

REGIOSELECTIVITE DE LA REDUCTION DE TROPONES DE LA QUINOXALINE

A. TURCK, R. BOUTTE, A. LOUPY* et G. QUÉGUINER

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen—Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen—76130—Mont-Saint-Aignan, France

(Received in France 21 January 1982)

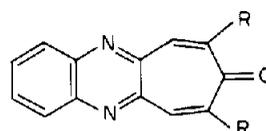
Résumé—Nous avons effectué la réduction par divers borohydrures alcalins de quinoxalintropones diesters ou diphényles. Nous avons calculé les structures électroniques, méthode "ab initio STO 3G", des différents complexes possibles et les avons comparées à celles des α -énones. Nous avons pu confirmer que la réduction de ces tropones par les borohydrures était sous contrôle orbitalaire et que l'élément essentiel était la complexation du carbonyle par le cation alcalin.

Abstract—The reduction of quinoxalintropones by some borohydrides is studied. We calculate the electronic structures, ab initio STO 3G method, of the various possible complexes and compare to the α -enones. It is demonstrated that the borohydride reduction of these tropones is under orbital frontier control and that the important element is carbonyl complexation by the cation.

La synthèse et l'étude de tropones connaissent depuis quelques années un développement croissant. Celui-ci est dû tant à leurs propriétés chimiques qu'à leurs propriétés biologiques.^{1,2} On connaît par exemple les propriétés antimitotiques de la colchicine,^{3,4} les effets bactériostatiques et bactéricides de l'hinokitiol^{5,6} ainsi que le rôle fongistatique et fongicide des isopropyltropolones.^{7,8} Des synthèses de cycles troponiques accolés à des systèmes hétéroaromatiques ont pu être réalisées: pyridotropolones,⁹ pyridotropones,¹⁰ pyrrolotropones,¹¹ indolotropones¹² ou en série de la quinoxaline 1.¹³

Le composé 1b ou des dérivés analogues subissent des mono- ou des bis-additions de type Michaël.^{10,13-16} Ces α,α' -diénones présentent alors des analogies de comportement avec les α -énones pour lesquelles les additions nucléophiles ont été abondamment étudiées tant sur le plan expérimental¹⁷⁻²³ que sur le plan théorique.²⁴⁻²⁶

Il est donc possible de comparer le comportement de ces composés avec celui des α -énones et de faire une étude théorique comparative de ces deux types d'électrophiles; celle-ci nécessite le contrôle cinétique des réactions mais étant donné que les additions de Michaël sont connues pour être réversibles et donc le plus souvent sous contrôle thermodynamique, nous envisageons ici la réduction par les hydrures métalliques (réaction irréversible). Nous nous sommes limités à l'utilisation des borohydrures alcalins pour minimiser, dans les cas du composé 1b, la réduction des fonctions esters: il a en effet été montré par Brown et coll.¹⁷ que les borohydrures ne réduisent que très difficilement les esters. En un premier temps, nous étudierons successivement les réductions des composés 1a et 1b par LiBH₄ dans le THF—conditions propices aux réductions du carbonyle [addition 1-2]²¹⁻²³—puis par NaBH₄ ou



a R = C₆H₅

b R = COOCH₃

KBH₄ en milieu alcoolique—conditions favorables aux réductions de la double liaison carbone-carbone [addition 1-4].^{21,26} Dans une seconde partie, une étude théorique comparative des α,α' -diénones et des α -énones sera envisagée en examinant l'influence du cation lithium; l'effet de l'introduction d'un groupement COOCH₃ en α du carbonyle sera étudié.

RESULTATS

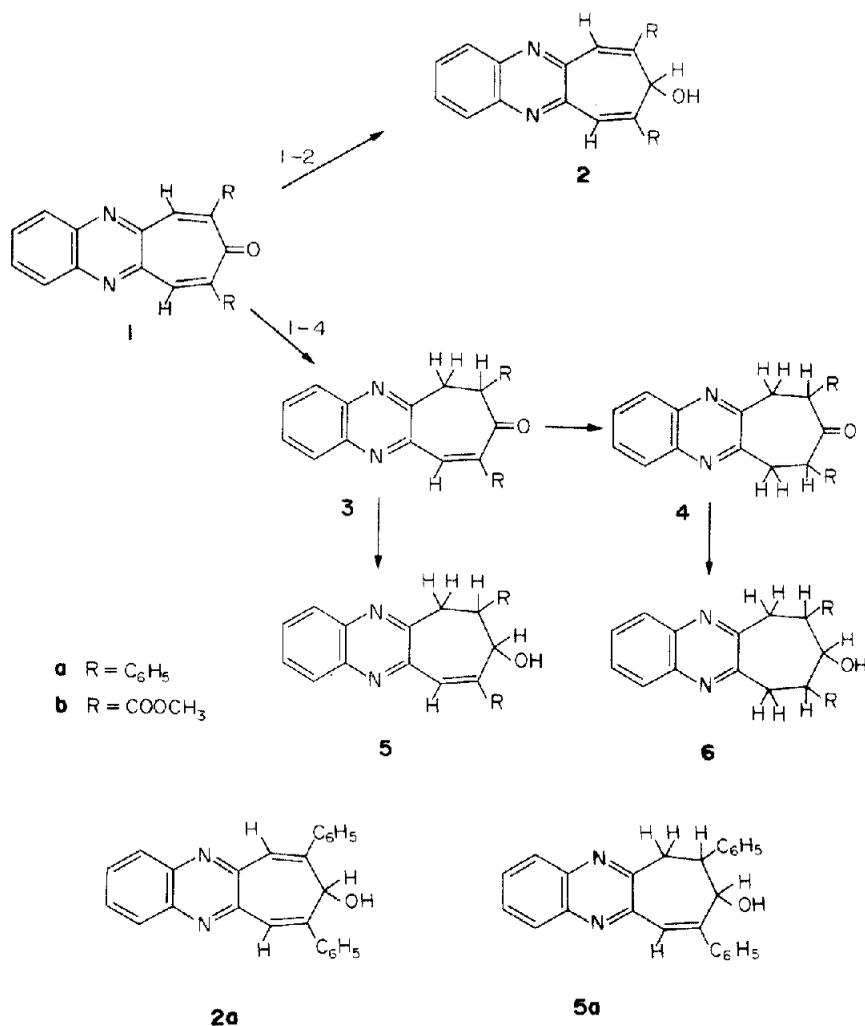
Réduction par M⁺BH₄⁻ des composés 1a et 1b

