

REAKTIONEN MIT 3-CHLORCHINOXALIN-2-CARBALDEHYD*

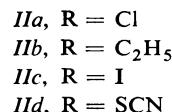
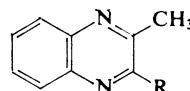
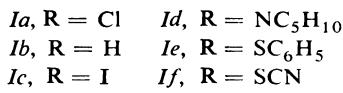
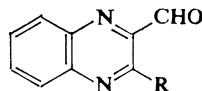
Eberhard LIPPmann und Wladimir SHILOV

Sektion Chemie, Karl-Marx-Universität, DDR-7010, Leipzig

Eingegangen am 11. August 1983

Das Chlor im 3-Chlorchinoxalin-2-carbaldehyd (*Ia*) wird nucleophil substituiert. CH-acide-Verbindungen und N-Nucleophile reagieren an der Formylgruppe. Das Hydrazon und das Oxim von *Ia* werden unter Ringschlüssereaktionen zu 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]chinoxalin und 3-Cyano-chinoxalin-2(1*H*)-on (*VIII*) übergeführt. Mit Thioglykolsäureethylester entsteht aus *Ia* Thieno[2,3-*b*]chinoxalin-2-carbonsäureethylester (*IX*). Die Umsetzung von 2-Chlor-3-methylchinoxalin (*IIa*) mit nucleophilen Reagenzien wird durchgeführt.

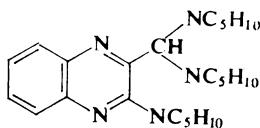
In vorangehenden Publikationen haben wir über die Synthese 3-substituierter Chinoxalin-2-carbaldehyde^{1,2} und die Reaktionen von 3-Aminochinoxalin-2-carbaldehyd³ berichtet. Über Reaktionen des 3-Chlorchinoxalin-2-carbaldehyds (*Ia*), der nach der Kröhnke-Methode aus 2-Chlor-3-methylchinoxalin (*IIa*) dargestellt wurde⁴, wird berichtet.



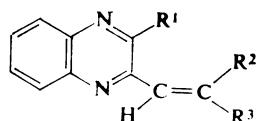
Mit Zink in ethanolischer Natronlauge lässt sich *Ia* zu *Ib* reduzieren. Unter den gleichen Bedingungen reagierte *IIa* zu 2-Ethoxy-3-methylchinoxalin (*IIb*). Natrium-iodid setzte sich mit *Ia* in Acetonitril zum 3-Iodchinoxalin-2-carbaldehyd (*Ic*) um, in gleicher Weise reagierte *IIa* zum 2-Iod-3-methylchinoxalin (*IIc*). Bei beiden Reaktionen können auch andere Lösungsmittel verwendet werden, jedoch liegen die Ausbeuten an *Ic* bzw. *IIc* dabei jeweils niedriger. Die Hydrolyse von *IIa* mittels 4M-HCl ergab 3-Methylchinoxalin-2(1*H*)-on. *Ia* unter gleichen Bedingungen umgesetzt, lieferte ein instabiles Produkt. Der entsprechende Aldehyd konnte in Substanz nicht gefaßt werden⁵⁻⁷. Versuche den 3-Mercaptochinoxalin-2-carbaldehyd,

* XXI. Mitteilung in der Reihe Chinoxaline; XX. Mitteilung: Z. Chem., im Druck.

aus *Ia* und NaSH zu gewinnen, verliefen in allen Fällen negativ. Dagegen konnte mit Thiophenol *Ia* glatt zu *Ie* umgesetzt werden. Sowohl *Ia* als auch *IIa* reagierten mit Kaliumrhodanid zu den Rhodanoverbindungen *If* und *Id*.

