

[Chem. Pharm. Bull.]
33(8)3122—3128(1985)

Dihydro-5,6 oxo-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine et Dihydro-5,6 oxo-6 pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine

JEAN-CHARLES LANCELOT, DANIEL LADURÉE et MAX ROBBA*

*Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cédex, France*

(Reçu le 6 Novembre 1984)

The synthesis of 5,6-dihydro 6-oxo pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, and 5,6-dihydro 6-oxo pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine is described. The starting materials, 3-amino pyridine and 3-amino pyrazine are converted into pyrrolyl derivatives using 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in glacial acetic acid. Subsequent cyclizations of these latter afforded the title compounds. Proton nuclear magnetic resonance spectra are studied.

Keywords—pyrrole; pyrazine, pyridine, intramolecular cyclization; ¹H-NMR

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques plans à visée anti-néoplastique, nous avons lors de publications récentes, décrit la synthèse et l'étude physico-chimique de systèmes hétérocycliques résultant de l'accolement de la pyrrolopyrazine au thiophène,¹⁾ au benzothiophène,²⁾ au benzofuranne,²⁾ au dibenzofuranne,³⁾ au carbazole⁴⁾ et à la quinoléine.⁴⁾

Nous décrivons ici la synthèse de structures résultant de la condensation de la pyrrolopyrazine avec la pyridine et la pyrazine: les pyrido [2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines et les pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines.

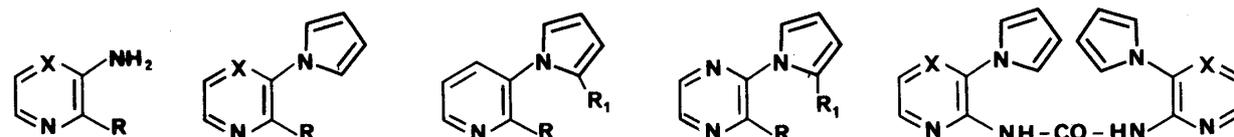
Les matières premières nécessaires à l'élaboration de ces structures sont les amino-3 carbométhoxy-2 pyridine (1) et pyrazine (2), l'amino-3 hydroxy-2 pyridine (3) et l'amino-3 chloro-2 pyridine (4).^{5,6)}

La mise en oeuvre de la réaction de Clauson-Kaas⁷⁾ au moyen du diméthoxy-2,5 tétrahydrofuranne dans l'acide acétique permet d'accéder au (pyrrolyl-1)-3 picolinate de méthyle (5), au (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoate de méthyle⁸⁾ (6), à l'hydroxy-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (7) et à la chloro-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (8). L'acide (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoïque (9)⁸⁾ est obtenu après saponification de l'ester méthylique (6). Les esters méthyliques (5) et (6) conduisent par reflux dans l'hydrazine aux hydrazides attendus (10) et (20). L'acide hydroxamique (14) est obtenu par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur l'ester méthylique (5) tandis que les azotures d'acide (12) et (19) sont accessibles par l'intermédiaire des hydrazides (10) et (20) sous l'action du nitrite de sodium dans l'acide acétique. L'azoture (19) est également obtenu à partir de l'acide (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoïque-2 (9) dans l'acétone à 0 °C en présence d'azoture de sodium.⁹⁾ Cet azoture (19) très instable et explosif n'a pu être analysé et doit être engagé immédiatement soit dans l'eau pour conduire à la *N,N'*-bis[(pyrrolyl-1)-3 pyrazinyl-2]urée (22), soit dans l'orthodichlorobenzène pour donner la pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (24). L'azoture (12), au reflux de l'éthanol absolu, fournit la carbéthoxyamino-2 pyrrolopyridine (13), et par chauffage dans l'eau, il conduit à la *N,N'*-bis[(pyrrolyl-1)-3 pyridyl-2]urée (21). Le chauffage prolongé de la chloro-2 pyrrolopyridine (8) dans une solution de méthanol saturée d'ammoniac fournit dans de bonnes conditions l'amino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (11). La réaction de Vilsmeier-Haack⁹⁻¹¹⁾ faite sur la chloro-2 pyrrolopyridine (8), permet d'obtenir la chloro-2 (formyl-2 pyrrolyl-1)-3

