

Nicole Vinot et Pierre Maitte

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Bâtiment F, 4 Place Jussieu,
75230, Paris Cedex 05, France
Reçu le 3 novembre 1980

Les benzyl-3 quinoxalinones-2 sont obtenues par condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les acides phénylpyruviques. Ces quinoxalinones subissent facilement des substitutions en -2, qui permettent de préparer un certain nombre de dérivés, mais les essais de cyclisation de ces composés en 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline ont échoué. Une suite de réactions classiques effectuées à partir du phénoxy-2 quinoxaline carboxylate-3 d'éthyle permet cependant d'atteindre cet hétérocycle nouveau.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 349 (1982).

Les 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxalines (**1**) sont pratiquement inconnues. On peut citer deux essais de préparation de cet hétérocycle, l'un réalisé par Erlenmeyer (1) et l'autre par Chakravarti (2). Le premier de ces auteurs, traitant l'*o*-phénylènediamine par la chromannédione-2,3, a isolé un produit auquel il attribue la formule **1**. Cependant un doute sérieux subsiste quant à la structure de ce produit. En effet, beaucoup plus tard, Nielsen (3), ayant repris la même réaction dans des conditions voisines, décrit le composé obtenu comme étant l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (**2**).

Par action de l'*o*-phénylènediamine sur la chloro-6 phénylhydrazono-4 chromannédione-2,3, Chakravarti (2) pense avoir préparé la phénylhydrazone de la chloro-2 benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxalinone-12, sans donner de véritable preuve d'identification: on ne trouve qu'un dosage pondéral d'azote.

Nous avons précédemment décrit (4) la synthèse et les propriétés des 6*H*-benzopyranno[1][3,4-*b*]quinoxalines **A**, préparées à partir de la chromannédione-3,4. Il était intéressant d'essayer d'obtenir des isomères de ces composés en employant la chromannédione-2,3. Les quatre cycles des 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxalines sont alors alignés, et ces composés peuvent être considérés comme des isologues de xanthènes.

Cependant la chromannédione-2,3 se comporte essen-

tiellement comme une α -cétolactone et conduit directement à la benzylquinoxalinone **2** qui ne peut être cyclisée en 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline, pas plus que son dérivé méthylé **3**. Ces échecs nous ont amenés à introduire de nouvelles fonctions en position -2 du système quinoxalinique. Là encore, aucune cyclisation n'a été observée, en particulier à partir du composé **7**. Par contre, la réaction classique de Friedel et Crafts sur le chlorure de l'acide phénoxy-3 quinoxaline carboxylique-2 permet d'obtenir la benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxalinone-12.

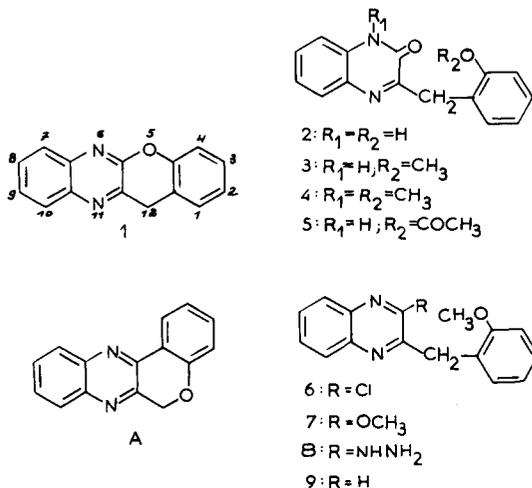
1-Préparation des benzyl-3 quinoxalines.