*III*

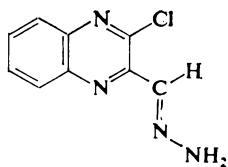
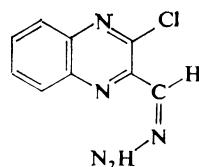
Mit primären Aminen erhält man aus *Ia* die Azomethine. Mit Piperidin im Überschuß konnte das 2-Bis(N-piperidyl)methyl-3-piperidylchinoxalin (*III*) erhalten werden, das mit Säure leicht in 3-Piperidylchinoxalin-2-carbaldehyd (*Id*) übergeführt werden konnte. Mit verschiedenen CH-aciden Verbindungen, wie Cyanessigsäure-ethylester, Malodinitril, *p*-Nitrobenzylcyanid, Acetessigester reagierte *Ia* zu den Kondensationsprodukten *IVa*–*d*. Da bei der Reaktion mit Benzylcyanid Natrium-



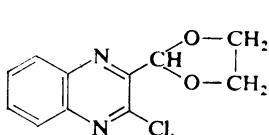
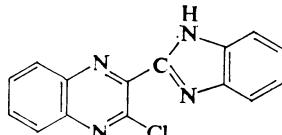
$R^1 \quad R^2 \quad R^3$

| | | | |
|-------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|
| <i>IVa,</i> | Cl | CN | COOC_2H_5 |
| <i>IVb,</i> | Cl | CN | CN |
| <i>IVc,</i> | Cl | CN | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2(4)$ |
| <i>IVd,</i> | Cl | COCH_3 | COOC_2H_5 |
| <i>IVe,</i> | OCH_3 | CN | C_6H_5 |

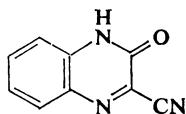
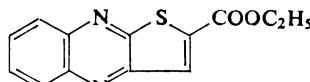
methylat zugesetzt werden mußte, wurde die 3-Methoxyverbindung *IVe* isoliert. Das Verhältnis von *Z*/*E*-Isomerie wurde nicht untersucht. Mit Hydrazinhydrat entstehen je nach den Reaktionsbedingungen zwei Isomere mit einem Schmelzpunkt von 164°C oder 259°C, die als *E*- und *Z*-Isomere *Va* und *Vb* identifiziert wurden.

*Va**Vb*

Bei den massenspektrometrischen Fragmentierungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied. So ist bei *Vb* als erste intensive Abspaltung die HCl-Elimierung und bei *Va* die Chloreliminierung zu finden. Mit Braunstein ließ sich *Vb* leicht zum 4-Chlor-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]chinoxalin dehydrieren.

*VI**VII*

Mit Ethylen glykol ließ sich *Ia* zum Acetal *VI* und mit *o*-Phenyldiamin zum Benzimidazolderivat *VII* umsetzen. Bei letzterer Reaktion konnte auch ein instabiles Nebenprodukt isoliert werden, das sich an der Luft leicht zu *VII* oxidiert und somit als Imidazolinderivat angesehen werden muß. Bei Versuchen, das 3-Chlorthinoxalin-2-carbaldoxim mit Basen zu cyclisieren, konnten wir das 3-Cyanochinoxalin-2(1*H*)-on (*VIII*) isolieren, das aus dem gesuchten Isoxazolo[4,5-*b*]chinoxalin durch Ringöffnung entstanden sein kann. Mit Thioglykolsäureethylester gelang mit *Ia* die Cyclisierung zum Thieno[2,3-*b*]chinoxalin-2-carbonsäureethylester (*IX*).

*VIII**IX*

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte sind korrigierte Werte (Mikroheiztisch Boetius). Die Spektren wurden aufgenommen: IR Spectren am Spektralphotometer UR 20, Carl Zeiss, Jena und am Specord IR 75, Carl Zeiss, Jena jeweils in KBr, ^1H NMR Spektren am Tesla BS 487 bei 80 MHz (Standard; Hexamethyldisiloxan intern), Massenspektren am Varian MAT CH6 (Probenführung direkt, Elektronenenergie: 70 eV).

