

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

Synthese Des 2,3-Di(Pyrazolyl, Isoxazolyl et 1,2,3-Triazolyl) Methylsulfanylquinoxalines

N. E. H. Mustaphi^a; S. Ferfra^a; E. M. Essassi^a; B. Garrigues^b

^a Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université Mohamed V, Rabat, Maroc ^b

Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Université Paul Sabatier, France

To cite this Article Mustaphi, N. E. H. , Ferfra, S. , Essassi, E. M. and Garrigues, B.(2005) 'Synthese Des 2,3-Di(Pyrazolyl, Isoxazolyl et 1,2,3-Triazolyl) Methylsulfanylquinoxalines', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180: 9, 2193 – 2200

To link to this Article: DOI: 10.1080/104265090917727

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/104265090917727>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Synthese Des 2,3-Di(Pyrazolyl, Isoxazolyl et 1,2,3-Triazolyl) Methylsulfanylquinoxalines

N. E. H. Mustaphi

S. Ferfra

E. M. Essassi

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université Mohamed V, Rabat, Maroc

B. Garrigues

Laboratoire d' Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Université Paul Sabatier, France

A one pot synthetic approach to the novel (pyrazolyl, isoxazolyl, triazolyl) methylsulfanylquinoxaline system respectively by 1,3-dipolar cycloaddition of diphenylnitrilimine, benzonitriloxide and benzylazide to 2,3-dipropargylmercaptoquinoxaline, is described. The structures of the obtained adducts have been assigned by means of spectroscopic measurements.

Keywords 1,2,3-Triazole; cycloaddition; isoxazole; periselectivity; pyrazole; quinoxaline

INTRODUCTION

Les quinoxalines-2,3-fonctionnalisées ont été préparées principalement pour leurs propriétés biologiques^{1–6} et pour leurs comportements interactifs avec l'ADN.^{7–9} En effet, certains dérivés sont utilisés comme des agents antidiabétiques, anti-HIV ou des antagonistes de récepteurs.

Dans le cadre de nos recherches sur l'utilisation des quinoxalines en synthèse hétérocyclique,^{10–14} nous rapportons dans ce mémoire, la synthèse de nouvelles quinoxalines substituées en positions 2 et 3 par des chaînes comportant différents hétérocycles de type pyrazole, isoxazole et 1,2,3-triazole.

Les méthodes de synthèse que nous avons adoptées mettent en jeu les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 de la

Received June 8, 2004; accepted November 9, 2004.

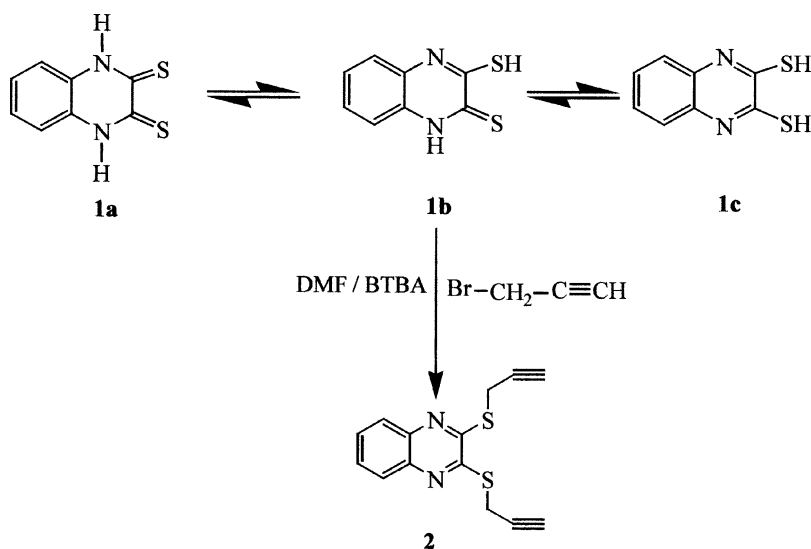
Address correspondence to E. M. Essassi, Université Mohamed V, Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Ave Ibn Batouta, Rabat BP1014, Maroc. E-mail: emessassi@yahoo.fr

diphénylnitrilimine, d'un oxyde de nitrile et du benzylazide sur la 2,3-dipropargylsulfanylquinoxaline **2**.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Afin de synthétiser le composé **2**, nous avons effectué l'alkylation de la quinoxaline-2,3-dithione **1** par le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le N,N-diméthylformamide, en présence de deux équivalents de carbonate de potassium et du bromure de tétra-n-butylammonium comme agent de transfert.

