

SYNTHESE VON CHINOXALIN- UND INDOL-2,3-DICARBONSÄUREIMIDEN

M. AUGUSTIN, M. KÖHLER und J. FAUST
 Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, DDR

und

M. M. AL-HOLLY
 Department of Chemistry, College of Sciences, Bagdad, Iraq

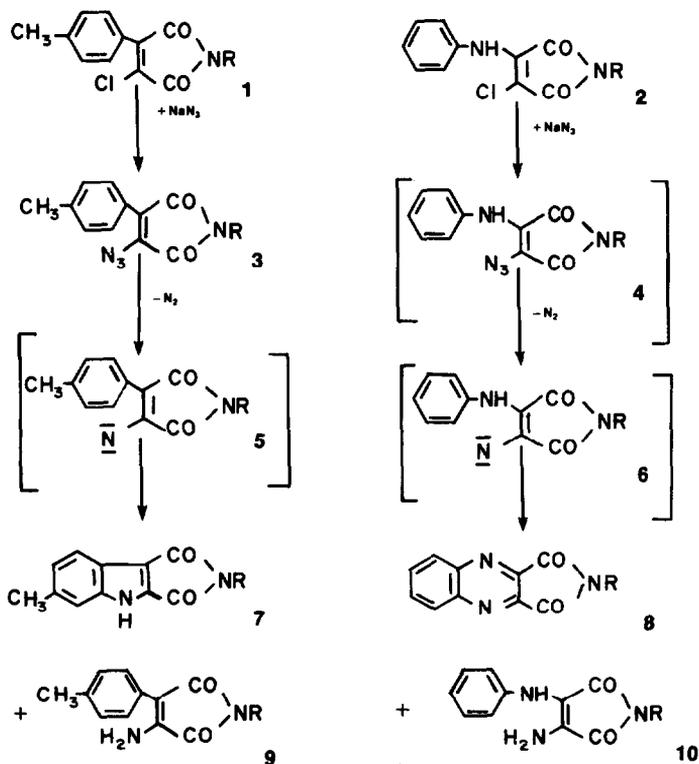
(Received in Germany 2 July 1979)

Zusammenfassung—Chinoxalin- und Indol-2,3-dicarbon säureimide **7, 8** werden durch Umsetzung halogenaktiver Maleinimide **1, 2** mit Natriumazid hergestellt. Weitere Derivate dieser heterocyclischen Reihen sind durch Folgereaktionen der Imide zugänglich.

Abstract—Quinoxaline- and indole-2,3-dicarboxylic imides **7, 8** are prepared by reaction of halogenactive maleimides **1, 2** with sodium azide. Further derivatives of these heterocyclic series are available by secondary reactions of the imides.

Vinylazide bieten eine wertvolle Basis zur Synthese von Heterocyclen.¹ Durch die Umsetzung halogenaktiver Maleinimide mit Natriumazid sind cyclische Vinylazide zugänglich, die Ringschlussreaktionen eingehen, wenn sich in Nachbarstellung zur Azidfunktion ein geeigneter Rest befindet. Im folgenden wurde der elektrophile Angriff des intermediär gebildeten Nitrens an der *o*-Position des Phenylrestes genutzt.

Die Imide **1** sind durch Umsetzung von 2-(*p*-Tolyl)-3-chlormaleinsäureanhydrid mit Anilin und Methylamin² und **2** aus *N*-Phenyl- bzw. *N*-Methyl-2,3-dichlormaleinimid und Anilin³ zugänglich. Die isolierten Azide **3** ergeben bei der Thermolyse in Toluol 6-Methylindol-2,3-dicarbon säureimide **7**, während bei der Umsetzung von **2** mit Natriumazid die entsprechenden Azide **4** nicht isoliert werden konnten und sofort die



