

- [17] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* **18**, 292 (1962).  
 [18] M. ABDEL-AKHER & F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5859 (1951).  
 [19] F. SCHEFFER & R. KICKUTH, *Z. analyt. Chem.* **191**, 116 (1962).  
 [20] A. P. MCLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chemistry* **31**, 2020 (1959).  
 [21] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930); P. R. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1740 (1951).  
 [22] C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **23**, 975 (1940).

## 167. Groupes de départ inhabituels lors de cyclisations dans la série des quinoxalines, II<sup>1)</sup> [1]

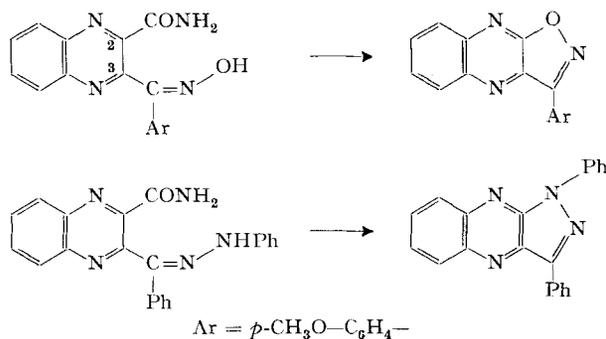
par H. Dahn et Jeannine Nussbaum

Institut de chimie organique de l'Université de Lausanne

(26 VI 69)

*Summary.* Quinoxaline-3-ketones substituted by different groups in position 2 (I) are easily cyclized by hydroxylamine and phenylhydrazine to form isoxazolo[4,5-*b*]quinoxalines (II) and pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines (III), respectively. The reactions proceed via the oximes resp. phenylhydrazones. Groups displaced are not only the customary leaving groups of aromatic  $S_N2$  reactions (halogens, OH), but likewise H, COOH, CONH<sub>2</sub>, CO-Ar, and, less easily, benzyl groups; methyl and phenyl groups were not displaced. The displacement of hydride ion in the presence of excess of hydroxylamine resp. phenylhydrazine is explained in terms of an extension of the theory of osazone formation.

Dans un mémoire précédent, DAHN & MOLL [1] ont montré que, lors de certaines réactions de cyclisation, les groupes carboxamide et carboxylique qui se trouvaient en position 2 du noyau quinoxalinique étaient remplacés par des nucléophiles (O ou N), ce qui donnait naissance respectivement à des isoxazolo[4,5-*b*]quinoxalines et à des pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines (= «flavazoles»). On peut admettre que dans la première étape de cette cyclisation, la cétone de départ forme l'oxime ou la phénylhydrazone qui, ensuite, ferment le cycle sous l'action des nucléophiles respectivement O et N.



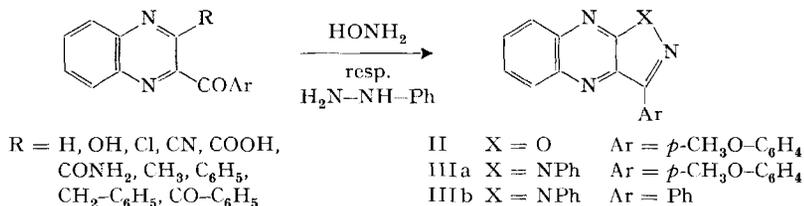
Dans la série aromatique, on connaît des réactions de cyclisation donnant des isoxazoles et des pyrazoles à partir soit d'oximes, soit de phénylhydrazones. Ainsi, en

<sup>1)</sup> Extrait de la thèse JEANNINE NUSSBAUM, Lausanne 1968.

milieu fortement basique, les *o*-halogénobenzophénone-oximes se cyclisent en indoxazènes [2]; d'une façon analogue, des *o*-hydroxy- et *o*-halogéno-benzhydrazones forment des indazoles [3] [4]. Ces réactions sont nettement des substitutions nucléophiles aromatiques: les groupes remplacés, halogène et hydroxyle, sont des groupes de départ ordinairement rencontrés dans ce type de substitution et la réaction est activée par des groupes nitro dans les positions *o* et *p* du noyau aromatique<sup>2)</sup>.

D'autre part on sait que, de par leur structure propre, les quinoxalines constituent de bons substrats pour les réactions de substitutions nucléophiles. Leur réactivité a été calculée, et établie expérimentalement dans des essais cinétiques d'éthoxy-déchloruration et de pipéridino-déchloruration principalement. Bien qu'un peu moins prononcée, elle se révèle comparable à celle des composés aromatiques nitrés [5].

Les cyclisations en isoxazolo[4,5-*b*]quinoxalines et pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines signalées par DAHN & MOLL pourraient s'expliquer par un mécanisme de substitution nucléophile. Cependant, elles mettent en évidence des groupes de départ très inhabituels, tels les groupes carboxamide et carboxylique. C'est pourquoi nous nous sommes proposé d'étudier cette réaction en variant le groupe de départ. Dans ce but, nous avons synthétisé un certain nombre d'anisoyl-3- et benzoyl-3-quinoxalines<sup>3)</sup> (I) portant en position 2 un des substituants suivants: H, Cl, OH, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, phényle, *p*-méthoxybenzyle, benzyle, anisoyl et benzoyle.