Lors de la réduction par les borohydrures alcalins des composés 1a et 1b, nous pouvons envisager la formation de cinq types de produits [nous avons constaté l'absence de produit de réduction du cycle pyrazinique²⁸]:

- l'alcool di-allylique 2, produit d'attaque en 1-2;
- l' α -énone 3 et la cétone saturée 4 produits de mono- et de bis-réduction des doubles liaisons (attaque en 1-4);
- les alcools 5 et 6 produits de réductions ultérieures des composés primaires d'attaque en 1-4. La formation des alcools 5 et 6 ne peut être considérée que comme résultant de la réduction des cétones 3 et 4 (ou de leurs précurseurs); en effet les alcools allyliques, de type 2 par exemple, ne sont pas réductibles par les aluminos- et borohydrures.^{22,30-32}

(a) Réduction du composé di-phénylé 1a (Tableau 1). La réduction par LiBH₄ dans le THF du composé 1a mène, après hydrolyse, au seul produit 2a. L'utilisation de KBH₄ dans l'éthanol au reflux conduit à l'isolement du seul produit 5a. Ces dérivés ont été identifiés par leurs spectres RMN (voir partie expérimentale).

*CNRS, Groupe de Recherche n° 12, 2-8, rue H. Dunant—94320 Thiais, France; Laboratoire des Réactions sélectives sur Supports. Université de Paris-Sud—91405—Orsay Cedex, France.

Tableau 1. Réduction par M⁺BH₄⁻ du composé diphenylé **1a** (1a/M⁺BH₄⁻ = 1/1)

N° exp	Hydruure	Solvant	Conditions réactionnelles	Produit isolé	Rdt isolé
1	LiBH ₄	THF	30 mn 20°	2a	65 %
2	KBH ₄	EtOH ^{a)}	2 h 78°	5a	65 %

a) il n'est observé aucune réaction à 20° en 24 h.

(b) *Réduction du diester 1b* (Tableau 2). La réduction par LiBH₄ dans le THF à 20° conduit, après hydrolyse, à l'énol correspondant ainsi qu'en témoigne le signal caractéristique à δ = 11.95 ppm en RMN). L'addition de LiCl en large excès au milieu réactionnel ne modifie pas le déroulement de la réaction.

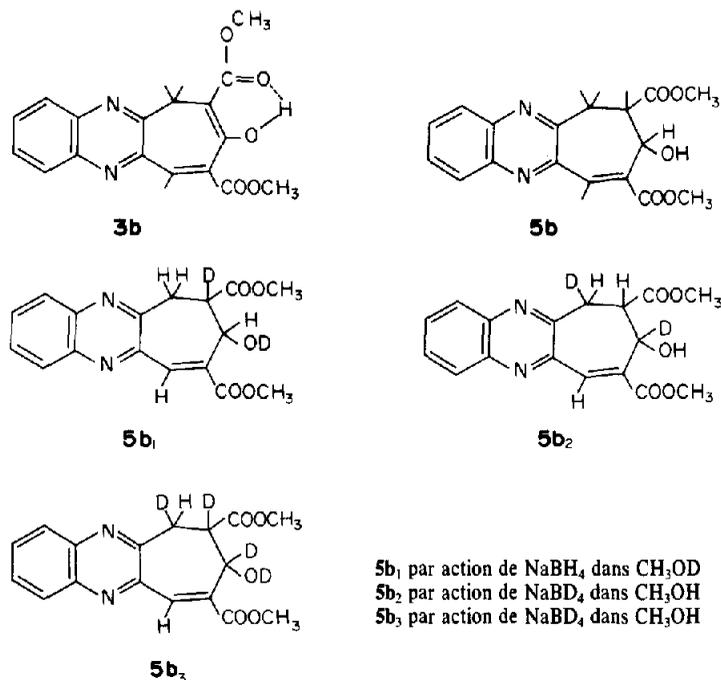
L'utilisation de NaBH₄ dans le méthanol à 20^{°33} mène à la formation du composé **5b**; celui-ci a pu être identifié grâce à la comparaison des produits obtenus lors de la synthèse des trois analogues deutériés **5b₁**, **5b₂** et **5b₃**.

