

## Über halogen- und stickstoffhaltige Derivate aliphatischer Carbonsäuren, 9. Mitt.<sup>1</sup>:

### 2-Halogen- und 2-Amino-3-alkylchinoxaline

Von

**H. Reinheckel**

Aus dem Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,  
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 5. Juni 1968)

3-Alkyl-2-chinoxalone lassen sich mit Phosphoroxyhalogeniden zu den entsprechenden 2-Chlor- und 2-Brom-3-alkylchinoxalinen umsetzen. Am Beispiel des 2-Chlor-3-decylchinoxalins wird die Reaktion mit nucleophilen Substanzen (Methanol, Äthanol, Ammoniak, Anilin) untersucht. Aus den 2-Halogeno-3-alkylchinoxalinen werden die entsprechenden 2-Hydrazino-3-alkylchinoxaline hergestellt.

3-Alkyl 2-quinoxalones and phosphorus oxyhalides give the corresponding 2-chloro- and 2-bromo-3-alkyl quinoxalines. The reaction with nucleophiles (methanol, ethanol, ammonia and aniline) was investigated for 2-chloro-3-decyl quinoxaline. From 2-halogeno-3-alkyl quinoxalines the corresponding 2-hydrazino-3-alkyl quinoxalines have been prepared.

#### *2-Chlor-3-alkylchinoxaline*

Bisher sind einige 2-Chinoxalon-Derivate, unter anderem auch 3-Alkyl-2-chinoxalone, mittels  $\text{POCl}_3$  in die entsprechenden 2-Chlor-Verbindungen übergeführt worden<sup>2-5</sup>.

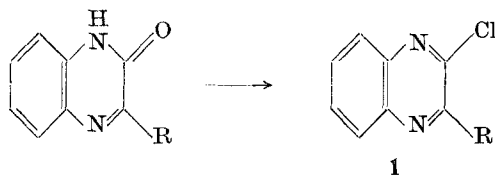
<sup>1</sup> 8. Mitt.: H. Reinheckel, Mh. Chem. **99**, 2203 (1968).

<sup>2</sup> Y. J. L'Italien und C. K. Banks, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3246 (1951).

<sup>3</sup> K. Asano, J. pharm. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **78**, 729 (1958).

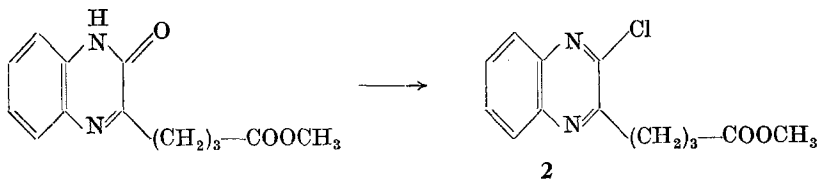
<sup>4</sup> G. W. H. Cheeseman, J. chem. Soc. [London] **1955**, 1804; **1957**, 3236.

<sup>5</sup> A. H. Gowenlock, G. T. Newbold und F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] **1945**, 622.



Entsprechend lassen sich auch die in der vorhergehenden Mitteilung<sup>1</sup> beschriebenen 3-Alkyl-2-chinoxalone zu 2-Chlor-3-alkylchinoxalinen umsetzen. Die Reaktion verläuft praktisch quantitativ. Die 2-Chlor-3-alkylchinoxaline schmelzen infolge Fehlens der Wasserstoffbrückenbindung wesentlich tiefer als die Ausgangsverbindungen und sind relativ schwer löslich in Methanol. Die Reinigung bereitet nur bei den im Minimum der Schmelztemperaturen (vgl. Tab. 1) liegenden Vertretern einige Schwierigkeiten, aber auch das bei Zimmertemperatur flüssige 2-Chlor-3-butylchinoxalin läßt sich durch Tieftemperatur-Kristallisation bei  $-20^{\circ}$  und Absaugen bei  $0^{\circ}$  analysenrein darstellen.

Ganz analog gibt der  $\gamma$ -(2-Chinoxalon-3-yl)-*n*-buttersäuremethylester mit  $\text{POCl}_3$  die entsprechende 2-Chlorverbindung, ohne daß die Estergruppe angegriffen wird.



### 2-Brom-3-alkylchinoxaline

2-Bromchinoxaline sind unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben. Ihre Darstellung verläuft, wenn man richtig verfährt, gleichfalls ohne Schwierigkeiten. Ebenso wie  $\text{PCl}_3$  nicht zu den Chlorchinoxalinen führt, gelingt es nicht, mit dem leicht zugänglichen  $\text{PBr}_3$  Bromchinoxaline darzustellen. Hier führt die Anwendung einer Lösung von  $\text{POBr}_3$  (bzw. eines Gemisches von Phosphoroxybromiden) in  $\text{PBr}_3$  zum Ziele.

