

Jean-Marie Cosmao, Noël Collignon et Guy Quéguiner

Laboratoire de Chimie Organique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen,
B.P. No. 08, 76130 Mont-Saint-Aignan, France
Reçu le 27 Février 1978

La réduction alkylante de la quinoxaline, de la phthalazine et de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, par le tétrahydroborate de potassium en présence d'acide carboxylique est décrite. Les acides formique, acétique, chloroacétique et *n*-propionique sont utilisés. Généralement la réduction et l'alkylation concernent le cycle diazinique du substrat, conduisant au dérivé tétrahydro-di-*N*-alkylé correspondant. Avec le couple quinoxaline-acide formique, la réaction de *N*-formylation peut devenir prépondérante. L'utilisation de tétradeutériorate de sodium a permis d'isoler un dérivé hétéroaromatique.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 973 (1979).

Introduction.

La réduction des hétérocycles aromatiques azotés est une méthode générale d'accès aux hétérocycles saturés correspondants dont les dérivés *N*-substitués présentent souvent des applications pharmacologiques intéressantes (1).

Au cours de travaux antérieurs, nous avons utilisé des procédés variés de réduction dans les séries des pyridine, quinoléine, triazine (2), pyrido pyrazines (3) et pyrido pyridazines (4,5). Parmi ces techniques, seule la réduction par le tétrahydroborate de potassium des sels d'ammonium quaternaires conduit à des dérivés *N*-alkylés, mais partiellement réduits et oxydables à l'air dans le cas des triazanaphthalènes (4,5). Notons également quelques publications récentes sur la réduction en série pyrido pyrazines (6-10); aucune des méthodes proposées ne conduit aux dérivés *N*-alkylés.

Gribble et collaborateurs (11-13) ont décrit récemment une méthode générale de réduction alkylante par le tétrahydroborate de sodium en présence d'acide carboxylique et l'ont employée avec succès sur l'indole, la quinoléine et l'isoquinoléine.

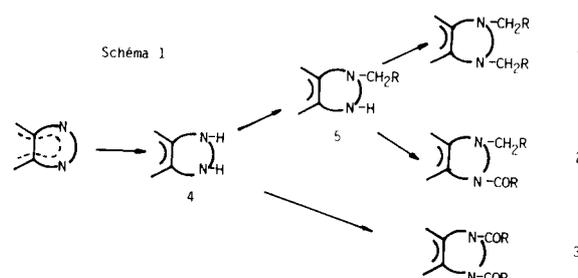
Dans le cadre d'une étude sur la réduction de composés polyazanaphthalènes (14), nous avons appliqué la méthode de Gribble à la quinoxaline, la phthalazine et la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, en présence des acides formique, acétique, chloroacétique et propionique. Nous reportons ici les résultats de ce travail.

Résultats.

Nous avons généralement travaillé sur 0,01 mole d'hétérocycle: - soit d'après le procédé initial de Gribble et collaborateurs (11), le solvant est l'acide carboxylique pur, le tétrahydroborate de potassium est introduit progressivement à l'état solide (méthode A). - soit en adoptant une variante proposée par Marchini et collaborateurs (15), le solvant est le benzène, le tétrahydroborate de potassium est introduit par petites portions dans la solution d'hétérocycle et d'acide carboxylique (méthode

B). - ou inversement, en introduisant l'acide goutte à goutte dans une suspension benzénique de tétrahydroborate de potassium contenant l'hétérocycle (méthode C).

Quels que soient la méthode, le substrat ou l'acide utilisés, la réduction et l'alkylation concernent le cycle diazinique de la molécule et la réaction globale peut être représentée par le schéma 1.



En travaillant avec un excès de tétrahydroborate de potassium (0,06 mole) et d'acide carboxylique (0,18 mole ou plus) la réduction du cycle diazinique est toujours complète comme le montre le spectre $\text{rnm-}^1\text{H}$ du mélange réactionnel brut.

L'analyse de ce mélange permet de mettre en évidence et d'isoler le composé di-*N*-alkylé **1** généralement majoritaire. Dans quelques cas, des dérivés du type **2**, **3**, **4** ou **5** ont été identifiés et caractérisés.