Il est à noter que la quinoxaline **1** peut exister sous trois formes tautomères **1a-c**, comme cela a été précédemment rapporté par Bernal et coll¹⁵ (Schéma 1).



SCHEMA 1

Nous avons isolé un produit majoritaire résultant d'une double alkylation affectant les atomes de soufre en positions 2 et 3 du cycle quinoxalinique.

Les données spectrales (RMN^1H , ^{13}C et masse) du composé **2** permettent de lui assigner la structure 2,3-dipropargylmercaptoquinoxaline.

Nous avons ensuite fait réagir le dipolarophile **2** sur le dipole-1,3 de type nitrilimine généré, in situ, par action de la triéthylamine sur le chlorure d'hydrazonoyle **3**¹⁶ (Schéma 2).

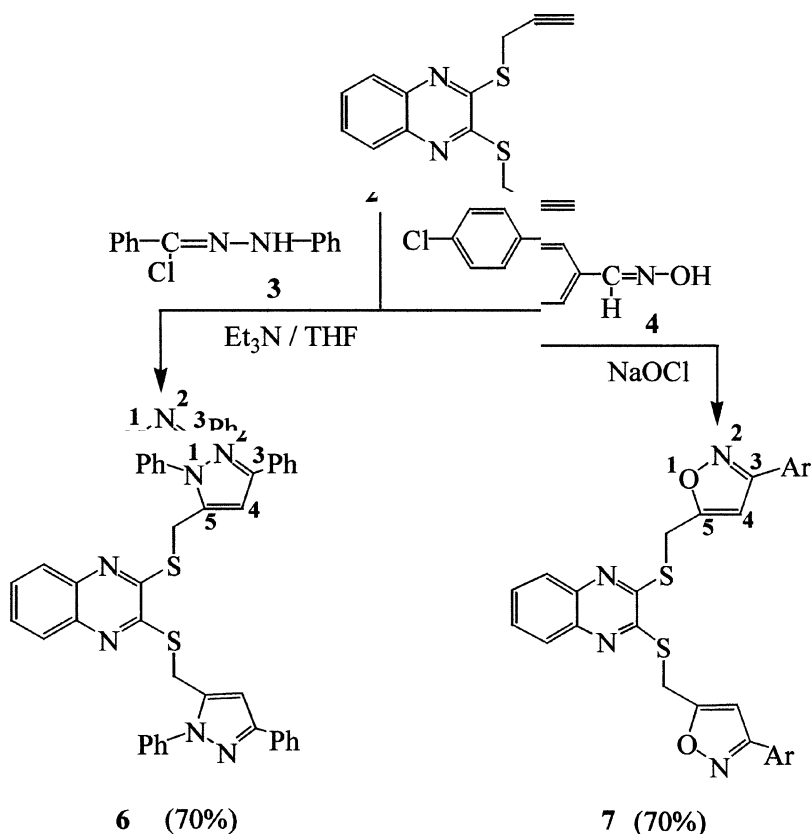


SCHÉMA 2

La réaction est péréselective—seule les triples liaisons de la chaîne propargyle ont été affectées—et régiospécifique—l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le plus substitué de la triple liaison. La structure du cycloadduit **6** a été identifiée sur la base des données spectrales RMN¹H, ¹³C et masse.

