

[Chem. Pharm. Bull.
31(9)3160-3167(1983)]

Pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

JEAN-CHARLES LANCELOT, SYLVAIN RAULT,
NGUYEN HUY DUNG et MAX ROBBA*

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

(Reçu le 1^{er} avril 1983)

Synthesis of pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives is described, starting from 5-amino-6-nitroquinoline. The pyrrole ring is obtained by reaction with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran. Cyclization of the pyrazine ring is achieved after reduction of the nitro grouping by intramolecular cyclization of 6-amino-5-(1-pyrrolyl)quinoline derivatives. ¹H nuclear magnetic resonance spectra are studied.

Keywords—pyrrole; pyrazine; pyridine; quinoline; quinoxaline; intramolecular cyclization; ¹H NMR

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques plans à visée antineoplasique, 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 dibenzofuranne³⁾ et au carbazole.⁴⁾ Nous décrivons ici la synthèse de structures résultant de la condensation de la pyrrolopyrazine avec la quinoléïne: Les pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines. Au début de nos travaux, seul l'accès vers l'hétérocycle fondamental (8) avait été décrit.⁵⁾

La matière première nécessaire à l'élaboration de ces structures est l'amino-5-nitro-6-quinoléïne. La mise en oeuvre de la réaction de Clauson-Kaas⁶⁾ au moyen du diméthoxy-2,5-tetrahydrofuranne dans l'acide acétique permet d'accéder à la nitro-6-(pyrrolyl-1)-5-quinoléïne (1), qui après réduction du groupement nitré par l'hydrate d'hydrazine en présence de Nickel de Raney fournit l'amino-6-(pyrrolyl-1)-5-quinoléïne (2).

L'acylation de la fonction amine de cette dernière est réalisable par exemple, au moyen de l'anhydride acétique pour former l'acétamide (3) ou du chlorure de diméthyl-3,3-butyryle qui conduit à la butyramide (4). La condensation d'isocyanates sur l'amine (2) forme les urées correspondantes comme par exemple, la phénylurée (5) ou la chloroéthylurée (6). L'isothiocyanate de phényle conduit dans les mêmes conditions à la phénylthiourée (7). Ces dérivés se prêtent à des réactions de cyclisation intramoléculaires qui formeront des pyridopyrroloquinoxalines substituées.

La pyridopyrroloquinoxaline (8)⁵⁾ est obtenue par un chauffage prolongé de l'amine (2) dans l'acide formique, tandis que les dérivés substitués en position 4 par des groupements méthyle (9) ou diméthylpropyle (10) sont préparés par chauffage dans l'oxychlorure de phosphore des amides correspondantes (3) et (4). Dans les mêmes conditions, la phénylurée (5) conduit à l'anilinoquinoxaline (11), tandis que la chloroéthylurée (6) et la phénylthiourée (7) ne se montrent pas réactives.

