

## Etude de la réactivité des adduits

Yvette Mettey, Jean-Michel Vierfond\*

Faculté de Médecine et Pharmacie, 34 rue du Jardin des plantes,  
86034 Poitiers, France

Claude Thal

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,  
91190 Gif sur Yvette, France

Marcel Miocque

Faculté de Pharmacie, rue J. B. Clément,  
92290 Chatenay-Malabry, France

Reçu le 15 Février 1982

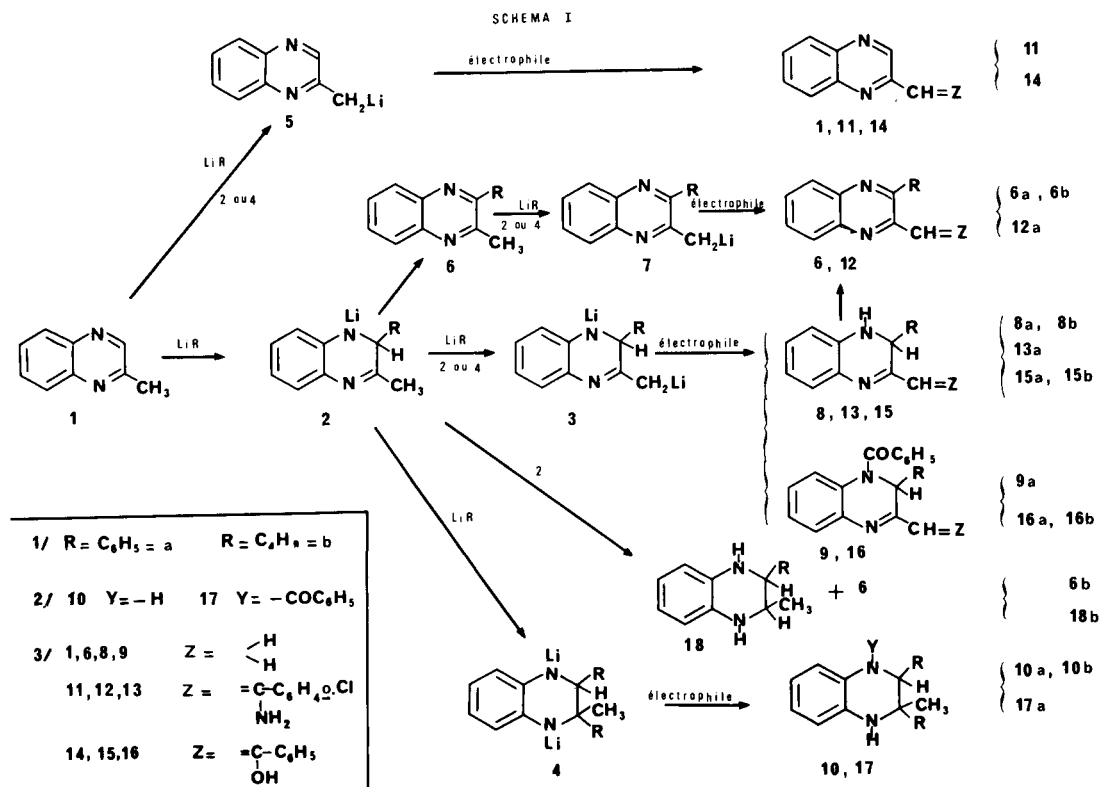
L'action d'organolithiens comme le butyllithium et le phényllithium sur la méthyl-2 quinoxaline conduit soit à une métallation du méthyle soit à l'addition de l'organolithien sur une (ou sur les deux) liaisons iminiques du noyau pyrazinique suivie ou non de métallation du méthyle. L'addition d'eau (réaction A) au mélange réactionnel permet l'isolement de composés stables dihydro- ou tétrahydroquinoxalines. L'addition d'électrophiles comme l'*o*-chlorobenzonitrile (réaction B) ou le benzoate de méthyle (réaction C) livre des produits C ou N condensés à partir des intermédiaires lithiés formés. Seul le benzoate de méthyle donne des produits de condensation à l'azote.

*J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 133 (1983).

