

Nicole Vinot* et Pierre Maitte

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Bâtiment F,
4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France
Reçu le 29 Mars 1988

Les diméthyl-2,2 chromannédiones ont été préparées par oxydation des chromanones correspondantes à l'aide du nitrite d'isoamyle. Dans la majorité des cas, les monocétones sont elles-mêmes obtenues par action de l'acide méthyl-3 butène-2 oïque sur un phénol substitué, en présence d'acide polyphosphorique. La condensation des chromannédiones avec les orthodiaminopyridines permet d'obtenir des benzopyrannopyridopyrazines qui, du fait de la dissymétrie des réactifs, sont le plus souvent un mélange d'isomères.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1013 (1989).

Au cours d'études précédentes, conduisant à l'élaboration d'hétérocycles polyazotés, accolés à un noyau benzopyrannique, nous avons été amenés à utiliser des chromannédiones-3,4 [1]. Jusqu'à présent nous avons employé des chromannédiones déjà décrites telles que la chromannédione-3,4, les phényl-2 et méthyl-2 chromannédiones-3,4. Ces dicétones présentent l'inconvénient d'être éno lisables ce qui les rend peu ou pas réactives vis à vis des fonctions amines primaires. Pour éviter ce handicap nous avons préparé des diméthyl-2,2 chromannédiones-3,4 dont un ex-emplaire a déjà été synthétisé par nous [1]. Ces chromannédiones-3,4 ont été condensées avec les diamino-2,3 et 3,4-pyridines dans le but d'étudier l'orientation de cette réaction selon la nature des deux réactifs.

I - Synthèse des diméthyl-2,2 chromanones-4.

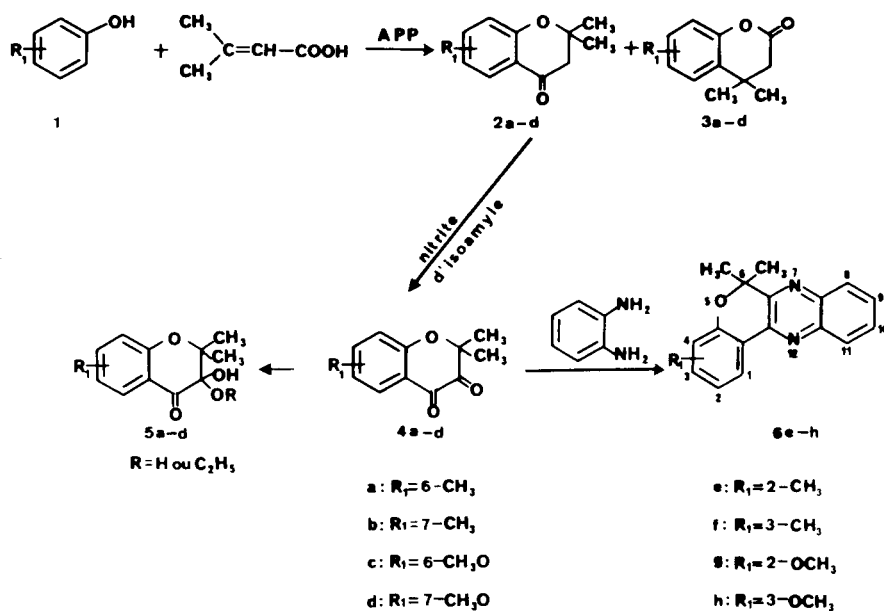
A l'exception de la diméthyl-2,2 méthoxy-6 chromanone-4, les chromanones nécessaires à notre travail ont été préparées par condensation d'un phénol substitué

avec l'acide méthyl-3 butène-2 oïque (acide diméthylacrylique), en présence d'acide polyphosphorique, selon la méthode décrite par Van de Sande [2].

La diméthyl-2,2 méthoxy-7 chromanone-4 a déjà été obtenue par cette réaction [3] avec un rendement de 95%, que nous n'avons jamais atteint. Les autres chromanones ont été préparées par d'autres voies conduisant à des résultats souvent peu satisfaisants [4].

Alors que la condensation des *m*-méthyl et *m*-méthoxyphénols avec l'acide diméthylacrylique ne donne que la chromanone attendue, la réaction se complique si on emploie le *p*-méthylphénol. Dans ce dernier cas, à côté de la triméthyl-2,2,6 chromanone-4 **2a**, il se forme la dihydro-3,4 triméthyl-4,4,6 coumarine **3a** avec un rendement de 11%. Elle est aisément séparable par traitement du mélange réactionnel par une solution de soude diluée. La présence de ce second produit s'explique par le mécanisme réactionnel proposé par Van de Sande [2] fai-

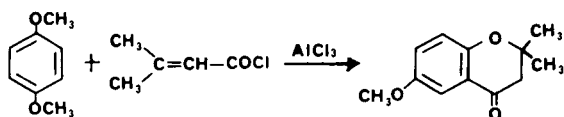
Schéma 1



sant intervenir la formation d'un ester phénolique qui subit soit la transposition de Fries pour donner la chromanone, soit une cyclisation de type Friedel et Crafts conduisant à la coumarine **3a**.

La diméthyl-2,2 méthoxy-6 chromanone-4 **2c** est d'accès difficile. La réaction de Van de Sande donne 7% de chromanone **2c** et 3% de dihydrocoumarine **3c**. La cyclisation, dans les mêmes conditions, du diméthylacrylate de *m*-méthoxyphényle fournit 10% de **2c** et 8% de **3c**. Les meilleurs résultats ont été obtenus en traitant le diméthoxy-1,4 benzène par le chlorure de diméthylacryloyle, en présence de chlorure d'aluminium. Les modifications apportées à cette réaction, déjà décrite par Quilico [5] et Huls [6] permettent de préparer la chromanone **2c**, en une seule étape, avec un rendement de 23%.