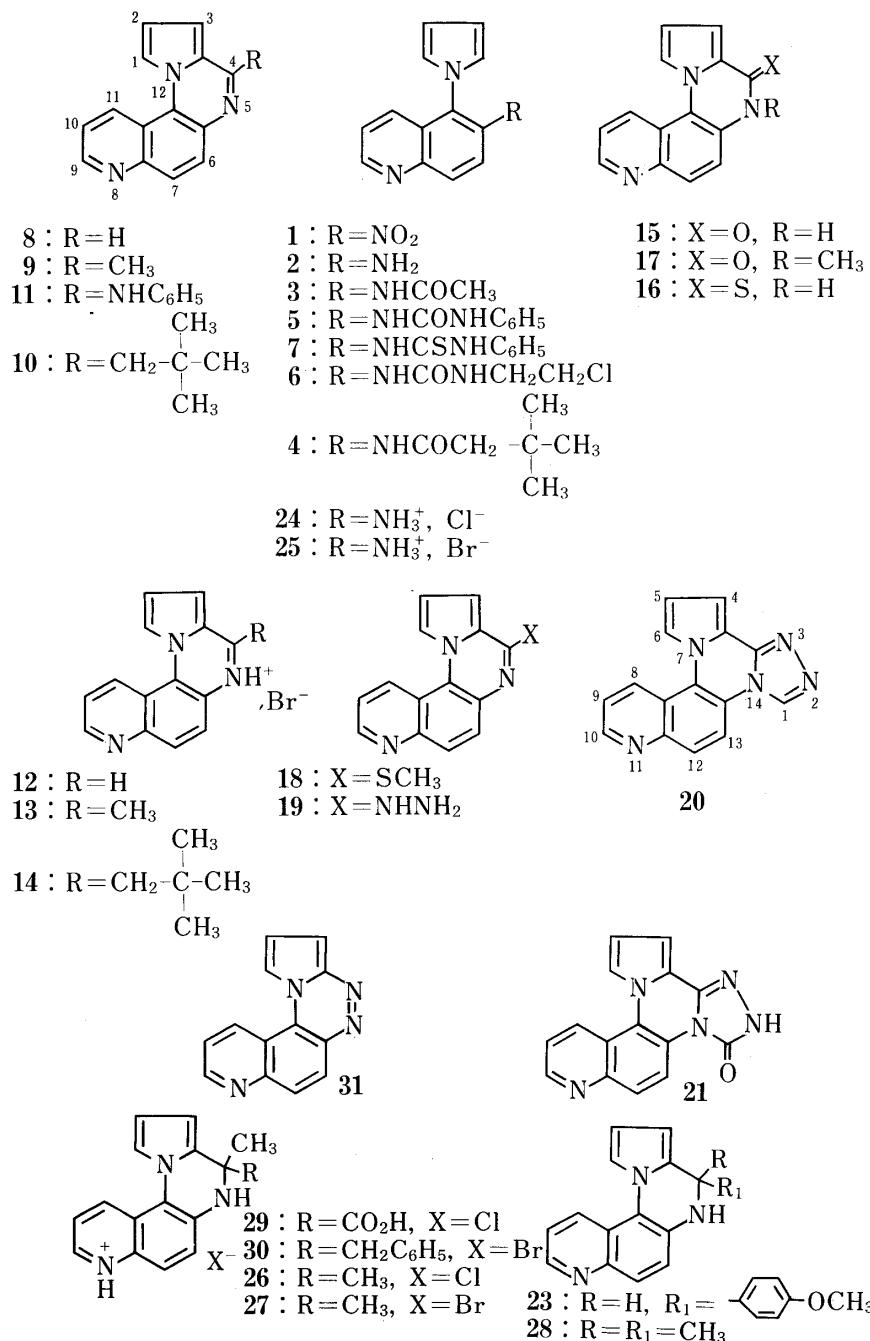
La structure de ces produits de cyclisation est confirmée par l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) qui sont constitués de deux systèmes ABC et d'un système AB analysables au premier ordre et où la mesure des constantes de couplage permet l'attribution de tous les signaux. Dans le cas de l'hétérocycle fondamental (8), on observe en

outre une constante à longue distance 5 J entre les protons H1 et H4.

Afin d'obtenir des formes solubles dans l'eau, nous avons réalisé des réactions de protonation au moyen de l'acide bromhydrique qui forme les monobromures de quinoxalinium (12), (13) et (14). Le site de protonation a pu être précisé par comparaison des spectres de RMN des bromures et des bases correspondantes, et il apparaît que la protonation se traduit sur les spectres de bromures par un déblindage marqué des protons H1, H2, H3 et H4, ce qui traduit une protonation de l'atome d'azote N5.

Le chauffage des urées (5) et (6) conduit comme en série homologue à l'oxopyrazine (15), tandis que dans les mêmes conditions, la thioxopyrazine (16) est formée par chauffage de la phénylthiouée (7). Ces dérivés peuvent également être obtenus à partir de l'amine (2) qui conduit à l'oxopyrazine (15) sous l'action du phosgène dans le toluène.