L'intérêt biologique de certains dérivés *N*-benzoylés des dihydroquinoxalines (1) nous a amenés à étudier les voies d'accès aux composés de ce type. Compte tenu de nos travaux antérieurs dans ce domaine (2), nous avons notamment cherché des modes de préparation utilisant des intermédiaires réactionnels obtenus par action d'organométalliques sur la méthylquinoxaline.

Cette étude a effectivement conduit aux structures recherchées. Elle nous a amenés, en outre, à préciser et à compléter certaines de nos observations antérieures concernant le comportement basique et/ou nucléophile des organométalliques vis-à-vis de la méthylquinoxaline.

Notre expérimentation a porté sur trois types de réactions.



La méthylquinoxaline traitée par un organolithien (phényl- ou butyllithium) conduit à des intermédiaires lithiés que l'on soumet à l'action soit de l'eau (réactions A), soit d'un nitrile aromatique puis de l'eau (réactions B), soit du benzoate de méthyle puis de l'eau (réactions C).

Les composés obtenus (voir schéma 1) peuvent être classés en 4 groupes résultant formellement: de la condensation sur le CH<sub>3</sub> de la méthylquinoxaline (**11**, **14**); de la substitution du carbone 3 (résultant d'une addition-élimination), suivie de la condensation sur le CH<sub>3</sub> de la méthylquinoxaline (**6**, **12**); de l'addition de l'organolithien sur la liaison 3-4 suivie de la condensation sur le CH<sub>3</sub> (**8**, **13**, **15**, **9**, **16**); d'une double addition sur le système diiminique (**10**, **17**, **18**).

Les structures de composés isolés ont été élucidées par spectrométrie ir, <sup>1</sup>H rmn, <sup>13</sup>C rmn et masse; les détails en sont fournis en partie expérimentale.

Etude des intermédiaires réactionnels.

L'action des organolithiens sur la méthyl-2 quinoxaline **1** conduit à plusieurs intermédiaires de réaction (schéma 1): l'amidure **2** qui résulte de l'addition nucléophile d'une molécule de RLi sur le carbone 3 de la quinoxaline; le dianion **4** formé par une nouvelle addition de RLi sur **2**; l'intermédiaire **5** issu d'une métallation exclusive du méthyle de la quinoxaline.

Les produits isolés à l'issue de la réaction A (voir Tableau I) révèlent la formation de ces intermédiaires dont ils dérivent directement.

Tableau I

Réaction du phényllithium et du butyllithium avec la méthyl-2 quinoxaline (réaction A). Bilans comparés - Rendements molaires % par rapport à la méthyl-2 quinoxaline investie.

Quantités d'organolithiens	<b>8</b>	Composés obtenus			Méthyl-2 quinoxaline transformée
		<b>10</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	
1,25 équivalent théorique de phényllithium	35%	8%	15%	—	58%
2,3 équivalents théoriques de phényllithium	45%	35%	20%	—	100%
1 équivalent de butyllithium	très instable	traces	54%	25%	79%
2 équivalents de butyllithium	très instable	4%	41%	34%	79%

La dihydroquinoxaline **8a** et la tétrahydroquinoxaline **10a** dérivent respectivement de **2** et de **4**; elles se forment en quantité accrue en présence d'un excès d'organométallique.

Les quinoxalines **6a** et **6b** se forment à partir de **2** qui peut conduire à **6** par perte d'une molécule d'hydrure au

sein du milieu réactionnel ou lors de l'hydrolyse; **6a** et **6b** peuvent encore prendre naissance par réoxydation à l'air du composé **8**.

Le composé **18b** a été isolé lors de l'action du butyllithium sur la méthylquinoxaline (l'homologue **18a**, prévisible dans le cas du phényllithium, n'a pu être isolé). Sa formation peut s'expliquer par une réaction de dismutation de **2** entraînant simultanément l'apparition de **6b**.

Ces expériences montrent donc que l'addition nucléophile des organolithiens sur la méthyl-2 quinoxaline est très facile et conduit à des dihydro- et tétrahydroquinoxalines alors que les organomagnésiens mixtes ne conduisent qu'aux dérivés dihydrogénés (**3**).