Le tableau I rassemble les résultats obtenus (rendements et composés isolés).

Discussion.

Dans la grande majorité des cas, le dérivé tétrahydro-di-*N*-alkylé **1**, produit principal de la réaction peut être isolé avec un très bon rendement, ce qui confirme le caractère préparatif de la méthode.

De plus, cette réduction alkylante directe présente de grands avantages par rapport au procédé classique en deux temps: réduction chimique ou catalytique d'une part, alkylation d'amines secondaires d'autre part; en particulier pour des substrats comme la phthalazine, elle évite l'isolation de l'intermédiaire hydrogéné instable (16).

Tableau I

Substrat	Mé- rhode	Acide carboxylique		R-COOH	
		R = H	R = CH ₃	R = CH ₂ Cl	R = CH ₂ -CH ₃
	A	90 ^(a) (1: 70 %, 2: 30 %)	87 ^(c) (1)	-	77 ^(d) (1)
	B	85 ^(a) (1: 42 %, 2: 58 %)	92 ^(c) (1)	-	-
	C	90 ^(a) (1: 48 %, 2: 36 % (b))	100 ^(c) (1)	41 ^(d) (1)	-
	A	97 ^(c) (1)	41 ^(d) (1)	-	45 ^(d) (1)
	B	-	-	55 ^(e) (1)	-
	C	-	45 ^(d) (1)	-	-
	A	-	-	-	90 ^(f) (1: 66 %, 2: 17 %)
	B	43 ^(d) (1)	45 ^(d) (1)	-	-

(a) Rendement brut (dosage effectué sur le spectre rmn^{-1}H); (b) Il reste 15% d'un composé non identifié; (c) Rendement en produit brut, pur par rmn^{-1}H ; (d) Rendement en produit purifié (chromatographie ou distillation); (e) Rendement brut, produit instable; (f) Rendement brut (dosage effectué en chromatographie en phase gazeuse, restent deux composés non identifiés).

Dans les cas de la quinoxaline et de la pyrido pyrazine, la réaction commence par la réduction du cycle diazinique. Cette réduction est pratiquement complète à 0°, le dérivé tétrahydrogéné est caractérisé en chromatographie en phase gazeuse. Ceci confirme les expériences de Rao et Jackman (17) qui n'obtiennent à 0° que les dérivés tétrahydrogénés des nitro quinoxalines.

Dans le cas de la phtalazine nous ne pouvons nous prononcer sur les espèces intermédiaires. L'instabilité du dérivé tétrahydrogéné (16) nous incite à proposer le passage par un dérivé dihydrogéné.

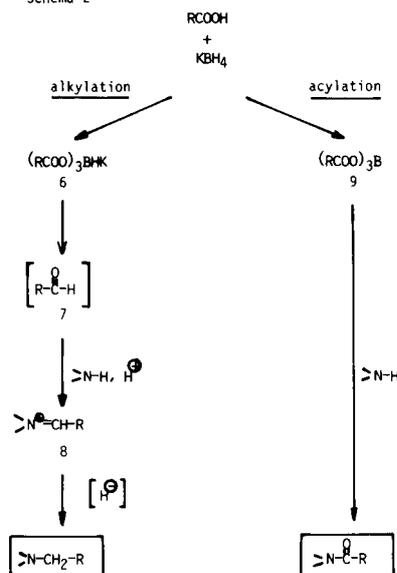
Les fonctions amines sont ensuite soit alkylées, soit acylées respectivement par le triacyloxy hydruroborate de potassium $[(\text{RCOO})_3 \text{BKH}]$ et le triacyloxy-bore $[(\text{RCOO})_3 \text{B}]$ suivant le mécanisme proposé par Gribble et Marchini résumé dans le schéma 2.

La réaction d'alkylation fait appel à un aldéhyde 7 intermédiaire formé à partir de triacyloxy hydruroborate 6 puis au sel d'iminium 8 résultant de la condensation de l'aldéhyde sur l'amine en milieu acide; elle s'achève par la réduction du sel d'iminium.

L'acylation résulterait de la présence, dans le milieu réactionnel, d'espèces non réductrices du type triacyloxy-bore 9 formées à chaud.