La confrontation des résultats contenus dans les Tableaux 1 et 2 nous mène à considérer que:

—dans le cas du dérivé diphenylé **1a**, il y a inversion

de la régiosélectivité de réduction selon les conditions expérimentales. Ce comportement est très analogue à celui décrit pour les réductions de cyclohexène-2 ones.²¹⁻²³ LiBH₄ en milieu étheré conduit aux alcools allyliques [attaque en 1-2] tandis que NaBH₄ ou KBH₄ en milieu alcoolique mènent aux alcools saturés [attaque initiale en 1-4]. Il est à remarquer que la réaction avec LiBH₄ dans le THF est beaucoup plus rapide que celle utilisant KBH₄ dans EtOH.

—dans le cas du diester **1b**, on observe toujours des produits de réduction provenant d'attaques en 1-4: de type énolique **3b** avec LiBH₄ dans le THF ou tétrahydrogéné **5b** avec NaBH₄ dans le méthanol. L'addition

Tableau 2. Réduction par M⁺BH₄⁻ du diester **1b** (**1b**/M⁺BH₄⁻ = 1/1)

N° exp	Hydrure	Solvant	Conditions réactionnelles	Produit isolé	Rendement isolé
3	LiBH ₄	THF	5 mn 20°	3b	65 %
4	NaBH ₄	THF	20 mn 20°	3b	50 %
5	LiBH ₄	THF +20 eq LiCl	5 mn 20°	3b	65 %
6	NaBH ₄	MeOH	30 mn 20°	5b	70 %

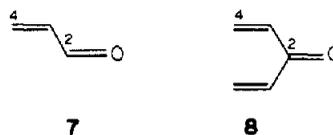
d'un excès de LiCl, connu pour favoriser la complexation du groupe carbonyle^{21,26,35} ne modifie pas non plus la régiosélectivité.

Dans le cas des α -étones, des études théoriques ont pu montrer que la régiosélectivité peut être liée à la structure orbitale du composé électrophile²⁴ et, en particulier, à l'interaction entre le carbonyle et le cation Li⁺ ou le solvant ROH.²⁶ Le comportement du dérivé **1a** est très analogue à celui des α -étones alors que celui du diester **1b** semble anormal. Ce phénomène pouvant être dû à une structure particulière du réactif et de son complexe avec le cation Li⁺, nous avons effectué une étude théorique sur des modèles simplifiés.

Etudes théoriques

(a) Comparaison α,α' -diénone/ α -énone. Les résultats de calculs *ab initio* STO 3G³⁶ effectués sur l' α,α' -diénone **8** sont donnés dans le Tableau 3 où sont également rappelés, pour comparaison, ceux concernant l' α -énone **7**.²⁶ Ces calculs ont été effectués en utilisant les géométries planes standard.³⁷

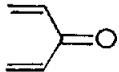
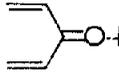
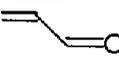
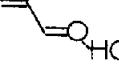
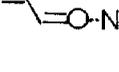
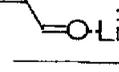
Nous avons porté dans ce tableau les paramètres sus-



ceptibles de caractériser la réactivité électrophile des composés carbonylés: —les niveaux d'énergie des orbitales basses vacantes (E_{BV}) ainsi que les coefficients atomiques dans ces orbitales sur les atomes de carbone 2 et 4 (C_2 et C_4)—les densités de charge positive portées par ces atomes (q_2, q_4); ceux-ci doivent respectivement nous fournir des informations sur la régiosélectivité des attaques nucléophiles sur ces électrophiles sous contrôle orbitalaire et sous contrôle de charge.³⁸

Ces premiers calculs permettent de constater: —en l'absence de complexation, on prévoit une réactivité plus élevée sous contrôle frontalier³⁸ de la diénone en raison de l'énergie plus basse de l'orbitale BV accompagnée d'une régiosélectivité en faveur de l'attaque du carbone 4

Tableau 3. Structures électroniques de 7 et 8 et de leurs complexes. Calculs *ab initio*

Composé	$E_{BV}^{a)}$ u.a.	$ C_2 $	$ C_4 $	$q_2^{b)}$	$q_4^{b)}$
	0.198	0.443	0.470	+0.173	-0.115
	0.046	0.584	0.389	+0.305	-0.044
	0.221	0.492	0.642	+0.122	-0.111
	0.204	0.521	0.636	+0.137	-0.104
	0.046	0.638	0.597	+0.191	-0.064
	-0.047	0.613	0.419	+0.261	-0.035

a) 1 u.a. = 627.5 kcal/mole

b) totale ($\sigma + \pi$)

($|C_4| > |C_2|$). Cette régiosélectivité est d'autant plus marquée que la molécule possède deux sites d'attaque de type 4 contre seulement un site carbonyle (facteur statistique); sous contrôle de charge, comme $q_2 > q_4$, l'orientation en 2 est attendue.