Nous avons enfin effectué l'hydrolyse par l'eau lourde, et isolé par simple filtration, un produit bideutérié **8a** formé par hydrolyse de **3**. Ce dérivé montre en <sup>1</sup>H rmn, outre l'absence de proton échangeable, la présence d'un m é t h -

yle partiellement deutérié (50%). Son spectre de masse révèle un ensemble de pics à m/e 224, 223 (au lieu de 222 pour le composé **8a**). Ces caractéristiques montrent l'existence dans le milieu réactionnel du dianion **3** dans une proportion difficile à analyser.

L'étude complète des autres produits de cette réaction n'a pu être menée à bien, les dérivés deutériés subissant trop facilement un échange H-D.

Condensation des intermédiaires réactionnels avec des électrophiles (réactions B et C).

Les dérivés *N*-benzoylés **9**, **16** et **17** se forment par condensation du benzoate de méthyle avec les amidures **2**, **3** et **4**, mais ceux-ci ne forment pas avec le benzonitrile les amidines correspondantes.

L'addition d'ortho-chlorobenzonitrile ou de benzoate de méthyle au milieu réactionnel montre des évolutions différentes (Tableau II).

Tableau II

LiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (1,25 éq théorique) + méthyl-2 quinoxaline + divers électrophiles. Bilan comparé.

Composés	Eau Z = $\begin{matrix} \text{H} \\ < \\ \text{H} \end{matrix}$	Electrophiles	ArCOOCH <sub>3</sub> Z = $\begin{matrix} \text{C}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$
		ArCN Z = $\begin{matrix} \text{C}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-o-\text{Cl} \end{matrix}$	
<b>11</b> , <b>14</b>			
<b>6</b>	15%	22%	4%
<b>12</b>		6%	19%
<b>8</b>	35%	28%	
<b>13</b> , <b>15</b>		7%	5%
<b>9</b>			15%
<b>16</b>			11%
<b>10</b>	8%	8%	7%
<b>17</b>			0%

mation de l'intermédiaire **5** est très favorisée car il réagit avec le nitrile (formation de 22% de **11**); de plus, les amidures **2**, **3** et **4** demeurent disponibles dans le milieu et prennent le relais du phényllithium comme agents métallants de la méthylquinoxaline puisqu'ils n'exercent pas d'attaques nucléophiles.

La formation de la quinoxaline **12a** peut suivre deux voies. La première passe par les intermédiaires **2**, **6** et **7** impliquant une réoxydation de **2** en **6** suivie de métallation et condensation avec le nitrile. Dans la seconde, l'intermédiaire **2** est d'abord métallé en **3**, qui réagit avec le nitrile pour former **13a**. La transformation spontanée de **13a** en **12a** se fait lentement, à l'air, mais peut être obtenue rapidement par un barbottage d'air au sein d'une solution de **13a**.

A l'inverse, dans les réactions C, le benzoate de méthyle réagit irréversiblement avec les amidures **2**, **3** et **4** qui ne peuvent plus métaller la méthylquinoxaline: le rendement en composé **14** est très faible (4%).

Le composé **15a** et **15b** n'ont pu être isolés à l'état pur: le comportement chromatographique très voisin de **16a** et **16b** fait que ces derniers accompagnent toujours en faibles proportions **15a** et **15b**. Cependant, on observe en ir, dans les spectres de **15a** et **15b**, une bande à  $3400\text{ cm}^{-1}$ , absente des spectres de **16a** et **16b**, et donc attribuable à un NH. De plus, la présence en  $^1\text{H}$  rmn de deux protons à 5 ppm et 5,5 ppm (H en 3 et proton vinylique de la chaîne latérale de la forme énolique, analogues à ceux présents dans le spectre du produit **13**), est également en faveur de la structure **15**.

Dans le but d'améliorer les rendements en dérivés *N*-benzoylés qui nous intéressaient plus particulièrement, nous avons cherché à favoriser la formation de **2**, **3** et **4**.

Pour trois équivalents de  $\text{LiC}_6\text{H}_5$  et de benzoate de méthyle, nous avons isolé un nouveau composé **17a** à raison de 27%, et le composé **16a** avec 42% de rendement (Tableau III).

Tableau III

Bilans comparatifs pour des proportions équivalentes d'organolithiens et de benzoate de méthyle.