La préparation de l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (**2**) a été réalisée par Nielsen (3) à partir de l'*o*-phénylènediamine et de la chromannédione-2,3 en fractionnant les étapes de la condensation: hydrolyse alcaline de la cétolactone, acidification, action de la diamine. Nous avons repris cette synthèse, en milieu basique, mais en mélangeant directement les deux réactifs, comme l'avait fait Erlenmeyer (1). Dans ces conditions, nous isolons la quinoxaline **2** qui peut aussi être préparée en solution alcoolique et même en milieu acide, contrairement aux observations de Nielsen. Il faut cependant noter que le meilleur rendement est obtenu en milieu basique. En aucun cas il n'y a réaction des deux fonctions carbonyles de la chromannédione-2,3 avec l'*o*-phénylènediamine pour donner la 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline. On peut donc penser qu'Erlenmeyer (1) a en réalité préparé l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2.

L'(*o*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 (**3**) s'obtient aisément en traitant l'*o*-phénylènediamine par l'acide *o*-méthoxyphénylpyruvique, en présence d'acide acétique.

L'action du sulfate de diméthyle sur **2** aussi bien sur **3** donne accès à l'(*o*-méthoxybenzyl)-3 méthyl-1 1*H*-quinoxalinone-2 (**4**).

La présence dans l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 d'une fonction phénol libre ne permet pas le passage à la chloro-2 (*o*-hydroxybenzyl)-3 quinoxaline, par action de l'oxychlorure de phosphore. Les essais effectués n'ont donné que des résines. Par contre l'(*o*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 peut être chlorée en -2 et donne le composé **6** avec un bon rendement. La mobilité



de l'halogène de la chloro-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline permet de réaliser des réactions de substitution nucléophile. Nous avons ainsi pu préparer la méthoxy-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (**7**) et l'hydrazino-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (**8**). Ce dernier composé, soumis à l'action de l'éthylate de sodium, conduit à l'(*o*-méthoxybenzyl)-2 quinoxaline (**9**) difficilement accessible par condensation à partir de l'*o*-phénylènediamine puisque l'*o*-méthoxyphénylpyruvaldéhyde semble encore inconnu.

2-Tautomérie des 1*H*-quinoxalines-2.

Les 1*H*-quinoxalines-2 peuvent être en équilibre avec la forme hydroxy-2 quinoxaline. L'identité des spectres dans l'ultraviolet des (*o*-hydroxybenzyl)-3 (**2**), (*o*-méthoxybenzyl)-3 (**3**), (*o*-méthoxybenzyl)-3 méthyl-1 1*H*-quinoxalines-2 (**4**) indique que ces composés se trouvent sous

forme lactame, tout du moins en solution, comme cela avait déjà été montré pour la (*p*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 (**5**). La présence d'une forte bande carbonyle à 1650 cm⁻¹, en ir confirme cette structure.

3-Essais de cyclisation.

Le traitement de l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 par l'acide polyphosphorique conduit à un mélange de produits qui n'ont pu être identifiés. De plus la réaction est peu reproductible. Le chlorure de pyridinium a totalement résinifié l'(*o*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxalinone-2 (**3**) ainsi que la méthoxy-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (**7**).

Le mélange anhydride acétique-acide acétique a acétylé la fonction phénol de l'(*o*-hydroxybenzyl)-2 1*H*-quinoxalinone-3, ce qui donne le composé **5** et non un produit de cyclisation.

Tableau 1
Analyses et données spectrales des quinoxalines **2** à **9**

Formule brute	Analyse				uv (éthanol)		rmn (deutériorchloroforme)		
	C	H	Trouvé Calculé N	Cl	λ max (nm)	ε	OCH ₃	CH ₂	δ ppm aromatiques
2 C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂					278	338			
					8250	8250			
3 C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	72,43	5,64	10,30		274	334	3,75 (1)	4,15	6,68-7,45
	72,16	5,30	10,52		6975	6660			
4 C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	73,08	5,85	10,05		278	338	3,80	4,30	6,75-7,90
	72,84	5,75	9,99		6910	6310			N-CH ₃ , 3,65
5 C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	68,98	5,03	9,33		274	342		4,12 (1)	7,00-7,80
	69,37	4,80	9,52		10360	6980			CO-CH ₃ , 2,25
6 C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	67,32	5,04	9,95	12,82	268	318	3,78	4,50	6,75-7,30
	67,48	4,61	9,84	12,46	4135	7790			7,55-8,10
7 C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72,84	5,92	10,10		272	278	3,75	4,33	6,72-7,25
	72,84	5,75	9,99		5370	8195	4,03		7,40-8,05
8 C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	68,16	6,10	20,34			370	3,95	4,20	6,70-8,05
	68,55	5,75	19,99			8700			
9 C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	76,73	5,88	11,16		266	274	3,80	4,35	6,70-8,10
	76,78	5,64	11,19		5820	5920			H _s , 8,78