TABLEAU I



La thionation de cette dernière au moyen du pentasulfure de phosphore forme ensuite la thioxopyrazine (16). Celle-ci peut subir une réaction de désulfuration au moyen de Nickel de Raney pour conduire à l'hétérocycle non substitué (8). L'oxopyrazine (15) présente la tautométrie lactime lactame et le spectre infrarouge (IR) qui présente une bande carbonyle à 1680 cm^{-1} est en faveur, à l'état solide, d'une forme lactame prépondérante. Par ailleurs, soumise à l'action du sulfate diméthylique en milieu alcalin, elle conduit à la *N*-méthyloxopyrazine (17), dont la structure est déduite de l'analyse du spectre infrarouge qui présente également une bande carbonyle intense à 1650 cm^{-1} . La thioxopyrazine (16) montre un comportement différent, lors de cette réaction de méthylation, puisqu'elle forme la méthylthiopyrazine (18). La structure de ce dérivé est démontrée par voie chimique lorsque, soumis à l'action de l'hydrazine, il fournit l'hydrazinopyrazine (19). Cette dernière est également accessible directement et dans les mêmes conditions, à partir de la thioxopyrazine (16).

L'hydrazinopyrazine (19) peut se prêter à des réactions de cyclisation intramoléculaire pour former, par exemple, sous l'action de l'acide formique, la triazolopyrazine (20), ou sous l'action du phosgène, la triazolone correspondante isolable sous forme de base (21) ou de chlorhydrate (22).

Les dihydropyrazines substituées en position 4 peuvent être obtenues directement à partir de l'amine (2) ou de ses sels. Ainsi, par exemple, l'anisyl-4 dihydropyrazine (23) est directement accessible par cyclisation lors de la condensation de l'amine (2) avec le para-anisaldéhyde. Les cétones ne se montrent pas réactives dans ces conditions, mais leur condensation est réalisable avec le chlorure (24) ou le bromure (25) de (pyrrolyl-1)-5 quinolinyl-6 ammonium. Ainsi, l'acétone conduit au chlorure et au bromure de diméthyl-4 quinoxalinium (26) et (27) qui libèrent la base (28) en milieu alcalin.

Cette réaction de cyclisation de type Mannich s'est également montrée positive avec l'acide pyruvique et avec la benzylméthylcétone qui ont fourni respectivement les produits de cyclisation disubstitués (29) et (30).

D'autre part, comme en série analogue, la réaction de diazotation de l'amine (2) ne permet pas d'isoler le sel de diazonium, mais fournit directement la triazine (31). Comme précédemment, l'étude des spectres de RMN de ces dérivés est réalisable au premier ordre et permet l'attribution de tous les signaux. Toutefois, en ce qui concerne les sels de dihydroquinoxalinium, la comparaison des déplacements chimiques des spectres des dérivés à

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Quinoléïne

N°	δH Pyrroliques				δH Quinoleiques					δ Autres protons
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-2	H-3	H-4	H-7	H-8	
1	7,00	6,31	6,31	7,00	9,06	7,66	7,66	8,25	8,25	
2	7,00	6,30	6,30	7,00	8,46	7,16	7,03	7,36	7,78	$\text{NH}_2 = 5,16$
3	6,86	6,33	6,33	6,86	8,83	7,43	7,43	8,06	8,06	$\text{NH} = 9,13, \text{CH}_3 = 2,00$
4	7,23	6,33	6,33	7,23	9,06	7,70	7,70	8,25	8,25	$\text{NH} = 9,16 \text{ et } 7,06$
5	6,91	6,43	6,43	6,91	8,78	7,33	7,08	8,05	8,66	$\text{CH}_2 = 2,16, \text{CH}_3 = 0,96$
										$\text{C}_6\text{H}_5 = 7,33, \text{NH} = 9,40$
										et 7,88
6	6,83	6,36	6,36	6,83	8,70	7,51	7,00	7,96	8,63	$\text{NH} = 7,73 \text{ et } 7,51$
										$\text{CH}_2 = 3,63 \text{ et } 3,33$
7	6,71	6,26	6,26	6,71	8,50	7,20	6,93	7,86	8,46	$\text{NH} = 8,96 \text{ et } 7,66$
										$\text{C}_6\text{H}_5 = 7,20$
24	6,81	6,36	6,36	6,81	8,80	7,78	7,56	7,78	8,26	$\text{NH}_3^+, \text{Cl}^- = 8,00$
25	7,11	6,33	6,33	7,11	8,90	8,80	7,63	8,80	8,15	$\text{NH}_3^+, \text{Br}^- = 7,05$