Composés obtenus	Equivalents théoriques phényllithium			butyllithium	
	1,25	2	3	1	2
<b>14</b>	4%	—	—	—	—
<b>10</b>	7%	6%	11%	traces	traces
<b>17</b>	0%	0%	27%	0%	0%
<b>18</b>				9%	4%
<b>6</b>	19%	20%	0%	37%	12%
<b>9</b>	15%	31%	0%	0%	0%
<b>15</b>	5%	1%	1%	1%	25%
<b>16</b>	11%	26%	42%	22%	33%
Méthyl-2 quinoxaline transformée	61%	84%	81%	69%	74%

L'isolement des composés **11** et **14** établit la possibilité d'une métallation du  $\text{CH}_3$  (formation de **5**) suivie de condensation avec nitrile ou ester. Dans les réactions B, la formation de **14** est très faible.

Au total, l'action d'organolithiens sur la méthyl-2 quinoxaline nous a permis de mettre en évidence trois éléments principaux: les dihydroquinoxalines de type **2** subissent la métallation du  $\text{CH}_3$  pour donner le dianion **3**. Une même molécule de méthyl-2 quinoxaline peut donc être l'objet d'une addition et d'une métallation. Ce phénomène semble particulier à cet hétérocycle méthylé. En effet, on observe généralement soit une addition sur le système imine, soit une métallation du méthyle: par exemple, la picoline-4 traitée par le phényllithium (**4**) puis condensée avec le benzoate de méthyle livre des produits d'addition de l'organolithien sur les liaisons  $\text{C}=\text{N}$  et par ailleurs, des produits d'acylation du méthyle, mais cette addition et la métallation ne portent jamais sur la même molécule. Des résultats semblables ont été rapportés par Rizzi (**5**), après action du méthyllithium sur la diméthyl-2,5 pyrazine suivie de condensation avec le benzoate de méthyle; l'isolement des produits d'addition des organolithiens sur les diazines (pyrimidine, pyridazine, pyrazine) est généralement difficile en raison de leur instabilité, aussi leur étude a-t-elle été le plus souvent effectuée en solution par  $^1\text{H}$  rmn ou  $^{13}\text{C}$  (**6**). Avec la méthyl-2 quinoxaline, nous avons pu séparer des dihydrodiazines (**8a**, **8b**, **9a**, **13a**, **16a**, **16b**) et des tétrahydrodiazines (**10a**, **10b**, **17a**, **18b**) suffisamment stables pour être caractérisées; de plus, nous avons pu condenser l'adduit phényllithium-quinoxaline avec le benzoate de méthyle contrairement à ce qui a été observé par Rizzi (**5**) et plus récemment par van der Plas et coll. (**7**) dans la série de la pyrazine.

Par ailleurs, les composés **9a**, **10a**, **16a** et **16b** ont fait l'objet d'essais biologiques en vue de rechercher d'éventuelles activités analgésiques, antihypertensives, antibactériennes, ainsi que les actions au niveau du système nerveux central (**8**).

Seul le composé **10a** a manifesté une activité bactériostatique sur le staphylocoque et le colibacille. Cette activité est toutefois insuffisante pour justifier la poursuite des études dans cette direction.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc de Köfler. Les spectres de  $^1\text{H}$  rmn ont été établis sur Varian T-60, les spectres de  $^{13}\text{C}$  rmn sur Varian CFT 20 (référence TMS) et les spectres ir sur appareil Pye Unicam Type SP 1100. Les spectres de masse ont été réalisés sur LKB 209 EI/CI.

Les analyses élémentaires ont été exécutées sur appareil Perkin-Elmer 240 (**9**).

Série Phényllithium.

Préparation des composés **6a**, **8a** et **10a**.

Dans un réacteur de 500 ml, balayé par un courant d'azote et muni d'un réfrigérant à reflux avec tube à chlorure de calcium, on introduit à la température ambiante l'éther anhydre (150 ml), puis le lithium coupé en petits morceaux (1,6 g, 0,23 atome-g), et enfin lentement le bromobenzène (18 g, 0,115 mole). Après 90 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte la méthyl-2 quinoxaline (7,2 g, 0,05 mole) diluée dans l'éther anhydre. Un précipité jaune se forme, puis le mélange devient brun, puis violet. Une heure trente plus tard, on hydrolyse. Un précipité rose se forme puis se redissout. On extrait par l'éther, lave la phase étherée à l'eau, et sèche sur sulfate de sodium. A partir de la phase étherée concentrée, on isole par filtration la dihydro-1,2 phényl-2 méthyl-3 quinoxaline (**8a**). Les produits **10a** et **6a** contenus dans le filtrat, sont isolés par chromatographie sur colonne de silice en éluant par des mélanges hexane/benzène puis benzène/chloroforme.