1a, 3a, 7a, 9a
1b, 3b, 7b, 9b

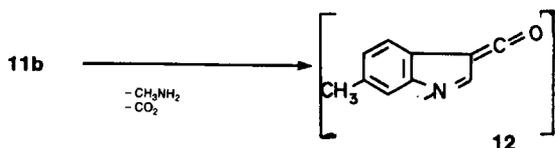
R
 C₆H₅
 CH₃

2a, 8a, 10a
2b, 8b, 10b

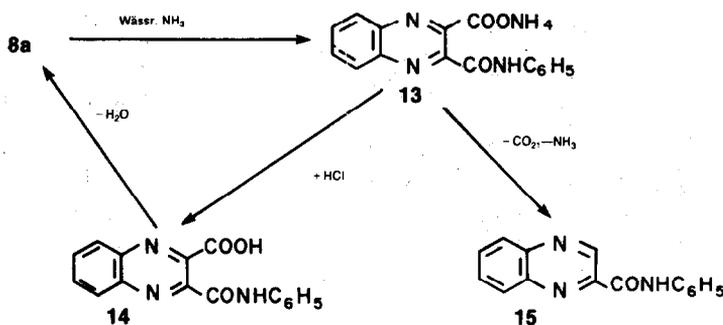
C₆H₅
 CH₃

Chinoxalin-2,3-dicarbonensäureimide **8** entstehen. Als Nebenprodukte bilden sich aus den Nitrenen **5** und **6** durch Wasserstoffabstraktion die primären Aminverbindungen **9** und **10**. **9** konnte hier nur in geringer Menge säulenchromatographisch aus einem Gemisch weiterer, nicht näher identifizierter Produkte, isoliert werden. Die gleichen Verbindungen entstehen auch bei der Thermolyse von **3** in Cyclohexen und aus **1** mit Kaliumcyanat.²

Bei der Cyclisierung des Nitrens **6** entsteht primär ein 1,4-Dihydrochinoxalinderivat, das unter Dehydrierung in **8** übergeht. Als Dehydrierungsmittel kann **6** selbst dienen, das dabei zu **10** reduziert wird. Das Reaktions-

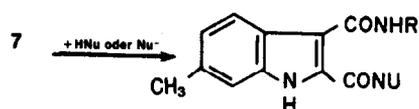


8a wird mit wässrigem Ammoniak zum Ammoniumsalz des Monoamides **13** hydrolysiert, aus dem sich durch Ansäuern **14** freisetzen lässt. Unter wasserabspaltenden Bedingungen (Acetanhydrid/Natriumacetat) cyclisiert **14** zu **8a**. Durch Kochen von **13** in Dimethylformamid entsteht **15**.



verhalten von **2** entspricht der aus der Literatur⁴ bekannten Umsetzung der 2-Anilino-3-chlornaphthochinone mit Natriumazid. Substituierte Derivate von **10a** wurden bereits durch Reaktion von **2a** mit aliphatischen Aminen erhalten;³ derartige 2,3-Bisaminomaleinimide sind rot gefärbt.

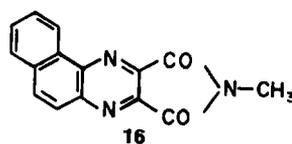
Durch Ringöffnungs- und Abbaureaktionen der Imide **7** und **8** können weitere Derivate der entsprechenden heterocyclischen Substanzklassen hergestellt werden. Die Imide **7** gehen mit Nucleophilen leicht Ringöffnungen zu den Mono- und Diamiden **11a**, **11b** und **11f-11j** sowie den Esteramiden **11c-11e** ein.



	R	Nu
a	C ₆ H ₅	OH
b	CH ₃	OH
c	C ₆ H ₅	CH ₃ O
d	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O
e	CH ₃	C ₂ H ₅ O
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁ NH ⁺ (cyclohexyl)
g	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ NO ⁺ (morpholino)
h	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ NH
i	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -NH
j	CH ₃	2-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄ -NH

Der Angriff des Nucleophils erfolgt bei der Indiringsöffnung an der Carbonylgruppe in 2-Position des heterocyclischen Ringes, da durch die Elektronendonatorwirkung des Indolstickstoffs die in 3-Position stehende Carbonylfunktion inaktiviert ist. Zur Stützung dieser Annahme diente der massenspektrometrische Zerfall von **11b**. Das Auftreten eines intensiven Peaks bei MZ 157 wurde dem Keten **12** zugeschrieben, das nur aus der angegebenen Struktur entstehen kann.