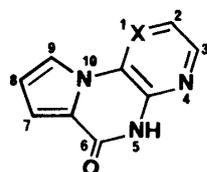
pyridine (**15**). Dans les mêmes conditions de réaction, la (pyrrolyl-1)-2 pyrazine⁸ (**17**) donne la (formyl-2 pyrrolyl-1)-2 pyrazine (**18**). L'introduction du groupement aldéhydique sur ce dérivé permet l'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) au premier ordre des protons pyraziniques.

En effet, la mesure des constantes de couplage du dérivé formylé (**18**) nous permet d'attribuer la valeur de 8,90 ppm au proton H3 sur lequel on relève une constante *mé*ta de 1,35 Hz avec le proton H5, et *para* de 0,45 Hz avec le proton H6. La valeur de 8,66 ppm est

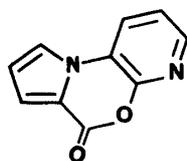
TABLEAU I



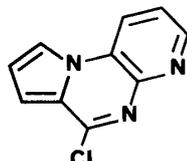
- 1 : R = COOCH₃, X = CH
 2 : R = COOCH₃, X = N
 3 : R = OH, X = CH
 4 : R = Cl, X = CH
 5 : R = COOCH₃, X = CH
 6 : R = COOCH₃, X = N
 7 : R = OH, X = CH
 8 : R = Cl, X = CH
 9 : R = COOH, X = N
 10 : R = CONHNH₂, X = CH
 11 : R = NH₂, R₁ = H
 12 : R = CON₃, R₁ = H
 13 : R = NHCO₂C₂H₅, R₁ = H
 14 : R = CONHOH, R₁ = H
 15 : R = Cl, R₁ = CHO
 16 : R = Cl, R₁ = CO₂H
 17 : R = R₁ = H
 18 : R = H, R₁ = CHO
 19 : R = CON₃, R₁ = H
 20 : R = CONHNH₂, R₁ = H
 21 : X = CH
 22 : X = N



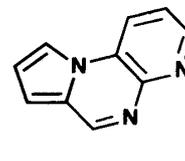
- 23 : X = CH
 24 : X = N



25



26



27

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Pyridine

N°	δ H pyrroliques				δ H pyridiniques			δ autres protons	Constantes de couplages
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-4	H-5	H-6		
5	6,90	6,23	6,23	6,90	7,95	7,61	8,55	CH ₃ = 3,71	
7	7,23	6,10	6,10	7,23	7,48	6,26	7,48	OH = 11,98	
8	7,03	6,25	6,25	7,03	7,88	7,50	8,38		J _{6.4} = 1,8 Hz; J _{6.5} = 4,5 Hz; J _{4.5} = 7,8 Hz
10	7,01	6,21	6,21	7,01	7,86	7,53	8,53	NH = 9,75; NH ₂ = 4,43	J _{6.4} = 1,3 Hz; J _{6.5} = 4,5 Hz; J _{4.5} = 7,8 Hz
11	7,25	6,28	6,28	7,25	7,78	7,36	8,00	NH ₂ = 5,75	
12	6,86	6,20	6,20	6,86	7,33	6,58	7,93		
13	6,91	6,15	6,15	6,91	7,73	7,28	8,28	NH = 9,33; CH ₂ = 3,83; CH ₃ = 1,00	
14	6,71	6,06	6,06	6,71	7,33	6,61	7,95	NH = 5,38; OH = 7,08	J _{6.4} = 1,5 Hz; J _{6.5} = 4,8 Hz; J _{4.5} = 7,8 Hz
15	—	7,23	6,50	7,36	7,95	7,55	8,48	CHO = 9,46	J _{5'-CH} = 0,9 Hz; J _{3'.5'} = 1,8 Hz; J _{3'.4'} = 3,9 Hz; J _{4'.5'} = 2,7 Hz
16	—	6,93	6,26	7,08	7,88	7,46	8,40	OH = 12,16	
21	6,88	6,23	6,23	6,88	7,35	6,58	7,91	NH = 5,50	