Chinoxalin-2-carbaldehyd (*Ib*)

0,96 g *Ia*, 0,5 g Zink, 1 ml 40%ige NaOH werden in 90 ml Ethanol 10 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Eis gegossen und mit verd. HCl neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Petrolether (80–110°C) umkristallisiert. Schmp.: 106°C, Massenspektrum: 158 (M^+). IR Spektrum: 1700 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR Spektrum: $\delta(\text{C}^2\text{HCl}_3)$ 7,75–8,20 (m, 4 H, aromat.), 9,35 (s, 1 H, H^3), 10,21 (s, 1 H, CHO). Für $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (158,1) berechnet: 68,41% C, 3,80% H; gefunden: 68,52% C, 4,04% H.

3-Iodchinoxalin-2-carbaldehyd (*Ic*)

Zu 0,01 mol *Ia* und 0,02 mol NaI · 2 H₂O in 20 ml Acetonitril wird 1 Tropfen konz. HCl gegeben. Nach dem 2 Std. unter Rückfluß erhitzt wurde, wird die Mischung auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt und aus Petrolether (80–110°C) umkristallisiert 1,7 g (60%). Schmp.: 171,5–172,5°C. Massenspektrum: 284 (M⁺). IR Spektrum: 1718 cm⁻¹ (C=O). ¹H NMR Spektrum: δ(C²Cl₃) 7,81–8,44 (m, 4 H, aromat.), 10,22 (s, 1 H, CHO). Für C₉H₅IN₂O (284,0) berechnet: 38,00% C, 1,76% H; gefunden: 38,21% C, 1,80% H.

2-Iod-3-methylchinoxalin (*IIC*)

Vorschrift wie für *Ic*; 2,23 g (83%). Schmp.: 101–102°C (Petrolether: 80–110°C). Massenspektrum 270 (M⁺). ¹H NMR Spektrum: δ(CCl₄), 2,74 (s, 3 H, CH₃), 7,51–7,98 (m, 4 H, aromat.). Für C₉H₇IN₂ (270,1) berechnet: 44,63% C, 2,89% H; gefunden: 45,01% C, 3,10% H.

3-Phenylthiochinoxalin-2-carbaldehyd (*Ie*)

0,005 mol *Ia*, 0,006 mol Thiophenol und 1,6 g K₂CO₃ werden in 10 ml Ethanol 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 40 ml Wasser zugegeben und nach 4 Std. Stehen der Niederschlag abgetrennt 1,0 g (76%). Schmp.: 186–187°C (Petrolether/Toluol). Massenspektrum: 266 (M⁺). ¹H NMR Spektrum: δ(C²HCl₃) 7,25–8,10 (m, 9 H, aromat.), 10,24 (s, 1 H, CHO). Für C₁₅H₁₀N₂OS (266,3) berechnet: 67,71% C, 3,76% H; gefunden: 67,53% C, 3,89% H.

3-Thiocyanatochinoxalin-2-carbaldehyd (*if*)

0,005 mol *Ia*, 0,006 mol Kaliumrhodanid werden in 30 ml Acetonitril mit 1 Tropfen konz. HCl 0,5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die warme Lösung wird vom ausgeschiedenen KCl abgetrennt und in Wasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet, 0,83 g (77%). Schmp.: 185–186°C (Petrolether 60–80°w). Massenspektrum: 215 (M⁺). IR Spektrum: 2 180 (SCN), 1 699 cm⁻¹ (C=O). ¹H NMR Spektrum: δ(C²HCl₃) 7,80–8,30 (m, 4 H, aromat.), 10,15 (s, 1 H, CHO). Für C₁₀H₅N₃OS (215,2) berechnet: 55,82% C, 2,33% H, 19,51% N; gefunden: 55,90% C, 2,42% H, 19,29% N.