Ces différents composés furent soumis à des essais de cyclisation. Sous l'influence du chlorhydrate d'hydroxylamine dans un mélange d'alcool et de pyridine, on peut obtenir la *p*-méthoxyphényl-3-isoxazolo[4,5-*b*]quinoxaline (II); sous l'effet de la phénylhydrazine en milieu alcoolique et en présence de HCl, il peut se former la phényl-1-*p*-méthoxyphényl-3-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline (IIIa) et la diphenyl-1,3-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline (IIIb), respectivement. Les températures de l'ordre de 60° à 100° qui sont exigées pour la formation de II ou III sont relativement basses si l'on songe à celles que nécessitent les cyclisations en indazoles des phénylhydrazones de la bromo-2-benzophénone (200°) et de la bromo-2-nitro-5-benzophénone (140°) [6].

Les oximes et phénylhydrazones précurseurs de II ou III n'ont pas toujours pu être isolées; elles ne se formaient pas en milieu neutre et n'étaient plus isolables en présence de pyridine ou d'acide en raison d'une cyclisation trop rapide. Leur formation préalable a cependant été démontrée dans trois cas (voir ci-dessous).

<sup>2)</sup> On connaît cependant dans cette réaction des nucléofuges plus rares comme les groupes méthoxyle et nitro [4], mais uniquement lorsque la position en question est fortement activée par des groupes nitro.

<sup>3)</sup> Un des avantages du groupe anisoyl sur le groupe benzoyle consiste dans la formation de phényl-1-*p*-méthoxyphényl-3-flavazole (IIIa), composé beaucoup moins soluble dans le mélange réactionnel que son homologue diphenylé IIIb.

Afin d'obtenir des éléments de comparaison avec des cyclisations de caractère nettement nucléophile, nous avons tout d'abord examiné quelques groupes de départ typiques, tels le chlorure dans la chloro-2-anisoyl-3-quinoxaline (IV) et les groupes hydroxyle dans la hydroxy-2-anisoyl-3-quinoxaline (V) et cyano dans la cyano-2-anisoyl-3-quinoxaline (VI). IV et VI se transforment sans difficulté en isoxazole II et flavazole IIIa qui, dans le cas de IV, se forme déjà en milieu neutre. V donne également II et en milieu acétique IIIa. En milieu éthanol-HCl en revanche, V se transforme quantitativement en phénylhydrazone VII qui est isolée à l'exclusion de tout produit cyclique. En milieu acétique, VII se cyclise quantitativement en IIIa: ainsi se trouve confirmée l'hypothèse selon laquelle les phénylhydrazones constituent des intermédiaires dans la cyclisation des acyl-3-quinoxalines en flavazoles.

Un mécanisme d'addition-élimination avec, comme étape lente, l'addition, est admis dans la substitution nucléophile des dérivés nitrés du benzène et dans celle des composés azaromatiques. De même, dans nos réactions de cyclisation, il faut envisager la formation d'intermédiaires d'addition, suivie par le départ des groupes chloro, hydroxyle et cyano avec un doublet d'électrons.

A côté des composés IV, V et VI qui comportent des groupes de départ classiques, nous avons étudié un certain nombre de quinoxalines substituées en position 2 par des groupes qui, habituellement n'appartiennent pas à la classe des nucléofuges.

On avait déjà signalé [7] que les acyl-3-quinoxalines pouvaient se cycliser en flavazoles même en absence de substituant en position 2. Un *hydrure* du cycle quinoxalinique est donc remplacé par le nucléophile N. Effectivement nous avons constaté que l'anisoyl-2-quinoxaline (VIII) se cyclise en présence d'un excès de phénylhydrazine en flavazole IIIa sans qu'il soit possible d'isoler ou même de mettre en évidence un composé intermédiaire. L'oxime en revanche, réagit plus difficilement: traité par de l'hydroxylamine en milieu éthanol-pyridine, VIII donne à côté d'une faible quantité d'isoxazole II (3%), l'oxime IX. Celle-ci, en milieu acétique et en présence d'hydroxylamine, se transforme partiellement en isoxazole II (22%).

DAHN & MOLL [1] avaient constaté le départ des groupes *carboxamide* et *carboxylique* dans les cyclisations en question. Nous avons obtenu des résultats analogues: l'acide anisoyl-3-quinoxaline-carboxylique-2 (X) réagit très rapidement pour donner II et IIIa. Il est fort peu probable qu'une décarboxylation précède ou induise la cyclisation: X est stable dans le milieu et sa décarboxylation est lente même à 180°<sup>4</sup>). On sait que l'anisoyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XI) donne très facilement II. L'oxime de XI, préparée de façon indépendante [1], se cyclise en II même en absence d'hydroxylamine. Ce résultat et celui mentionné dans l'alinéa précédent confirment donc l'existence de l'oxime dans une étape de la synthèse de l'isoxazole II. D'autre part, la benzoyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 se cyclise en IIIb [1]. Or lors de nos essais, XI n'a que très peu réagi avec la phénylhydrazine et nous avons toujours récupéré le produit de départ intact à côté d'une quantité insignifiante de IIIa (< 5%).