Schéma 2



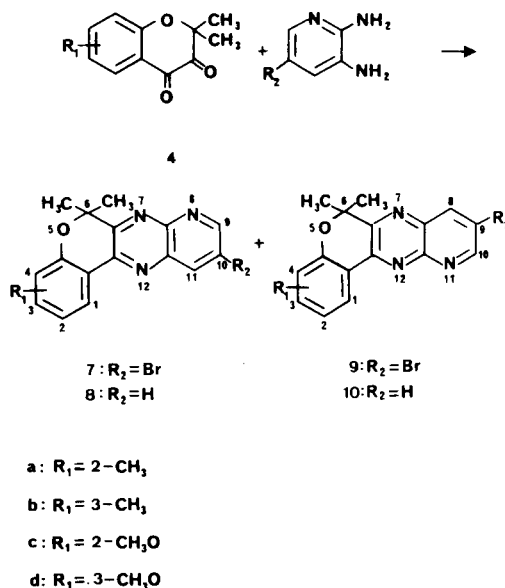
II - Synthèse des chromannediones-3,4.

L'agent oxydant du méthylène en α de la fonction cétone des chromanones-4 est le nitrite d'isoamyle, en solution éthanolique. Les rendements ne dépassent pas 45-50% et de plus les dicétones sont difficiles à purifier. Par distillation, il y a toujours entraînement d'un peu de monocétone, de plus, la dicétone se transforme plus ou moins rapidement en monohydrate. Toutes ces causes font que nous avons transformé ces composés en quinoxalines qui permettent l'obtention de produits purs pour leur identification. Dans le cas des méthoxy-6 et méthoxy-7 chromannediones, une autre voie de purification est accessible du fait que ces deux dicétones forment facilement un hémicétal solide. C'est le carbonyle-3, de caractère aliphatique, qui donne l'hémicétal [7]. En effet, en ir, on observe la disparition de la bande à 1720 cm^{-1} alors que celle à 1660 cm^{-1} , caractéristique du carbonyle aromatique, persiste. De plus, nous avons déjà montré la réactivité plus importante de ce C=O en préparant des monosemicarbazones de chromannediones identifiées de façon certaine par réduction électrochimique [1]. Les caractéristiques spectrales des composés **4**, **5** et **6** sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

III - Condensation des diméthyl-2,2 chromannediones-3,4 avec les diaminopyridines.

Nous avons déjà préparé des pyridopyrazines par action de diamino-2,3 pyridines sur les α -dicétones symétriques ou non, mais non cycliques [8]. Il était intéressant d'envisager la même réaction avec les chromannediones du fait qu'elles conduisent à des hétérocycles nouveaux, résultant de l'accolement d'un noyau benzopyrannique et d'un noyau pyridopyrazine.

Schéma 3



Le fait de choisir des dicétones non énolisables permet de préparer, dans des conditions opératoires simples, des benzopyridopyrazines, avec d'excellents rendements. Seules les proportions des deux isomères **7** ou **9** et **8** ou **10** peuvent varier en fonction des réactifs mis en jeu.

La réaction de la bromo-5 diamino-2,3 pyridine et de la diamino-2,3 pyridine avec les chromannediones préparées donne toujours un mélange des deux isomères. Il est à remarquer que l'un des deux isomères est très nettement prépondérant, comme le montre le tableau 1, donnant leurs pourcentages. Dans la majorité des cas l'isomère le plus abondant peut être obtenu à l'état pur par recristallisation. Par contre, le second composé précipite avec une quantité non négligeable du premier. Une étude analytique, par hplc montre la possibilité de séparer les deux produits dans un certain nombre de cas. Cette technique, appliquée de façon préparative, a permis d'isoler les composés minoritaires, **9a**, **9d** purs.

Tableau 1

R ₁	R ₂ = Br		R ₂ = H	
	7	9	8	10
2-CH ₃	70	30	94	6
3-CH ₃	87	13	93	7
2-CH ₃ O	72	28	85	15
3-CH ₃ O	86	14	90	10

Les attributions de structure, ainsi que les pourcentages des deux isomères, ont été déterminés à partir des spectres rmn. Les protons permettant de préciser la structure des produits préparés sont H-1 et ceux des deux CH₃ en

