Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Band: 70 (1968-1970)

Heft: 332

Artikel: Cyclisations nucléophiles avec groupes de départ inhabituels dans le

série des quinoxalines III

Autor: Dahn, H. / Fumeaux, J.-P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-276270

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 19.11.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Cyclisations nucléophiles avec groupes de départ inhabituels dans la série des quinoxalines III

PAR

H. DAHN et J.-P. FUMEAUX Institut de chimie organique, Université de Lausanne

Dans des mémoires précédents (DAHN et NUSSBAUM, 1969; DAHN et MOLL, 1966), nous avons signalé la cyclisation des oximes et phénylhydrazones des benzoyl-2- et anisoyl-2-quinoxalines qui, par substitution intramoléculaire en position 3, donnent les isoxazolo[4,5-b]quinoxalines, respectivement pyrazolo[3,4-b]quinoxalines. Dans ces réactions de caractère nucléophile, non seulement des groupes nucléofuges habituels tels que Cl ou OH, mais également des groupes inhabituels tels que H, COOH, CONH₂ et COAr sont remplacés par le nucléophile du groupe oximino, respectivement phénylhydrazono. Nous avons examiné cette réaction dans diverses directions.

1. Afin de déterminer si la configuration cyclique du produit résultant de la substitution est nécessaire au bon déroulement de cette réaction, nous avons préparé la quinoxaline-carboxamide-2 (I) (YOSHIOKA et OTOMASU, 1968) que nous avons soumise à l'action des nucléophiles libres: MeO⁻, CN⁻, HS⁻, NH₃, H₂S (sous pression) et l'oxime de l'anisaldéhyde. Dans aucun cas nous n'avons observé un déplacement du groupe -CONH₂ par un autre groupe, mais parfois une attaque sur le carbonyle.

A titre de contrôle, nous avons étudié l'hydrolyse de la méthoxy-2quinoxaline (II). Celle-ci peut s'effectuer de deux façons, soit par scission O-alkyle comme les éthers phénoliques, soit par scission O-quinoxalinyle. Ce dernier mode est suggéré par les réactions faciles de substitution nucléophile touchant le système quinoxalinique.

Pour examiner cette question, nous avons hydrolysé II en H₂SO₄ N et KOH 2N en H₂O enrichie en ¹⁸O. En milieu acide, la réaction est terminée après 6 heures de chauffage à reflux. Déjà après 1 heure, l'hydroxy-2-quinoxaline (III) isolé d'un échantillon montra un marquage pratiquement terminé. A titre de contrôle, nous avons traité III non marqué dans les mêmes conditions avec H₂SO₄-H₂¹⁸O: après 6 heures, aucun traceur ne fut incorporé.

En milieu basique, l'hydrolyse de II était terminée seulement après 3 jours de chauffage à reflux. Après 6 heures de chauffage, un échantillon de III isolé montra un marquage presque complet. III non marqué traité de la même façon avec KOH 2N-H₂¹⁸O montra 48 % de traceur après 6 heures de chauffage et environ 100 % après 24 heures.

Nous pouvons donc conclure qu'en milieu acide, l'hydrolyse de II se fait uniquement par scission O-quinoxalinyle et que III n'est pas attaqué par H₃O⁺. En milieu alcalin, la réaction d'hydrolyse semble se dérouler également par scission O-quinoxalinyle. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'une partie de la réaction se fasse par scission O-alkyle suivie d'échange d'oxygène entre III (non marqué) et H₂¹⁸O. Cependant, cette deuxième possibilité semble moins probable en présence d'un nucléophile fort, vu la tendance générale des quinoxalines de subir des réactions de substitution nucléophile.

Le comportement de l'hydroxy-2-quinoxaline (III) vis-à-vis des acides et bases correspond à celui des amides, qui échangent leur oxygène seulement en milieu basique (BENDER et GINGER, 1955).

2. Pour savoir si la formation d'un cycle à 6 membres peut valablement remplacer celle des cycles à 5 membres signalés plus haut, nous avons préparé la phénacyl-2-quinoxaline (IV) par la benzoylation de la méthyl-2-quinoxaline à l'aide de l'ester benzoïque en présence de sodium finement divisé. Le spectre de RMN. du produit montre qu'en solution de CDCl₃ IV est un mélange de tautomères avec prédominance de IVb; nous n'avons pas trouvé d'indices en faveur de la forme énolique préconisée par HAYASHI (1968).