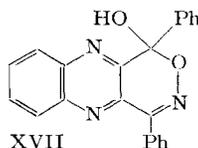
Dans le but d'examiner si les groupes *alcoyle* et *aryle* en position 2 pouvaient être remplacés, nous avons synthétisé la méthyl-2-anisoyl-3-quinoxaline (XII); ce composé ne réagit pas avec la phénylhydrazine et a toujours été récupéré quantitativement. La phényl-2-anisoyl-3-quinoxaline reste également insensible à la phényl-

<sup>4</sup>) Nous avons obtenu 60% de décarboxylation en 3 h de chauffage à 180°. Les cyclisations en revanche, sont presque quantitatives en 1 h à 60°.

hydrazine et est récupérée intacte [8]. La benzyl-2-benzoyl-3-quinoxaline (XIIIb) en présence d'hydroxylamine dans un mélange d'alcool et de pyridine ou dans l'acide acétique est transformée en son oxime XIV sans que II ait jamais été isolé. La phénylhydrazine en revanche, réagit avec XIIIb ainsi qu'avec le dérivé méthoxylé XIIIa pour donner respectivement IIIb et IIIa avec des rendements de l'ordre de 40 à 50%, et sans qu'il ait été possible de mettre en évidence une phénylhydrazone. Dans la formation des flavazoles on constate donc le remplacement du groupe benzyle mais il est impossible de tirer une conclusion pour les groupes méthyle et phényle puisque les acyl-3-quinoxalines de départ ne réagissaient pas avec la phénylhydrazine.

Finalement nous avons cherché à savoir si des groupes *acyle*, tels qu'anisoyle et benzoyle, pouvaient être déplacés dans le cadre de nos réactions. Nous avons remarqué que la dianisoyl-2,3-quinoxaline (XVa) se transformait en flavazole IIIa mais que sa phénylhydrazone n'était jamais isolable. La dibenzoyl-2,3-quinoxaline (XVb) se cyclise en flavazole IIIb à condition de travailler en milieu acide et en présence d'un équivalent de phénylhydrazine. Un excès de réactif abaisse le rendement en IIIb au profit de la diphenylhydrazone (XVI) qui est parfaitement stable en milieu acide et n'a jamais donné IIIb.

Lors du traitement de XVb par de l'hydroxylamine dans un mélange d'alcool et de pyridine ou dans l'acide acétique, nous n'avons jamais isolé d'isoxazole mais un produit jaune vif répondant à la formule  $C_{22}H_{15}N_3O_2$ . Cette dernière pourrait s'appliquer à la monoxime de XVb. Cependant, son spectre IR. ne révèle ni absorption carbonyle aux environs de  $6 \mu$  ni le profil particulier de nos oximes dans la région de  $3 \mu$ . Il s'agit certainement de la forme  $\psi$  de la monoxime de la dibenzoyl-2,3-quinoxaline (XVII). Rappelons que certains *o*-benzoyl-benzoates d'alcoyle de structure comparable à XV réagissent avec l'hydroxylamine non pour donner une monoxime mais un hétérocycle hexagonal [9]. XVII est parfaitement stable dans les conditions de la cyclisation en isoxazole, lequel n'a jamais pu être identifié même en traces<sup>5)</sup>.



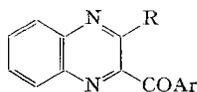
Les résultats présentés ci-dessus sont résumés dans le tableau 1. On peut constater que, outre les groupes de départ habituels, tels Cl, OH et même CN, des groupes inhabituels, tels H, COOH, CONH<sub>2</sub> et plus difficilement benzyle et benzoyle, peuvent être remplacés par un nucléophile lors des cyclisations en II et III.

*Discussion:* Si la cyclisation de l'oxime et de la phénylhydrazone en II ou III est indiscutablement une réaction de caractère nucléophile, toutes les étapes de son déroulement ne sont pas claires. La seule réaction analogue de la série benzénique qui ait été étudiée du point de vue cinétique, est la cyclisation des *o*-halogénobenzophénone-oximes en phényl-3-benzisoxazoles-1,2 [10]. Un mécanisme  $S_N2$  aromatique y est postulé bien que les halogènes ne suivent pas fidèlement l'ordre de mobilité qui est établi pour un réactif nucléophile anionique oxygéné. Dans nos cyclisations, l'hypothèse d'un mécanisme d'addition-élimination  $S_N2$  hétéroaromatique, évoluant

<sup>5)</sup> L'hypothèse d'une cyclisation évoluant, dans le cas des groupes COOH et CONH<sub>2</sub>, par l'intermédiaire d'un cycle à six membres qui se contracterait ensuite en un noyau isoxazolique ou pyrazolique [1] paraît infirmée par la stabilité de XVII en milieu acide ou basique.

par l'intermédiaire d'un complexe de type XVIII dans lequel le réactif et le futur groupe de départ sont liés au même carbone par des liaisons covalentes, semble

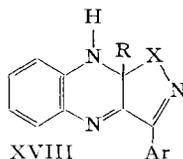
Tableau 1. Formation d'isoxazole (II) et de flavazoles (III) à partir d'acyl-3-quinoxalines (I)



R	Ar	Isoxazole II	Flavazole III
-H (VIII)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	+
-OH (V)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	+
-Cl (IV)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	+
-CN (VI)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	+
-COOH (X)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	+
-CONH <sub>2</sub> (XI)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	+	-
-CONH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -		+ [1]
-CH <sub>3</sub> (XII)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		- <sup>a)</sup>
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		- <sup>a)</sup> [8]
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (XIIIa)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		+
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (XIIIb)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-	+
-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (XVa)	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		+
-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (XVb)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-	+

a) Récupération intégrale du produit carbonylé; pas de phénylhydrazone.

raisonnable. Les *p*-diazines sont sensibles aux réactions d'addition nucléophile réversibles: la quinoxaline non-substituée peut se transformer sous l'effet de nucléophiles puissants, tels HCN, NaHSO<sub>3</sub> ou les composés de GRIGNARD, en tétrahydro-1,2,3,4-quinoxalines [11] relativement stables. Par sa formation et sa structure, XVIII appartient au même cas; lors de l'attaque intramoléculaire des nucléophiles O ou N, les atomes d'azote du système quinoxalinique acceptent un proton et assimilent la charge négative créée.