Schéma 4

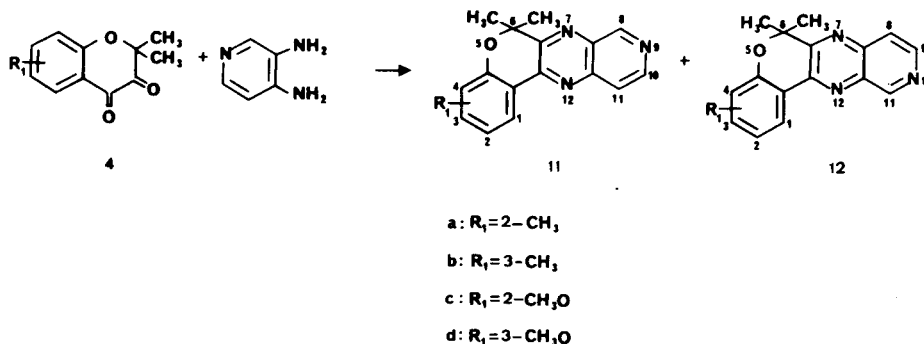


Tableau 2

Données spectrales des chromannédiones 4 et des hémicétals 5

	ir (bromoforme) ν cm^{-1}		rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm								
	C=O	OH	$(CH_3)_2C$ (s)	CH_3 ou CH_3O (s)	H_5 (d)	H_6 (d-d)	H_7 (d-d)	H_8 (d)	CH_3 (t)	OC_2H_5 CH_2 (q)	OH (s)
4b	1710, 1660		1,57	2,38	7,71	6,85		6,77			
5b	1660	3440	1,43	2,35	7,66	6,90		6,70			
R = H											
4c	1730, 1670		1,63	3,86		6,87-7,34					
5c	1660	3420	1,20	3,80		6,60-7,13			1,05	3,20	4,60
R = OC_2H_5			1,52								
4d	1720, 1670		1,60	3,90	7,86	6,62		6,45			
5d	1660	3440	1,22	3,83	7,70	6,50		6,32	1,05	3,26	4,53
R = OC_2H_5			1,55								

 $J_{5,6}$ ou $J_{7,8}$: 8,5 Hz; $J_{5,7}$ ou $J_{6,8}$: 2,5 Hz.

Tableau 3

Analyses et données spectrales des benzopyranquinoxalines 6

	Formule brute	Analyse élémentaire Calculé/Trouvé			rmn (deutériochloroforme) δ ppm					
		C	H	N	$(CH_3)_2C$ (s)	CH_3 ou CH_3O (s)	H_1 (d)	H_2 (d-d)	H_4 (d)	phényl (m)
6b	$C_{18}H_{16}N_2O$	78,23 78,29	5,84 5,98	10,14 10,25	1,77	2,37	8,27	6,95	6,87	7,57-8,18
6c	$C_{18}H_{16}N_2O_2$	73,95 74,21	5,52 5,70	9,58 9,59	1,82	3,94	8,25	7,00		7,60-8,20
6d	$C_{18}H_{16}N_2O_2$	73,95 74,12	5,52 5,73	9,58 9,88	1,83	3,87	8,32	6,80	6,58	7,53-8,13

 $J_{1,2}$: 8,5 Hz; $J_{2,4}$: 2,5 Hz.

position -6. Dans le cas de 7 et 8 le groupement $(CH_3)_2$ est voisin de deux atomes d'azote, ce qui doit entraîner un déplacement vers les champs faibles par comparaison avec les mêmes CH_3 de 9 et 10. Cette variation reste de faible

intensité, en moyenne de l'ordre de 0,05 ppm dans le deutériochloroforme. Une variation inverse et plus importante est observée pour H-1: elle est de 0,15 à 0,20 ppm.

La condensation des chromannédiones-3,4 avec la

Tableau 4

Analyse et données spectrales des benzopyrannopyridopyrazines **7**, **8**, **9** and **10**

Formule brute	Analyse élémentaire				rnm (deutériorchloroforme) δ ppm										
	C	H	N	Br	(CH ₂) ₂ C	CH ₃ ou CH ₃ O	H ₁	H ₂ ou H ₃ (d-d)	H ₄	H ₆	H ₉ (d) ou (d-d)	H ₁₀ (d) ou (d-d)	H ₁₁ (d) ou (d-d)		
7a C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O	57,30 57,48	3,93 3,91	11,80 11,88	22,47 22,08	1,85	2,41	8,10	7,25	6,91		9,00		8,60		
9a C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O					1,80	2,41	8,35	7,30	6,92	8,55		9,12			
7b C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O	57,30 57,38	3,93 3,93	11,80 11,89	22,47 22,53	1,87	2,43	8,21	6,96	6,86		9,02		8,60		
9b C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O					1,81	2,43	8,39	6,96	6,86	8,55		9,08			
7c C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂	54,84 54,72	3,76 4,01	11,29 11,38	21,50 21,06	1,83	3,91	7,80	7,06	6,97		9,04		8,64		
9c C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂					1,80	3,91	7,94	7,06	6,94	8,57		9,10			
7d C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂	54,84 54,92	3,76 3,82	11,29 11,31	21,50 21,32	1,87	3,90	8,24	6,73	6,54		9,00		8,57		
9d C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂					1,82	3,90	8,43	6,73	6,54	8,52		9,08			
8a C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	73,63 73,80	5,45 5,72	15,15 15,32		1,88	2,42	8,17	7,27	6,95		9,07	7,67	8,45		
10a C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O					1,82	2,40	8,38	7,29	6,92	8,87	7,63	9,12			
8b C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	73,63 73,49	5,45 5,60	15,15 15,28		1,88	2,40	8,25	6,98	6,90		9,05	7,66	8,43		
10b C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O					1,82	2,40	8,48	7,02	6,90	8,43	7,63	9,15			
8c C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	69,61 69,48	5,15 5,32	14,33 14,70		1,86	3,90	7,85	7,03	6,98		9,05	7,68	8,47		
10c C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂					1,82	3,90	8,02	7,06	6,94	8,40	7,64	9,10			
8d C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	69,61 69,82	5,15 5,10	14,33 14,48		1,88	3,87	8,30	6,75	6,58		9,02	7,67	8,43		
10d C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂					1,82	3,87	8,48	6,77	6,58	8,33	7,60	9,08			

J_{1,2} ou J_{3,4}: 8,5 Hz; J_{1,3} ou J_{2,4}: 2 Hz; J_{9,10}: 4 Hz; J_{9,10}: 8 Hz; J_{8,9} ou J_{10,11}: 8 Hz; J_{8,10} ou J_{9,11}: 1,5 Hz.

diamino-3,4 pyridine donne des résultats moins systématiques. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre les méthyl-6 et méthoxy-7 chromannédiones ne conduisent qu'à un seul isomère. Par contre, de la réaction effectuée à partir des méthyl-7 et méthoxy-6 chromannédiones, il résulte la formation des isomères **11** et **12** dans des proportions de 15/85 et 25/75.