Die Hydrolyse von **8b** mit 20%iger wässriger Natronlauge ergibt nach Ansäuern direkt in 90%iger Ausbeute Chinoxalin-2,3-dicarbonensäure,⁵ ohne dass das Auftreten des entsprechenden Monoamides beobachtet wird. Beim Kochen der Dicarbonensäure in Dimethylformamid entsteht Chinoxalin-2-carbonsäure⁶ durch Decarboxylierung. Das Chinoxalinderivat **16**, das durch Umsetzung von 2-(β-Naphthylamino)-3-chlor-N-methylmaleinimid mit Natriumazid erhalten wurde, liess sich durch Hydrolyse und Decarboxylierung zum 1,4-Diazaphenanthren⁷ abbauen. Damit konnte gezeigt werden, dass der elektrophile Angriff des intermediär gebildeten Nitrens an der α-Position erfolgt ist.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in Nujol an einem Gerät UR 20 des VEB Carl Zeiss Jena. Die Elektronenspektren wurden an einem Beckmann-Spektralphotometer DK-2A von den ca. 10⁻⁴ m methanolischen Lösungen und die Massenspektren an einem Massenspektrometer CH 8 (70 eV) aufgenommen.

Umsetzung von 1 mit Natriumazid: 0.01 mol **1** und 1.5 g Natriumazid werden in Aceton/Wasser 10 min bei Raumtemp. gerührt. Beim Einengen *i. Vak.* (Badtemp. unter 40°C) fällt **3** aus. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und sofort in Toluol gelöst. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wird 1 h am Rückfluss gekocht, wobei **7** in der Siedehitze ausfällt.

Umsetzung von 2 mit Natriumazid: 0.01 mol **2** und 1.5 g Natriumazid werden 5 h bei 50°C in Dimethylsulfoxid gerührt. **8** fällt aus der Lösung aus, wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Durch Einengen des roten Filtrats lässt sich **10** isolieren.

Folgereaktionen von 7: **11a** und **11b** entstehen durch 15 min.

Tabelle 1. 6-Methylindol-2,3-dicarbonensäureimide 7, Chinoxalin-2,3-dicarbonensäureimide 8 und 2-Amino-3-amino-maleinimide 10

Fr.	F. °C (unkrist.)	Ansb. (%)	Formel (MG)	C Ber. Gef.	H	N	Spektren
<u>7a</u>	über 250 Zers. (Eisessig)	33	$C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,29)	73,90 73,82	4,38 4,32	10,14 9,78	IR: $\bar{\nu} = 1700/1780 \text{ cm}^{-1}$ (OO); $\bar{\nu} = 3250 \text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e=276 (Molpeak); UV: $\lambda_{\text{max}_1} = 246 \text{ nm}$ ($\epsilon = 25900$) $\lambda_{\text{max}_2} = 316 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12100$)
<u>7b</u>	über 280 Zers. (Benzol)	34	$C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214,22)	67,28 67,05	4,71 4,92	13,08 13,05	IR: $\bar{\nu} = 1705/1755 \text{ cm}^{-1}$ (OO); $\bar{\nu} = 3305 \text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e=214 (Molpeak); UV: $\lambda_{\text{max}_1} = 244 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1500$); $\lambda_{\text{max}_2} =$ 323 nm ($\epsilon = 27000$)
<u>8a</u>	über 320 Zers. (DMF)	40	$C_{16}H_9N_3O_2$ (275,25)	69,81 69,83	3,29 3,29	15,27 15,27	MS: m/e=275 (Molpeak)
<u>8b</u>	über 270 Zers. (Eisessig)	39	$C_{11}H_7N_3O_2$ (213,20)	61,96 62,25	3,31 3,16	19,71 19,77	
<u>10a</u>	185-187 (Ethanol)	13	$C_{16}H_{13}N_3O_2$ (279,28)	68,80 69,12	4,69 4,77	15,04 15,17	IR: $\bar{\nu} = 1690/1765 \text{ cm}^{-1}$ (OO); $\bar{\nu} = 3350/$ 3420 cm^{-1} (NH); MS: UV: $\lambda_{\text{max}_1} = 252 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21600$); $\lambda_{\text{max}_2} = 415 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2550$)
<u>10b</u>	137-140 (Äther/ Petrolether)	11	$C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217,23)	60,81 61,02	5,10 5,17	19,34 19,14	MS: m/e = 217 (Molpeak); UV: $\lambda_{\text{max}_1} = 237 \text{ nm}$ ($\epsilon = 26100$) $\lambda_{\text{max}_2} = 435 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1740$)