La présence du proton pyrazolique en position 4 du composé **6** est attestée par le spectre RMN¹H, mettant en évidence, en particulier, un signal à 6.82 ppm, en accord avec les résultats de la littérature.¹⁷

Le spectre de RMN ¹³C exclut le sens inverse d'addition sur les triples liaisons. En effet, le signal du carbone pyrazolique en position 4 est observé vers 105 ppm.¹⁸

Lorsque le composé **2** est opposé à l'arylnitriloxyde, obtenu, in situ, par action de l'hypochlorite de sodium sur l'oxime de l'arylaldehyde **4**¹⁹

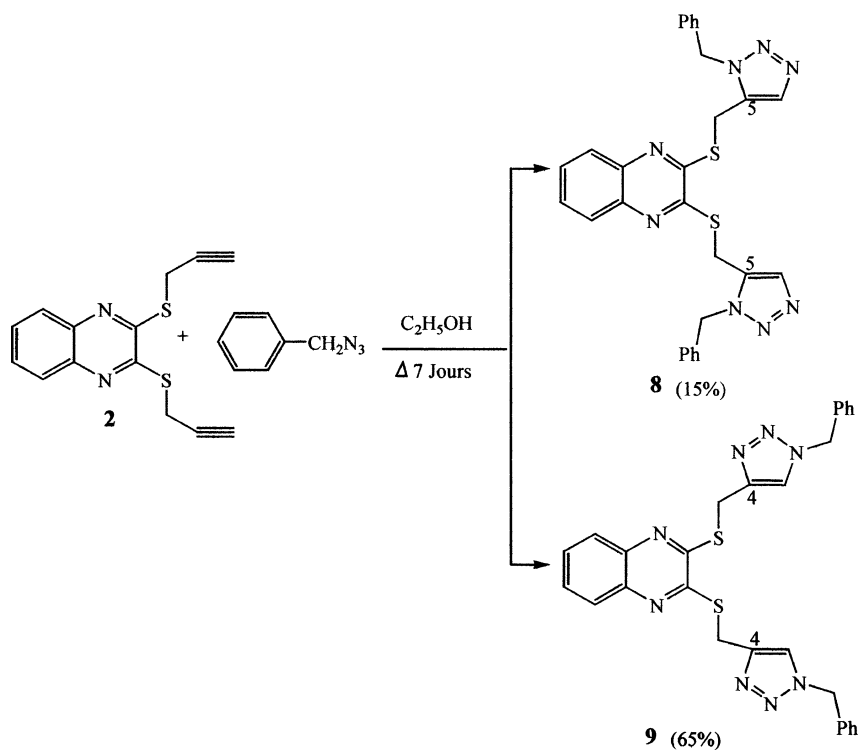
utilisé en léger excès, nous avons isolé exclusivement la 2,3-dipyrazolyl méthylsulfanylquinoxaline **7** correspondante.

La structure a été élucidée grâce aux données spectrales RMN¹H, ¹³C et masse.

Le spectre de RMN¹H du cycloadduit **7** révèle la présence d'un signal vers 6.6 ppm, relatif au proton isoxazolique en position 4. Le sens inverse d'addition du dipôle utilisé aurait donné un signal résonant vers 8 ppm, correspondant au proton isoxazolique en position 5.²⁰

La régiospécificité de la réaction se déduit aisément du carbone isoxazolique en position 4 dans le spectre de RMN ¹³C, qui apparaît vers 102 ppm.

Contrairement aux deux premiers dipôles, le traitement de **2** par le benzylazide **5**, préparé selon la méthode de Loubinoux,²¹ conduit à deux régioisomères **8** et **9** dans des proportions relatives 15:85 (Schéma 3).



SCHEMA 3

Les structures des deux régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, ¹³C et masse.

Leurs spectres de RMN¹H se distinguent, particulièrement, par la différence des déplacements chimiques des protons triazoliques en positions 4 et 5, qui apparaissent respectivement à 7.30 et 7.56 ppm d'une part et le déblindage du signal relatif au groupement méthylène en α du soufre de l'isomère majoritaire **9**, d'autre part.