L'attribution de la structure de chacun des deux isomères est difficile du fait que les deux molécules sont très voisines. Un monocristal de **12d** a pu être préparé dans le but de faire une étude aux rayons X. La résolution de la structure cristalline de **12d** a permis de lever l'ambiguïté sur la position de l'atome d'azote. Des affinements ont été conduits dans les deux hypothèses. Lorsque l'azote est en position 9, le facteur de reliabilité en fin d'affinement isotrope est de 9,2%, avec des facteurs d'agitation thermi-

que anormaux pour N(9) et C(10). Lorsqu'on place l'atome d'azote en position 10, le facteur R devient 8,5% avec des coefficients d'agitation thermique voisins pour N(10) et C(9). D'autre part, la localisation des atomes d'hydrogène, tous nettement visibles sur une série de Fourier différence, a confirmé cette hypothèse. La figure 1 représente une vue en perspective de **12d** avec numérotation des atomes.

Les spectres rmn ¹H des pyridopyrazines préparées sont résumés dans les tableaux 4 et 5. Les coordonnées atomiques et les paramètres d'agitation thermique des atomes sont rassemblés dans le tableau 6; les distances et les angles interatomiques figurent au tableau 7.

En conclusion, au cours de ce travail, nous avons réussi à préparer quelques chromannédiones inconnues, avec des rendements moyens mais en deux étapes seulement.

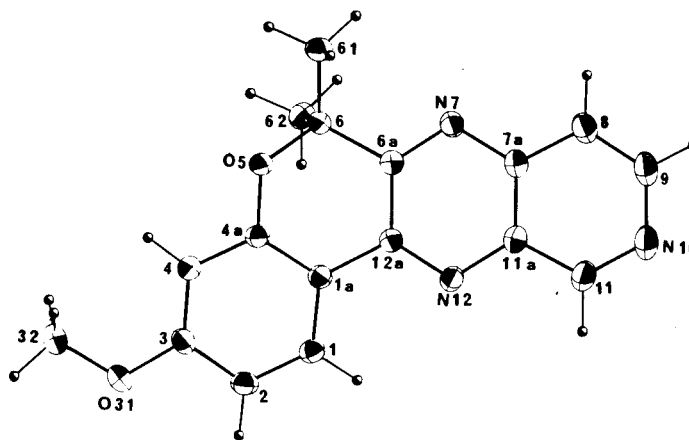


FIGURE 1

Tableau 5

Analyse et données spectrales des benzopyrannopyridopyrazines **11** et **12**

Formule brute	Analyse élémentaire Calculé/Trouvé	rmn (deutériorchloroforme) δ ppm										
		C	H	N	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ ou CH ₃ O	H ₁	H ₂ ou H ₃	H ₄	H ₈	H ₉ ou H ₁₀	H ₁₁
					(s)	(s)	(d)	(d-d)	(d)	(d)	(d)	(s)
12a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	73,63 73,86	5,45 5,38	15,15 15,29	1,82	2,42	8,20	7,27	6,95	7,91	8,75	9,52
12b	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	73,63 73,78	5,45 5,64	15,15 15,38	1,82	2,42	8,29	6,99	6,86	7,87	8,73	9,49
11b	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O				1,82	2,42	8,29	6,99	6,86	9,41	8,73	7,93
12c	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	69,61 69,52	5,15 5,25	14,33 14,70	1,80	3,93	7,89	7,05	6,96	7,85	8,74	9,53
11c	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂				1,80	3,93	7,89	7,05	6,96	9,43	8,74	7,96
12d	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	69,61 69,77	5,15 5,38	14,33 14,39	1,82	3,89	8,32	6,75	6,54	7,87	8,70	9,46

J_{1,2} ou J_{3,4}: 8,5 Hz; J_{1,3} ou J_{2,4}: 2 Hz; J_{8,9} ou J_{10,11}: 5,5 Hz.

Tableau 7

Distances interatomiques (Å) et angles de valence (°) de la benzopyrannopyridopyrazine **12d**
(Les écarts types sont entre parenthèses)