Tabelle 2. 6-Methylindol-2,3-dicarbonsäurederivate II

11	F. [°C] (mikrist.)	Ausb. (%)	Formel (MG)	C Ber. Gef.	H	N	Spektrum
a	über 220 Zers. (Ethanol)	85	$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294,30)	69,37 70,01	4,79 4,93	9,52 9,54	IR: $\nu = 1690\text{ cm}^{-1}$ (OO); $\nu = 3290/3360\text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e = 294 (Molpeak)
b	über 200 Zers. (Ethanol)	92	$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,24)	62,06 62,23	5,21 5,44	12,07 12,04	MS: m/e = 232 (Molpeak, 55,5%); m/e = 157 (100%)
c	94-96 (Methanol/H ₂ O)	90	$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,33)	70,11 69,90	5,23 5,61	9,09 8,97	IR: $\nu = 1640/1685\text{ cm}^{-1}$ (OO); $\nu = 3420/3540\text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e = 308 (Molpeak)
d	193-195 (Ethanol)	86	$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (322,35)	70,79 70,92	5,63 5,59	8,69 8,91	IR: $\nu = 1695\text{ cm}^{-1}$ (OO); $\nu = 3250\text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e = 322 (Molpeak)
e	192-194 (Benzol)	81	$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,29)	64,60 64,23	6,20 6,11	10,76 10,53	IR: $\nu = 1630/1690\text{ cm}^{-1}$ (OO); MS: m/e = 260 (Molpeak)
f	263-265 (Eisessig)	89	$C_{23}H_{24}N_2O_2$ (374,44)	73,77 74,13	6,46 6,77	11,22 11,29	IR: $\nu = 1635\text{ cm}^{-1}$ (OO); $\nu = 3240\text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e = 374 (Molpeak)
g	199-201 (Ethanol/H ₂ O)	76	$C_{21}H_{21}N_2O_3$ (363,40)	69,40 70,04	5,83 6,14	11,56 11,78	MS: m/e = 363 (Molpeak)
h	246-248 (Eisessig)	93	$C_{24}H_{21}N_2O_2$ (383,43)	75,17 75,60	5,52 5,72	10,96 10,92	MS: m/e = 383 (Molpeak)
i	321-322 (DMF)	75	$C_{23}H_{19}N_2O_2$ (369,40)	74,78 74,75	5,18 5,30	11,38 11,13	IR: $\nu = 1620\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $\nu = 1665\text{ cm}^{-1}$ (OO); $\nu = 3310\text{ cm}^{-1}$ (NH); MS: m/e = 369 (Molpeak)
j	256-258 (Dioxan/H ₂ O)	53	$C_{19}H_{19}N_2O_3$ (337,36)	67,64 67,66	5,68 5,94	12,46 12,38	MS: m/e = 337 (Molpeak)

Kochen von 0.01 mol **7** in 100 ml 5 %iger wässriger Natronlauge. Nach Ansäuern fallen die Monoamide als weisse Niederschläge aus.

11c-11e werden erhalten, indem man 0.01 mol **7** 10 min im entsprechenden Alkohol unter Zusatz von 0.1 ml 5 %iger wässriger Natronlauge kocht.

11f-11i werden gebildet beim einstündigen (im Fall von **11j** 30 min). Kochen von 0.01 mol **7** im entsprechenden Amin.

Folgereaktionen von 8a: 2 g **8a** werden in 50 ml wässriger Ammoniaklösung gekocht, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 4 h). Zur Isolierung von **14** wird die kalte Lösung mit konz. Salzsäure versetzt. F. 178–179°C (Als Strukturbeweis dient die Dehydratisierung zu **8a** durch Erhitzen in einem Acetanhydrid/Natriumacetat-Gemisch.) Zur Herstellung von **15** wird die klare Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand 20 min in

Dimethylformamid gekocht. Beim Versetzen der Lösung mit Wasser kristallisiert **15** aus. F. 191–193°C (umkrist. Eisessig); Ausb. 10%, C₁₅H₁₁N₃O (249.3); MS: *m/e* = 249 (Molpeak).

LITERATUR

- ¹G. L'abbé und A. Hassner, *Angew. Chem.* **83**, 103 (1971).
- ²M. Augustin, J. Faust und M. Köhler, Publikation in Vorber.
- ³M. Augustin und M. Köhler, *Z. Chem.* **17**, 215 (1977).
- ⁴J. A. v. Allan, G. A. Reynolds und R. E. Adel, *J. Org. Chem.* **28**, 520 (1963).
- ⁵F. D. Chattaway und W. G. Humphrey, *J. Chem. Soc.* 645 (1929).
- ⁶P. E. Fanta, R. A. Stein und R. M. W. Rickett, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4577 (1958).
- ⁷O. Hinsberg, *Liebigs Ann. Chem.* **237**, 327 (1887).