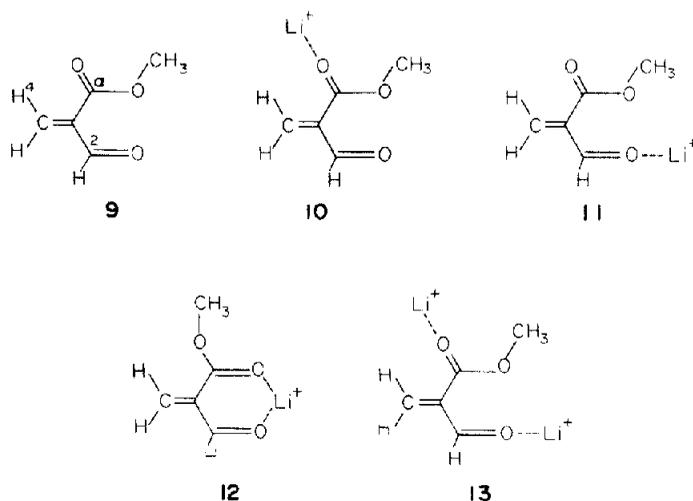
—s'il y a complexation par le cation lithium:

(1) Il doit y avoir exaltation de la réactivité électrophile (abaissement du niveau de l'orbitale BV et augmentation de la densité de charge q_2). Des réactivités voisines des α, α' -diénones et des α -énones doivent être observées (niveau des énergies des orbitales basses vacantes très voisines): on retrouve ainsi un effet de nivellement des orbitales BV sous l'effet du cation Li^+ .^{39,40}

(2) Sous contrôle orbitalaire, on doit prévoir une inversion de la régiosélectivité: attaque du carbone 2 en présence du cation Li^+ ($|C_4| < |C_2|$) et attaque du carbone 4 en l'absence de complexation ($|C_4| > |C_2|$).

Ces résultats montrent bien l'analogie de comportement des α, α' -diénones et des α -énones *vis-à-vis* des réactions nucléophiles. Il est à souligner que l' α, α' -diénone semble légèrement plus basique⁴¹ que l' α -énone correspondante, accentuant ainsi les interactions possibles avec un acide de Lewis.

(a) *Effets d'un groupement COOCH₃ en α .* Afin d'apprécier l'effet du groupement ester dans **1b** et en particulier son aptitude à complexer le cation Li^+ nous avons calculé les modèles simplifiés suivants:



Des chélates (analogues à **12**) et complexes di-lithiés (=13) ont pu être mis en évidence par spectroscopie IR lors d'addition de sels de lithium à des solutions de composés β -dicarbonylés, les malonates en particulier; les chélates tels **12** semblent avoir une stabilité particulière^{42,43} et les complexes lithiés tels **13** exister en présence de fortes quantités de sels.

Les calculs *ab initio* STO 3G doivent permettre:

—de juger des stabilités relatives des complexes **10–12** (par comparaison des énergies totales calculées pour ces espèces);

—de prévoir les sites de réactivités *vis-à-vis* d'un nucléophile (par comparaison des coefficients dans l'orbitale BV sur les différents sites C₂, C₄ et C _{α} ainsi que celle des densités de charge positive sur ces mêmes atomes). Les résultats sont donnés dans le tableau 4.

Au vu de ces résultats, il apparaît que:

(1) En l'absence de complexation, le contrôle orbitalaire de la réaction doit mettre en jeu le carbone 4 et le contrôle de charge concerner le carbone α (carbone du carbonyle du groupement ester).

(2) Parmi les trois complexes monolithiés calculés, le plus stable est le chélate **12**, tout comme dans le cas du malonate en interaction avec Li⁺:⁴³ il est plus stable que **10** et **11** de 36 kcal/mole (en phase gazeuse). Bien que cette différence d'énergie doive être nettement plus faible en solution, il est probable que l'interaction entre **9** et le cation Li⁺ conduise au chélate **12**.

(3) Dans ce chélate, une attaque sous contrôle de charge aura lieu toujours sur le carbone α ; sous contrôle orbitalaire, elle mettra toujours en jeu le carbone 4. Il n'y aura donc pas d'inversion de régiosélectivité sous contrôle frontalier contrairement à ce qui se produit avec les α -énones et les α,α' -diénones précédentes.

(4) Pour le complexe dilithié **13**, les mêmes conclusions apparaissent.

(5) Il est à remarquer que, quel que soit le site de complexation envisagé, la densité de charge positive demeure la plus grande sur le carbone α .

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le comportement du dérivé diphenylé **1a** est analogue à celui des α -énones. Lorsqu'il existe une interaction entre le carbonyle et le cation Li⁺ (LiBH₄ dans le THF) le produit d'addition 1-2 **2a** est très prédominant. Par contre le produit **5a**, d'addition 1-4, est formé lorsqu'il y a une interaction entre le carbonyle et les molécules d'alcool.