Dazu wird  $\text{PBr}_3$  durch Zugabe von Brom teilweise in  $\text{PBr}_5$  verwandelt, welches mittels Wasser in  $\text{POBr}_3$  bzw. höhere Phosphoroxybromide übergeht. Zu beachten ist, daß Wasser bis zum Entstehen einer farblosen Lösung zugefügt wird. Gibt man nur die berechnete Wassermenge zu, so liegt im Gemisch immer noch  $\text{PBr}_5$  mit vor, welches substituierend wirkt und dadurch den Eintritt eines zweiten Bromatoms ins Molekül ermöglicht. Außerdem reagieren Phosphorhalogenide häufig erst dann in der gewünschten Weise, wenn sie durch geringe Wassermengen „anhydrolysiert“ sind<sup>6, 7</sup>.

<sup>6</sup> W. Pfeleiderer und K.-H. Schindelhütte, Ann. Chem. **612**, 158 (1958).

<sup>7</sup> W. Pfeleiderer und H. Ferch, Ann. Chem. **615**, 52 (1958).

Tabelle 1. 2-Halogen-3-alkylchinoxaline

R	2-Chlor- (1)		Summen- formel *	Schmp., °C	2-Brom-		Summen- formel *
	Schmp., °C	Kristallform			Kristallform	Kristallform	
-methyl	—	—	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub>	102,5—103	gelbliche Nadeln	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub>	
-äthyl	—	—	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub>	67,5—68	blaßrosa Nadelchen	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -propyl	70	gelbliche Prismen	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub>	79,5—81	gelbbraune Nadeln	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -butyl	—	(hellrotes Öl)***	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub>	42,5—43	blaßrosa Nadeln	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -pentyl	31	rosa Nadeln	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub>	34,5—35	blaßroßa Nadelchen	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -hexyl	27,5—28,5	hellrote Nadeln	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>	46,5—47	hellrosa Nadeln	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -heptyl	28—29	blaßrosa Nadeln	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub>	42,5—44	Nadeln	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -octyl	38—39,5	blaßrosa Nadeln	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub>	55—56	Nadeln	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -nonyl	40—41,5	rosa Nadeln	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub>	55—56,5	Nadeln	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -decyl	50—51	Nadeln	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub>	62—64	Nadeln	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -dodecyl	55	blaßrosa Nadeln	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub>	69—70	Nadeln	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -tetradecyl	61,5—62,5	Nadeln	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub>	71—72	glänzende Nadeln	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -hexadecyl	67—68	Nadelchen	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub>	77—78	Nadelchen	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> BrN <sub>2</sub>	
- <i>n</i> -( <i>o</i> -methoxy- <i>n</i> - bonylpropyl) (2)	45—47	schwach bräunliche Nadeln	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—	—	

\* Die Analysen (CH, N, Cl bzw. CH, N, Br) ergaben Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

\*\* Lit.: 73°C<sup>3</sup>.

\*\*\* Zwischen —20° und 0° umkristallisiert, im Vak. bei 100° getrocknet.

Die Umsetzung verläuft wiederum praktisch quantitativ. Die 2-Bromchinoxaline lassen sich leichter als die entsprechenden Chlor-Derivate reinigen, da sie höher schmelzen und in Methanol schwerer löslich sind (vgl. Tab. 1).

### *2-Alkoxy-, 2-Amino- und 2-Hydrazino-3-alkylchinoxaline*

Die 2-Halogenchinoxaline sind sehr reaktionsfähige Stoffe, in denen sich das Halogen leicht gegen andere Gruppierungen austauschen läßt. Nucleophile Agentien, wie Alkoholate oder Amine, geben glatt die entsprechenden Substitutionsprodukte. In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, in denen 2-ständiges Chlor gegen Methoxy- oder Äthoxy-Gruppen ausgetauscht wird<sup>8, 9</sup>. Alkoxy-Derivate werden auch neben N-Alkyl-Derivaten beim Alkylieren der freien 2-Chinoxalone erhalten<sup>4</sup>. Ersatz des Halogens durch die unsubstituierte NH<sub>2</sub>-Gruppe erfolgt unter energischen Bedingungen mittels Ammoniak<sup>10, 11</sup>, dagegen geben Amine infolge ihrer erhöhten Nucleophilie leichter die entsprechenden sekundären Aminochinoxaline<sup>12</sup>. Am Beispiel des 2-Chlor-3-decylchinoxalins haben wir einige dieser Umsetzungen durchgeführt. Natriummethylat bzw. -äthylat geben im entsprechenden Alkohol glatt unter NaCl-Ausscheidung die 2-Methoxy- bzw. 2-Äthoxy-Verbindungen. Das 2-Amino-3-decylchinoxalin wird nur im Bombenrohr mit alkohol. NH<sub>3</sub> bei etwa 150 bis 180° C gebildet, dagegen genügt zur Darstellung des 2-Anilino-Derivates Erhitzen des Chlorchinoxalins mit überschüss. Anilin auf 100°. Besonders leicht greift das stark nucleophile Hydrazin-Hydrat die Halogenchinoxaline unter Bildung der 2-Hydrazinochinoxaline an. Letztere können auch aus stark verunreinigten Halogenchinoxalinen leicht gewonnen werden.