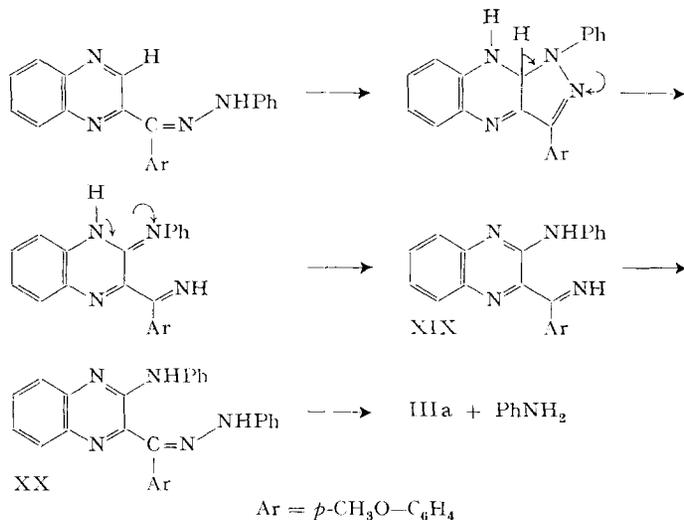


Pour déterminer quelle voie empruntent les composés X, XI et XV dans leur cyclisation en III, il faudrait connaître la manière dont les groupes -COOH, -CONH<sub>2</sub> et -CO-Ar sont déplacés. DAHN & MOLL [1] avaient constaté, lors de la cyclisation de l'anisoyle-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XI) en II, un dégagement de CO et de CO<sub>2</sub> et l'apparition d'un corps réducteur (probablement l'acide formique), mais ils n'avaient pas trouvé de formamide.

Pour notre part, nous avons tenté de retrouver le groupe benzoyle qui était issu de la cyclisation de la dibenzoyl-2,3-quinoxaline (XVb) en flavazole IIIb. Cette transformation s'accompagne de plusieurs réactions parasites dont les produits

réactionnels, qui sont obtenus en très faible quantité, n'ont pu tous être séparés et identifiés. Le groupe benzoyle est éliminé avec un doublet d'électrons. Tous les essais entrepris pour retrouver, dans le milieu réactionnel, ses produits de décomposition présumés (benzaldéhyde, benzaldéhyde-phénylhydrazone ou acide benzoïque) sont restés vains (4% d'acide benzoïque ont été séparés mais ils ne peuvent pas être pris en considération pour l'instant).

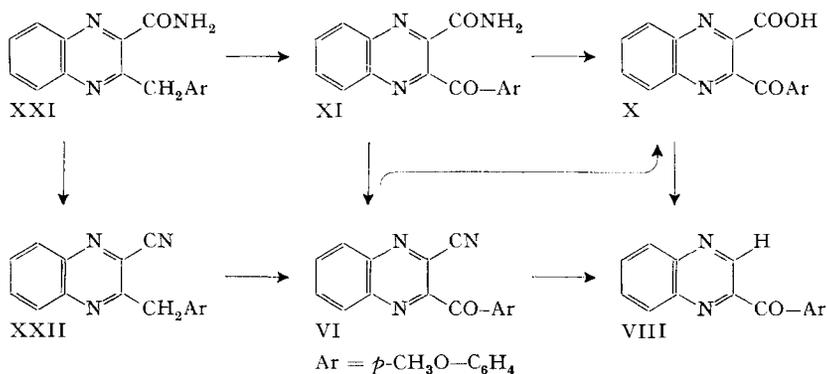
Le groupe hydrure est également assez rarement déplacé, si l'on excepte quelques substitutions par des bases extrêmement fortes et des cas particuliers où une redistribution électronique à l'intérieur de la molécule est possible, ou si l'on se trouve en présence d'un milieu fortement oxydant. Or la phénylhydrazine utilisée en excès pour la cyclisation de l'anisoyl-2-quinoxaline (VIII) doit jouer le rôle d'un accepteur d'ion hydrure, comme dans la formation des osazones [12]. La cyclisation de VIII en IIIa pourrait donc être formulée par un mécanisme dans lequel l'étape d'addition nucléophile est suivie d'une prototropie accompagnée de scission; de cette façon, un meilleur groupe de départ, le groupe anilino, remplace l'hydrogène en position 2 de XIX. La deuxième molécule de phénylhydrazine forme l'anilino-phénylhydrazone XX, qui se cyclise probablement par une nouvelle réaction d'addition-élimination.



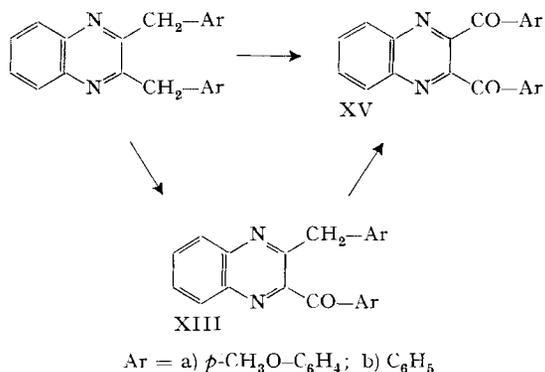
*Synthèses:* La *p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XXI), obtenue par condensation de la *p*-méthoxyphényl-4-hydroxy-2-tétronimide avec l'*o*-phénylènediamine [13] est oxydée en anisoyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XI). Hydrolysé à chaud par un alcali, XI a donné l'acide X. La cyano-2-anisoyl-3-quinoxaline (VI) a été préparée par déshydratation de l'amide XI à l'aide de SOCl<sub>2</sub>. VI a été également obtenu par la transformation de XXI en cyano-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXII) à l'aide de chloroformiate d'éthyle puis par oxydation de XXII en VI à l'aide d'acide chromique. L'hydrolyse alcaline de VI fournit également X qui a été décarboxylé en VIII par chauffage à 180°.