L'inversion de régiosélectivité confirme le contrôle orbitalaire de la réduction et souligne l'analogie de comportement entre α,α' -diénone et α -énone. Remarquons que la réduction par LiAlH₄ de la phényl-2 cyclohexène-2 one dans l'éther conduit aux seuls alcools allyliques.⁴⁵

La réaction est plus rapide quand on opère avec LiBH₄ dans le THF plutôt qu'avec KBH₄ dans l'éthanol. Cet effet cinétique est imputable à un effet de complexation C=O...Li⁺ qui provoque une assistance électrophile beaucoup plus marquée que dans le cas d'une interaction C=O...HOR. Cet effet est d'autant plus remarquable que LiBH₄ existe à l'état de paires d'ions dans le THF⁴⁴ alors que KBH₄ existe à l'état d'ions dissociés en milieu alcoolique. Il doit donc s'ensuivre une moindre nucléophilie de l'ion BH₄⁻ dans le THF.

Le comportement, *a priori* "anormal", du diester **1b** semble également compatible avec un contrôle frontalier de la réduction. Le rôle fondamental du cation Li⁺ est une nouvelle fois souligné. Le cation est alors vraisemblablement engagé dans un chélate avec le composé β -dicarbonylé—tout comme il l'est avec les malonates—et dans ces conditions il n'y a pas d'inversion des coefficients dans l'orbitale BV; l'effet du

Tableau 4. Résultats de calculs *ab initio* de la méthoxycarbonyl-2 acroléine et de ses complexes avec Li⁺

Composé	Energie totale en u.a	E _{BV} (u.a)	Coefficients dans BV			q_2	q_4	q_α
			c ₂	c ₄	c _{α}			
	-411.95347	0.192	0.323	<u>0.701</u>	0.265	0.121	-0.088	0.315
	-419.23482	-0.037	0.0312	0.420	<u>0.531</u>	0.129	-0.043	0.440
	-419.24106	-0.044	<u>0.603</u>	0.464	0.036	0.256	-0.022	0.332
	-419.30112	-0.031	0.442	<u>0.607</u>	0.316	0.223	-0.015	0.403
	-426.40972	-0.179	0.426	<u>0.638</u>	0.356	0.264	0.014	0.445

lithium est partagé entre deux groupements carbonyles d'où une conséquence atténuée au niveau de chacun. L'addition d'un grand excès de LiCl (exp. 4) peut s'accompagner de la formation d'un complexe entre une molécule de **1b** et deux cations Li^+ ; le contrôle frontalier de la réduction n'implique, là encore, aucun changement de régiosélectivité. Dans le cas de ce dérivé diester, la réduction 1-2 par des borohydrures ne semble pas devoir être réalisable.

Dans le THF, lors de la réduction par LiBH_4 ou NaBH_4 , on constate la seule réduction conduisant au dérivé **3b**, alors que dans le méthanol, NaBH_4 réduit les fonctions C=C et C=O du cycle troponique pour donner le composé **5b**. Ceci semble indiquer une grande stabilité du complexe lithié ou sodé dans le THF et cette différence de réactivité peut être attribuée à des mécanismes distincts en milieu aprotique et protique: dans ce dernier milieu, l'énolate sodique β est en équilibre avec la forme énol et la forme cétonique. La réduction est alors possible. Par contre en milieu aprotique la grande stabilité des énolates empêche toute réduction ultérieure.⁴⁶

En conclusion, l'ensemble de ces résultats montre l'analogie de comportement *vis-à-vis* des agents réducteurs entre ces tropones et les α -énones. Il confirme, si besoin est, que les tropones sont à classer parmi les polyénones plutôt que parmi les composés aromatiques.⁴⁷⁻⁵⁰ Il confirme également le contrôle orbitalaire des réductions par les borohydrures alcalins. Ces réactions sont contrôlées par la complexation du composé carbonyle par le cation alcalin.²⁶ Il souligne l'importance du groupement COOCH_3 en α du carbonyle de l'énone, celui-ci participe au phénomène de complexation qui doit rendre impossible la réduction 1-2. L'ensemble de ces comportements est prévisible d'après la théorie des perturbations.

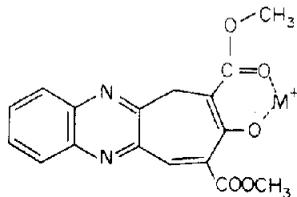
PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrographe Beckman Acculab 2. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un spectrographe Varian T 60.

Synthèse des composés **1a** et **1b**

La quinoxaline dicarboxaldéhyde-2,3 a été synthétisée d'après la méthode décrite par E. J. Moriconi et J. Fritsch.⁵¹

(a) *Diphényl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline 1a*. Dans un ballon muni de deux ampoules à brome et d'une agitation on place 100 ml de méthanol et 2 ml de Triton B. Par les deux ampoules on introduit simultanément, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 500 mg (2.69 mmol) de quinoxaline dicarboxaldéhyde-2,3 dans 100 ml de méthanol et une solution de 570 mg (2.70 mmol) de dibenzylcétone dans 100 ml de méthanol en 45 min. On agite encore 1 h puis on concentre à 50 ml, on filtre le précipité formé. Après lavage avec un peu d'éther sulfurique et séchage on obtient 780 mg (Rdt = 80%) de diphényl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline. $F = 211^\circ$. RMN (CDCl_3 , δ ppm/TMS): $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4$ H(-Ph) (m) 7.60; $\text{H}_6, \text{H}_{10}$ (s) 8.00.