Die 2-Alkoxy- bzw. 2-Aminochinoxaline haben nicht die Eigenschaften aromatischer Äther oder Amine, sondern sind infolge von Mesomerieeffekten mit Estern bzw. Säureamiden vergleichbar. Sie gehen durch Hydrolyse wieder in Chinoxalone über.

Bei den 2-Hydrazino-3-alkylchinoxalinen haben wir die ganze Reihe dargestellt (vgl. Tab. 2). Mit Ausnahme der Homologen mit Alkylresten C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub> schmelzen die ungeradzahlig substituierten Glieder tiefer als

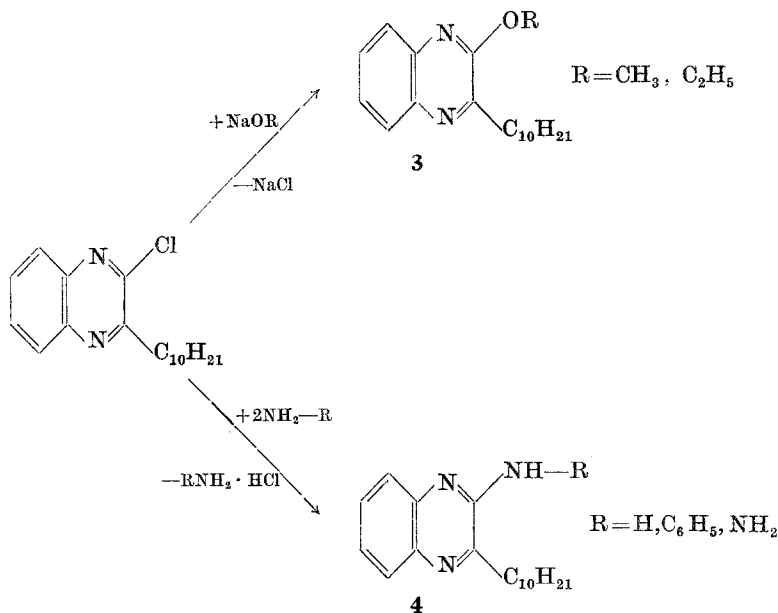
<sup>8</sup> G. T. Newbold und F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] **1948**, 519.

<sup>9</sup> J. R. Stevens, K. Pfister und F. J. Wolf, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1035 (1946).

<sup>10</sup> J. Weiland, M. Tishler und A. E. Erickson, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1957 (1944).

<sup>11</sup> F. J. Wolf, R. H. Beutel und J. R. Stevens, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2572 (1948).

<sup>12</sup> A. F. Crowther, F. H. S. Curd, D. G. Davey und G. J. Stacey, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1260; F. H. S. Curd, D. G. Davey und G. J. Stacey, l. c. **1949**, 1271.



die geradzahigen. Beim Methyl-Derivat ist eine Kristallumwandlung bei etwa 140—160° zu beobachten.

Tabelle 2. 2-Hydrazino-3-alkylchinoxaline

R	Schmp., °C	Kristallform	Summenformel*
-methyl	171—171,5**	federartige Nadeln***	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4$
-äthyl	192—193	rote Blätter u. Büschel	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$
- <i>n</i> -propyl	145—146	gelbliche Nadelchen	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4$
- <i>n</i> -butyl	118—119	blaßgelbl. Nadeln u. Spieße	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$
- <i>n</i> -pentyl	132—133 †	blaßgelbl. Nadeln	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4$
- <i>n</i> -hexyl	118—119	matte Nadeln	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4$
- <i>n</i> -heptyl	106—107	federförmige Nadeln	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4$
- <i>n</i> -octyl	113—114	blaßgelbe Nadelchen	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4$
- <i>n</i> -nonyl	101—102	kleine bizarre Kristalle	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4$
- <i>n</i> -decyl ††	102—103,5	gelbliche Nadeln	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4$
- <i>n</i> -dodecyl	104—104,5	Säulen	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4$
- <i>n</i> -tetradecyl	106,5	Plättchen	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_4$
- <i>n</i> -hexadecyl	107,5—108	Plättchen	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_4$