2-Methyl-3-thiocyanatochinoxalin (*IId*)

0,01 mol *IIa* und 0,01 mol Kaliumrhodanid werden in 25 ml Acetonitril 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und dem Abfiltrieren des KCl wird das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Niederschlag wird abgetrennt, 1,6 g (80%). Schmp.: 117,5–118,5°C (Ethanol). Massenspektrum: 201 (M⁺). IR Spektrum: 2 175 cm⁻¹ (SCN). ¹H NMR Spektrum: δ(C²Cl₃) 2,61 (s, 3 H, CH₃), 7,60–8,10 (m, 4 H, aromat.). Für C₁₀H₇N₃S (202,2) berechnet: 59,73% C, 3,48% H, 20,91% N; gefunden: 60,00% C, 3,30% H, 20,95% N.

2-Bis(N-piperidyl)methyl-3-N-piperidylchinoxalin (*III*)

0,005 mol *Ia* wird in 5 ml Piperidin erwärmt bis zur Lösung. Anschließend wird auf Eisswasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, 1,9 g (97%). Schmp.: 143–144°C (Petrolether: 80–110°C); ¹H NMR Spektrum: δ(CHCl₃) 4,49 (s, 1 H, CH), 7,38–8,19 (m, 4 H, aromat.). MS: 393 (M⁺). C₂₄H₃₅N₅ (393,5).

3-N-Piperidylchinoxalin-2-carbaldehyd (*Id*)

0,005 mol *III* werden bei 50°C in 4n 2M-H₂SO₄ gelöst, abgekühlt, mit wäßrigen Ammoniak

neutralisiert und der Niederschlag wird abfiltriert, 0,9 g (75%). Schmp.: 85°C (Lit.²): Massenspektrum 241 (M^+). IR Spektrum: 1 708 cm⁻¹ (C=O). ¹H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 1·68 (breit, 6 H, CH₂), 3,45 (breit, 4 H, CH₂), 7,25–8,00 (m, 4 H, aromat.), 10·08 (s, 1 H, CHO).

2-Cyano-3-(3-chlorchinoxalin-2-yl)acrylsäureethylester (*IVa*)

Zu 0,005 mol *Ia* werden 0,005 mol Cyanessigsäureethylester und je 3 Tropfen Eisessig und Piperidin gegeben. Es wird 1 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend der Niederschlag abfiltriert, 1,3 g (90%). Schmp.: 108°C (Ethanol). Massenspektrum: 287 (M^+). ¹H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 1,38 (t, 3 H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 4,39 (q, 2 H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 7,70–8,30 (m, 4 H, aromat.), 8,70 (s, 1 H, CH). Für C₁₄H₁₀CIN₃O₂ (287,7) berechnet: 58,43% C, 3,48% H; gefunden: 58,30% C, 3,43% H.

2-Cyano-3-(3-chlorchinoxalin-2-yl)acrylnitril (*IVb*)

Vorschrift wie für *IVa*: 0,9 g (75%). Schmp.: 173,5–174°C (Ethanol). Massenspektrum: 240 (M^+). IR Spektrum: 2 230 cm⁻¹ (CN). ¹H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 7,80–8,30 (m, 4 H, aromat.), 8,31 (s, 1 H, CH). Für C₁₂H₉CIN₄ (240,6) berechnet: 59,90% C, 2,08% H, 22,33% N; gefunden: 59,79% C, 2,00% H, 23,51% N.

2-(4-Nitrophenyl)-3-(3-chlorchinoxalin-2-yl)acrylnitril (*IVc*)

Vorschrift wie für *IVa*, 3 Std. bei Raumtemperatur stehen lassen, 1,5 g (89%). Schmp.: 242 bis 243°C (n-Butanol). Massenspektrum: 336 (M^+). IR Spektrum: 2 224 cm⁻¹ (CN). Für C₁₇H₉.CIN₄O₂ (336,7) berechnet: 60,62% C, 2,67% H; gefunden: 60,55% C, 2,84% H.