α

(b) *Diméthoxycarbonyl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline 1b*

Dans un ballon muni d'un Dean-Stark on introduit 500 mg (2.69 mmol) de quinoxaline dicarboxaldéhyde-2,3 dans 50 ml de benzène. On ajoute 470 mg (2.70 mmol) d'acétone dicarboxylate de méthyl-1,3 et 3 gouttes d'un mélange acide acétique/pipéridine 4/1. On chauffe à reflux sous agitation énergique pendant 40 min. On concentre la solution à 20 ml. Par refroidissement apparaît un précipité. On filtre, sèche sous vide. Recristallisation benzène. On obtient 300 mg d'un solide jaune (Rdt = 35%). $F = 225^\circ$. RMN (CDCl_3 , δ ppm/TMS): H(- CH_3)6H (s) 3.96; $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4$ 4H (m) 8.05; $\text{H}_6, \text{H}_{10}$ 2H (s) 8.43.

Reduction de la diphenyl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[B]quinoxaline 1a

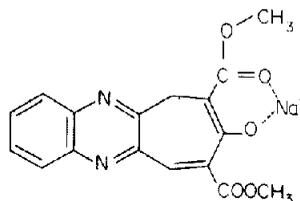
Expérience 1. A 200 mg (0.55 mmol) de diphényl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline mis en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 120 mg (9.2 mmol) de tétrahydroborure de lithium en suspension dans 20 ml de THF anhydre. On agite 1/2 h après l'arrêt de l'introduction. On évapore à sec. On reprend par une solution de 0.5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 5 ml d'eau. On extrait par 3 fois 30 ml de chloroforme. Après séchage de la phase chloroformée sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. Le résidu est repris par 10 ml d'éther sulfurique. Après filtration et séchage sous vide on obtient 130 mg de diphényl-7,9 hydroxy-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline **2a** (Rdt = 65%). $F = 215^\circ$. RMN (DMSO, δ ppm/TMS): H(-OH) 1H (m) 5.45; H_8 1H (m) 5.67; H(-Ph) (m) 7.25; $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4$ (m) 7.08.

Expérience 2. A 200 mg (0.55 mmol) de diphényl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline mis en suspension dans 20 ml d'éthanol absolu, on ajoute 35 mg (0.65 mmol) de tétrahydroborure de potassium et on laisse à reflux 2 h. On filtre, on évapore à sec. On reprend le résidu avec une solution de 0.1 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 30 ml d'eau. On filtre et le solide obtenu est séché sous vide. On obtient 150 mg de produit brut (Rdt = 70%). Le produit majoritaire (90% du produit brut d'après le spectre de RMN) est séparé par chromatographie liquide sous pression: c'est le dihydro-7,8 hydroxy-8 diphényl-7,9[6H]cyclohepta[b]quinoxaline **5a**. $F = 91^\circ$. RMN (DMSO, δ ppm/TMS): H_6, H_8 2H (m) 3.52; H_4 1H (m) 4.12; H_8 1H (d) 4.95; H(-OH) 1H (d) 5.69; $J_{\text{H}_6, \text{H}_8} = 6$ Hz.

Reduction de la diméthoxycarbonyl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline 1b

Expérience 3. 200 mg (0.62 mmol) de diméthoxycarbonyl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline sont dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute une solution de 13 mg de LiBH_4 dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On arrête l'addition lorsque le produit de départ est entièrement dissous (= 10 ml sont introduits en 5 min). On filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu par une solution de 0.5 ml d'HCl concentré dans 30 ml d'eau. On agite 1/2 h. On filtre. Le solide obtenu est lavé avec 2 fois 30 ml d'eau. On filtre à nouveau et le solide est dissous dans 30 ml d'éther sulfurique. Après filtration on évapore à sec et on sèche sous vide. On obtient 125 mg (Rdt = 65%) de dihydro-7,8 hydroxy-8 diméthoxycarbonyl-7,9[6H]cyclohepta[b]quinoxaline **3b**. $F = \text{étalé}$ à partir de 154° . RMN (DMSO, δ ppm/TMS): H(- OCH_3) (s) 3.85; H_6, H_8 masqué par le signal des esters dont l'intégration correspond à 6H; $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_{10}$ 5H (m) 7.88; H(énol) 1H (s) 11.95.

Expérience 4. Même méthode qu précédemment avec NaBH_4 . La réaction dure 20 min. On observe 50% de dérivé **1b** et 50% de tropon **3b** dans le spectre de RMN du produit extrait.



β

Expérience 5. Même mode opératoire que précédemment mais on ajoute 520 mg de chlorure de lithium sec. On obtient un produit aux caractéristiques identiques à celles du produit obtenu par la méthode 3 (Rdt = 65%).

Expérience 6. 200 mg (0.62 mmol) de diméthoxycarbonyl-7,9 oxo-8[8H]cyclohepta[b]quinoxaline sont mis en suspension dans 5 ml de méthanol absolu. On ajoute 25 mg (0.66 mmol) de tétrahydruroborure de sodium et on agite 1/2 h. On filtre et on lave le précipité avec 10 ml d'éther sulfurique. On filtre et on sèche sous vide. On obtient 140 mg de dihydro-7,8 hydroxy-8 diméthoxycarbonyl-7,9[6H]cyclohepta[b]quinoxaline **5b** (Rdt = 70%). $F = 201^\circ$. RMN (DMSO, δ ppm/TMS): H(-OCH₃) 6H (s) 3.65; H₆, H_{6'}, H₇ 3H (m) 3.30; H₈ 1H (m) 4.88; H(-OH) 1H (d) 5.58; H₁, H₂, H₃, H₄, H₁₀ 5H (m) 7.81.