#### Méthyl-2 phényl-3 quinoxaline (**6a**).

Le composé **6a** est obtenu en liquide épais, orange pâle, rendement = 20%. Le produit est déjà décrit sous forme liquide et sous forme solide après hydratation (3); <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 2,7 (singulet) 3H, 7,50 (multiplet) 7H, 8,1 (multiplet) 2H.

*Anal.* (du chlorhydrate) calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 70,17; H, 5,10; N, 10,91. Trouvé: C, 69,99; H, 5,27; N, 10,81.

#### Dihydro-1,2 méthyl-3 phényl-2 quinoxaline (**8a**).

Ce produit pulvérulent beige rosé est relativement instable, rendement = 45%; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 2,0 (singulet) 3H; 4,1 (singulet échangeable par eau lourde) 1H, 4,9 (singulet) 1H, 6,3 à 7,2 (multiplet) 4H, 7,30 (massif) 5H; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3270 (NH), 3000 à 3100 (CH aromatiques), 2900 à 3000 (CH<sub>3</sub>), 690 et 750 (noyau benzénique monosubstitué); spectre de masse: m/e (abondance relative) 222 (50 M<sup>+</sup>), 207 (100), 145 (90).

*Anal.* calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: C, 81,05; H, 6,35; N, 12,60. Trouvé: C, 81,08; H, 6,50; N, 12,45.

#### Tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-2 diphenyl-2,3 quinoxaline (**10a**).

Le composé **10a** est obtenu en poudre de couleur ivoire, rendement = 35%, F = 86°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 1,4 (singulet) 3H, 4,0 (signal échangeable) 2H, 4,4 (singulet) 1H, 6,6 (massif) 4H, 6,9 à 7,5 (massif) 10H; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3420 (NH), 3000 à 3100 (CH aromatiques), 2900 à 3000 (CH<sub>3</sub>), 690 et 750 (noyau benzénique monosubstitué); spectre de masse: m/e (abondance relative) 300 (53, M<sup>+</sup>), 285 (100), 223 (40), 195 (39), 91 (49).

*Anal.* calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: C, 83,96; H, 6,71; N, 9,33. Trouvé: C, 83,79; H, 6,80; N, 9,50.

#### Oxalate de tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-2 diphenyl-2,3 quinoxaline (**10a**).

Ce produit est obtenu en ajoutant une solution étherée d'acide oxalique à la base du composé **10a** dissoute dans l'éther anhydre.

*Anal.* calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70,75; H, 5,68; N, 7,17. Trouvé: C, 70,61; H, 5,67; N, 7,25.

#### Préparation des composés **11**, **12a**, **13a** (Z = =C(NH<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl).

Même mode opératoire que plus haut avec 0,88 g de lithium (0,125 atome-g), 11 g de bromobenzène (0,07 mole), et 7,2 g de méthyl quinoxaline (0,05 mole). Une heure trente plus tard, ajouter l'*ortho*-chlorobenzonitrile (6,85 g = 0,05 mole). Après deux heures d'agitation on hydrolyse. Le traitement habituel fournit un produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant par le tétrachlorure de carbone, puis en augmentant progressivement la polarité. On recueille successivement les composés **10a** (tétrachlorure de carbone), **12a** et **13a** (benzène), **11** (benzène) et **6a** (chloroforme).

Les produits **12a** et **13a** ne sont pas séparés. On peut obtenir **12a** par lavage au chlorure de méthylène.

#### Amino-1 *ortho*-chlorophényl-1 (quinoxaliny-2')-2 éthène (**11**).

Ce solide jaune est cristallisé en aiguilles, rendement = 22%, F = 160°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 5,4 (singulet) 1H, 7,1 à 7,7 (massif) 10H dont deux échangeables, 8,5 (singulet) 1H; ir (bromure de

potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3180 et 3370 (NH<sub>2</sub>), 3080 (CH aromatiques), 750 (orthodisubstitution d'un noyau benzénique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 283 (20, M<sup>+</sup> + 2), 281 (60, M<sup>+</sup>), 246, 170.