TABLEAU III. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Pyridopyrroloquinoloxaline

N°	δ H Hétérocycliques									δ Autres protons
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-6	H-7	H-9	H-10	H-11	
8^{a)}	9,00	7,16	7,16	9,10	8,01	8,18	9,00	7,71	9,46	
9	8,86	7,06	7,06	—	7,90	8,06	8,86	7,60	9,36	$\text{CH}_3 = 2,70$
10	8,93	7,05	7,23	—	7,98	8,13	8,93	7,66	9,41	$\text{CH}_2 = 3,03, \text{CH}_3 = 1,10$
11	8,73	6,91	6,91	—	7,95	7,95	8,83	7,63	9,21	$\text{NH} = 9,21$
12^{b)}	9,33	7,40	7,73	9,53	8,16	8,16	9,13	7,86	9,53	$\text{NH} = 7,30$
13	9,46	7,50	8,10	—	8,30	8,30	9,16	7,93	9,63	$\text{NH} = 5,73, \text{CH}_3 = 3,10$
14	9,51	7,53	8,15	—	8,28	8,55	9,21	7,95	9,71	$\text{NH} = 5,48$
										$\text{CH}_2 = 3,38, \text{CH}_3 = 1,08$
15	8,56	6,81	7,15	—	7,83	8,13	8,98	7,83	9,46	$\text{NH} = 4,61$
16	8,68	6,90	7,41	—	7,91	7,91	8,85	7,60	9,16	$\text{NH} = 12,96$
17	8,31	6,70	7,08	—	7,85	7,85	8,78	7,50	8,98	$\text{CH}_3 = 3,61$
18	8,78	6,95	6,95	—	7,90	7,90	8,78	7,58	9,25	$\text{CH}_3 = 2,70$
19^{c)}	8,63	6,81	7,15	—	7,86	7,86	8,78	7,56	9,20	$\text{NH} = 8,88, \text{NH}_2 = 4,51$
										$\text{CH} = 5,41, \text{NH} = 7,15$
23	7,03	6,25	5,58	—	7,46	7,66	8,60	7,46	8,60	$\text{CH}_3 = 3,70 \text{ OCH}_3 = 7,26$
26	7,48	6,30	5,96	—	7,70	8,08	8,85	7,85	9,26	$\text{NH} = 5,03, \text{CH}_3 = 1,43$
27	7,50	6,35	6,09	—	7,73	7,73	8,91	7,73	9,26	$\text{NH} = 5,03, \text{CH}_3 = 1,43$
28	7,40	6,26	5,93	—	7,40	7,70	8,63	7,40	8,63	$\text{NH} = 6,53, \text{CH}_3 = 1,41$
29	7,31	6,18	5,86	—	7,61	8,00	8,71	7,75	9,15	$\text{OH} = 7,11, \text{NH} = 7,11$
										$\text{CH}_3 = 1,45$
30	7,40	6,30	5,98	—	7,70	7,70	8,85	7,70	9,10	$\text{C}_6\text{H}_5 = 6,70, \text{NH} = 7,08$
										$\text{CH}_2 = 2,81, \text{CH}_3 = 1,61$
31	9,05	7,45	7,58	—	8,06	8,46	8,96	7,80	9,41	

a) $J_{10,11} = 8,4 \text{ Hz}; J_{10,9} = 4,2 \text{ Hz}; J_{6,7} = 8,10 \text{ Hz}.$