La phénylhydrazone de IV a été préparée en milieu presque neutre; en présence d'acide et d'un excès de phénylhydrazine, elle se cyclise en 2*H*-diphényl-1,3-pyridazino[3,4-b]quinoxaline (V), composé préparé auparavant par une autre voie (Bodforss, 1957) et caractérisé par ses spectres.

Dans cette cyclisation, la présence d'un excès de phénylhydrazine est indispensable; celle-ci sert à capter l'ion hydrure formé dans la réaction. Nous pouvons admettre qu'elle réagit d'une façon analogue à celle de la formation des osazones (SIMON, HEUBACH et WACKER, 1967): après addition nucléophile en position 3 de la quinoxaline et prototropie, on peut formuler la scission de la liaison N-N; celle-ci met un meilleur nucléofuge, le groupe anilino, à la place de l'hydrogène en position 3. La deuxième molécule de phénylhydrazine remplace d'abord le groupe imino et forme ensuite le cycle par une réaction habituelle d'addition nucléophile-élimination.

Contrairement aux oximes des acyl-2-quinoxalines, l'oxime de IV est stable dans les conditions de cyclisation.

3. Comme les quinoxaline-cétones citées (Dahn et Nussbaum, 1969; Dahn et Moll, 1966), le quinoxaline-2-aldéhyde VIa se cyclise, via sa phénylhydrazone et en présence d'un excès de phénylhydrazine, en pyrazolo[3,4-b]quinoxaline (« flavazol », VII). Pour expliquer l'action accepteur d'hydrure de la phénylhydrazine, nous admettons un mécanisme analogue à celui formulé ci-dessus pour la formation de V à partir de IV. L'oxime de VIa, par contre, ne se cyclise pas, ce qui est contraire au comportement de l'acyl-quinoxaline correspondante (Dahn et Nussbaum, 1969).

Le carboxamido-3-quinoxaline-aldéhyde-2 (VIb) ne se transforme pas en cycle à 5 membres de la même façon que l'arylcétone correspondante, ni avec la phénylhydrazine, ni avec l'hydroxylamine. Chauffée dans les conditions de formation des flavazoles, la phénylhydrazone se cyclise par attaque nucléophile sur le groupe carbonyle; il se forme l'oxo-1-phényl-2-pyridazino[4,5-b]quinoxaline (VIII).

Il semble donc que la présence du groupe aryle au voisinage du groupe carbonyle exerce une influence importante sur le déroulement de la cyclisation.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les F. sont corrigés. Les mesures spectrométriques ont été réalisées au moyen des appareils suivants : IR. : BECKMAN, modèle IR-5 ; UV. : BECKMAN, modèle DB-G, couplé à un enregistreur de même marque ; RMN. : VARIAN, modèle A 60-A ; les résultats sont indiqués en valeurs de τ . Les analyses centésimales ont été effectuées par le D^r K. EDER, au Laboratoire microchimique de l'Ecole de chimie, Université de Genève.

Phénacyl-2-quinoxaline (IV). A une suspension d'éthylate de potassium préparée à partir de 6,0 g de K dans 30 ml EtOH anh. + 30 ml Et₂O anh. on ajoute à 0° 7,5 g (50 mmoles) de PhCOOEt, puis, à l'abri de la lumière, 7,2 g (50 mmoles) de méthyl-2-quinoxaline. Après 12 jours à 20°, on décompose à 0° par 150 ml CH₃COOH N, extrait avec CHCl₃, sèche, filtre et évapore sous vide. On traite le résidu avec 10 ml d'éther, filtre, sèche le solide sous vide et recristallise dans MeOH: 4,5 g (32 %) de IV; F. 151° (déc.); HAYASHI et Toshikazu (1968): 155-156°. Spectre IR. (dans CHCl₃): 3,33 μ (CH aromatique); 6,15 μ (CO conjugué); 6,28 et 6,88 μ (C = C aromatique); 5,95 μ (CO; très faible). Spectre de RMN. (dans CDCl₃): 1,09 ppm, singulet, 0,2 H; 1,54 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline); 1,82-2,79 ppm, multiplet, 10 H (aromatiques); 3,76 ppm, singulet, 0,9 H (CH vinylique); 5,28 ppm, singulet, 0,3 H (CH_o). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 224 nm (log $\epsilon=4{,}32$); 304 nm (log $\epsilon=4{,}08$); 424 nm (log $\epsilon=4{,}11$) et 448 nm (log $\varepsilon = 4,06$); épaule à 472 nm (log $\varepsilon = 3,87$). Pour la microanalyse, on sublime un échantillon à 95-96°/0,01 Torr.