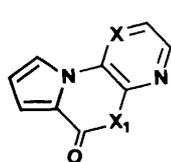
attribuée sans ambiguïté au proton H6 grâce à la mesure des deux constantes: *ortho* de 2,7 Hz avec le proton H5 et *para* de 0,45 Hz avec le proton H3. On relève également sur le proton H5 situé à 8,58 ppm une constante *ortho* de 2,7 Hz avec le proton H6 et une *méta* de 1,35 Hz avec le proton H3. On relève également sur le pyrrole une constante $^5J_{J5'-CHO}$ de 0,75 Hz, ce qui permet d'envisager que ce dérivé existe préférentiellement sous la conformation N-O *cis*. La chloro-2 (formyl-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (**15**) qui possède également une constante $^5J_{J5'-CHO}$ de 0,9 Hz existe sous la même conformation.

Le traitement du dérivé aldéhydique (**15**) au moyen de l'oxyde d'argent en milieu alcalin permet d'isoler la chloro-2 (carboxy-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (**16**), qui par chauffage sous 0,05 mmHg conduit directement à la pyrrolopyridooxazinone (**25**). Celle-ci peut être également obtenue par l'intermédiaire de l'hydroxy-2 pyrrolopyridine (**7**) en présence de phosgène. L'oxo-6 pyridopyrrolopyrazine (**23**) est accessible par plusieurs voies: chauffage prolongé de l'amine (**11**) dans une solution de phosgène dans le toluène, ou dans les mêmes conditions à partir de l'uréthane (**13**), chauffage de l'azoture (**12**) dans l'orthodichlorobenzène, chauffage de l'acide hydroxamique (**14**) dans le même solvant et également, avec un rendement de 81% à

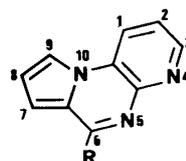
TABLEAU III. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Pyrazine

N°	δ H pyrroliques				δ H pyraziniques			δ autres protons	Constantes de couplages
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-3	H-5	H-6		
9	7,28	6,30	6,30	7,28	—	8,56	8,65	OH = 6,61	
17	7,73	6,35	6,35	7,73	9,10	8,48	8,48		
18	—	7,28	6,50	7,68	8,90	8,58	8,66	CHO = 9,68	$J_{5'-CHO} = 0,75$ Hz; $J_{3,6} = 0,45$ Hz; $J_{3,5} = 1,35$ Hz; $J_{5,6} = 2,70$ Hz; $J_{3',5'} = 1,8$ Hz; $J_{3',4'} = 3,9$ Hz; $J_{4',5'} = 2,7$ Hz
20	7,35	6,25	6,25	7,35	—	8,48	8,50	NH = 9,85; NH ₂ = 4,56	
22	7,18	6,21	6,21	7,18	—	7,63	7,90	NH = 6,00	$J_{5,6} = 2,7$ Hz

TABLEAU IV. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Pyridopyrrolopyrazine et de la Pyrazinopyrrolopyrazine