C(1)	C(2)	1.370(3)		C(6a)	N(7)	1.308(2)	
C(1)	C(1a)	1.402(3)		C(6a)	C(12a)	1.442(3)	
C(2)	C(3)	1.398(3)		N(7)	C(7a)	1.378(3)	
C(3)	O(31)	1.366(2)		C(7a)	C(8)	1.406(3)	
C(3)	C(4)	1.384(3)		C(7a)	C(11a)	1.403(3)	
O(31)	C(32)	1.418(3)		C(8)	C(9)	1.360(3)	
C(4)	C(4a)	1.388(3)		C(9)	N(10)	1.368(3)	
C(4a)	O(5)	1.374(2)		N(10)	C(11)	1.316(3)	
C(4a)	C(1a)	1.394(3)		C(11)	C(11a)	1.417(3)	
O(5)	C(6)	1.458(2)		C(11a)	N(12)	1.369(3)	
C(6)	C(61)	1.519(3)		N(12)	C(12a)	1.320(3)	
C(6)	C(62)	1.525(3)		C(12a)	C(1a)	1.458(3)	
C(6)	C(6a)	1.519(3)					
C(1a)	C(1)	C(2)	121.3(2)	C(12a)	C(6a)	N(7)	123.0(2)
C(3)	C(2)	C(1)	119.5(2)	C(7a)	N(7)	C(6a)	115.8(2)
O(31)	C(3)	C(2)	115.0(2)	C(8)	C(7a)	N(7)	120.7(2)
C(4)	C(3)	C(2)	120.8(2)	C(11a)	C(7a)	N(7)	121.2(2)
C(4)	C(3)	O(31)	124.2(2)	C(11a)	C(7a)	C(8)	118.1(2)
C(32)	O(31)	C(3)	118.8(2)	C(9)	C(8)	C(7a)	119.0(2)
C(4a)	C(4)	C(3)	118.7(2)	N(10)	C(9)	C(8)	124.0(2)
O(5)	C(4a)	C(4)	116.8(2)	C(11)	N(10)	C(9)	117.2(2)
C(1a)	C(4a)	C(4)	121.8(2)	C(11a)	C(11)	N(10)	123.6(2)
C(1a)	C(4a)	O(5)	121.3(2)	C(11)	C(11a)	C(7a)	118.1(2)
C(6)	O(5)	C(4a)	116.3(1)	N(12)	C(11a)	C(7a)	122.5(2)
C(61)	C(6)	O(5)	104.8(2)	N(12)	C(11a)	C(11)	119.4(2)
C(62)	C(6)	O(5)	108.7(2)	C(12a)	N(12)	C(11a)	115.6(2)
C(62)	C(6)	C(61)	111.5(2)	N(12)	C(12a)	C(6a)	122.0(2)
C(6a)	C(6)	O(5)	109.8(2)	C(1a)	C(12a)	C(6a)	117.8(2)
C(6a)	C(6)	C(61)	112.4(2)	C(1a)	C(12a)	N(12)	120.2(2)
C(6a)	C(6)	C(62)	109.5(2)	C(4a)	C(1a)	C(1)	117.9(2)
N(7)	C(6a)	C(6)	118.7(2)	C(12a)	C(1a)	C(1)	123.5(2)
C(12a)	C(6a)	C(6)	118.2(2)	C(12a)	C(1a)	C(4a)	118.5(2)

Ces α -dicétones présentent un intérêt du fait qu'elles peuvent se condenser avec des orthodiamines variées et conduire à de nouveaux hétérocycles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaire sur appareil Büchi. Les analyses ont été effectuées au laboratoire de Micro-analyse de l'Université Pierre et Marie Curie. Les spectres ir, rnm ont été enregistrés respectivement sur appareil Beckman IR20, Varian A 60 et Bruker W. M. 250 [10].

I - Diméthyl-2,2 chromanones **2**.

Triméthyl-2,2,6 chromanone-4 (**2a**).

A 100 g d'acide polyphosphorique, on ajoute 0,1 mole de

p-crésol et 0,1 mole d'acide diméthylacrylique. On chauffe progressivement le mélange, au bain-marie, jusqu'à 90°, en agitant le mieux possible. On maintient température et agitation pendant 6 heures. Après refroidissement à 50° environ, on verse la masse visqueuse dans un excès d'eau. On agite jusqu'à destruction complète du complexe. On extrait plusieurs fois au benzène. La phase benzénique est lavée par une solution de soude molaire et ensuite à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le résidu est distillé rapidement; on recueille la fraction passant à 140-160° (17 mm Hg).

On ajoute au distillat, 100 ml de solution de soude à 5%, on porte 20 minutes au reflux. Après refroidissement la phase organique est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau. Par distillation, Eb: 146-148° (16 mm Hg), on obtient un liquide jaune pâle qui est la triméthyl-2,2,6 chromanone-4. Le rendement est de 48% [4].

Tableau 6

Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique de la benzopyrannopyridopyrazine **12d**
(Les écarts types sont entre parenthèses)

Atome	x/a	y/b	z/c	U(equiv)
C(1)	0.0747(3)	-0.4037(3)	0.1886(2)	0.0397
C(2)	0.0183(3)	-0.3982(3)	0.3070(2)	0.0436
C(3)	-0.1195(3)	-0.2722(3)	0.3231(2)	0.0409
O(31)	-0.1668(2)	-0.2785(2)	0.4446(1)	0.0519
C(32)	-0.3089(4)	-0.1582(4)	0.4691(3)	0.0606
C(4)	-0.1990(3)	-0.1527(3)	0.2211(2)	0.0400
C(4a)	-0.1414(3)	-0.1620(2)	0.1018(2)	0.0356
O(5)	-0.2205(2)	-0.0385(2)	0.0036(1)	0.0389
C(6)	-0.2319(3)	-0.0832(2)	-0.1172(2)	0.0358
C(61)	-0.2938(3)	0.0791(3)	-0.2109(2)	0.0441
C(62)	-0.3614(3)	-0.1921(3)	-0.1092(2)	0.0437
C(6a)	-0.0565(3)	-0.1764(2)	-0.1473(2)	0.0351
N(7)	-0.0174(2)	-0.1647(2)	-0.2652(2)	0.0407
C(7a)	0.1374(3)	-0.2625(3)	-0.2867(2)	0.0406
C(8)	0.1897(3)	-0.2644(3)	-0.4100(2)	0.0502
C(9)	0.3402(3)	-0.3673(3)	-0.4274(3)	0.0559
N(10)	0.4477(3)	-0.4688(3)	-0.3316(2)	0.0594
C(11)	0.4004(3)	-0.4662(3)	-0.2160(2)	0.0518
C(11a)	0.2451(3)	-0.3662(3)	-0.1868(2)	0.0400
N(12)	0.2040(2)	-0.3757(2)	-0.0635(2)	0.0400
C(12a)	0.0545(3)	-0.2826(2)	-0.0447(2)	0.0345
C(10)	-0.0042(3)	-0.2860(2)	0.0828(2)	0.0355