Oxime. Un mélange de 1,24 g (5 mmoles) de IV, 695 mg (10 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 820 mg (10 mmoles) d'acétate de sodium dans 25 ml d'éthanol + 0,1 ml CH₃COOH est chauffé à reflux pendant 4 h. On filtre à chaud, refroidit le filtrat, filtre et sèche les cristaux : 1,09 g (82 %); F. 156-157° (recristallisé dans éthanol). Spectre IR. (en KBr) : 3,10-3,50 μ (oximino) ; 6,21, 6,35 et 6,43 μ (C = C aromatique et C = N) ; 10,5 μ (= N-O). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 236 nm (log ϵ = 4,51) et 318 nm (log ϵ = 3,84). Spectre de RMN. (dans l'acétone) : -0,8 ppm,

singulet, 1 H échangeable (OH); 1,09 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline); 1,80-2,76 ppm, multiplet, 9 H (aromatiques); 5,39 ppm, singulet, 2 H (CH₂). Pour la microanalyse, on recristallise dans EtOH et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

L'oxime ne se cyclise pas en milieu acide ou basique.

Phénylhydrazone. On chauffe à reflux 5,0 g (20,5 mmoles) de IV et 10,0 g de phénylhydrazine dans 100 ml éthanol + 0,1 ml HCl conc. Après 1 ½ h., on refroidit, filtre, sèche et recristallise dans éthanol : 4,8 g (71 %) de F. 161-163°. Spectre UV. (dans éthanol 95 %) : maxima à 237 nm (log $\varepsilon = 4,58$) et à 322 nm (log $\varepsilon = 4,42$) ; épaule à 300 nm (log $\varepsilon = 4,17$). Spectre IR. (KBr) : 3,05 μ (NH) ; 3,28 μ (CH aromatique) ; 6,23, 6,41, 6,58 et 6,89 μ (C = C aromatique). Spectre de RMN. (dans CDCl₃) : 0,3 ppm, singulet, 1 H (NH) ; 1,2 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline) ; 1,77-3,30 ppm, multiplet, 14 H (aromatiques) ; 5,57 ppm, singulet, 2 H (CH₂). Pour la microanalyse, on recristallise dans EtOH et sèche 24 h. à 60°/0,01 Torr.

2H-Diphényl-1,3-pyridazino[3,4-b]quinoxaline (V). On chauffe à reflux 1,69 g (5,0 mmoles) de phénylhydrazone de IV et 1,62 g (15 mmoles) de phénylhydrazine dans 100 ml n-propanol 60 %, 15 ml HCl N et 4 ml acide acétique. Après 48 h de chauffage, les contrôles de la réaction par chromatographie sur couche mince de gel de silice ou d'alumine neutre avec C_6H_6 , CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ ou CH_3COOEt comme éluants (révélation soit à l'UV., soit par aspersion d' H_2SO_4 conc.) indiquent que, parmi les nombreux produits présents dans cette solution, il n'y a plus de produit de départ. On refroidit, filtre et sèche : 460 mg (27 %) de V ; après 4 cristallisations dans C_6H_6 , F. 234-234,5° (déc. ; Bodforss (1957) : 237°). Spectre IR. (en KBr) : 3,15 μ (NH) ; 3,33-3,42 μ (CH aromatique) ; 6,22, 6,75 et 6,90 μ (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 215 nm (log ε = 4,45), 233 nm (log ε = 4,56), 264 nm (log ε = 4,63) et 358 nm (log ε = 4,33) ; point d'inflexion à 385 nm (log ε = 4,01). Pour la microanalyse, on sèche un échantillon 3 jours à 60°/0,01 Torr.