- 23: X = CH, X₁ = NH
 24: X = N, X₁ = NH
 25: X = CH, X₁ = O



- 26: R = Cl
 27: R = H

N°	δ H heterocycliques							δ autres protons	Constantes de couplages
	H-1	H-2	H-3	H-6	H-7	H-8	H-9		
23	8,13	7,13	8,30	—	6,76	6,56	8,03	NH = 11,26	
24	—	8,28	8,13	—	7,08	6,66	8,05	NH = 6,16	$J_{2,3} = 2,7$ Hz; $J_{9,7} = 1,5$ Hz; $J_{9,8} = 2,7$ Hz; $J_{7,8} = 3,9$ Hz
25	8,25	7,41	8,53	—	7,26	6,70	8,25		$J_{3,2} = 7,8$ Hz; $J_{3,1} = 1,5$ Hz; $J_{2,1} = 4,8$ Hz
26	8,66	7,61	8,78	—	7,06	6,98	8,66		
27	8,38	7,36	8,50	8,90	6,78	6,78	8,38		$J_{9,6} = 0,9$ Hz

partir de la pyrrolopyridooxazinone (**25**) par chauffage dans l'urée.

Une réaction de chlorodéshydroxylation au moyen de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine effectuée sur l'oxopyridopyrrolopyrazine (**23**) conduit à la chloro-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**26**) qui par réduction catalytique fournit l'hétérocycle fondamental, la pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**27**). Celui-ci peut être obtenu également par l'intermédiaire de l'amine (**11**) au reflux de l'acide formique.

Notons que de nombreux essais de chlorodéshydroxylation effectués sur l'oxopyrazinopyrrolopyrazine (**24**) n'ont pas abouti.

La structure de tous ces dérivés a été confirmée par l'étude des spectres de RMN.

Partie Experimentale

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au Banc Köfler. Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés dans le KBr sur Perkin Elmer 257 G. Les spectres de RMN ont été mesurés en solution dans le MDSO-*d*₆ à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz.

(Pyrrolyl-1)-3 picolinate de Méthyle (5)—On chauffe au reflux pendant 1 h 30 une solution de 15 g (0,098 mol) d' amino-3 picolinate de méthyle (**1**) et 12,95 g (0,098 mol) de diméthoxy tétrahydrofuranne dans 200 ml d'acide acétique. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite puis le résidu est agité dans 500 ml d'eau pendant 2 h. Le précipité est essoré, lavé avec 100 ml d'hydroxyde de sodium à 2% puis à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F = 58^\circ\text{C}$, $p = 11\text{ g}$. Rendement: 56%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1725 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65,33; H, 4,98; N, 13,86. Trouvé: C, 65,22; H, 5,07; N, 13,72.

Hydroxy-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (7)—On opère comme précédemment à partir de 13 g (0,11 mol) d' amino-3 hydroxy-2 pyridine (**3**) et de 14,5 g (0,11 mol) de diméthoxytétrahydrofuranne dans 150 ml d'acide acétique. Cristaux blancs, $F = 178^\circ\text{C}$ (acétate d'éthyle), $p = 7\text{ g}$. Rendement: 40%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3290 (OH). Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: C, 67,48; H, 5,03; N, 17,49. Trouvé: C, 67,61; H, 4,89; N, 17,45.

Chloro-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (8)—On opère comme pour le dérivé **5** à partir de 50 g (0,38 mol) d' amino-3 chloro-2 pyridine (**4**) et de 50,2 g (0,38 mol) de diméthoxytétrahydrofuranne dans 250 ml d'acide acétique. Huile rouge. $E_b = 154^\circ\text{C}$ sous 0,05 mmHg. Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$: C, 60,51; H, 3,95; Cl, 19,84. Trouvé: C, 60,31; H, 3,94; Cl, 19,99. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1555, 1480, 1405, 1325, 1205, 1050, 805, 750 et 725.

Hydrazide de l'Acide (pyrrolyl-1)-3 picolinique-2 (10)—On porte au reflux dans 80 ml d'éthanol 10 g (0,049 mol) de (pyrrolyl-1)-3 picolinate de méthyle (**5**) puis on ajoute goutte à goutte 6 cm d'hydrate d'hydrazine et on poursuit le reflux 4 h. La solution est concentrée de moitié sous pression réduite. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux beiges, $F = 118^\circ\text{C}$, $p = 7\text{ g}$. Rendement = 71%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 1635 (NH-NH₂), 1670 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: C, 59,39; H, 4,98; N, 27,71. Trouvé: C, 59,32; H, 5,03; N, 27,63.