2-Acetyl-3-(3-chlorchinoxalin-2-yl)acrylsäureethylester (*IVd*)

0,005 mol *Ia*, 0,005 mol Acetessigsäureethylester und je 3 Tropfen Essigsäure und Piperidin werden in 10 ml Ethanol 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird aus Petrolether (80–110°C) umkristallisiert, 0,5 g (33%). Schmp.: 97–98°C. Massenspektrum: 304 (M^+). IR Spektrum: 1 710, 1 720 cm⁻¹ (C=O). ¹H NMR Spektrum (C²HCl₃): 1,31 (t, 3 H, *J* = 6,4 Hz, CH₃), 2,54 (s, 3 H, COCH₃), 4,30 (q, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 7,60–8,00 (m, 4 H, aromat.), 8,04 (s, 1 H, CH). Für C₁₅H₁₃CIN₂O₃ (304,7) berechnet: 59,15% C, 4,27% H; gefunden: 59,31% C, 4,03% H.

2-Phenyl-3-(3-methoxachinoxalin-2-yl)acrylnitril (*IVe*)

Zu einer Lösung von 0,59 g Benzylcyanid und 0,74 g Natriummethylat in 20 ml Ethanol wird eine Lösung von 0,96 g *Ia* in 20 ml Ethanol gegeben. Die Lösung wird 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, mit verd. HCl neutralisiert und der Feststoff abfiltriert, 0,7 g (49%). Schmp.: 151,5–152°C (Ethanol). Massenspektrum: 287 (M^+). IR Spektrum: 2 225 cm⁻¹ (CN). ¹H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 4,00 (s, 3 H, CH₃), 7,00–8,20 (m, 10 H, aromat. und CH). Für C₁₈H₁₃N₃O (287,3) berechnet: 75,32% C, 4,53% H; gefunden: 75,21% C, 4,58% H.

3-Chlorchinoxalin-2-carbaldehydhydrazone (*Va*, *Vb*)

Va: Zu einer heißen Lösung von 0,005 mol *Ia* in 25 ml Acetonitril wird 0,3 ml 85%iges Hydrizinhydrat gegeben. Nach 1 Std. Stehen bei Raumtemperatur wird der gelbe Niederschlag ab-

filtriert, 0,9 g (87%). Schmp.: 164–165,5°C (Cyclohexan). Massenspektrum: 206 (M^+). 1H NMR Spektrum: δ (Hexadeuterodimethylsulfoxid) 7,70–8,60 (m, 4 H, aromat.), 8,36 (s, 1 H, CH). Für $C_9H_7ClN_4$ (206,6) berechnet: 52,34% C, 3,39% H, 27,13% N, 17,21% Cl; gefunden: 52,20% C, 3,32% H, 17,10% Cl, 27,10% N.

Vb: 0,005 mol *Ia* und 0,3 ml 85%iges Hydrazinhydrat werden in 30 ml Ethanol 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgetrennt, 0,92 g (89%). Schmp.: 259–261°C (Ethanol). MS: 206 (M^+). 1H NMR Spektrum: δ (Hexadeuterodimethylsulfoxid) 7,60–8,60 (m, 4 H, aromat.), 8,85 (s, 1 H, CH). Gefunden: 52,10% C, 3,26% H, 17,05% Cl, 27,19% N.

3-Chlor-2-(1,3-dioxolan-2-yl)chinoxalin (*VI*)

1,6 g *Ia* und 2 g Ethylenglykol werden in 30 ml Toluuen und ein wenig *p*-Toluensulfonsäure 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit $NaHCO_3$ -gesättigter Lösung gewaschen und das Toluuen im Vakuum abgezogen. Umkristallisation des Rückstandes erfolgt aus Petrolether (80–110°C), 1,52 g (78%). Schmp.: 87,5–88°C. Massenspektrum: 236 (M^+). 1H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 4,19 (m, 4 H, CH_2), 6,38 (s, 1 H, CH), 7,60–8,30 (m, 4 H, aromat.). Für $C_{11}H_9ClN_2O_2$ (236,6) berechnet: 55,83% C, 3,81% H; gefunden: 56,10% C, 4,10% H.