b) $J_{2,3} = 4,5 \text{ Hz}; J_{1,2} = 2,7 \text{ Hz}; J_{9,11} = 1,2 \text{ Hz}.$

c) $J_{1,3} = 1,08 \text{ Hz}; J_{11,7} = 0,9 \text{ Hz}.$

ammonium quaternaire (26) et (27) avec ceux du spectre de la base correspondante (28) montre que, dans ce cas, les protons les plus influencés par la quaternarisation sont les protons H6, H7, H9, H10 et H11 de la quinoléine qui subissent un déblindage de 0,3 à 0,7 ppm. Ce phénomène est en faveur d'une quaternarisation de l'atome d'azote N8 de la quinoléine, contrairement à ce qui est observé sur les sels de pyrazinium (12), (13) et (14) où la charge est portée par l'atome d'azote N5.

Partie Experimentale

Les points de fusion sont pris au Bloc Maquenne, et au Banc Köfler. Les spectres IR sont enregistrés dans le KBr sur Perkin Elmer 257 G. Les spectres de RMN ont été mesurés 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 couplage sont exprimées en Hertz.

Acétylamino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (3)—2 g (0,0095 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) dans 30 cm³ d'anhydride acétique sont agités à température ambiante pendant 30 min. Le précipité est essoré, lavé à l'éther, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. Paillettes blanches. $F = 166^\circ\text{C}$, $p = 1,7 \text{ g}$. Rendement: 71%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3120 (NH), 1680 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 71,69; H, 5,21; N, 16,72. Trouvé: C, 71,55; H, 5,18; N, 16,56.

Diméthyl-3,3 butylamino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (4)—Une solution de 2,5 g (0,011 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et de 1,47 g (0,011 mol) de chlorure de diméthyl-3,3 butyryle dans 100 cm³ de benzène et 20 cm³ de pyridine est portée au reflux 30 min. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, lavés à l'eau, séchés puis recristallisés dans le benzène. Cristaux jaunes, $F = 182^\circ\text{C}$, $p = 2,90 \text{ g}$. Rendement: 86%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3420

(NH), 1690 (C=O). *Anal.* Calc. pour $C_{19}H_{21}N_3O$: C, 74,24; H, 6,89; N, 13,67. Trouvé: C, 74,07; H, 6,91; N, 13,49.

N-Phényl *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléinyl-6]urée (5)—Une solution de 2 g (0,0095 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et de 1,35 g (0,011 mol) d'isocyanate de phényle dans 50 cm³ de toluène est chauffée au reflux 3 h. Le précipité blanc est essoré, séché et recristallisé dans l'acetonitrile. F=202 °C, p=2,1 g. Rendement: 67%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3270, 1600 (NH), 1710 (C=O). *Anal.* Calc. pour $C_{20}H_{16}N_4O$: C, 73,15; H, 4,91; N, 17,06. Trouvé: C, 72,95; H, 4,86; N, 17,00.

N-Chloroéthyl *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléinyl-6]urée (6)—2 g (0,0095 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et 1 g (0,0095 mol) d'isocyanate de chloro-2 éthyle dans 50 cm³ de toluène sont portés au reflux 3 h. Après refroidissement, les cristaux blancs sont essorés, lavés à l'éther, séchés et recristallisés dans le méthanol. F=220 °C, p=2,35 g. Rendement: 79%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3350, 3220 (NH), 1695 (C=O). *Anal.* Calc. pour $C_{16}H_{15}ClN_4O$: C, 61,04; H, 4,80; Cl, 11,26; N, 17,80. Trouvé: C, 61,00; H, 4,85; Cl, 11,24; N, 17,86.