Amino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (11)—On agite 5 h à 100°C dans un autoclave une solution de méthanol saturée d'ammoniac contenant 7 g (0,039 mol) de chloro-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**8**). Après refroidissement, la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu formé est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux marrons, $F = 72^\circ\text{C}$, $p = 2,5\text{ g}$. Rendement: 40%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3450, 3320, 1605 (NH₂). Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$: C, 67,90; H, 5,70; N, 26,40. Trouvé: C, 68,00; H, 5,70; N, 26,30.

Azoture de (Pyrrolyl-1)-3 picolinyle-2 (12)—On dissout dans une solution aqueuse à 10% d'acide acétique 2 g (0,0098 mol) d'hydrazide de l'acide (pyrrolyl-1)-3 α picolinique (**10**), et on ajoute 0,75 g (0,011 mol) de nitrite de sodium puis on agite à température ambiante 1 h. Le précipité est essoré, lavé avec un minimum d'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes, $F = 70^\circ\text{C}$ (décomposition violente à 130°C), $p = 1,3\text{ g}$. Rendement: 63%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 2120 (CON₃), 1675 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$: C, 53,33; H, 3,31; N, 32,85. Trouvé: C, 53,21; H, 3,27; N, 32,90.

Carbéthoxyamino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (13)—On chauffe au reflux pendant 3 h 1 g (0,0046 mol) d'azoture de (pyrrolyl-1)-3 picolinyle-2 (**12**) dans 100 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement, la solution est concentrée sous vide et le résiduel est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes, $F = 58^\circ\text{C}$. Sublimable à 170°C sous 0,05 mmHg, $p = 0,7\text{ g}$. Rendement: 66%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3280 (NH), 1720 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 62,32; H, 5,67; N, 18,17. Trouvé: C, 62,19; H, 5,81; N, 18,28.

Acide (pyrrolyl-1)-3 picolinehydroxamique-2 (14)—Une solution de 14,3 g (0,25 mol) d'hydroxyde de potassium dans 60 ml de méthanol à 30°C est ajoutée lentement à une solution de 6,49 g (0,1 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 50 ml de méthanol à 0°C . Le mélange réactionnel est agité 15 mn. Le précipité de chlorure de potassium formé est essoré. Au filtrat maintenu à 0°C , on ajoute 10,15 g (0,05 mol) de (pyrrolyl-1)-3 picolinate de méthyle-2 (**5**) en solution dans 40 ml de méthanol puis on laisse au repos 24 h. La solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux marrons clairs, $F = 98^\circ\text{C}$, $p = 5\text{ g}$. Rendement:

49%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3450 (OH), 3280 (NH), 1625 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: C, 59,11; H, 4,43; N, 20,68. Trouvé: C, 59,06; H, 4,41; N, 20,76.

Chloro-2 (formyl-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (15)—12 g (0,070 mol) de (pyrrolyl-1)-3 pyridine (8) en solution dans 15 ml de diméthylformamide sont ajoutés à température ambiante en une seule fois à un complexe préalablement préparé à 0 °C à partir de 5,11 g (0,070 mol) de diméthylformamide et de 10,85 g (0,070 mol) d'oxychlorure de phosphore. La température du mélange réactionnel est maintenue en dessous de 60 °C pendant 15 mn par immersion dans un bain de glace. Lorsque le dégagement de chaleur a cessé, le mélange est chauffé à 100 °C pendant 1 h. Après refroidissement, le mélange est jeté sur 100 g de glace, agité puis alcalinisé avec une solution d'hydroxyde de sodium 6 N. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux beiges, $F=146$ °C, $p=12$ g. Rendement: 83%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1645 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$: C, 58,12; H, 3,41; N, 13,55; Cl, 17,15. Trouvé: C, 58,08; H, 3,50; N, 13,56; Cl, 17,14.