La phase aqueuse résultant du traitement par la soude est acidifiée par une solution d'acide sulfurique à 5%. Le solide qui précipite, avec un rendement de 11%, est la dihydro-3,4 triméthyl-4,4,6 benzopyranno-1 one-2 (**3a**), $F = 62^\circ$ (hexane) [11]; ir (bromoforme): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1740 (C=O); rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 1,34 (singulet, 6H), 2,33 (singulet, 3H), 2,54 (singulet, 2H), 6,92-7,10 (multiplet, 3H). Ces spectres sont identiques à ceux obtenus à partir du produit préparé par le mode opératoire décrit par Colonge [11].

Triméthyl-2,2,7 chromanone-4 (**2b**).

Ce composé a été préparé à partir du *m*-crésol et de l'acide diméthylacrylique selon le mode opératoire précédent. La chromanone précipite quand on verse le mélange réactionnel dans l'eau. Le rendement est de 54%, $F = 67^\circ$ (éthanol absolu) [11]; ir (bromoforme): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1680 (C=O); rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 1,40 (singulet, 6H), 2,33 (singulet, 6H), 2,33 (singulet, 3H), 2,57 (singulet, 2H), 6,63 (doublet, 1H en 8, $J = 2,5$ Hz), 6,70 (doublet de doublet, 1H en 6, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 7,65 (doublet, 1H en 5, $J = 8,5$ Hz).

Diméthyl-2,2 méthyloxy-7 chromanone-4 (**2d**).

Cette chromanone est préparée, avec un rendement de 56%, à partir du *m*-méthoxyphénol et de l'acide diméthylacrylique, en présence d'acide polyphosphorique selon le mode opératoire précédent, $F = 76^\circ$ [12].

Diméthyl-2,2 méthyloxy-6 chromanone-4 (**2c**).

a) Par condensation du *p*-méthoxyphénol et de l'acide diméthylacrylique, en présence d'acide polyphosphorique, il se forme 7% de chromanone, $F = 74^\circ$ [13] et 3% de dihydro-3,4 diméthyl-4,4 méthyloxy-6 benzopyranno-1 one-2 (**3c**), $E_b = 122^\circ$ (0,2 mm Hg). Les spectres ir et rmn de ces deux composés sont identiques à ceux décrits par Camps [13]. La cyclisation du diméthylacrylate de *p*-méthoxyphényle est réalisée dans les mêmes conditions. Après traitement, on sépare la chromanone et la dihydrobenzopyrannone avec des rendements respectifs de 10 et 8%.

b) Par condensation du diméthoxy-1,4 benzène et du chlorure de l'acide diméthylacrylique. On ajoute, en refroidissant, 40 g de chlorure d'aluminium (0,3 mole) à 100 ml d'éther anhydre. On introduit dans ce mélange 13,8 g (0,1 mole) de diméthoxybenzène dissous dans 10 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 11,8 g (0,1 mole) de chlorure d'acide dans 50 ml d'éther anhydre. On agite 48 heures à température ambiante. On verse dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique concentré. La phase étherée est agitée 0,5 heure avec 200 ml de soude à 4%. Après traitement usuel, la distillation fournit du diméthoxybenzène, $E_b = 90^\circ$ (16 mm Hg) et la chromanone qui cristallise immédiatement, $F = 74^\circ$. Le rendement est de 23%.

II - Diméthyl-2,2 chromannédiones-3,4 **4** et quinoxalines **6**.

Préparation des chromannédiones, mode opératoire général: à $3,5 \cdot 10^{-2}$ moles de chromanone dissoute dans 75 ml d'éthanol à 95%, on ajoute en une seule fois, 11 ml de nitrite d'isoamyle ($8,10^{-2}$ moles). On agite, 1 heure à température ambiante. On refroidit par un bain d'eau et on ajoute goutte à goutte 33 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'agitation est maintenue 2,5 heures et on chauffe 1 heure au bain-marie. Après refroidissement, on verse dans l'eau, on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau. Le produit est distillé sous vide après élimination de l'éther et de l'alcool isoamylique formé en cours de réaction.

Préparation des 6*H*-benzopyranno[1] [3,4-*b*]quinoxalines.

On chauffe 1 heure, au bain-marie, des quantités équimoléculaires d'*o*-phénylènediamine et de dicétone, dissoutes dans 10 ml d'éthanol à 95% et 1 ml d'acide acétique. Par refroidissement, la quinoxaline précipite.

Triméthyl-2,2,7 chromannédione-3,4 (**4b**), $C_{12}H_{12}O_3$.

C'est un liquide jaune, obtenu avec un rendement d'environ 43%, $E_b = 165-170^\circ$ (15 mm Hg). L'hydrate qui se forme lentement à l'air est observé en ir par l'apparition d'une bande caractéristique ν OH vers 3400 cm^{-1} .

Triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [3,4-*b*]quinoxaline (**6f**).