N-Phényl *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléinyl-6]thiourée (7)—Une solution de 2 g (0,0095 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et de 1,53 g (0,011 mol) d'isothiocyanate de phényle dans 50 cm³ de toluène est portée au reflux 3 h. Le précipité jaune foncé est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'éthanol. F=156 °C, p=1,6 g. Rendement: 49%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3300, 1595 (NH). *Anal.* Calc. pour $C_{20}H_{16}N_4S$: C, 69,75; H, 4,68; N, 16,27; S, 9,29. Trouvé: C, 69,80; H, 4,72; N, 16,30; S, 9,40.

Pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (8)—4 g (0,016 mol) de dihydro-4,5 thioxo-4 quinoxaline (16) dans 800 cm³ d'éthanol absolu et 2 g de Nickel de Raney sont portés au reflux 6 h. Après refroidissement, la solution est filtrée, concentrée sous pression réduite et le résidu est repris dans 500 cm³ d'éther éthylique, filtré puis concentré à sec. Le précipité jaune est recristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'hexane (50/50). Cristaux jaunes, F=137 °C (lit.⁵) F=137 °C, p=2,7 g. Rendement: 77%.

Méthyl-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (9)—1,7 g (0,0067 mol) d'acétylamino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (3) est porté au reflux 2 h et 30 min dans 60 cm³ d'oxychlorure de phosphore. La solution est évaporée à sec sous pression réduite et le résidu est repris dans 150 cm³ d'eau glacée puis alcalinisée par addition d'une solution d'ammoniaque diluée. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acetonitrile. Cristaux beiges, F=264 °C, p=1,30 g. Rendement: 83%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1615, 1525, 1380, 1270, 1110, 1040, 830 et 720 cm⁻¹. *Anal.* Calc. pour $C_{15}H_{11}N_3$: C, 77,23; H, 4,75; N, 18,02. Trouvé: C, 77,14; H, 4,77; N, 17,86.

(Diméthyl-2,2 propyl)-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (10)—Une solution de 1 g (0,0032 mol) de diméthyl-3,3 butylamino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (4) dans 40 cm³ d'oxychlorure de phosphore est portée au reflux 2 h. On évapore à sec sous pression réduite, reprend dans l'eau glacée puis alcalinise par addition d'une solution d'ammoniaque diluée. Le précipité gommeux est extrait avec de l'éther éthylique et la phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F=142 °C, p=0,6 g. Rendement: 65%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1600, 1495, 1410, 1110, 1020, 840 et 720 cm⁻¹. *Anal.* Calc. pour $C_{19}H_{19}N_3$: C, 78,86; H, 6,62; N, 14,52. Trouvé: C, 78,61; H, 6,82; N, 14,20.

Anilino-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (11)—Une solution de 1 g (0,0030 mol) de N-phényl *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléinyl-6]urée (5) est portée au reflux 2 h dans 40 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On évapore à sec sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau glacée, alcalinisé par addition d'une solution d'ammoniaque diluée puis extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, F=258 °C, p=0,45 g. Rendement: 48%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3280, 1600 (NH). *Anal.* Calc. pour $C_{20}H_{14}N_4$: C, 77,40; H, 4,55; N, 18,06. Trouvé: C, 77,20; H, 4,45; N, 18,11.

Bromure de 5H⁺-Pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (12)—On dissout 1 g de pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (8) dans 100 cm³ d'éther éthylique anhydre et on fait passer un courant d'acide bromhydrique gazeux pendant 3 min. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole, puis recristallisé dans l'acetonitrile. Cristaux bleutés, F=267 °C, p=1,2 g. Rendement: 88%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 2900, 2700, 2600 NH⁺, Br⁻. Bandes principales à 1625, 1595, 1405, 1325, 1250, 1110, 1050, 855 et 745 cm⁻¹. *Anal.* Calc. pour $C_{14}H_{10}BrN_3$: C, 56,01; H, 3,35; Br, 26,62. Trouvé: C, 56,20; H, 3,42; Br, 26,74.