*Anal.* calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>: C, 68,21; H, 4,29; N, 14,91. Trouvé: C, 68,51; H, 4,41; N, 14,81.

#### Amino-1 *ortho*-chlorophényl-1 (phényl-2' quinoxaliny-3')-2 éthène (**12a**).

Ce produit est obtenu en poudre jaune vif, rendement = 28%, F = 190°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 5,5 (singulet) 1H, 7,1 à 8,2 (massif) 15H dont 2 échangeables; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3200 et 3400 (NH<sub>2</sub>), 690 et 750 (noyaux benzéniques mono et disubstitués-1,2); spectre de masse: m/e (abondance relative) 359 (33, M<sup>+</sup> + 2), 357 (100, M<sup>+</sup>), 322, 282, 280.

*Anal.* calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: C, 73,84; H, 4,51; N, 11,74. Trouvé: C, 73,29; H, 4,95; N, 12,01.

#### Amino-1 *ortho*-chlorophényl-1 (dihydro-1', 2' phényl-2' quinoxaliny-3')-2 éthène (**13a**).

Ce produit brun est instable, rendement = 7%; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 4,6 (singulet) 1H, 4,9 (singulet) 1H, 6,1 (signal échangeable) 3H, 6,4 à 7,6 (multiplet) 13H; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3300 à 3520 (liaisons NH), 690 et 750 (noyaux benzéniques mono et disubstitués 1-2); spectre de masse: m/e (abondance relative) 361 (33, M<sup>+</sup> + 2), 359 (100, M<sup>+</sup>).

#### Préparation des composés **9a**, **14**, **16a**, **17a**.

Le phényllithium est préparé suivant le mode opératoire déjà précisé. On ajoute lentement la méthyl-2 quinoxaline (4,32 g, 0,03 mole) puis une heure plus tard, le benzoate de méthyle (4,50 g, 0,033 mole). Après 3 heures d'agitation, on hydrolyse. Le traitement habituel livre un mélange brut qui est chromatographié sur silice, élution benzène puis chloroforme. On isole successivement les composés **10a**, **16a**, **15a**, **6a**, **14**, **17a** et **9a**. Le composé **16a** peut être recristallisé dans le méthanol. Le composé **9a** est purifié par lavage au benzène.

#### Dihydro-1,2 méthyl-3 phényl-2 benzoyl-1 quinoxaline (**9a**).

Ce produit est obtenu en poudre jaune pâle, rendement = 31% (pour 2 équivalents de phényllithium et de benzoate de méthyle), F = 196°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 2,35 (singulet) 3H, 6,25 (singulet) 1H, 6,30 à 7,10 (multiplet) 4H, 7,2 à 7,5 (massif) 10H; ir (bromure de potassium);  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3100 (CH aromatiques), 1650 (C=O d'amide tertiaire).

*Anal.* calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C, 80,95; H, 5,56; N, 8,58. Trouvé: C, 80,75; H, 5,56; N, 8,41.

#### Phényl-1 (quinoxaliny-2')-2 éthanone (**14**).

Ce composé est obtenu en aiguilles orangées, rendement = 4% (avec 1,25 équivalent de phényllithium et de benzoate de méthyle), F = 155°, composé déjà décrit (10) avec F = 152-153°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 4,7 (singulet) 1/2H, 6,25 (singulet) 3/4H, 7,5 (massif) 5H, 7,9 (multiplet) 4H, 8,5 (singulet) 1H, 14,6 (singulet échangeable) 3/4H; spectre de masse: m/e (abondance relative) 248 (83, M<sup>+</sup>), 247 (42), 220 (42), 105 (100), 77.

*Anal.* calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C, 77,40; H, 4,87; N, 11,28. Trouvé: C, 77,33; H, 4,58; N, 11,04.