Phényl-1-pyrazolo[2,3-b]quinoxaline (Phényl-flavazol, VII). On chauffe à reflux 0,5 g (2,0 mmoles) de la phénylhydrazone (Borsche et Döller, 1937; Ohle et Hilscher, 1941) du quinoxaline-carbaldéhyde-2 (VIa) dans 50 ml n-propanol à 60 %, 5 ml de HCl N et 0,5 ml acide acétique. Après 24 h, on refroidit, on filtre le produit et on le recristallise dans l'acide acétique à 50 %: 0,3 g (60 %) de F. 149-153° (Henseke et Lemke (1958): 152°). Spectre IR. (KBr): 3,23 μ (CH aromatique); 6,25, 6,38 et 6,99 μ (C = C aromatique);

6,63 et 6,73 μ (C = C et C = N). Pour la microanalyse, on recristallise dans AcOH 50 % et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

L'oxime de VIa (Borsche et Döller, 1937) ne se laissait pas cycliser en isoxazolo-quinoxaline correspondante.

Carbamoyl-2-quinoxaline-carbaldéhyde-3 (VIb). A une suspension de 1,3 g (5 mmoles) de trihydroxypropyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (ERLBACH et OHLE, 1934) dans 30 ml de benzène et 10 ml acide acétique (distillé sur $K_2Cr_2O_7$) à 0°, on ajoute, en agitant durant 35 minutes, 3,0 g (7 mmoles) de tétracétate de plomb fraîchement préparé. On laisse reposer une nuit à 20°, filtre l'aldéhyde précipité et sèche : 950 mg (95 %); après recristallisation dans l'eau, F. 258-260° (déc.). Spectre IR. (en KBr) : 3,06 μ (OH) ; 5,75 et 5,85 μ (C = O); 6,26, 6,60, 6,78 et 6,86 μ (C = C aromatique). Spectre de RMN. (dans le diméthylsulfoxyde) : 0,12 ppm, singulet, 1 H (OH); 1,55-2,24 ppm, multiplet, 4 H (aromatique) ; 3,2 ppm, doublet, J = 9 cps, 1 H (NH) ; 3,94 ppm, doublet, J = 9 cps, 1 H (CH) : le composé se trouve sous forme ψ -amide (voir GRAF, GIROD, SCHMID et STOLL, 1959). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 246 nm (log ϵ = 4,54) et à 332 nm (log ϵ = 3,97). Pour la microanalyse, on recristallise dans H₂O et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr sur P₂O₅.

Oxime. On chauffe 24 h à reflux 2,01 g (10,0 mmoles) d'aldéhyde VIb, 1,39 g (20,0 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,64 g (20,0 mmoles) d'acétate de sodium dans 100 ml EtOH et 0,1 ml AcOH. Après une nuit à $+5^{\circ}$, on filtre, on rince le précipité à l'eau, on sèche et recristallise dans n-propanol 60 %: 1,55 g (75 %), F. 211-213°. Spectre IR. (en KBr): 2,85 μ (OH); 2,95 μ (CONH₂); 3,10 à 3,40 μ (oximino); 6,02 μ (C = N); 6,25, 6,74 et 6,90 μ (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 247 nm (log ϵ = 4,29) et à 342 nm (log ϵ = 3,73). Pour la microanalyse, on recristalise dans n-propanol 60 % et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

Phénylhydrazone. On chauffe à reflux 1,6 g (5,0 mmoles) d'aldéhyde VIb et 5,0 g de phénylhydrazine dans 125 ml d'éthanol. Après 2 ½ h de chauffage, la chromatographie indique qu'il n'y a plus de produit de départ ; on refroidit, filtre et sèche : 1,45 g (100 %); après recristallisation dans le benzène F. 206-207°. Spectre IR. (en KBr) : 2,98 et 3,15 μ (CONH₂ et NH); 6,02 μ (CO); 6,24, 6,40, 6,60 et 6,80 μ (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 240 nm (log ϵ = 4,42), 301 nm (log ϵ = 3,97), 357 nm (log ϵ = 4,08) et 427 nm (log ϵ = 4,18). Pour la microanalyse, on recristallise dans le benzène et sèche 48 h à 60°/0,01 Torr sur paraffine.