\* Die Analysen (CH, N) ergaben Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

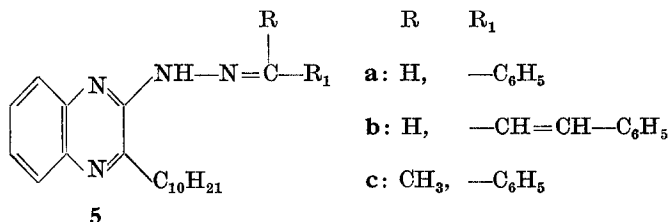
\*\* Lit.: 172° C<sup>3</sup>.

\*\*\* Zwischen 140 und 160° Kristallumwandlung zu Platten mit Schmp. 173—174°.

† Lit.: 137° C<sup>3</sup>.

†† **4**, R = NH<sub>2</sub>.

Diese Hydrazin-Derivate geben mit aromatischen bzw. aromatisch-aliphatischen Aldehyden oder Ketonen glatt die entsprechenden Hydrazone. So wurde 2-Hydrazino-3-*n*-decylochinoxalin mit Benzaldehyd, Zimtaldehyd und Acetophenon zu folgenden Hydrazonen umgesetzt:



Mit Na-Malonester oder Na-Acetessigester gibt das 2-Chlor-3-decylchinoxalin keine Reaktion. Seine Umsetzung in Alkohol gibt quantitativ das schon bekannte 2-Äthoxy-Derivat, bzw. in Methanol die 2-Methoxy-Verbindung. Auch fester Na-Malonester in Benzol oder eine Lösung von festem Na-Malonester in Xylol und überschüssigem Malonester gibt keine Umsetzung.

Herrn Dr. *F. Falk* danke ich für die ausgeführten Mikroanalysen.

### Experimenteller Teil

#### *2-Chlor-3-alkylchinoxaline*

2 g 3-Alkyl-2-chinoxalon werden mit 8 ml  $\text{POCl}_3$  unter Rückfluß 1,5 Stdn. erhitzt. Die infolge Halochromie dunkel gefärbte Lösung wird mit Eiswasser zersetzt, wobei zur Neutralisation der Säuren wädr.  $\text{NH}_3$  zugegeben wird. Das meist braun oder grün gefärbte Pulver wird abgesaugt und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Die Substanz läßt sich aus Methanol umkristallisieren, gegebenenfalls mit etwas Kohle, und bei den niederen Gliedern durch Abkühlen auf  $-20^\circ\text{C}$ . Ausb. 95—100% d. Th.

Spezielle Angaben, wie Schmelzpunkte und Kristallformen, befinden sich in Tab. 1.

#### *2-Brom-3-alkylchinoxaline*

Zu 100 ml frisch destill.  $\text{PBr}_3$  gibt man tropfenweise 80 g Brom. Dabei erstarrt der Kolbeninhalt großenteils zu gelbem  $\text{PBr}_5$ , das infolge der Reaktionswärme teilweise an den Kolbenhals sublimiert. Unter stetem Umschütteln wird solange überschüssiges Wasser (bezogen auf zugegebenes Brom) zugefügt, bis eine farblose Lösung entsteht. Von dieser Lösung werden 10 ml mit 2 g 3-Alkyl-2-chinoxalon gemischt und 1,5 Stdn. auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dieser Zeit ist die  $\text{HBr}$ -Entwicklung zum Stillstand gekommen, worauf die dunkelgefärbte Lösung (bei den höheren Homologen hat sich schon das Bromchinoxalin teilweise ausgeschieden) mit ammoniakal. Eiswasser zersetzt wird. Nach vollständiger Neutralisation der gebildeten Säuren durch  $\text{NH}_3$  wird das Bromchinoxalin, meist ein hell- bis dunkelbraun gefärbtes Pulver, abgesaugt, über Nacht im Exsikkator getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausb. an Rohprodukt ist fast quantitativ (Tab. 1).

*2-Hydrazino-3-alkylchinoxaline*

0,04 Mol 2-Halogeno-3-alkylchinoxalin und 2 ml 80proz. Hydrazin-Hydrat in der fünffachen Menge Äthanol werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend zur Kristallisation abgekühlt bzw. mit Wasser versetzt. Die Umkristallisation geschieht aus Benzin oder Methanol. Ausb. 80—100% d. Th. (Tab. 2).