Chloro-2 (carboxy-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (16)—Une solution de 5 g (0,024 mol) de chloro-2 (formyl-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (15) dans 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% et 7 g d'oxyde d'argent est chauffée au reflux pendant 4 h. Après refroidissement, les sels d'argent sont filtrés. Le filtrat est acidifié lentement avec une solution d'acide chlorhydrique 2 N. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux blancs, $F=201$ °C, $p=2,7$ g. Rendement: 51%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1655 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 53,92; H, 3,14; N, 12,58; Cl, 15,95. Trouvé: C, 53,93; H, 3,03; N, 12,46; Cl, 15,93.

(Formyl-2 pyrrolyl-1)-2 pyrazine (18)—6 g (0,041 mol) de (pyrrolyl-1)-2 pyrazine (17) en solution dans 15 ml de diméthylformamide sont ajoutés à température ambiante en une seule fois à un complexe préalablement préparé à 0 °C à partir de 2,99 g (0,041 mol) de diméthylformamide et de 6,35 g (0,041 mol) d'oxychlorure de phosphore, puis on porte le mélange réactionnel à 100 °C pendant 1 h. Après refroidissement, le mélange est jeté sur 100 g de glace, agité puis alcalinisé avec une solution d'hydroxyde de sodium 6 N. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F=78$ °C, $p=4$ g. Rendement: 56%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1660 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$: C, 62,42; H, 4,07; N, 24,27. Trouvé: C, 62,57; H, 4,12; N, 24,18.

Azoture de (Pyrrolyl-1)-3 pyrazinoyle (19)—Méthode a: On dissout dans une solution aqueuse à 10% d'acide acétique 7 g (0,034 mol) d'hydrazide de l'acide (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoïque (20), on ajoute 2,58 g (0,037 mol) de nitrite de sodium dissout dans un minimum d'eau puis on agite à température ambiante 20 mn. Le précipité est essoré, lavé avec 10 ml d'eau froide, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes. En raison de son instabilité et des risques d'explosion à 60 °C, ce produit n'a pu être soumis à la microanalyse). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2130 (N_3), 1675 (C=O), $p=2,2$ g. Rendement: 32%.

Méthode b: On ajoute goutte à goutte à 0 °C à une solution de 3 g (0,015 mol) d'acide (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoïque (9) dans 60 ml d'acétone, 1,51 g (0,015 mol) de triéthylamine. Après 30 mn d'agitation, on ajoute goutte à goutte 1,62 g (0,015 mol) de chloroformiate d'éthyle de telle façon que la température reste comprise entre 0 et 5 °C, puis après 30 mn d'agitation 1,07 g (0,016 mol) d'azoture de sodium en solution dans 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 2 h puis versé sur 80 ml d'eau, le précipité formé est essoré, lavé avec un minimum d'eau et séché à température ordinaire, $p=0,7$ g. Rendement: 21%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Hydrazide de l'Acide (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoïque (20)—On porte au reflux 1 h dans 100 ml d'éthanol 1,2 g (0,059 mol) de (pyrrolyl-1)-3 pyrazinoate de méthyle (6) et 3,24 g (0,064 mol) d'hydrate d'hydrazine. La solution est concentrée à sec sous pression réduite; le précipité formé est repris dans 50 ml d'eau, essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F=148$ °C, $p=6,5$ g. Rendement: 54%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3280, 1605 (NH), 1640 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$: C, 53, 19; H, 4,46; N, 34,37. Trouvé: C, 53,11; H, 4,58; N, 34,53.

***N,N'*-Bis (pyrrolyl-1)-3 pyridyl -2 urée (21)**—Une suspension de 1 g (0,0046 mol) d'azoture (12) dans 50 ml d'eau est chauffée au reflux pendant 1 h. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux beiges, $F=121$ °C, $p=0,9$ g. Rendement: 57%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3440, 3280 (NH), 1620 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: C, 66,26; H, 4,68; N, 24,41. Trouvé: C, 66,04; H, 4,75; N, 24,37.