(1) Spectres effectués dans DMSO-d₆.

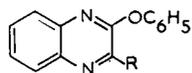
Tableau 2
Analyses et données spectrales des quinoxalines **10** à **15**

Formule brute	Analyse				uv (éthanol)		ir (bromoforme)		rmn deutérior- chloroforme
	C	H	Trouvé Calculé N	Cl	λ max (nm)	ε	C=O (cm ⁻¹) aromatiques (δ ppm)		
10 C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	69,44	5,13	9,52			300	330	1720	7,18-8,24
	69,37	4,80	9,52			5460	5660	CH ₃ , 1,48;	CH ₂ , 4,59
11 C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	67,85	4,00	10,45			274-290	330	1690	7,25-7,90 (1)
	67,66	3,79	10,52			6330	5340	3200-2500 (OH)	
13 C ₁₅ H ₉ ClN ₂ O ₂	63,26	3,49	9,65	12,48				1760	7,20-7,80
	63,33	3,19	9,85	12,46					
14 C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	77,38	4,21	8,34				360	1670	7,20-7,90
	77,28	4,32	8,58				12560		
15 C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₂	72,22	3,61	11,43			326	386	1670	7,40-8,70
	72,57	3,25	11,29			17240	7240		

(1) Spectre effectué dans DMSO-d₆.

4-Préparation de la benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline-12 (15).

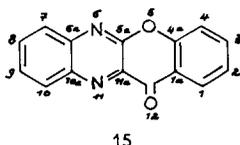
Le chloro-2 quinoxaline-3 carboxylate d'éthyle permet par condensation avec le phénate de sodium, de passer à l'éthoxy-carbonyl-2 phénoxy-3 quinoxaline (10). Soumis à l'action de l'acide polyphosphorique, cet ester n'est pas

10: R = COOC₂H₅

11: R = COOH

12: R = H

13: R = COCl

14: R = COC₆H₅

15

cyclisé. Une hydrolyse transforme l'ester 10 en acide 11 qui se décarboxyle en phénoxy-2 quinoxaline (12), par chauffage dans l'acide polyphosphorique. Les essais de cyclisation effectués avec d'autres agents comme l'oxychlorure de phosphore, l'acide sulfurique ou l'anhydride acétique ont conduit à des échecs.

Par contre, la réaction classique de Friedel et Crafts, sur le chlorure d'acide 13, préparé à partir du chlorure de thionyle et de l'acide 11, a conduit au résultat attendu. La cyclisation des chlorures des acides phénoxy-2 benzène-carboxyliques en xanthones avait été réalisée en milieu benzénique (6). Dans les mêmes conditions, le chlorure d'acide 13 réagit uniquement sur le benzène et conduit à la benzoyl-2 phénoxy-3 quinoxaline (14).