La hydroxy-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXIII) [14], traitée à chaud par de l'oxychlorure de phosphore, a donné la chloro-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline

(XXIV). XXIII et XXIV ont été oxydés sans difficulté à l'aide d'acide chromique en V et IV.



Les quinoxalines benzylées en position 2, préparées par condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les dibenzylglyoxal [15] et di-*p*-méthoxyphényl-1,4-butane-dione-2,3 [16], ont été oxydées à l'aide d'acide chromique en milieu acétique. En dosant soigneusement l'oxydant, nous avons pu arrêter la réaction au stade des *p*-méthoxybenzyl-2-anisoyl-3-quinoxaline (XIIIa) et benzyl-2-benzoyl-3-quinoxaline (XIIIb). Les dérivés monoxydés XIII subissent facilement une nouvelle oxydation pour donner les dianisoyl-2,3-quinoxaline (XVa) et dibenzoyl-2,3-quinoxaline (XVb), que nous avons également obtenues à partir des produits dibenzylés.



La méthyl-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXV), produit de la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec la *p*-méthoxyphényl-4-isonitroso-3-butanone-2 [17], a été oxydée en méthyl-2-anisoyl-3-quinoxaline (XII).

Les auteurs remercient le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide financière accordée pour ce travail.

### Partie expérimentale

Les F. sont corrigés. Les spectres IR. ont été mesurés sur un appareil BECKMAN IR-5. Les microanalyses ont été effectuées dans les laboratoires de microanalyse du Dr K. EDER à l'École de Chimie de l'Université de Genève.

*Oxime de l'anisoyle-3-quinoxaline-carboxamide-2.* On refroidit à  $-2^{\circ}$ , 0,87 g (4,0 mmoles) de dioxo-2,3-*p*-méthoxyphényl-4-butyramide [18] dans 5 ml de méthylcellosolve et 1 ml de HCl 36%. On ajoute en agitant 0,5 ml de nitrite de butyle de façon à ne pas dépasser la température de  $+1^{\circ}$ . On agite à  $-2^{\circ}$  pendant une demi-heure et on filtre. Le filtrat est versé dans une solution de 0,55 g (5,1 mmoles) d'*o*-phénylènediamine dans 10 ml d'éthanol. Après avoir reposé 2 h à  $0^{\circ}$ , la solution est filtrée, et le précipité, séché: 0,60 g (47% de la théorie); F.  $186^{\circ}$ – $188^{\circ}$  (litt. [1]  $193^{\circ}$ – $194^{\circ}$ ).

Les essais de solvolysé de l'oxime dans le méthanol ont donné un mélange de produits.

*Acide anisoyle-3-quinoxaline-carboxylique-2 (X).* – a) *A partir de l'anisoyle-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XI):* On chauffe à reflux pendant 3 h 5,0 g (16,0 mmoles) de XI suspendus dans 100 ml de NaOH 2N. Le sel de sodium de X précipite au cours de la réaction en se substituant peu à peu au produit de départ; on acidifie par HCl 1 + 1; l'acide X est recristallisé dans 50 ml d'éthanol. On dissout X dans  $\text{CHCl}_3$  et on élimine l'eau et l'alcool de cristallisation par distillation azéotropique. On reprécipite X par de l'éther de pétrole: 4,1 g (82%) de X; F.  $156^{\circ}$ – $157^{\circ}$  (avec décarboxylation).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  (308,3) Calc. C 66,30 H 3,92 N 9,09% Tr. C 66,25 H 4,01 N 9,27%

L'hydrolyse de XI dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N bouillant pendant 6 h a donné 7% de X à côté de XI.

b) *A partir de la cyano-2-anisoyle-3-quinoxaline (VI):* On chauffe à reflux pendant 3 h une suspension de 0,29 g (1,0 mmole) de VI dans 8 ml de NaOH à 5%. Le produit de départ est remplacé par un solide blanc volumineux qui est filtré et séché sous vide puis dissous dans 10 ml de HCl 2N. La solution est extraite à l'éther qu'on sèche et élimine. On procède ensuite comme sous a). 0,22 g (72%) de X; F.  $156^{\circ}$ – $157^{\circ}$ .

*Anisoyle-2-quinoxaline (VIII).* 0,93 g (3,0 mmoles) de X sont chauffés à  $180^{\circ}$ . Le  $\text{CO}_2$  dégagé est entraîné par un courant d'azote et précipité comme  $\text{BaCO}_3$  par passage dans une solution d'eau de baryte; après 3 h: 0,42 g de  $\text{BaCO}_3$  (71%). Le résidu est recristallisé dans de l'éthanol humide: 0,54 g (69%) de VIII; F.  $112^{\circ}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (264,8) Calc. C 72,79 H 4,58 N 10,61% Tr. C 72,73 H 4,51 N 10,66%

*Oxime (IX).* On chauffe à reflux pendant 2 h 0,25 g (1,0 mmole) de VIII avec 0,29 g (4,2 mmoles) de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  dans 3 ml d'éthanol et 1 ml de pyridine. On laisse refroidir à température ambiante et on filtre une substance blanche qui est recristallisée dans du méthanol: 0,14 g (50%) de IX; F.  $227^{\circ}$ – $228^{\circ}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (279,3) Calc. C 68,81 H 4,69 N 15,30% Tr. C 68,82 H 4,69 N 15,04%

