaminonaphthalin in 50 ml absol. Äthanol wurden wie vorher zusammen erhitzt und das Kondensat in üblicher Weise isoliert. Ausb. 2 g = 68% d. Th. Zur Analyse wurde sublimiert (230°/0,001 Torr).



Auf der Dünnschichtplatte trennte sich die Substanz so wie bei den anderen Verbindungen in zwei, im UV blau fluoreszierende Flecken:

Va, $R_F = 0,30$, Vb, $R_F = 0,56$.

Durch Umlösen aus Dioxan ließ sich Vb rein erhalten. Schmp. 294° (Zers.).

² K. Z. Kikkaji, Biochem. Z. **35**, 68 (1911).

VI. 1,88 g α -Naphthylbrenztraubensäure³ und 1,4 g 1,2-Diaminonaphthalin wurden analog V kondensiert. Ausb. 1 g, d. s. 34,0% d. Th. Reinigung durch wiederholte Sublimation (220°/0,001 Torr). Dünnschichtchromatographie: zwei im UV leuchtende Flecke.

VI a, $R_F = 0,35$, VI b, $R_F = 0,65$.

Durch Umlösen aus Dioxan wurde VI b rein erhalten. Schmp. 304—305° (Zers.).

$C_{23}H_{16}N_2O$. Ber. C 82,12, H 4,79, N 8,32.
Gef. C 82,00, H 5,20, N 8,26.

VII. 4,8 g Diphenylbrenztraubensäure und 3,16 g 1,2-Diaminonaphthalin wurden in absol. Äthanol gelöst, die Lösungen vereinigt (225 ml), und wie vorher beschrieben auf dem Wasserbad kondensiert (30 Min.). Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit viel Äther und Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 5 g = 69% d. Th. Reinigung durch Sublimation (160—170°/0,001 Torr). Das Dünnschichtchromatogramm zeigte das Vorhandensein von drei Verbindungen mit folgender Farbe im UV:

VII a, violett, $R_F = 0,38$, VII b, violett, $R_F = 0,72$,
VII c, intensiv blau, $R_F = 0,91$.

Das Gemisch wurde auf einer Aluminiumoxyd-Säule mit Dioxan als Lösungsmittel chromatographiert, wobei eine Trennung in eine blau fluoreszierende (VII c) und eine violett fluoreszierende Schicht (VII a und VII b) erreicht wurde. VII c wurde mit Dioxan leicht eluiert und stellt die Hauptmenge des Gemisches dar. Sublimation (170—175°/0,001 Torr); Schmp. 217—219° (Zers.). Die Analysenwerte sowie die UV- und IR-Spektren entsprechen einem Diphenyl-acetyl-3 *H*-naphth[1,2-*d*]-imidazol (B).

$C_{25}H_{18}N_2O$. Ber. C 82,84, H 5,00, N 7,73.
Gef. C 82,99, H 5,04, N 7,72.

UV-Maxima: 349, 369 m μ .

Die zweite, säulenchromatographisch abgetrennte violette Zone wurde mit Dioxan und Dimethylformamid eluiert. Es handelt sich um das Gemisch von VII a und VII b, das für die Analytik und die Aufnahme der UV-Spektren dünn-schichtchromatographisch getrennt wurde. Die UV-Spektren sprechen dafür, daß die beiden Verbindungen isomere Chinoxalonderivate sind.

UV-Maxima: VII a 355, 367, 384 m μ .
VII b 369, 391 m μ .

³ Die α -Naphthylbrenztraubensäure wurde analog der β -Verbindung hergestellt.