Dans le nitrométhane, le chlorure d'aluminium, permet la transformation du composé 13 en benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline-12 (15), avec un rendement dépassant 60%. La structure de ce nouvel hétérocycle a été mise en évidence par spectrométrie. Le spectre de masse présente un pic moléculaire à *m/e*: 248, qui se fragmente par perte successive de deux CO comme cela a été observé pour la xanthone (11). Les fragments de poids moléculaire plus faible étant difficiles à interpréter. Si le spectre rmn du proton apporte peu de renseignements, par contre le spectre de ¹³C rmn donne plus d'informations. En particulier la présence de sept carbones quaternaires confirme la structure tétracycle. Les déplacements chimiques observés sont en bon accord avec ceux donnés pour la quinoxaline elle-même (12) pour les hétérocycles oxygénés tels que la flavone (13), la xanthone ou la chromone (14). Ces données spectrales permettent de penser que le composé obtenu à partir du chlorure d'acide 13 a très vraisemblablement la structure cyclique 15.

En conclusion, il s'avère que la synthèse de la 12*H*-benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline (1) est beaucoup plus difficile à réaliser que celle des 6*H*-benzopyranno[1][3,4-*b*]quinoxalines. Nous n'avons pu obtenir que le composé cétonique 15 par une voie totalement différente de

celle envisagée au départ. Une étude des propriétés chimiques de cette cétone est actuellement en cours, elle est menée en comparaison avec celles de la xanthone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc Kofler et les analyses ont été effectuées au laboratoire de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie. Les spectres rmn, ir, uv et de masse ont été respectivement enregistrés sur des appareils Varian A 60, Beckman IR 20, Beckman DB et AEI MS 30.

1-Benzylquinoxalines.

(o-Hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (2).

a) En milieu basique: on dissout 1 g de chromannedione-2,3 (7) dans 10 ml de soude 1 *M*. On ajoute 0,7 g d'*o*-phénylènediamine. On chauffe 15 minutes au bain-marie, avec agitation. On laisse refroidir et par neutralisation par l'acide acétique on obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 84%, F = 230° (4) (éthanol); ir (bromoforme): ν cm⁻¹ 1650 (C=O), 3400-3000 (OH; NH).

b) En milieu neutre: on porte au reflux, 1 heure, 5 × 10⁻³ mole de chromannedione-2,3 et 5 × 10⁻³ mole d'*o*-phénylènediamine, dans 10 ml d'éthanol à 95. Par refroidissement la quinoxaline précipite avec un rendement de 59%.

c) En milieu acide: on chauffe 1 heure au bain-marie des quantités équimoléculaires de chromannedione-2,3 et d'*o*-phénylènediamine dans 10 ml d'acide acétique à 50% et 10 ml d'éthanol. Par refroidissement, la quinoxaline se sépare avec un rendement de 43%.

(o-Méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (3).

On chauffe 30 minutes, au bain-marie, un mélange de 1,94 g d'acide *o*-méthoxyphénylpyruvique (8) et de 1,08 g d'*o*-phénylènediamine dans 20 ml d'alcool et 20 ml d'acide acétique à 50%. Après quelques minutes de chauffage, la quinoxaline commence déjà à précipiter. Il se forme ainsi un solide blanc avec un rendement de 87%, F = 197° (éthanol); ir (bromoforme): γ cm⁻¹ 1650 (C=O).

Méthyl-1 (*o*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (4).

a) A partir de l'(*o*-hydroxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (2): on dissout 1 g de 2 dans une solution de 1,3 g de potasse dans 6 ml d'eau. On porte cette solution au bain-marie et on y ajoute 2,1 ml de sulfate de diméthyle. Le chauffage est maintenu pendant 1 heure, en vérifiant que la solution reste constamment basique. Il se forme un solide par refroidissement, avec un rendement de 70%, F = 115° (éthanol); ir (bromoforme): γ cm⁻¹ 1650 (C=O).

b) A partir de l'(*o*-méthoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (3) par un mode opératoire identique, le composé 4 est obtenu avec un rendement de 80%.

(o-Acétoxybenzyl)-3 1*H*-quinoxaline-2 (5).