L'alkylation est généralement prépondérante et l'acylation presque négligeable. Nous isolons un dérivé *N*-acylé 2 en quantité appréciable uniquement dans le cas du

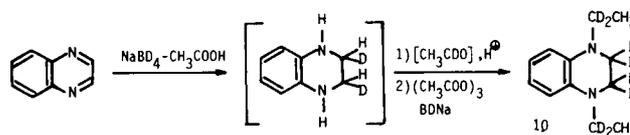
Schéma 2



couple quinoxaline-acide formique; nous n'avons pas observé de diminution du pourcentage de 2 en augmentant la quantité d'agent réducteur ce qui confirme le caractère compétitif de la réaction d'acylation et permet d'écarter l'hypothèse suivant laquelle les dérivés acylés 2 et 3 seraient des intermédiaires de la réaction. Dans le cas du couple quinoxaline-acide formique, nous avons caractérisé en spectrométrie de masse des traces du dérivé diformylé 3. Avec la phtalazine en présence des acides formique et acétique nous avons caractérisé en spectrométrie de masse des traces des dérivés 2 et 3.

Sur l'exemple du couple quinoxaline-acide acétique, l'utilisation de tétradeutériorate de sodium nous a permis d'isoler le dérivé hexadeutérié 10. Ce résultat est cohérent avec le mécanisme rappelé ci-dessus et nous avons reporté sur le schéma 3 les intermédiaires vraisemblablement impliqués dans ce cas.

Schéma 3



En conclusion de ce travail, il apparaît que la méthode de réduction-alkylation par le tétrahydroborate de potassium en présence d'un acide carboxylique est généralisable aux hétérocycles polyazotés aromatiques et constitue une excellente voie d'accès aux composés tétrahydro-di-*N*-alkylés correspondants. Ces produits, nouveaux pour la plupart, présentent de plus des structures pouvant trouver des applications en chimie pharmaceutique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ont été enregistrés sur appareil Varian A-60 ou T-60 du laboratoire de mesures physiques de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen ou sur appareil Bruker WH 90 du centre de mesures physiques de l'Université de Rouen; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne; le solvant est le deutérochloroforme.

Les spectres de masse ont été effectués par le laboratoire de spectrométrie de masse du centre de mesures physiques de l'Université de Rouen sur un appareil Jeol JMS D-100 (75 eV, 300 μ A). Les analyses ont été réalisées par le laboratoire de micro-analyse de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Varian Autoprep 700. Les chromatographies en phase liquide ont été faites sur colonnes de silice Merck Kieselgel-60, l'éluant étant le chloroforme.

Tous les réactifs et solvants sont purifiés et séchés suivant les méthodes conventionnelles et les réductions sont effectuées sous atmosphère d'argon U.

Nous décrivons d'abord, sur l'exemple du couple quinoxaline-acide acétique, les différentes procédures utilisées. Nous reportons ensuite les propriétés physiques et analytiques des produits identifiés. Quelques-uns d'entre eux ont déjà été préparés mais la littérature ne mentionne pas toujours leurs caractéristiques spectroscopiques.

Méthode A.

A une solution de 1,3 g (0,01 mole) de quinoxaline dans 50 cm³ d'acide acétique, on ajoute par petites portions, entre 0° et 15° et en 1 heure, 5,4 g (0,1 mole) de tétrahydroborate de potassium sous bonne agitation. Après 1 heure à 0°, le mélange a pris en masse; il est ramené à température ambiante, puis porté à reflux pendant 6 heures. La masse blanche disparaît progressivement et le milieu devient limpide. Après refroidissement, on alcalinise par la soude aqueuse à 30% et extrait à l'éther. Les extraits, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés donnent 1,5 g d'une huile dont le spectre de rmn est identifié à celui de la diéthyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline (rendement: 87%).

Méthode B.

A une solution de 1,3 g (0,01 mole) de quinoxaline et 18 g (0,3 mole) d'acide acétique dans 100 cm³ de benzène anhydre, on ajoute par petites portions entre 0° et 15° et en 1 heure 5,4 g (0,1 mole) de tétrahydroborate de potassium sous bonne agitation. La suite des opérations est identique à celle de la méthode A.