2-(Benzimidazol-2-yl)-3-chlorchinoxalin (*VII*)

0,01 mol *Ia* und 0,01 mol *o*-Phenyldiamin werden in 50 ml Benzen 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Benzen wird danach im Vakuum abgezogen. Das zurück bleibende Öl wird mit 6 ml Ethanol und 8 ml 1M-HCl 0,5 Std. gerührt. Danach wird Chloroform zugegeben und der Feststoff abfiltriert, 0,35 g (12%). Schmp.: 180°C (Zers.) instabiles Produkt. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Chloroform abgezogen und der Rückstand wird aus einem Gemisch Ethanol-Wasser: 9 : 1 umkristallisiert, 1,4 g (50%). Schmp.: 216–218°C. Massenspektrum: 280 (M^+). Für $C_{15}H_9ClN_4$ (280,7) berechnet: 64,25% C, 3,21% H; gefunden: 63,98% C, 3,22% H.

3-Cyanochinoxalin-2(1*H*)-on (*VII*)

0,01 mol 3-Chlorchinoxalin-2-carbaldehydoxim wird mit 3 g K_2CO_3 in 40 ml Ethanol 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiß abfiltriert und auf Eiswasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt, 1,4 g (82%). Schmp.: 292°w (Ethanol). Massenspektrum: 171 (M^+), IR Spektrum: 2 240 cm^{-1} (CN), 1 680 cm^{-1} (C=O). Für $C_9H_5N_3O$ (171,2) berechnet: 63,24% C, 2,92% H, 24,62% N; gefunden: 63,40% C, 3,11% H, 24,69% N.

Thieno[2,3-*b*]chinoxalin-2-carbonsäureethylester (*IX*)

0,01 mol *Ia*, 0,01 mol Thioglykolsäureethylester und 1,1 g Na_2CO_3 werden in 10 ml Ethanol 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, 2,01 g (78%). Schmp.: 135–136°C (Ethanol). Massenspektrum: 258 (M^+). IR Spektrum: 1 725 cm^{-1} (C=O). 1H NMR Spektrum: $\delta(C^2HCl_3)$ 1,39 (t, 3 H, J = 7,0 Hz, CH_3), 4,42 (q, 2 H, J = 7,0 Hz, CH_2), 7,70–8,30 (m, 4 H, aromat.), 8,18 (s, 1 H, H^3). Für $C_{13}H_{10}N_2O_2S$ (258,3) berechnet: 60,51% C, 3,88% H; gefunden: 60,40% C, 4,12% H.

4-Chlor-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]chinoxalin

0,35 g *Vb*, 1 g Braunstein und 0,3 g Magnesiumsulfat werden in 30 ml Cyclohexan 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert, der abfiltrierte Niederschlag wird

zweimal mit heißem Cyclohexan extrahiert. Die vereinten Cyclohexanfraktionen werden vereint, eingeengt und der entstehende Niederschlag beim Abkühlen wird abfiltriert, 0,32 g (88%). Schmp.: 161—162°C (Cyclohexan). Massenspektrum: 204 (M^+). 1H NMR Spektrum: δ (CDCl₃) 7·60 bis 8,70 (m, 4 H, aromat.), 8,38 (s, 1 H, H³). Für C₉H₅ClN₄ (204,6) berechnet: 52,83% C, 2,44% H, 27,41% N; gefunden: 52,71% C, 2,64% H, 27,62% N.

LITERATUR

1. Lippmann E., DiDio P., Schweitzer W.: Z. Chem. 17, 372 (1977).
2. Lippmann E., Sedelmeyer K., Engler E., Scharf N., Boehme P., Ritter G.: Z. Chem. 18, 177 (1978).
3. Lippmann E., Steiner D.: Z. Chem. 22, 256 (1982).
4. Romanenko V. D., Burmistov S. I.: Zh. Geterotsikl. Soedin. 1973, 852.
5. Baranov V. D., Plevachzuk-Tarnavskaya N. E.: Ukr. Khim. Zh. 29, 82 (1963).
6. Ohle H.: Ber. Deut. Chem. Ges. 76, 624 (1943).
7. Ohle H.: Ber. Deut. Chem. Ges. 67, 155 (1934).