Bromure de 5H⁺-Méthyl-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (13)—On opère comme précédemment avec 1 g de méthyl-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (9). Cristaux jaunes, F=264 °C (acetonitrile), p=1,10 g. Rendement: 83%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 2900, 2600 NH⁺, Br⁻. Bandes principales à 1605, 1550, 1425, 1360, 1120, 910, 815 et 750 cm⁻¹. *Anal.* Calc. pour $C_{15}H_{12}BrN_3$: C, 57,35; H, 3,82; Br, 25,44. Trouvé: C, 57,46; H, 3,72; Br, 25,36.

Bromure de 5H⁺-(Diméthyl-2,2 propyl-1)-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (14)—On opère comme précédemment avec 1,2 g de (diméthyl-2,2 propyl-1)-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (10). F=280 °C (acetonitrile), p=0,8 g. Rendement: 52%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 2620, 2500 (NH⁺). Bandes principales à 1625, 1595, 1390, 1310, 1115, 1035, 920 et 750. *Anal.* Calc. pour $C_{19}H_{20}BrN_3$: C, 61,65; H, 5,40; Br, 21,58. Trouvé: C, 61,56; H, 5,32; Br, 21,60.

Dihydro-4,5 oxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (15)—Méthode A: On chauffe au reflux pendant 2 h dans 100 cm³ de toluène un mélange de 1,5 g (0,0071 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et de 10 cm³ de toluène contenant 20% de phosgène. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'éther, séché puis

recristallisé dans l'acide acétique. Cristaux jaunes. $F=290^{\circ}\text{C}$, $p=1,5\text{ g}$. Rendement: 90%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3170 (NH), 1680 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: C, 71,48; H, 3,86; N, 17,86. Trouvé: C, 71,51; H, 3,82; N, 17,93.

Méthode B: 0,5 g (0,0015 mol) de *N*-phényl *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléinyl-6]urée (5) sont chauffés à 280°C pendant 10 min puis sublimés sous 0,05 mm. Cristaux jaunes. $F=290^{\circ}\text{C}$, $p=0,3\text{ g}$. Rendement: 86%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A.

Dihydro-4,5 thioxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (16)—Méthode A: Une solution de 5 g (0,021 mol) de dihydro-4,5 oxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (15) et de 18,6 g (0,042 mol) de pentasulfure de phosphore dans 250 cm^3 de pyridine est portée au reflux 4 h et 30 min. La pyridine est évaporée sous pression réduite et le résidu est tritiqué dans l'eau. Le précipité est essoré, puis dissout dans 160 cm^3 d'hydroxyde de sodium 5 N. La solution est ensuite neutralisée par addition d'une solution d'acide chlorhydrique. La précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éthanol. Paillettes jaunes, $F=320^{\circ}\text{C}$, $p=4,9\text{ g}$. Rendement: 93%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3140 (NH), 1555, 1390, 1295, 1125, 960, 830 et 725 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$: C, 66,92; H, 3,61; N, 16,73; S, 12,74. Trouvé: C, 66,76; H, 3,68; N, 16,57; S, 12,62.

Méthode B: 0,5 g (0,0021 mol) de *N*-phényl, *N'*-(pyrrolyl-1)-5 quinoléine-6]thiourée (7) sont chauffés à 270°C pendant 10 min puis sublimés sous 0,05 mm. Cristaux jaunes, $F=320^{\circ}\text{C}$, $p=0,3\text{ g}$. Rendement: 57%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A.

Dihydro-4,5 méthyl-5 oxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (17)—On porte au reflux pendant 1 h et 30 min. 1,5 g (0,0064 mol) de dihydro-4,5 oxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (15) et 0,54 g (0,08 mol) d'éthylate de sodium dans 100 cm^3 d'éthanol absolu. On ajoute ensuite pendant le reflux 0,97 g (0,0076 mol) de sulfate diméthylique en solution dans 40 cm^3 d'éthanol absolu, puis on poursuit le reflux 6 h. La solution est évaporée à sec sous pression réduite, et le résidu est tritiqué dans 100 cm^3 d'eau puis extrait avec 2 fois 100 cm^3 d'éther éthylique. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée puis évaporée sous pression réduite et le solide résiduel est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F=160^{\circ}\text{C}$, $p=1\text{ g}$. Rendement: 62%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 1650 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 72,27; H, 4,45; N, 16,86. Trouvé: C, 72,11; H, 4,36; N, 16,83.