***N,N'*-Bis (pyrrolyl-1)-3 pyrazinyl-2 urée (22)**—On agite à 60 °C pendant 15 mn 1 g (0,0047 mol) d'azoture (19) dans 35 ml d'eau. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F=108$ °C, $p=0,6$ g. Rendement: 37%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3470, 3290 (NH), 1615 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}$: C, 58,95; H, 4,07; N, 32,25. Trouvé: C, 58,89; H, 4,05; N, 32,65.

Dihydro-5,6 oxo-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (23)—Méthode a: Une suspension de 2 g (0,0098 mol) d'azoture (12) dans 20 ml d'orthodichlorobenzène est chauffée à 180 °C 10 mn. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux gris, $F=275$ °C, $p=0,8$ g. Rendement: 47%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3110 (NH), 1665 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$: C, 64,86; H, 3,81; N, 22,69. Trouvé: C, 64,87; H, 3,76; N, 22,71.

Méthode b: On porte au reflux 1 h dans 80 ml de toluène 2,5 g (0,015 mol) d'amino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (11) en présence de 5 ml de phosgène à 20% en solution toluénique. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. $F=275$ °C, $p=1,6$ g. Rendement: 58%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Méthode c: Une suspension de 4 g (0,019 mol) d'acide (pyrrolyl-1)-3 pyridine hydroxamique-1 (14) dans 40 ml

d'orthodichlorobenzène est chauffée 1 h à 180 °C. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. F = 275 °C, p = 2 g. Rendement: 57%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Méthode d: On porte au reflux pendant 1 h 30 dans 50 ml de toluène 1 g (0,0043 mol) de *N*-carbéthoxyamino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**13**) en présence de 3 ml de phosgène à 20% en solution toluénique. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. F = 275 °C, p = 0,55 g. Rendement: 69%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Méthode e: On chauffe à 90 °C 1 h et sans solvant, un mélange de 15 g (0,25 mol) d'urée et de 6 g (0,032 mol) d'oxo-6 pyrido[2,3-*b*]pyrrolo[1,2-*d*]oxazine-1,4 (**25**). Après refroidissement, le mélange réactionnel est trituré dans un mélange eau-glace et le précipité formé est essoré, lavé abondamment à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. F = 275 °C, p = 4,8 g. Rendement: 81%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Dihydro-5,6 oxo-6 pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (24)—Méthode a: Une suspension de 0,9 g (0,0042 mol) d'azoture (**19**) dans 15 ml d'orthodichlorobenzène est chauffée à 170 °C 20 mn. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux argentés, F = 238 °C, p = 0,4 g. Rendement: 51%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3100 (NH), 1675 (C=O). *Anal.* Calc. pour C₉H₆N₄O: C, 58,06; H, 3,25; N, 30,10. Trouvé: C, 57,95; H, 3,44; N, 30,20.

Method b: On chauffe 0,6 g (0,0017 mol) de *N,N'*-bis[(pyrrolyl-1)-3 pyrazinyl -2]urée (**22**) à 220 °C pendant 10 mn, puis on sublime sous 0,05 mmHg. F = 238 °C, p = 0,11 g. Rendement: 35%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Oxo-6 6H-pyrido[2,3-*b*]pyrrolo[1,2-*d*]oxazine-1,4 (25)—Méthode a: On porte au reflux 1 h dans 70 ml de toluène 7 g (0,043 mol) d'hydroxy-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**7**) en présence de 10 ml de phosgène à 20% en solution toluénique. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux blancs, F = 222 °C, p = 5 g. Rendement: 63%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1735 (C=O). Bandes principales à 1590, 1495, 1255, 1100, 965, 810 et 730. *Anal.* Calc. pour C₁₀H₆N₂O₂: C, 64,51; H, 3,25; N, 15,05. Trouvé: C, 64,69; H, 3,30; N, 15,11.