On porte 7 heures au reflux, 1 g de 2 dans 20 ml d'acide acétique cristallisable et 5 ml d'anhydride acétique. Après refroidissement, on verse dans l'eau. Il se sépare un solide jaune pâle avec un rendement de 51%, F = 202° (éthanol); ir (bromoforme): ν cm⁻¹ 1740; 1650 (C=O).

Chloro-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (6).

On chauffe 1 heure, au bain-marie, 0,8 g de 3 avec 20 ml d'oxychlorure de phosphore et 1 ml de pyridine. Après refroidissement, l'excès d'oxychlorure de phosphore est éliminé sous vide. Le résidu solide est repris par 10 ml d'eau. On obtient, après purification dans l'éthanol, un solide blanc avec un rendement de 88%, F = 113°.

Méthoxy-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (7).

On dissout 1 g de 6 dans 50 ml de méthylate de sodium à 0,4%. On porte 3 heures au reflux. Après élimination du méthanol en excès, sous vide, il reste un solide blanc, F = 110° (éthanol). Le rendement de la réaction est de 93%.

Hydrazino-2 (*o*-méthoxybenzyl)-3 quinoxaline (**8**).

On chauffe au reflux 1 heure 1 g de **6** dans 15 ml de méthanol et 3 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%. Après refroidissement de 12 heures à 0°, il se dépose des cristaux orangés avec un rendement de 80%, F = 152° (éthanol).

o-Méthoxybenzyl)-2 quinoxaline (**9**).

On chauffe 1,5 heures, au reflux 0,5 g d'hydrazine **8** dans 50 ml d'éthylate de sodium à 0,4%. Après refroidissement, une partie du solvant est éliminée et par addition d'eau un solide blanc précipite avec un rendement de 56%, F = 65° (éther de pétrole).

Les analyses et les caractéristiques physiques des produits sont résumées dans le tableau 1.

2-12*H*-Benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxaline.Ethoxycarbonyl-2 phénoxy-3 quinoxaline (**10**).

On dissout 0,6 g de sodium, à chaud, dans 11,5 g de phénol. On ajoute ensuite 5,8 g de chloro-2 quinoxaline-3 carboxylate d'éthyle (**9**). Ce mélange est chauffé, en agitant, à 120-140°, pendant 14 heures. Après refroidissement, on verse dans un excès de soude 1 *M*, le solide qui se sépare est extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée à la soude 1 *M* puis à l'eau et est séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du chloroforme, il reste un solide blanc, F = 98° (éthanol), le rendement étant de 80%.

Acide phénoxy-3 quinoxalinecarboxylique-2 (**11**).

On port 2 heures au reflux 1,9 g d'ester **10** dans 10 ml d'éthanol à 95 et 10 ml de soude 1 *M*. On verse dans l'eau glacée et par acidification par l'acide sulfurique à 5%, il se sépare un solide blanc avec un rendement de 75%, F = 193° (décomposition) (éthanol dilué).

Phénoxy-2 quinoxaline (**12**).

A l'acide polyphosphorique, préparé à partir de 5 g d'anhydride phosphorique et 3,2 ml d'acide phosphorique à 85%, on ajoute 10 ml de xylène et 1 g de **11**. On chauffe ce mélange à 90° et avec agitation pendant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, la phase organique est séparée et le xylène éliminé. On obtient la phénoxy-2 quinoxaline avec un rendement de 72%, F = 100° (**10**) (éthanol).

Chlorure de l'acide phénoxy-3 quinoxaline carboxylique-2 (**13**).

On chauffe 1 heure, au bain-marie, 3,85 g d'acide **11** avec 10 ml de chlorure de thionyle. Par refroidissement, il se dépose un solide jaune, qui est filtré et lavé à l'éther de pétrole, F = 188°. Le rendement est de 90%.

Benzoyl-2 phénoxy-3 quinoxaline (**14**).