*Cyano-2-anisoyle-3-quinoxaline (VI).* – a) *A partir de XI:* Une suspension de 6,14 g (20 mmoles) de XI dans 70 ml de  $\text{SOCl}_2$  est chauffée 10 h à reflux. Après avoir éliminé le  $\text{SOCl}_2$  par distillation, on ajoute un peu de glace, extrait le produit au benzène, sèche la phase organique et élimine le solvant. Le résidu est recristallisé dans du méthanol: 2,0 g (29%) de VI; F.  $177^{\circ}$ – $179^{\circ}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  (289,1) Calc. C 70,58 H 3,84 N 14,57% Tr. C 70,53 H 3,84 N 14,46%

b) *A partir de p-méthoxybenzyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (XXI):* On chauffe à reflux 1,0 g (3,4 mmoles) de XXI dans 25 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 27 h de chauffage, on élimine le réactif par distillation. Le résidu est recristallisé dans 5 ml de méthanol: 0,58 g (62%) de cyano-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXII); F.  $112^{\circ}$ – $113^{\circ}$ .

A 0,28 g (1,0 mmole) de XXII dans 7 ml d'acide acétique à  $60^{\circ}$ , on ajoute goutte à goutte en agitant 1,33 ml de  $\text{CrO}_3$  en solution aqueuse à 10%. On maintient la température à  $60^{\circ}$  pendant 2 h et on abandonne ensuite le mélange une nuit à  $0^{\circ}$ . On filtre VI et on le recristallise dans du méthanol: 0,13 g (45%) de VI; F.  $177^{\circ}$ – $179^{\circ}$ .

*Hydroxy-2-anisoyle-3-quinoxaline (V).* A une solution de 1,9 g de hydroxy-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXIII) [14] dans 50 ml d'acide acétique à  $50^{\circ}$ , on ajoute lentement 10 ml de  $\text{CrO}_3$  aqueux à 10%; on agite 2 h à  $50^{\circ}$  puis on ajoute 40 ml d'eau et on abandonne une nuit à  $0^{\circ}$ . V est filtré et recristallisé dans l'acide acétique: 1,5 g (75%) de V; F.  $244^{\circ}$ – $246^{\circ}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  (280,3) Calc. C 68,56 H 4,32 N 9,99% Tr. C 68,66 H 4,49 N 10,00%

*Phénylhydrazine (VII).* On fait bouillir à reflux 0,56 g (2,0 mmoles) de V et 1,09 g (10 mmoles) de phénylhydrazine dans 20 ml de méthanol contenant 0,1 ml de HCl à 36%. Après 2 h, le solide rouge obtenu est filtré. Par recristallisation dans du méthanol: 0,73 g (100%) de VII; F.  $241^{\circ}$ – $242^{\circ}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$  (370,4) Calc. C 71,33 H 4,90 N 15,12% Tr. C 71,48 H 4,91 N 14,94%

*Chloro-2-p-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXIV)*. On chauffe à reflux pendant 1 h 7,9 g (30 mmoles) de hydroxy-2-*p*-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXIII) dans 60 ml de POCl<sub>3</sub> fraîchement distillé. L'excès de POCl<sub>3</sub> est éliminé par distillation sous vide à 30°. On ajoute de la glace au mélange réactionnel puis on neutralise avec NaOH 2N et on extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche la solution sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant est éliminé sous vide; le résidu est recristallisé dans 100 ml d'éthanol: 7,5 g (90%) de XXIV, F. 101° (sublimation).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (284,6) Calc. C 67,47 H 4,60 N 9,84% Tr. C 67,59 H 4,65 N 9,86%

*Chloro-2-anisoyl-3-quinoxaline (IV)*. On ajoute goutte à goutte à une solution de 2,84 g (10 mmoles) de XXIV dans 60 ml d'acide acétique à 50°, 14 ml de CrO<sub>3</sub> aqueux à 10%. On agite ensuite 3 h à 50° puis on dilue la solution avec 70 ml d'eau et on extrait à l'éther. Celui-ci est neutralisé par NaHCO<sub>3</sub> à 10%, lavé à l'eau et séché. Après évaporation du solvant, IV est recristallisé dans 45 ml d'éthanol: 2,0 g (67%); F. 114°–115°.

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (298,8) Calc. C 64,33 H 3,71 N 9,38% Tr. C 64,44 H 3,80 N 9,45%

*Méthyl-2-p-méthoxybenzyl-3-quinoxaline (XXV)*. On chauffe à reflux pendant 1 h 1,59 g (8,3 mmoles) d' $\alpha$ -isonitroso-*p*-méthoxybenzyl-acétone [17] et 0,99 g (9,2 mmoles) d'*o*-phénylène-diamine dans 15 ml d'éthanol. Après évaporation à sec de la solution, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec du benzène-méthanol 8:2 comme éluant. XXV compose la première fraction: 0,65 g (30%); F. 81°–82°.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264,3) Calc. C 77,24 H 6,10 N 10,60% Tr. C 77,21 H 6,23 N 10,50%