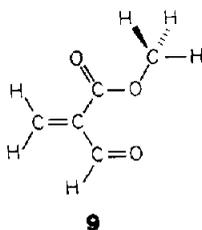
Par cette méthode nous avons obtenu les composés deutérés (NaBH₄, CD₃OD) **5b₁**, (NaBH₄, CH₃OH) **5b₂** et (NaBH₄, CD₃OD) **5b₃**. RMN (DMSO, ppm/TMS): **5b₁**: H₆, H_{6'}, H(-CH₃) entre 3 et 3.8; H₈ 1H (m) 4.83; H₁, H₂, H₃, H₄, H₁₀ 5H (m) 7.77.

5b₂: H₆, H₇, H(-CH₃) entre 2.8 et 3.86; H(-OH) 1H (s) 5.59; H₁, H₂, H₃, H₄, H₁₀ 5H (m) 7.9.

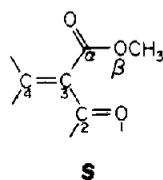
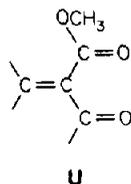
5b₃: H₆ 1H (s) 3.18; H(-CH₃) 6H (s) 3.65; H₁, H₂, H₃, H₄, H₁₀ 5H (m) 7.78.

Paramètres géométriques utilisés dans les calculs. Tous les calculs ont été effectués en utilisant les géométries standards³⁷ en supposant les systèmes plans.

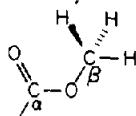
—Méthoxycarbonyl-2 acroléine **9**:



La position relative des deux groupements carbonyle a fait l'objet d'une étude antérieure dans le cas d'esters maloniques CH₂(COOCH₃)₂ et la forme S s'avère nettement plus stable que la forme U, essentiellement du fait des interactions répulsives entre les deux C=O.⁴³

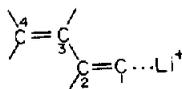


La forme S étant adoptée, en ce qui concerne la conformation privilégiée du groupe méthyle de l'ester, il a été montré que la forme où les liaisons C=O et O-C_β sont éclipsées puis une liaison C-H décalée par rapport à C_α-O est plus stable.^{43,42}



—Complexes entre **9** et le cation Li⁺:

Pour les différents complexes **10**, **11** et **13** nous avons utilisé les paramètres géométriques optimisés dans le complexe avec l'acroléine:²⁶



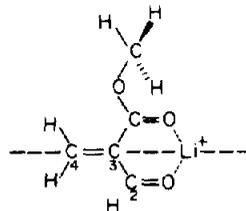
$$\angle C_2OLi^+ = 180^\circ$$

$$\angle C_2C_2OLi^+ = 180^\circ \text{ angle dièdre}$$

$$d(O \dots Li^+) = 1.63 \text{ \AA}$$

(complexe plan et linéaire).

Dans le cas des chélates **12**, la structure du complexe a été prise analogue à celle observée et calculée dans le cas d'esters maloniques^{42,43} [paramètres optimisés].