*Benzaldehyd-[3-n-decylchinoxalyl-(2)]-hydrazon (5a)*

1 g 2-Hydrazino-3-n-decylchinoxalin und 0,4 g Benzaldehyd in 20 ml Äthanol werden 30 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrazon in gelben Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 125—126,5° C.

$C_{25}H_{32}N_4$ . Ber. C 77,28, H 8,30, N 14,42.  
Gef. C 77,33, H 8,51, N 14,32.

*Zimtaldehyd-[3-n-decylchinoxalyl-(2)]-hydrazon (5b)*

Analog aus 0,4 g Zimtaldehyd. Das Hydrazon kristallisiert erst auf Zusatz von Wasser in kräftig orange gefärbten Nadeln, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 101—102° C.

$C_{27}H_{34}N_4$ . Ber. C 78,22, H 8,27, N 13,51.  
Gef. C 78,39, H 8,28, N 13,53.

*Acetophenon-[3-n-decylchinoxalyl-(2)]-hydrazon (5c)*

Analog aus 0,5 g Acetophenon. Erst durch Zusatz von 50% Wasser fällt das Hydrazon in gelben, langen Nadeln aus. Es wird aus 80proz. Methanol umkristallisiert. Schmp. 68,5—69,5° C.

$C_{26}H_{34}N_4$ . Ber. C 77,57, H 8,51, N 13,92.  
Gef. C 77,66, H 8,79, N 14,21.

*2-Methoxy-3-n-decylchinoxalin (3, R = CH<sub>3</sub>)*

0,3 g Na werden in 20 ml absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2 g 2-Chlor-3-n-decylchinoxalin in 10 ml Methanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das Fortschreiten der Reaktion ist am Ausfallen von NaCl erkennbar. Das Lösungsmittel wird zur Hälfte abdestilliert, die restliche Lösung gibt man in 100 ml Wasser. Die sich ausscheidende Substanz wird in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abdunsten des Äthers hinterbleiben schwach rosa gefärbte Nadeln, die, aus Methanol/Wasser umkristallisiert, farblose Nadeln geben. Schmp. 45—46° C.

$C_{19}H_{28}N_2O$ . Ber. C 75,95, H 9,40, N 9,33.  
Gef. C 75,90, H 9,34, N 9,20.

*2-Äthoxy-3-n-decylchinoxalin (3, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)*

Analog mit Äthanol. Fast farblose Nadeln aus Methanol/Wasser vom Schmp. 32—33° C.

$C_{20}H_{30}N_2O$ . Ber. C 76,38, H 9,62, N 8,91.  
Gef. C 76,67, H 9,49, N 8,96.

*2-Amino-3-n-decylchinoxalin* (4, R = H)

2 g 2-Chlor-3-n-decylchinoxalin werden mit 15 ml einer bei 0° C gesätt. Lösung von NH<sub>3</sub> in Methanol im Bombenrohr 3 Stdn. auf 150° C und 3 Stdn. auf 180° C erhitzt. Dabei scheidet sich NH<sub>4</sub>Cl aus. Der Inhalt des Rohres wird in Wasser gegossen. Während das NH<sub>4</sub>Cl in Lösung geht, fällt das Reaktionsprodukt aus. Da noch unverändertes Chlorchinoxalin darin enthalten ist, wird dieses zunächst aus Methanol auskristallisiert. Das aus der Mutterlauge isolierte rohe Aminochinoxalin kann durch Kristallisation aus Benzin (60 bis 70°), in dem das Chlorchinoxalin leicht löslich ist, bequem gereinigt werden. Gelbliches Kristallpulver, Schmp. 95—96° C.

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 75,74, H 9,54, N 14,72.  
Gef. C 75,86, H 9,50, N 15,15.

*2-Anilino-3-n-decylchinoxalin* (4, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

2 g 2-Chlor-3-n-decylchinoxalin werden in 10 ml frisch destill. Anilin 6 Stdn. auf 100° C erhitzt. Die Lösung wird nach dem Erkalten in Äther aufgenommen, zur Entfernung des überschüss. Anilins 3mal mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Verjagen des Äthers führt zum rohen Produkt, das aus Methanol/Wasser durch Abkühlen auf — 20° umkristallisiert wird. Gelbes Kristallpulver, Schmp. 65,5—67° C.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 79,95, H 8,39, N 11,63.  
Gef. C 79,99, H 8,64, N 11,41.