On dissout 1 g de chlorure d'acide **13** dans 30 ml de benzène. On ajoute 2 g de chlorure d'aluminium et on porte 2 heures au reflux. Après refroidissement, le complexe est décomposé par un mélange glace-acide chlorhydrique. Le solide rouge obtenu est repris par une solution de soude 1 *M* et on recueille un produit jaune avec un rendement de 70%. On purifie par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant: 2/3 benzène-1/3 acétate d'éthyle) F = 247°.

Benzopyranno[1][2,3-*b*]quinoxalinone-12 (**15**).

A 50 ml de nitrométhane sec, on ajoute 2 g de chlorure d'aluminium et ensuite 1 g de **13**. On chauffe en agitant 2 heures au reflux de solvant. Après refroidissement, on décompose par un mélange glace-acide chlorhydrique. Il se forme un solide jaune pâle séparé par filtration. La phase xylénique est séparée et séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant on recueille encore de la quinoxalinone **15**. Les solides rassemblés sont agités avec une solution de soude 1 *M* afin d'éliminer les acides éventuels. Après lavage à l'eau, on recristallise dans le propanol-1, F = 261°. Le rendement de cette cyclisation est de 64%; spectre de mass: *m/e* 248 (*M*⁺) (100%), 220 (22%), 192 (11%), 120 (37%), 92 (35%), 76 (21%), 64 (23%); ¹³C *rmn* (deutériorchloroforme): δ ppm 177,0 (C₁₂), 155,3 (C_{4a}), 154,2 (C_{5a}), 143,0 (C_{6a} ou C_{10a}), 141,8 (C_{6a} ou C_{10a}), 136,7 (C₃), 134,2 (C_{11a}), 130,9 et 130,0 (C₇, C₈, C₉, C₁₀), 127,9 (C₁), 124,9 (C₂), 122,3 (C_{12a}), 118 (C₄).

Les analyses et les données spectrales sont résumées dans le tableau 2.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) E. Erlenmeyer et W. Staudlin, *Ann. Chem.*, **337**, 283 (1904).
- (2) D. Chakravarti, R. Das et Mrs Minati Laha, *J. Indian. Chem. Soc.*, **48**, 851 (1971).
- (3) K. H. Nielsen, *J. Chromatogr.*, **10**, 463 (1963).
- (4) N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic. Chem.*, **17**, 855 (1980).
- (5) J. Derkosch, *Monatsh. Chem.*, **92**, 1107 (1961).
- (6) C. S. Schoepfle et J. H. Truesdail, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 372 (1937).
- (7) K. N. Trivedi et S. Sethna, *J. Org. Chem.*, **25**, 1817 (1960).
- (8) W. Baker, J. B. Harborne et W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, 1860 (1953).
- (9) A. H. Gowenlock, G. T. Newbold et F. S. Spring, *ibid.*, 622 (1945).
- (10) C. M. Atkinson et A. Taylor, *ibid.*, 26 (1956); R. K. Anderson et G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 129 (1974).
- (11) C. S. Barnes et J. L. Occolowitz *Aust. J. Chem.*, **17**, 975 (1964).
- (12) L. F. Johnson et W. C. Jankowski, "Carbon-13 NMR", 1972.
- (13) P. Joseph-Nathan, J. Mares, M. G. Hernandez et J. N. Shoolery, *J. Magn. Reson.*, **16**, 447 (1974).
- (14) I. W. J. Still, N. Plavac, D.M. McKinnon et M. S. Chauhan, *Can. J. Chem.*, **54**, 280 (1976).

English Summary.

3-Benzyl-2-quinoxalinones were obtained by condensation of *o*-phenylenediamine with phenylpyruvic acids. These quinoxalinones were easily substituted in position 2 and which permitted the preparation of many derivatives, however, cyclisation of these compounds into 12*H*[1]benzopyranno[2,3-*b*]quinoxalines failed. This new heterocycle might be synthesized from ethyl 2-phenoxy-3-quinoxalinecarboxylate.