*Méthyl-2-anisoyl-3-quinoxaline (XII)*. Dans une solution de 0,26 g (1,00 mmole) de XXV et 7 ml d'acide acétique, maintenue à 58°, on introduit goutte à goutte en agitant 0,133 g (4,0 m-équ.) de CrO<sub>3</sub> dans 2,5 ml d'eau. On agite encore 1 h à 58° puis 1 h à 20°. On ajoute 25 ml d'eau et on extrait à l'éther. Celui-ci est neutralisé par du NaHCO<sub>3</sub> à 10%, lavé à l'eau et séché. On évapore le solvant et recristallise XII dans de l'éthanol: 0,20 g (75%); F. 112°–113°.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (278,3) Calc. C 73,36 H 5,07 N 10,07% Tr. C 73,37 H 5,16 N 10,06%

*p-Méthoxybenzyl-2-anisoyl-3-quinoxaline (XIIIa)*. A 1,85 g (5,0 mmoles) de di-*p*-méthoxybenzyl-2,3-quinoxaline [16] dissous dans 50 ml d'acide acétique à 55°, on ajoute lentement en agitant 0,660 g (20,0 m-équ.) de CrO<sub>3</sub> dans 10 ml d'eau. On agite 2 h à 55° puis on dilue avec 100 ml d'eau. On extrait avec de l'éther qu'on traite par du NaHCO<sub>3</sub> à 10% et qu'on lave à l'eau, sèche et évapore. Le résidu est recristallisé dans de l'éthanol: 1,3 g (68%) de XIIIa; F. 114°–115°.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (384,4) Calc. C 74,99 H 5,24 N 7,29% Tr. C 75,06 H 5,18 N 7,41%

*Dianisoyl-2,3-quinoxaline (XVa)*. – a) *A partir de XIIIa*: On ajoute lentement 0,35 g (10,4 m-équ.) de CrO<sub>3</sub> dans 1,5 ml d'eau à une solution composée de 1,0 g (2,6 mmoles) de XIIIa et 50 ml d'acide acétique. La température est maintenue à 40° pendant l'addition du CrO<sub>3</sub> et les 16 h d'agitation subséquentes. On filtre et on recristallise dans un mélange chloroforme-éther de pétrole 5:1: 0,81 g (79%) de XVa; F. 202°–204°.

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (398,4) Calc. C 72,35 H 4,55 N 7,03% Tr. C 72,28 H 4,40 N 6,95%

b) *A partir de la di-p-méthoxybenzyl-2,3-quinoxaline*: On ajoute lentement à 1,0 g (2,7 mmoles) de di-*p*-méthoxybenzyl-2,3-quinoxaline [16] dans 30 ml d'acide acétique à 50°, 0,66 g (20 m-équ.) de CrO<sub>3</sub> dans 3 ml d'eau. On agite 2 h à température ambiante puis on ajoute 30 ml d'eau et on abandonne une nuit à 0°. On filtre et recristallise XVa dans un mélange chloroforme-éther de pétrole: 0,65 g (60%); F. 202°–204°.

*Benzyl-2-benzoyl-3-quinoxaline (XIIIb)*. On ajoute à 2,0 g (6,4 mmoles) de dibenzyl-2,3-quinoxaline [15] dans 60 ml d'acide acétique à 55°, 0,86 g (26 m-équ.) de CrO<sub>3</sub> dans 10 ml d'eau. On agite 2 h à 55°, puis on ajoute 60 ml d'eau et extrait à l'éther. Celui-ci est lavé avec NaCl à 10%, neutralisé avec NaHCO<sub>3</sub> à 10%, lavé à l'eau et séché. Après évaporation du solvant, XIIIb est recristallisé dans du méthanol: 1,3 g (62%); F. 103°–105°.

*Oxime (XIV)*. Une solution composée de 0,36 g (1,1 mmoles) de XIIIb, 0,36 g (5,2 mmoles) de NH<sub>2</sub>OH·HCl, 4 ml de méthanol et 1 ml de pyridine, est chauffée 3 h à reflux puis évaporée à sec. Le résidu huileux est dissous dans 10 ml de méthanol bouillant et abandonné une nuit à 0°. On obtient par filtration: 0,27 g (70%) de XIV; F. 200°. Spectre IR. (dans KBr): 3,10 3,80  $\mu$  (oximino); 6,15  $\mu$  (C-N).

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (339,4) Calc. C 77,86 H 5,03 N 12,38% Tr. C 78,08 H 4,85 N 12,45%

*Dibenzoyl-2,3-quinoxaline (XVb).* - a) *A partir de XIIIb*: On ajoute à une solution de 0,32 g (1,0 mmole) de XIIIb dans 10 ml d'acide acétique en agitant 0,133 g (4,0 m-équ.) de  $\text{CrO}_3$  dans 3 ml d'eau. On agite 2 h à 50° puis 12 h à température ambiante. On ajoute 20 ml d'eau, abandonne 12 h à 0° puis filtre et recristallise dans du méthanol: 0,30 g (90%) de XVb; F. 170°-171°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (338,4) Calc. C 78,10 H 4,17 N 8,28% Tr. C 78,20 H 4,23 N 8,36%

b) *A partir de la dibenzyl-2,3-quinoxaline*: On ajoute à une solution de 1,14 g (4,2 mmoles) de dibenzyl-2,3-quinoxaline [15] dans 40 ml d'acide acétique à 60°, 1,12 g (37 m-équ.) de  $\text{CrO}_3$  dans 16 ml d'eau. Après 2 h d'agitation à 60° puis 12 h de repos à température ambiante, la solution est diluée avec 25 ml d'eau et abandonnée une nuit à 0°. On filtre; les eaux-mères sont extraites à l'éther. On recristallise dans de l'éthanol: 1,1 g (78%) de XVb; F. 170°-171°.