En particulier, le spectre RMN¹³C du cycloadduit **8** présente un signal à 134.43 ppm relatif au carbone triazolique en position 4, tandis que celui du régioisomère **9** révèle un signal vers les champs forts à 124.1 ppm, attribuable au carbone en position 5, en accord avec les données de la littérature.^{22,23}

CONCLUSION

Ainsi donc, nous avons mis au point une voie originale pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques associant le pyrazole, l'isoxazole et le 1,2,3-triazole à la quinoxaline par le biais du pont méthylènesulfanyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaire, les spectres de RMN¹H, ¹³C ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC.250 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane, pris comme référence interne. Les spectres de masse ont été effectués avec un NERMAG R10-10C par (IE).

Alkylation de la Quinoxaline-2, 3-Dithione

A la quinoxaline-2,3-dithione (g, 0.01 mol) **1** dans le diméthylformamide (60 mL), on ajoute avec agitation 0.02 mol du bromure de propargyle, 0.02 mol de carbonate de potassium et 0.001 mol du tétra n-butylammonium. Le mélange est maintenu sous agitation énergique pendant 24 heures. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle, 90:10).

2,3-Dipropargylsulfanylquinoxaline **2**

Rdt: 90%, F: 172–174°C

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 2.20 (2H, t, CH); 4.17 (4H, m, CH₂); 7.50–7.91 (4H, m, ar).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 152.03 Cq; 139.94 Cq; 128.65 (CH_{ar}); 127.70 (CH_{ar}); 78.95 Cq; 71.39 (CH_2); 19.26 (CH).

Synthèse de la 2,3-Di [(1',3'-diphénylpyrazol-5'-yl)-méthylsulfanyl] Quinoxaline 6

A une solution de 0.01 mole de **2** et 0.02 mole du chlorure d'hydrazonoyle dans 60 mL de THF, est ajoutée une solution de triéthylamine (0.02 mole dans 10 mL du THF). Le mélange est porté à reflux pendant 48 h; le précipité formé est filtré. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle, 90:10).

Rdt: 70%, F: 160–162°C.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 4.64 (4H, s, SCH_2); 6.82 (2H, s, CH); 7.36–7.76 (24H, m, ar).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 152.39; 151.83; 157.1; 139.96; 139.90; 139.39; 128.9 (CH_{ar}); 125.76–132.90 (CH_{ar}); 108.22; 105.46 (C_4H); 25.06 (SCH_2).

Spectre de masse (IE): $[\text{M}]^+ = 658$.

Synthèse de la 2,3-Di [3'-(p-chlorophényl)-isoxazol-5'-yl)-méthylsulfanyl]quinoxaline 7

Dans un réacteur muni d'une ampoule à brome, on place 0.01 mol de **2** et 0.02 mol de benzaldoxime dans 60 mL de chloroforme et on ajoute goutte à goutte à 0°C 30 mL d'une solution d'hypochlorite de sodium, sous une forte agitation magnétique, pendant 4 heures. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle, 90:10).

Rdt: 70%, F: 192–194°C.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 4.72 (4H, s, SCH_2); 6.59 (2H, s, CH); 7.23–8.00 (12H, m, ar).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 170.13; 161.84; 158.90; 139.97; 136.39; 127.59–129.45 (CH_{ar}); 108.52; 101.90 (C_4H); 24.56 (SCH_2).

Spectre de masse (IE): $[\text{M}]^+ = 578$.

Synthèse des Composés 8 et 9

Dans un réacteur contenant 30 mL d'éthanol absolu, on place 4.10^{-3} mol de **3** et 8.10^{-3} mol de benzylazide; le mélange est porté à reflux

pendant 7 jours. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle, 95:5).

2,3-Di [1'-benzyl)-1',2',3',-triazol-5'-yl]-méthylsulfanyl]quinoxaline 8

Rdt: 15%, F: 127–129°C.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 4.90 (4H, s, SCH_2); 5.36 (4H, s, NCH_2 -triaz); 7.30 (2H, s, CH-triaz); 7.16–7.84 (14H, m, ar).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 154.77; 138.92; 135.29; 134.43 (C_4H); 134, 52 (C_5); 130, 19–129, 45 (CH_{ar}); 127, 52; 54.43 ($\text{NCH}_2\Phi$); 25.43 (SCH_2).