Méthode b: On chauffe 0,9 g (0,0040 mol) de chloro-2 (carboxy-2 pyrrolyl-1)-3 pyridine (**16**) pendant 5 mn à 180 °C, puis on sublime sous 0,05 mmHg. F = 222 °C, p = 0,4 g. Rendement: 54%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Chloro-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (26)—On porte au reflux pendant 1 h, 3 g (0,016 mol) de dihydro-5,6 oxo-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**23**) dans 60 ml d'oxychlorure de phosphore et 0,3 ml de pyridine. La solution est évaporée à sec. On hydrolyse par 100 g de glace, agite 30 mn puis alcalinise avec une solution d'hydroxyde de sodium à 20%. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes, F = 266 °C, p = 1,4 g. Rendement: 31%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: bandes principales à 1590, 1405, 1270, 1380, 1020, 930, 805, 770 et 735. *Anal.* Calc. pour C₁₀H₆ClN₃: C, 58,98; H, 2,97; N, 20,63. Trouvé: C, 59,00; H, 3,10; N, 20,69.

Pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (27)—Méthode a: Une solution de 1 g (0,0049 mol) de chloro-6 pyrido[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**26**) dans 300 ml d'éthanol absolu et 2,5 g de charbon palladié à 10% et chauffée à 100 °C sous 60 kg d'hydrogène pendant 1 h. Le mélange est filtré, évaporé sous pression réduite et le résidu formé est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes, F = 172 °C, p = 0,4 g. Rendement: 48%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: bandes principales à 1598, 1490, 1420, 1355, 1285, 1135, 1070, 1020, 925, 855, 740 et 725. *Anal.* Calc. pour C₁₀H₇N₃: C, 70,99; H, 4,17; N, 24,84. Trouvé: C, 71,20; H, 4,38; N, 24,40.

Méthode b: On porte au reflux dans 30 ml d'acide formique 1,5 g (0,0094 mol) d'amino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**11**) pendant 3 h. Après refroidissement, la solution est versée dans 80 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30% puis agitée 2 h. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éther éthylique. F = 172 °C, p = 0,8 g. Rendement: 57%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Bibliographie

- 1) a) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980); b) S. Rault, N. H. Dung, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 739 (1981); c) S. Rault, Y. Effi, M. Cugnon de Sévricourt, J. C. Lancelot et M. Robba, *ibid.*, **20**, 17 (1983); d) Y. Effi, J. C. Lancelot, S. Rault et M. Robba, *ibid.*, **20**, 913 (1983).
- 2) M. Cugnon de Sévricourt, H. El Kashef, S. Rault et M. Robba, *Synthesis*, **9**, 710 (1981).
- 3) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, D. Ladurée et M. Robba, *Synthesis*, **8**, 561 (1979).
- 4) a) J. C. Lancelot, J. M. Gazengel, S. Rault et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1674 (1982); b) *Idem, ibid.*, **31**, 45 (1983); c) *Idem, ibid.*, **31**, 3160 (1983).
- 5) R. Ellingson, R. L. Henry et F. G. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1712 (1945).
- 6) E. Sucharda, *Ber.*, **58**, 1728 (1925).

-
- 7) a) N. Clauson-Kaas et Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 667 (1952); b) N. Elming et N. Clauson-Kaas, *ibid.*, **6**, 867 (1952).
 - 8) D. Ladurée, H. El Kashef et M. Robba, *Heterocycles*, **22**, 299 (1984).
 - 9) S. Rault, J. C. Lancelot, Y. Effi et M. Robba, *Heterocycles*, **20**, 447 (1983).
 - 10) W. C. Antony, *J. Org. Chem.*, **25**, 2049 (1960).
 - 11) A. Vilsmeier et A. Haack, *Ber.*, **60**, 119 (1927).