#### Dihydro-1,2 benzoyl-1 phényl-2 phénacyl-3 quinoxaline (**16a**).

Ce produit est cristallisé jaune vif, rendement = 42% (avec 3 équivalents de phényllithium et de benzoate de méthyle), F = 216°; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): 6,2 et 6,7 (singulets) 2H, 6,40 et 7,05 (multiplets) 4H, 7,35 (multiplet) 13H, 8 (multiplet) 2H, 12,90 (singulet échangeable) 1H; <sup>13</sup>C rmn (deutériorchloroforme): 56,8 (doublet), 93,8 (doublet), 116,75 à 131,76 (doublets), 129,9 à 139,5 (singulets), 154,2 (singulet), 169,21 (singulet), 190,8 (singulet); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3100 (CH aromatiques), 1660 (C=O d'amide tertiaire); spectre de masse: m/e (abondance relative): 430 (22, M<sup>+</sup>), 325 (79), 105 (100), 77 (62).

*Anal.* calculé pour C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 80,91; H, 5,15; N, 6,51. Trouvé: C, 80,76; H, 5,23; N, 6,66.

## Tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-3 diphenyl-2,3 benzoyl-1 quinoxaline (17a).

Ce produit pulvérulent jaune très pâle est purifié par lavage à l'éther après passage sur une première colonne (élution par le benzène), rendement = 27% (avec 3 équivalents de  $\text{LiC}_6\text{H}_5$ ),  $F = 230^\circ$ ;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme): 1,30 (singulet) 3H, 4,65 (singulet échangeable) 1H, 6 (singulet) 1H, 6,40 à 6,95 (massifs) 4H, 7,25 (multiplets) 15H; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3450 (NH), 3100 (CH aromatiques), 1630; spectre de masse: m/e (abondance relative) 404 (57,  $\text{M}^+$ ), 299 (100), 195 (49), 105 (64), 77 (46).

*Anal.* calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ : C, 83,14; H, 5,98; N, 6,93. Trouvé: C, 82,95; H, 6,02; N, 6,95.

Série butyllithium.

## Préparation des composés 6b, 8b, 10b, 18b.

L'appareillage est le même que celui utilisé dans le cas du phényllithium. On ajoute la méthyl-2 quinoxaline (2,88 g, 0,02 mole) au butyllithium titré selon (11) (0,04 mole) dilué dans l'éther anhydre (150 ml). On hydrolyse deux heures plus tard. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de sodium puis évaporées, on obtient un produit rouge en partie cristallisé. L'addition d'un peu d'éther provoque la formation d'un précipité rose, dont le spectre ir présente une bande d'absorption située à  $3300\text{ cm}^{-1}$  imputable à une liaison NH. Ce composé est très instable, même à l'abri de l'air. Il s'agit vraisemblablement du composé 8b qui sur colonne de silice se transforme en 6b. La purification sur colonne de silice du mélange brut, livre est produits 10b, 18b, et 6b dans cet ordre. L'élution est faite par benzène.

## Méthyl-2 butyl-3 quinoxaline (6b).

Ce composé est obtenu en liquide jaune orangé, rendement = 41%;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme): 1 (triplet) 3H, 1,70 (massif) 4H, 2,7 (singulet) 3H, 2,9 (triplet) 2H, 7,7 à 8,2 (multiplets) 4H.

*Anal.* calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ : C, 77,96; H, 8,05; N, 13,99. Trouvé: C, 77,85; H, 7,91; N, 13,80.

## Tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-2 dibutyl-2,3 quinoxaline (10b).

C'est un produit pâteux brun foncé, rendement = 4%;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme): 1 et 1,5 (2 massifs) 21H, 3,5 (massif) 3H dont 2 échangeables, 6,5 (massif) 4H; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3460 (NH), 2880 à 3000; spectre de masse: m/e (abondance relative) 260 (41,  $\text{M}^+$ ), 245 (10), 203 (100), 146 (34), 119 (14).

*Anal.* calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$ : C, 78,40; H, 10,84; N, 10,76. Trouvé: C, 78,16; H, 10,63; N, 10,49.

## Tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-2 butyl-3 quinoxaline (18b).

C'est un produit cristallisé brun très clair, rendement = 34%,  $F = 50^\circ$ ;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme): 0,8 à 1,5 (massif) 12H, 3,3 (massif) 4H dont 2 échangeables, 6,50 (massif) 4H; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3400 (NH); spectre de masse: m/e (abondance relative) 204 (72,  $\text{M}^+$ ), 189 (31), 147 (100), 132 (51).