Spectre de masse (IE): $[\text{M}]^+ = 536$.

2,3-Di [1'-benzyl)-1',2',3',-triazol-4'-yl]-méthylsulfanyl]quinoxaline 9

Rdt: 65%, F: 145–147°C.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 4.64 (4H, m, SCH_2); 5.44 (4H, s, NCH_2 -triaz); 7.56 (2H, s, CH-triaz); 7.17–7.81 (14H, m, ar).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 156.02; 141.59; 143.3 (C_4); 138.44; 129.44–127.41 (CH_{ar}); 124.1 (C_5H); 54.06 ($\text{NCH}_2\Phi$); 25.06 (SCH_2).

Spectre de masse (IE): $[\text{M}]^+ = 536$.

Ce travail a été réalisé au sein du Pôle de Compétences Pharmacochimie domicilié à la Faculté des Sciences de Rabat (Maroc) et dans le cadre du contrat PROTARS III (D13/71).

RÉFÉRENCES

- [1] M. J. Waring, T. Ben-Hadda, A. T. Kotchevar, A. Ramdani, R. Touzani, S. Elkadiri, et al., *Molecules*, **7**, 641 (2002).
- [2] C. Bailly and M. J. Waring, *Biochem. J.*, **330**, 81 (1988).
- [3] K. J. Address and J. Feigon, *Nucleic Acids Res.*, **22**, 5484 (1994).
- [4] J. E. Branka, G. Vallette, A. Jarry, and C. L. Laboise, *Biochem. J.*, **323**, 521 (1997).
- [5] J. Balzarini, A. Karisson, C. Meichsner, A. Ps. G. Riess, E. De Clercq, and J. P. Kleim, *J. Virol.*, **68**, 7986 (1994).
- [6] W. G. Stilwell, R. J. Turesky, R. Sinha, P. L. Skipper, and S. R. Tannenbaum, *Cancer Lett.*, **143**, 145 (1999).
- [7] G. N. A. Nallas and K. J. Brewer, *Inorg. Chim. Acta*, **253**, 7 (1996).
- [8] M. Milkevitch, E. Brauns, and K. J. Brewer, *Inorg. Chem.*, **35**, 1737 (1996).
- [9] S. M. Molnar, G. Nallas, J. S. Bridgewater, and K. J. Brewer, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5206 (1994).

- [10] S. Ferfra, N. E. Mustaphi, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, and J. Bellan et M. Pierrot., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **175**, 169 (2001).
- [11] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, and B. Garrigues, *C. R. Acad. Sci. Série IIc*, **4**, 905 (2001).
- [12] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, and E. M. Essassi, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **4**, 1439 (2002).
- [13] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, and B. Garrigues, *J. Mar. Chim. Heterocycl.*, **1**, 31 (2002).
- [14] N. E. Mustaphi, S. Ferfra, E. M. Essassi, and B. Garrigues, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, (2004) sous presse.
- [15] L. J. Theriot, K. K. Ganguli, S. Kavarnos et I. Bernal, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **31**, 3133 (1969).
- [16] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, and H. Knuupfer, *Tetrahedron*, **3**, 17 (1962).
- [17] J. Elguero, R. Jacquier, and G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2981 (1966).
- [18] G. Tarrago, A. Ramdani, J. Elguero, and M. Espader, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 137 (1980).
- [19] G. A. Lee, *Synthesis*, 508 (1982).
- [20] D. Chiarino, M. Napoletano, and A. Sala, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 43 (1987).
- [21] B. Loubinoux, J. L. Cohn, and S. Tabbache, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1669 (1984).
- [22] G. l'abbe, *Chem. Rev.*, 345 (1969).
- [23] G. I. Tsypin, T. N. Timofeeva, V. V. Melnikov, and B. V. Gidaspov, *Zh. Org. Khim.*, **11**, 1395 (1975).