Méthode C

A une solution de 1,3 g (0,01 mole) de quinoxaline dans 100 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 5,4 g (0,1 mole) de tétrahydroborate de potassium à 0°, puis additionne goutte à goutte en 1 heure entre 0° et 15°, 18 g (0,3 mole) d'acide acétique. La suite des opérations est identique à celle de la méthode A.

Diméthyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline [Litt. (18-20)].

Ce composé a été purifié par chromatographie en phase liquide; rmn δ ppm: 2,85 (singulet, 6H, CH₃), 3,40 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 6,60 (multiplet, 4H aromatiques AA'BB'); spectre de masse: 162 (100%, M⁺), 161 (30%, M⁺-H), 147 (70%, M⁺-CH₃), 132 (30%, M⁺-2CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₄N₂: C, 74,07; H, 8,64; N, 17,28. Trouvé: C, 74,10; H, 8,6; N, 17,3.

Formyl-1 méthyl-4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline.

Ce composé a été purifié par chromatographie en phase liquide; rmn δ ppm: 2,90 (singulet, 3H, CH₃), 3,25 et 3,90 (multiplet, 4H, CH₂ cycle, AA'BB'), 6,5 à 7,2 (multiplet, 4H aromatiques), 8,65 (singulet, 1H, CHO); spectre de masse: 176 (100%, M⁺), 147 (75%, M⁺-CHO), 132 (40%, M⁺-CHO-CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₂O: C, 68,18; H, 6,82; N, 15,90. Trouvé: C, 68,9; H, 6,5; N, 15,7.

Diformyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline [Litt. (21)].

Ce composé a été détecté à l'état de traces par spectrométrie de masse; spectre de masse: 190 (50%, M⁺), 171 (100%, M⁺-CHO).

Diéthyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline [Litt. (17)].

Ce composé a été purifié par distillation, E = 101°/0,3 mm; rmn δ ppm: 1,05 (triplet, 6H, CH₃, J = 7 Hz), 3,15 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 3,20 (quadruplet, 4H, CH₂ chaînes, J = 7 Hz), 6,50 (singulet, 4H aromatiques); spectre de masse: 190 (100%, M⁺), 175 (80%, M⁺-CH₃), 161 (30%, M⁺-C₂H₅).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₈N₂: C, 75,79; H, 9,47; N, 14,73. Trouvé: C, 76,0; H, 9,7; N, 14,7.

Di-(chloro-2 éthyl)-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline [Litt. (22)].

Ce composé a été purifié par distillation, E = 146-150°/0,3 mm; rmn δ ppm: 3,30 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 3,50 (singulet, 8H, CH₂ chaînes), 6,5 (multiplet, 4H aromatiques, AA'BB'); spectre de masse: 262-260-258 (10%-50%-75%, M⁺), 211-209 (33%, 100%, M⁺-CH₂Cl).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₆Cl₂N₂: C, 55,81; H, 6,20; N, 10,85. Trouvé: C, 55,8; H, 6,6; N, 10,5.

Di-n-propyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline.

Ce composé a été purifié par distillation, E = 129°/0,2 mm; rmn δ ppm: 0,75 à 1,05 (multiplet, 6H, CH₃), 1,2 à 2,0 (multiplet, 4H, CH₂ chaînes), 3 à 3,3 (multiplet, 4H, CH₂ chaînes en α de N), 3,3 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 6,5 (singulet, 4H aromatiques); spectre de masse: 218 (100%, M⁺), 189 (60%, M⁺-C₂H₅).

Anal. Calculé pour C₁₄H₂₂N₂: C, 77,06; H, 10,09; N, 12,84. Trouvé: C, 76,8; H, 9,8; N, 12,6.

Diméthyl-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 phtalazine [Litt. (23)].

Un échantillon analytique a été obtenu par distillation, E = 65°/0,3 mm, peu stable à la distillation, rendement: 20%; rmn δ ppm: 2,40 (singulet, 6H, CH₃), 3,85 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 7,05 (multiplet, 4H aromatiques, AA'BB'); spectre de masse: 162 (60%, M⁺), 147 (100%, M⁺-CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₄N₂: C, 74,07; H, 8,64; N, 17,28. Trouvé: C, 73,9; H, 8,5; N, 16,9.