Remerciements—Nous remercions bien vivement Madame J. Seyden Penne pour les fructueuses discussions que nous avons eues à propos de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Kerfanto, *Bull. Soc. Scient. Bretagne* **31**, 129 (1956).
- A. Lespagnol, *Chimie des Médicaments*, Entreprise moderne d'édition. Technique et Documentation, Genève (1974).
- E. Muller et L. Velluz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1452 (1955).
- S. Katsura, K. Sato, K. Akaishi, T. Nozoe et Y. Kitahara, *Proc. Japan Acad.* **27**, 250 (1951).
- H. Kimura, I. Ogima et Y. Hara, *Igaku to Seibutsugaku* **18**, 7 (1951); *C.A.* **45**, 4777 (1951).
- A. L. Paulson, *Chem. Rev.* **55**, 9 (1955).
- C. M. Southam, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* **61**, 391 (1946); *C.A.* **43**, 3554 (1949).
- E. Rennerfelt, *Physiol. Plantarum* **1**, 245 (1948); *C.A.* **43**, 3554 f (1949).
- C. Fugier, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci., Sér. C* **269**, 925 (1969); C. Fugier, Thèse de Docteur-Ingénieur, Université de Rouen (1971).
- D. Letouzé, Thèse de Docteur 3ème cycle, Université de Rouen (1975).
- J. Dufflos, D. Letouzé, G. Quéguiner et P. Pastour, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3453 (1973).
- G. Dupas, J. Dufflos et G. Quéguiner, *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 93 (1980).
- W. E. Hahn et M. Jatzak, *Poln. J. Chem.* **52**, 2045 (1978).
- B. Fohlisch, E. Schupp, U. Dukek et I. Graeble, *Liebigs Ann. Chem.* 1851 (1973).
- B. Fohlisch, E. Schupp, U. Dukek et G. Schwaiger, *Ibid.* 1861 (1973).
- U. Theile, E. Hadicke, B. Novotny et B. Fohlisch, *Ibid.* 1148 (1975).
- T. Eicher, *The Chemistry of the Carbonyl Group* (Edited by S. Patai), p. 621. Interscience, London (1966).
- W. R. Jackson et A. Zurqiyah, *J. Chem. Soc.* 5280 (1965) et références citées.
- K. Iqbal et W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. C* 616 (1968).
- M. R. Johnson et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **35**, 1041 (1970).
- H. Handel et J. L. Pierre, *Tetrahedron* **31**, 2799 (1975).
- A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Ibid.* **36**; 1937 (1980).
- E. D'incan et A. Loupy, *Ibid.* **37**, 1171 (1981).
- O. Eisenstein, J. M. Lefour, C. Minot et N. Guyen Trong Anh, *C.R. Acad. Sci., Sér. C* **274**, 1310 (1972).
- J. Bottin, O. Eisenstein, C. Minot et N. Guyen Trong Anh, *Tetrahedron Lett.* 3015 (1972).
- J. M. Lefour et A. Loupy, *Tetrahedron* **34**, 2597 (1978).
- H. C. Brown, *J. Chem. Educ.* **38**, 173 (1961). M. Hudlicky, *Ibid.* **54**, 100 (1977).
- Il a été montré **29** que la réduction de la quinoxaline en tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline produit un déplacement du massif correspondant aux protons du cycle benzénique vers les champs forts d'environ 1.2 ppm. Un tel phénomène n'a pas été observé dans les spectres des produits bruts que nous avons obtenus.
- J. M. Cosmao, N. Collignon et G. Queguiner, *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 973 (1979).
- W. L. Dilling et R. A. Plepys, *J. Org. Chem.* **35**, 2971 (1970).
- J. H. Schauble, G. J. Walter et J. G. Morin, *Ibid.* **39**, 755 (1974).
- M. H. Beale et J. Mac Millan, *J. Chem. Soc. Perkin I* 877 (1980).

- ³³Le méthanol peut être utilisé comme solvant de $\text{BH}_4^- \text{Na}^+$ à 20° malgré une réaction rapide $\text{BH}_4^- + 4\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{B}(\text{OCH}_3)_4 + 4\text{H}_2$; ³⁴ celui-ci a été remplacé par l'éthanol, moins réactif, pour l'étude de la réduction par KBH_4 en milieu alcoolique.
- ³⁴H. C. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*. Wiley, New York (1975).
- ³⁵R. M. Moravie, J. Corset, M. L. Josien, G. Nee, G. Leny et B. Tchoubar, *Tetrahedron* **32**, 693 (1976).
- ³⁶W. J. Hehre, R. F. Stewart et J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **51**, 2657 (1969).
- ³⁷J. A. Pople et M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4253 (1967).
- ³⁸G. Klopman, *Ibid.* **90**, 223 (1968) internal Edn; R. F. Hudson, *Angew. Chem. Int. Edit.* **12**, 36 (1973); I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley, London (1976).
- ³⁹A. Loupy, J. Seyden-Penne et B. Tchoubar, *Tetrahedron Letters* 1677 (1976).
- ⁴⁰O. Eisenstein, J. M. Lefour et C. Minot, *Ibid.* 1681 (1976).
- ⁴¹Les enthalpies de complexation calculées selon

$$\Delta H_C = E_{\text{totale}}^{\text{complexe}} - E_{\text{totale}}^{\text{carbonyle}} - E_{\text{totale}}^{\text{Li}^+} \text{ sont.}$$

$$\alpha, \alpha\text{-diénone} \quad \Delta H_C = -94.1 \text{ kcal/mole}$$

$$\alpha\text{-énone} \quad \Delta H_C = -86.7 \text{ kcal/mole.}$$

⁴²J. Corset et M. L. Josien, *J. Chim. Phys.* **75**, 620 (1978).

⁴³J. Corset, F. Froment, E. Deschamps, A. Loupy, G. Nee, G. Le Ny et B. Tchoubar, *Tetrahedron* **34**, 2645 (1978).

^{44a}E. C. Ashby, F. R. Dobbs et H. P. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2823 (1973); ^bN. Arumugam et P. Shenbagamurthi, *Indian J. Chem.* **14B**, 831 (1976).

⁴⁶D. H. R. Barton, R. H. Hesse, C. Wilshire et M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1076 (1977).

⁴⁷T. Gaumann, R. W. Schmidt et E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1985 (1956).

⁴⁸A. J. Bertelli, T. G. Andrews Jr. et P. O. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5286 (1969).

⁴⁹R. B. Turner, *Theoretical Organic Chemistry, the Kekule Symposium*, p. 67. Butterworth, Linston (1959).

⁵⁰K. Ibata et Y. Sasada, *Acta Cryst.* **B33**, 1122 (1977).

⁵¹E. J. Moriconi et A. J. Fritsch, *J. Org. Chem.* **30**, 1542 (1965).

⁵²B. P. Van Eijck et F. B. Van Duijneveldt, *J. Mol. Structure* **39**, 157 (1977).