Ce solide, jaune pâle a été préparé avec un rendement de 79% à partir de la chromannédione **4b**, $F = 145^\circ$ (éthanol).

Diméthyl-2,2 méthyloxy-6 chromannédione-3,4 (**4c**), $C_{12}H_{12}O_4$.

Par distillation, $E_b = 145-155^\circ$ (0,5 mm Hg), on obtient un liquide visqueux, jaune foncé avec un rendement de 15%.

Par ébullition de quelques minutes, dans l'éthanol absolu, il se forme des cristaux de l'hémicétal **5c** ($R = C_2H_5$), $F = 112^\circ$ (éthanol).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{18}O_5$: C, 63,14; H, 6,81. Trouvé: C, 63,29; H, 6,90.

Diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [3,4-*b*]quinoxaline (**6g**).

Ce solide jaune a été préparé à partir de l'hémicétal **5c**, avec un rendement de 81 %, F = 122° (éthanol).

Diméthyl-2,2 méthoxy-7 chromannedione-3,4 (**4d**), C₁₂H₁₂O₄.

C'est un solide jaune, distillant sans décomposition, Eb = 150-160° (0,5 mm Hg), F = 74° (hexane). Le rendement est de 49 %. Par ébullition dans l'éthanol absolu, il se forme l'hémicétal **5d** (R = C₂H₅), F = 103° (éthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆O₅: C, 63,14; H, 6,81. Trouvé: C, 63,32; H, 6,80.

Diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [3,4-*b*]quinoxaline (**6h**).

Ce composé a été obtenu, avec un rendement de 79%, à partir de l'hémicétal **5d**, F = 167° (éthanol).

III - Benzopyrannopyridopyrazines.

Mode opératoire général:

a) Condensation d'une chromannedione avec une diaminopyridine.

On porte 2 heures au reflux 5,5.10⁻³ moles de diamine et 8,3.10⁻³ moles de dicétone, en solution dans un mélange de 7,5 ml d'éthanol à 95% et 7,5 ml d'acide acétique. Après refroidissement, un solide précipite.

b) Condensation d'un hémicétal de chromannedione avec une diaminopyridine.

Le mode opératoire est le même mais on emploie des quantités équimoléculaires des réactifs.

Bromo-10 triméthyl-2,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**7a**) et bromo-9 triméthyl-2,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**9a**).

Le mélange de ces deux produits est obtenu avec un rendement de 79%. Le composé **7a** est isolé à l'état pur par recristallisation dans l'éthanol. C'est un solide jaune pâle, F = 194°. Le second composé **9a**, F = 208° est séparé de **7a**, entraîné dans sa précipitation par hplc, (colonne 250 mm x 20 mm remplie de gel 18; éluant méthanol-eau 85-15 [10]).

Bromo-10 triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**7b**) et bromo-9 triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**9b**).

Le mélange est obtenu avec un rendement de 74%. Par recristallisation dans l'éthanol, on isole **7b** à l'état pur, sous forme d'un solide jaune, F = 225°. Son isomère **9b** n'a pas été purifié.

Bromo-10 diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**7c**) et bromo-9 diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**9c**).

Ces deux composés forment un mélange inséparable, avec un rendement de 78%. Ils ont été discernés par les différences des déplacements chimiques du spectre rmn du mélange.

Bromo-10 diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**7d**) et bromo-9 diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**9d**).

On prépare le mélange des composés **7d** et **9d** avec un rende-

ment de 80%. Le composé **7d** est séparable, sous forme de solide jaune, par recristallisation dans l'acide acétique, F = 198°. Par hplc (méthanol-eau 80-20) **9d** est séparé, F = 210°.

Triméthyl-2,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**8a**) et triméthyl-2,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**10a**).

Le mélange est obtenu avec un rendement de 85%. Le composé **8a** se sépare à l'état pur, sous forme de cristaux jaune pâle, par recristallisation dans l'éthanol, F = 205°. Par dilution du filtrat de cette recristallisation, il précipite un solide qui contient un mélange de **8a** et **10a**. L'addition d'une faible quantité d'acétone fait passer **8a** en solution; **10a** est obtenu à l'état pur après recristallisation dans l'éthanol, F = 174°.

Triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**8b**) et triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**10b**).

Le composé **8b**, le plus abondant se sépare, à l'état pur, par refroidissement du mélange réactionnel. C'est un solide jaune foncé, F = 208° (éthanol). Par dilution du filtrat de la réaction, il précipite un mélange des deux isomères, non séparés. Le rendement global de la réaction est de 70%.

Diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**8c**) et diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**10c**).

Par refroidissement du mélange réactionnel, **8c** précipite à l'état pur, sous forme de solide jaune vif, F = 150° (éthanol). Par dilution du filtrat, on obtient le deuxième composé en mélange avec **8c**. Le rendement global est de 83%.

Diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[2,3-*b*]pyrazine (**8d**) et diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,2-*b*]pyrazine (**10d**).

Le composé **8d** précipite directement, sous forme d'un solide jaune foncé, F = 183° (éthanol). Par dilution du filtrat, il précipite un mélange, non séparé de **8d** et de **10d**. Le rendement global de la réaction est de 90%.

Triméthyl-2,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[4,3-*b*]pyrazine (**12a**).

C'est un solide jaune, obtenu avec un rendement de 85 %, F = 205° (éthanol).

Triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,4-*b*]pyrazine (**11b**) et triméthyl-3,6,6 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[4,3-*b*]pyrazine (**12b**).

C'est un solide jaune pâle, F = 193° (éthanol). Les deux isomères ne sont pas séparés. Le rendement global de la réaction est de 85%.

Diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[3,4-*b*]pyrazine (**11c**) et diméthyl-6,6 méthoxy-2 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[4,3-*b*]pyrazine (**12c**).

Le mélange des deux composés est un solide jaune foncé, cristallisé. Les deux isomères n'ont pas été séparés. Le rendement global de la réaction est de 76%.

Diméthyl-6,6 méthoxy-3 6*H*-benzopyranno[1] [4,3-*e*]pyrido[4,3-*b*]pyrazine (**12d**).

Elle a été préparée, avec un rendement de 68%. C'est un solide jaune pâle, $F = 187^\circ$ (éthanol).

Etude cristallographique aux rayons X de **12d**: $C_{17}H_{15}N_3O_2$; $M = 293,3$; triclinique; groupe spatial $P\bar{1}$. Les paramètres de maille: $a = 7,956(8)$, $b = 8,562(8)$, $c = 10,901(4)$ Å, $\alpha = 77,43(6)$, $\beta = 89,51(5)$, $\gamma = 77,25(5)^\circ$, $V = 706(2)$ Å³, ont été obtenus par affinement de 25 réflexions d'angle θ compris entre 12 et 14°. $Z = 2$. $D_{\text{calc}} = 1,38$.

Les intensités diffractées ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre Philips PW 1100 jusqu'à un angle θ de 25° (radiation $MoK\alpha$, monochromateur de graphite, balayage $\omega-2\theta$). Seules 1676 réflexions, telles que $F \geq 3\sigma(F)$ ont été conservées pour la détermination structurale. On a vérifié au cours de l'enregistrement la constance de trois taches standard. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation mais aucune correction d'absorption n'a été nécessaire.

La structure a été résolue par les méthodes directes. Les atomes d'hydrogène ont tous été localisés sur une série de Fourier différence. Les affinements ont été conduits en 3 blocs (200 paramètres variables) avec un schéma de pondération unité, en affectant aux atomes des coefficients d'agitation thermique anisotrope, sauf les atomes d'hydrogène à qui on a attribué un facteur d'agitation thermique isotrope global. Une correction d'extinction secondaire a été appliquée. Tous les calculs ont été conduits avec le programme CRYSTALS [15].

En fin d'affinement les coefficients R et R_w avaient respectivement les valeurs 3,46% et 3,18% et la dernière série de Fourier différence ne laissait apparaître aucun pic supérieur à 0.1 e.Å⁻³ [16].

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 855 (1980); *ibid.*, **22** 33 (1985); *ibid.*, **23**, 721 (1986).
 [2] C. Van de Sande et M. Vandewalle, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **82**, 705 (1973).
 [3] T. Ohta et W. S. Bowers, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2788 (1977).
 [4] J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse et L. Silberman, *J. Org. Chem.*, **42**, 3846 (1977); R. Linvingstone et R. B. Watson, *J. Chem. Soc.*, 1509 (1957); J. Primo, R. Tormo et M. A. Miranda, *Heterocycles*, **19**, 1819

(1982).

[5] A. Quilico, C. Cardini et L. Panizzi, *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 325 (1950).

[6] R. Huls, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **67**, 22 (1958).

[7] Ces hémicétals présentent en rmn ¹H un dédoublement des signaux du CH₂-(-O-CH₂-CH₃). Ce phénomène est dû à un équilibre qui s'établit instantanément entre l'hémicétal et la dicétone lors de la mise en solution. La conformation des hémicétals n'a pu être étudiée par les méthodes classiques de rmn du fait de l'absence de couplages.

[8] N. Vinot et P. Maitte, *C. R. Acad. Sci.*, **275**, 681 (1972); *Bull. Soc. Chim. France*, 3100 (1973).

[9] La séparation des deux isomères, très longue, du fait de la faible solubilité des composés est poursuivie et fera l'objet d'une note ultérieure.

[10] Les spectres rmn ¹H, sur appareil Bruker W. M. 250, ont été effectués par Mademoiselle Odile Couvert et la séparation par hplc a été réalisée par Monsieur Bernard Demazières, tous deux du Laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université Pierre et Marie Curie, UA 455. Nous tenons à les remercier ici.

[11] J. Colonge et R. Chambard, *Bull. Soc. Chim. France*, 573 (1953); J. Colonge, E. Le Sech et R. Mofey, *ibid.*, 776 (1967).

[12] F. Camps, J. Coll, A. Merseguer, M. A. Pericas, S. Ricart, W. S. Bowers et D. M. Soderlung, *Synthesis*, 725 (1980).

[13] F. Camps, J. Coll, O. Colomina et A. Merseguer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 363 (1985).

[14] Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Chimie des Métaux de Transition (UA 419) (Université Pierre et Marie Curie).

[15] J. R. Carruthers et D. W. J. Watkin, CRYSTALS, An Advanced Crystallographic Computer Program, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford University, 1985.

[16] La liste des facteurs de structure observés et calculés, les tableaux des coordonnées des atomes d'hydrogène et des coefficients d'agitation thermique anisotrope des autres atomes peuvent être obtenus sur demande aux auteurs.

English Summary.

2,2-Dimethylchromanediones have been prepared by oxydation of corresponding chromanones with isoamyle nitrite. In the major cases, the monoketones have been isolated by reaction of 3-methyl-2-butenic acid with substituted phenols, in the presence of polyphosphoric acid. The condensation of chromanediones with *ortho*-diaminopyridines gives an isomeric mixture of benzopyrannopyridopyrazines.