Diéthyl-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 phtalazine.

Ce composé a été purifié par distillation, E = 80°/0,3 mm; rmn δ ppm: 1,05 (triplet, 6H, CH₃, J = 7 Hz), 2,60 (quadruplet, 4H, CH₂ chaînes, J = 7 Hz), 3,85 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 7,0 (multiplet, 4H aromatiques, AA'BB'); spectre de masse: 190 (40%, M⁺), 161 (100%, M⁺-C₂H₅).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₈N₂: C, 75,79; H, 9,47; N, 14,73. Trouvé: 75,5; H, 9,3; N, 14,6.

Di-(chloro-2 éthyl)-2,3 tétrahydro-1,2,3,4, phtalazine.

Le produit se décompose à la distillation, il n'a pas donné de microanalyse correcte; rmn δ ppm: 2,9 à 3,65 (multiplet, 8H, CH₂ chaînes AA'XX', J = 6 Hz) 3,9 (singulet, 4H, CH₂ cycle), 7,0 (multiplet, 4H aromatiques, AA'BB').

Di-n-propyl-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 phtalazine.

Ce composé a été purifié par distillation, $E = 93^\circ/0.2$ mm; $\text{rnm } \delta$ ppm: 0,7 à 1,1 (multiplet, 6H, CH_3), 1,2 à 1,9 (multiplet, 4H, CH_2 chaînes), 2,3 à 2,7 (multiplet, 4H, CH_2 chaînes en α de N), 3,85 (singulet, 4H, CH_2 cycle), 7,05 (multiplet, 4H aromatiques, AA'BB'); spectre de masse: 218 (M^+), 189 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 175 ($\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$: C, 77,06; H, 10,09; N, 12,84. Trouvé: C, 76,8; H, 9,9; N, 12,5.

Diméthyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine.

Ce composé a été purifié par chromatographie en phase liquide; $\text{rnm } \delta$ ppm: 2,75 (singulet, 3H, CH_3), 3,05 (singulet, 3H, CH_3), 3,05 à 3,55 (multiplet, CH_2 cycle AA'BB'), 6,45 (multiplet, 2H, H7 et H8), 7,5 (quadruplet, 1H, H6, $J_{6-7} = 4$ Hz, $J_{6-8} = 3$ Hz); spectre de masse: 163 (M^+), 148 (M^+-CH_3), 147 ($\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$: C, 66,26; H, 7,97; N, 25,77. Trouvé: C, 65,9; H, 7,8; N, 25,5.

Diéthyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine.

Ce composé a été purifié par chromatographie en phase liquide; $\text{rnm } \delta$ ppm: 1,1 (triplet, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,15 (triplet, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 3,05 à 3,85 (multiplet, 8H, CH_2 chaînes et cycle), 6,4 (quadruplet, 1H, H7, $J_{7-8} = 7,5$ Hz, $J_{7-6} = 4,5$ Hz), 6,55 (quadruplet, 1H, H8, $J_{8-7} = 7,5$ Hz, $J_{8-6} = 2$ Hz), 7,5 (quadruplet, 1H, H6, $J_{6-7} = 4,5$ Hz, $J_{6-8} = 2$ Hz); spectre de masse: 191 (M^+), 176 (M^+-CH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 69,11; H, 8,90; N, 21,99. Trouvé: C, 68,7; H, 9,1; N, 22,2.

Di-*n*-propyl-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine.

Un échantillon analytique a été obtenu par chromatographie en phase gazeuse: col. SE 30 température 200° ; $\text{rnm } \delta$ ppm: 0,8 à 1,1 (multiplet, 6H, CH_3), 1,2 à 1,9 (multiplet, 4H, CH_2 chaînes), 2,9 à 3,65 (multiplet, 8H, CH_2 cycle et CH_2 chaînes en α de N), 6,4 (multiplet, 2H, H7 et H8), 7,45 (quadruplet, 1H, H6, $J_{6-7} = 4$ Hz, $J_{6-8} = 2$ Hz); spectre de masse: 219 (M^+), 204 (M^+-CH_3), 190 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 176 ($\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C, 71,23; H, 9,59; N, 19,18. Trouvé: C, 70,9; H, 9,5; N, 19,6.

n-Propyl-1 (ou -4) tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine.