Oxo-1-phényl-2-pyridazino[4,5-b]quinoxaline (VIII). On chauffe à reflux 1,0 g (3,43 mmoles) de phénylhydrazone de VIb dans 250 ml acide acétique. Après 4 h, on refroidit, filtre et sèche : 685 mg (73 %); on recristallise dans l'alcool (aiguilles jaune citron) de F. 283°. Spectre IR. (en KBr) : 3,28 μ (CH aromatique); 5,95 μ (CO); 6,37 et 6,41 μ (C = C et C = N); 6,70 et 6,86 μ (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 258 nm (log ϵ = 4,33); 280 nm (log ϵ = 4,15) et 375 nm (log ϵ = 3,70). Spectre de RMN. (dans CF₃COOH): 0,7 ppm, singulet, 1 H (CH); 1,14-1,74 ppm, multiplet, 4 H (quinoxaline); 2,38 ppm, singulet, 5 H (phényle). Pour la microanalyse, on recristallise dans l'alcool et sèche 15 h à 60°/0,01 Torr sur P₂O₅.

C₁₆H₁₀N₄O (274,3) Calc. C 70,07 H 3,67 N 20,43 % Tr. C 70,13 H 3,64 N 20,49 %

VIII se forme également à partir de la phénylhydrazone en HCl aqueuxn-propanol et en pyridine, ainsi que directement à partir de l'aldéhyde VIb avec la phénylhydrazine dans l'éthanol-HCl.

Hydrolyse acide de la méthoxy-2-quinoxaline (II). On chauffe à 100° 2,5 g (15,5 mmoles) de II (Cheeseman, 1957) dans 50 ml H₂SO₄N dans l'eau contenant 0,62 at.-% ¹⁸O en excès. Après chaque heure, on prélève 10 ml qu'on extrait à l'éther, refroidit, filtre, sèche et sublime pour l'analyse. On récupère en tout 65 % de III. Analyse isotopique (Dahn, Moll et Ménasse, 1959) après 2 h: 0,525 at.-% ¹⁸O; après 5 h: 0,535 at.-% ¹⁸O.

Dans un essai à blanc, III, chauffé avec H₂SO₄-H₂¹⁸O dans les mêmes conditions, a donné 0,006 at.-% ¹⁸O.

Hydrolyse alcaline. On chauffe à 100° 2,0 g (12 mmoles) de II dans 40 ml NaOH 2N dans H₂¹⁸O à 0,76 at.-%¹⁸O (excès). Toutes les 6 h on prélève un échantillon de 10 ml qu'on extrait à l'éther et acidifie. Le précipité de III est filtré, lavé, séché et sublimé. En tout, on obtient environ 50 % de III. Analyse isotopique : 0,61 at.-% ¹⁸O après 6 h ; 0,65 at.-% (24 h).

Dans un essai à blanc, III, chauffé avec NaOH - H₂¹⁸O dans les mêmes conditions, a donné: 0,28 at.-% ¹⁸O (6 h); 0,57 at.-% (24 h).

Les auteurs remercient le Fonds national suisse de la recherche scientifique de l'aide financière accordée pour ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

Bender, M. L. et Ginger, R. D. 1955. — J. Amer. Chem. Soc. 77, 348.

Bodforss, S. 1957. — Liebigs Ann. Chem. 609, 103.

BORSCHE, W. et DÖLLER, W. 1937. — Liebigs Ann. Chem. 537, 39.

CHEESEMAN, G. W. H. 1957. — J. chem. Soc. 3236.

DAHN, H. et NUSSBAUM, J. 1969. — Helv. 52, 1661.

DAHN, H. et MOLL, H. 1966. — Helv. 49, 2426.

Dahn, H., Moll, H. et Ménasse, R. 1959. — Helv. 42, 1225.

ERLBACH, H. et OHLE, H. 1934. — Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 555.

GRAF, W., GIROD, E., SCHMID, E. et STOLL, W. G. 1959. — Helv. 42, 1085.

HAYASHI, E. et Toshikazu, M. 1968. — Yakugaku Zasshi 88, 303; Chem. Abst. 69, 59199.

HENSEKE, G. et LEMKE, W. 1958. — Chem. Ber. 91, 113.

MÜLLER, A. et VARGA, I. 1939. — Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 1993.

OHLE, H. et HILSCHER, M. 1941. — Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 13.

SIMON, H., HEUBACH, G. et WACKER, H. 1967. — Chem. Ber. 100, 3106.

Yoshioka, I. et Otomasu, H. 1957. — *Pharm. Bull.* (Tokyo) 5, 277; *Chem. Abst.* 52, 6361 (1958).

Manuscrit reçu le 13 novembre 1969.