Tableau 2. Formation de II

Produit de départ	Méthode	Chauffage (h)	Rdt. en II (%)	Rdt. en oxime (%)
VIII	A	20	-	50
	C	10	3	66
IX	B	4	22	-
V	A	3	33	-
IV	A	3	90	-
VI	A	3	34	-
X	A	2	78	-
XI	A	2	80	-
XIIIb	A	3	-	70
XVb	A	7	-	26

Tableau 3. Formation de IIIa et b

Produit de départ	Produit formé	Méthode	Chauffage (h)	Rdt. en III (%)	Rdt. en phénylhydrazine (%)
VIII	IIIa	A	3	70	-
V		A	2	-	100
		B	4	59	-
VII <sup>a)</sup>			0,25	56	-
IV		A	2,5	68	-
		C	2	49	-
VI		A	3	31	-
X		A	1	83	-
XI		B	12	4	-
XII		A	4	-	-
		B	4	-	-
XIIIa		A	24	38	-
XVa		A	3	45	-
		B	3	23	-
XIIIb	IIIb	A	3	55	-
XVb		A	7	-	28
		A <sup>b)</sup>	3	42	-
		B <sup>b)</sup>	24	45	-

<sup>a)</sup> Chauffage dans l'acide acétique sans phénylhydrazine.

<sup>b)</sup> Pas d'excès de phénylhydrazine: 1 mole de phénylhydrazine par mole de substrat.

*Monoxime cyclique XVII*. Un mélange de 0,31 g (1,0 mmole) de XVb, 0,30 g (4,3 mmoles) de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  et 0,2 ml de pyridine est chauffé 7 h à reflux dans 15 ml d'éthanol. Le produit de départ est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. On recristallise dans de l'éthanol: 0,10 g (26%) de XVII; F. 222°–224°. Spectre IR. (dans KBr): bande très large à 2,9–4  $\mu$  (OH); aucune bande dans la région de 6  $\mu$  (C=O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (353,4) Calc. C 74,77 H 11,89 N 4,25% Tr. C 74,85 H 11,88 N 4,23%

*Bis-phénylhydrazone XVI*. On chauffe à reflux pendant 4 h une solution de 0,15 g (0,49 mmole) de XVb et de 1,1 g (10,0 mmoles) de phénylhydrazine dans 4 ml de méthanol, puis on refroidit la solution et on l'abandonne 24 h à –15°. On filtre un solide orange qui est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole: 0,07 g (28%) de XVI; F. 172°–174° (décomposition).

$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_6$  (518,6) Calc. C 78,75 H 5,05 N 16,20% Tr. C 78,96 H 5,03 N 15,93%

*p-Méthoxyphényl-3-isoxazolo[4,5-b]quinoxaline (II)* (v. tableau 2). On chauffe à reflux l'acyl-3-quinoxaline indiquée avec un excès de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (4 à 5 moles par mole de substrat): A): dans un mélange éthanol-pyridine; B): dans l'acide acétique glacial; C): dans du méthanol.

*Phényl-1-p-méthoxyphényl-3-pyrazolo[3,4-b]quinoxaline (IIIa) et diphenyl-1,3-pyrazolo[3,4-b]quinoxaline (IIIb)* (v. tableau 3). On chauffe à reflux l'acyl-quinoxaline indiquée avec un excès de phénylhydrazine: A): dans un mélange éthanol-HCl; B): dans l'acide acétique glacial; C): dans l'éthanol.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Partie I: H. DAHN & H. MOLL, *Helv.* 49, 2426 (1966).
- [2] W. R. CATHCART & V. MEYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 25, 1498 (1892); W. BORSCHKE & W. SCRIBA, *Liebigs Ann. Chem.* 540, 83 (1939).
- [3] V. MEYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 22, 319 (1889); S. REICH & G. GAIGALIAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 46, 2380 (1913).
- [4] W. BORSCHKE & W. SCRIBA, *Liebigs Ann. Chem.* 541, 283 (1939).
- [5] R. G. SHEPHERD & J. L. FEDRICK, dans «Advances in Heterocyclic Chemistry», Vol. 4, p. 145, Academic Press, New York 1965.
- [6] R. C. ELDERFIELD, dans «Heterocyclic Compounds», Vol. 5, p. 164, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.
- [7] H. OHLE & G. A. MELKONIAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 74, 279 (1941); G. HENSEKE, D. LEHMANN & K. DITTRICH, *Chem. Ber.* 94, 1743 (1961).
- [8] F. DAYER, résultat non publié.
- [9] W. A. BONNER, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 439 (1963).
- [10] J. F. BUNNETT & S. Y. YIH, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3805 (1961).
- [11] F. W. BERGSTROM & R. A. OGG, JR., *J. Amer. chem. Soc.* 53, 245 (1931).
- [12] H. SIMON, G. HEUBACH & H. WACKER, *Chem. Ber.* 100, 3106 (1967).
- [13] H. DAHN & H. MOLL, *Helv.* 47, 1860 (1964).
- [14] M. PAILER, G. PRUCKMAIR, H. ZELLNER & G. ZELLNER, *Mh. Chem.* 93, 1005 (1962).
- [15] P. RUGGLI & P. ZELLER, *Helv.* 28, 741 (1945).
- [16] I. HAGEDORN, U. EHOLZER & A. LÜTTRINGHAUS, *Chem. Ber.* 93, 1584 (1960).
- [17] KAN MORI, *Nippon Kagaku Zhassi* 81, 464 (1960) [*Chem. Abstr.* 55, 5358 (1961)].
- [18] H. DAHN & G. ROTZLER, *Helv.* 43, 1555 (1960).