*Anal.* calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$ : C, 76,42; H, 9,87; N, 13,71. Trouvé: C, 76,33; H, 9,80; N, 13,57.

## Préparation du composé 16b.

L'appareillage est le même que celui utilisé lors de l'étude avec le phényllithium. On ajoute la méthyl-2 quinoxaline (4,32 g, 0,03 mole) au butyllithium (0,06 mole), en solution dans l'éther anhydre, puis après 90

minutes d'agitation, le benzoate de méthyle (8,1 g, 0,06 mole). On poursuit l'agitation pendant trois heures puis on hydrolyse, extrait à l'éther et sèche sur sulfate de sodium. On recueille après évaporation de l'éther un mélange de composés 6b, 15b, 16b et 18b. La purification est effectuée par passage sur gel de silice et on obtient successivement les composés 15b, 16b, 18b et 6b (élution par benzène puis chloroforme).

## Dihydro-1,2 benzoyl-1 butyl-2 phénacyl-3 quinoxaline (16b).

C'est un produit cristallisé jaune, rendement = 33%,  $F = 146^\circ$ ;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme): 0,85 (massif) 3H, 1,5 (massif) 6H, 5,40 (triplet) 1H, 6 (singulet) 1H, 6,4 à 7,20 (multiplets) 4H, 7,30 à 7,45 (massif) 8H, 7,8 à 8 (multiplet) 2H, 12,75 (singulet échangeable) 1H;  $^{13}\text{C}$  rmn (deutériorchloroforme): 13,73 (quadruplet), 22,11, 27,61, 30,99 (3 triplets), 54,3 (doublet), 91,9 (doublet), 116 à 131,5 (doublets), 126,7, 129,7, 134,5 et 139 (singulets), 156,6 (singulet), 168,8 (singulet), 190,6 (singulet); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3100 (CH aromatiques), 2880, 3000 (CH aliphatiques); spectre de masse: m/e (abondance relative) 410 (18,  $\text{M}^+$ ), 305 (38), 105 (100), 77 (59).

*Anal.* calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 78,99; H, 6,38; N, 6,82. Trouvé: C, 78,88; H, 6,40; N, 6,98.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) G. F. Field, W. Caldwell et L. H. Sternbach, Brevet USA, 3,555,022 (1971), 12 janvier; *Chem. Abstr.*, **75**, 5980c (1971).

(2) J. M. Vierfond, Y. Mettey et M. Miocque, *C. R. Acad. Sci.*, (C), **287**, 467 (1978).

(3) W. Schwaiger et J. P. Ward, *Rec. Trav. Chim.*, **91**, 1175 (1972).

(4) C. Osuch et R. Levine, *J. Org. Chem.*, **22**, 939 (1957).

(5) G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.*, **33**, 1333 (1968).

(6) R. E. van der Stoel et H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **97**, 116 (1978).

(7) R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, H. Jongejan et L. Hoeve, *Rec. Trav. Chim.*, **99**, 234 (1980).

(8) Nous remercions Monsieur Georges Jolles, Directeur des Recherches de Rhone-Poulenc-Santé grâce à qui les essais biologiques ont été effectués par Rhone-Poulenc-Recherches, Centre Nicolas Grillet 13 Quai Jules Guesde, 94400 Vitry sur Seine.

(9) Nous remercions Mademoiselle Sophie Mairesse-Lebrun qui a exécuté les analyses élémentaires.

(10) J. F. Wolfe, D. E. Portlock et D. J. Feuerbach, *J. Org. Chem.*, **39**, 2006 (1974).

(11) W. G. Kofron et L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.*, **41**, 1879 (1976).

## English Summary.

The action of organolithium reagents such as phenyllithium or *n*-butyllithium on 2-methylquinoxaline gave lithiation of the methyl group which upon reaction with electrophiles produce side chain alkenyl derivatives. On the other hand organolithium reagents react with the quinoxaline azomethine bond to give 1-lithio-2-alkyl(or aryl)-3-methylquinoxalines which can be further lithiated on the methyl group to give 2-alkyl(or aryl)-3-alkenylquinoxaline derivatives. The adducts can be condensed with electrophiles such as benzonitrile or methyl benzoate but only methyl benzoate leads to N condensed derivatives. Furthermore substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines are available via the above lithio intermediates.