Ce composé a été détecté par spectrométrie de masse; spectre de masse: 177 (M^+), 162 (M^+-CH_3), 148 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$).

bis-(Dideutéro-1,1 éthyl)-1,4 dideutéro-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaline.

La réaction est effectuée selon le procédé B avec 390 mg de quinoxaline, 2,74 g d'acide acétique, 622 mg de tétradeutéroborate de sodium et 10 ml de benzène, rendement brut: 300 mg. On isole 150 mg de produit pur par chromatographie liquide sous pression, support silice, éluant chloroforme; $P \cong 8$ bars; $\text{rnm } \delta$ ppm: 1,06 (singulet, 6H, CH_3), 3,26 (singulet, 2H, CHD cycle), 6,57 (singulet, 4H aromatiques); spectre de masse: 196 (M^+), 181 (M^+-CH_3), 165 ($\text{M}^+-\text{CD}_2\text{CH}_3$).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) A. Lespagnol, "Chimie des médicaments", volume III, Technique et Documentation, Paris, 1974, p. 151; (b) E. H. Rodd,

"Chemistry of Carbon Compounds", volume IV, part B, Elsevier, 1959, p. 1338.

(2) R. Weil et N. Collignon, *Bull. Soc. Chim. France*, 258 (1974).

(3) D. Boutte, G. Quéguiner et P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, 273, 1529 (1971); *ibid.*, 273, 1645 (1971).

(4) A. Decormeille, G. Quéguiner et P. Pastour, *ibid.*, 275, 1383 (1972).

(5) D. Marchand, A. Turck, G. Quéguiner et P. Pastour, *Bull. Soc. Chim., France*, 919 (1977).

(6) N. Vinot et P. Maitte, *ibid.*, 3100 (1973).

(7) J. Armand, K. Chekir, J. Pinson et N. Vinot, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, 281, 547 (1975).

(8) N. Vinot et P. Maitte, *Bull. Soc. Chim., France*, 251 (1976).

(9) J. Armand, K. Chekir et J. Pinson, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, 284, 391 (1977); *Can. J. Chem.*, 56, 1804 (1978).

(10) V. N. Charushin, O. N. Chupakhin et I. Ya. Postovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, 8, 1146 (1976).

(11) G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnichi, S. E. Dietz, J. T. Eaton et J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7812 (1974).

(12) G. W. Gribble et D. C. Ferguson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 535 (1975).

(13) G. W. Gribble et P. W. Heald, *Synthesis*, 650 (1975).

(14) J. M. Cosmao, Thèse de Docteur-Ingénieur, Rouen, en cours.

(15) P. Marchini, G. Liso, A. Reho, F. Liberatore et M. M. Moracci, *J. Org. Chem.*, 40, 3453 (1975).

(16) J. C. E. Simpson, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", volume 5, Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y., 1953, p. 70 et 189.

(17) K. V. Rao et D. Jackman, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 213 (1973).

(18) Brevet allemand 485,561 (1927); *Chem. Abstr.* 24, 1121 (1930).

(19) R. Huisgen, H. Koenig et N. Bleeker, *Chem. Ber.*, 92, 429 (1959).

(20) L. Laloz et P. Caubère, *Synthesis*, 657 (1975).

(21) R. Aguilera, J. C. Duplan et C. Nofre, *Bull. Soc. Chim.*, 4491 (1968).

(22) P. Schuyler, F. D. Popp, A. C. Noble, D. N. Alwani et B. R. Master, *J. Med. Chem.*, 9, 704 (1966).

(23) B. Junge et H. A. Staab, *Tetrahedron Letters*, 709 (1967).

English Summary.

The reduction-alkylation of quinoxaline, phthalazine and pyrido[2,3-*b*]pyrazine by potassium borohydride in a carboxylic acid medium is described. Formic, acetic, chloroacetic and propionic acids were used. The diazine ring of the molecule was reduced and alkylated into an *N,N'*-dialkyltetrahydro compound. With quinoxaline and formic acid, *N*-formylation may be an important factor. Sodium borodeuteride allows one to prepare an hexadeuterated compound.