Méthylthio-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (18)—On opère comme précédemment à partir de 1,5 g (0,0059 mol) de dihydro-4,5 thioxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (16), de 0,68 g (0,010 mol) d'éthylate de sodium et de 1 g (0,0079 mol) de sulfate diméthylique. Recristallisation dans le méthanol. Cristaux marrons clairs, $F=230^{\circ}\text{C}$, $p=1,4\text{ g}$. Rendement: 90%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1610, 1485, 1360, 1115, 920, 835 et 710 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$: C, 67,91; H, 4,18; S, 12,06. Trouvé: C, 67,78; H, 4,20; S, 12,17.

Hydrazino-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (19)—Méthode A: Une solution de 5 g (0,0020 mol) de dihydro-4,5 thioxo-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (16) dans 40 cm^3 d'éthanol et 40 cm^3 d'hydrazine hydratée est portée au reflux 1 h et 30 min. La solution est concentrée au demi, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Paillettes jaunes. $F=285^{\circ}\text{C}$, $p=4\text{ g}$. Rendement: 81%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3280, 3140, 1620 (NH₂). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5$: C, 67,45; H, 4,45; N, 28,10. Trouvé: C, 67,31; H, 4,19; N, 28,42.

Méthode B: On opère comme précédemment à partir de 1 g (0,0037 mol) de méthylthio-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (18) dans 80 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'hydrazine hydratée. Recristallisation dans l'éthanol. $F=285^{\circ}\text{C}$, $p=0,75\text{ g}$. Rendement: 81%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A.

Pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]triazolo[3,4-*c*]quinoxaline (20)—1,5 g (0,0060 mol) d'hydrazino-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (19) dans 30 cm^3 d'acide formique est porté au reflux 6 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé goutte à goutte sous agitation sur 100 cm^3 d'une solution d'hydroxyde de sodium 6 N. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Poudre blanche, $F=275^{\circ}\text{C}$, $p=1,2\text{ g}$. Rendement: 77%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1610, 1510, 1385, 1270, 1045, 830, 805 et 725 cm^{-1} . RMN DMSO-*d*₆ δ ppm: 9,56 (H-1); 7,03 (H-4); 6,66 (H-5); 8,33 (H-6); 9,03 (H-8); 7,48 (H-9); 8,80 (H-10); 8,33 (H-12); 7,85 (H-13). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5$: C, 69,49; H, 3,50; N, 27,02. Trouvé: C, 69,69; H, 3,41; N, 27,02.

Dihydro-1,2 oxo-2 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]triazolo[3,4-*c*]quinoxaline (21)—Une suspension de 1 g (0,0040 mol) d'hydrazino-4 pyridopyrroloquinoxaline (19) dans 50 cm^3 de toluène est portée au reflux 2 h avec 10 cm^3 de phosgène à 20% dans le toluène. Après refroidissement, le chlorhydrate de (21), (22) précipite. Il est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes foncés. $F=265^{\circ}\text{C}$ (déc.), $p=1,10\text{ g}$. Rendement: 89%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3180 (NH), 1715 (C=O), 2580 (NH⁺). RMN DMSO-*d*₆ δ ppm: 6,73 (H-4); 6,48 (H-5); 8,00; H, 8,81 (H-6); 7,33 (H-9); 8,65 (H-10); 7,66 (H-12); 8,98 (H-13); 11,56 (NH). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}$: C, 57,79; H, 3,20; Cl, 11,38; N, 22,47. Trouvé: C, 57,80; H, 3,18; Cl, 11,42; N, 22,54. 0,5 g (0,0016 mol) de chlorhydrate (22) dans 50 cm^3 d'hydroxyde de sodium 3 N sont agités à température ambiante pendant 30 min. La solution est extraite avec 2 fois 70 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et le résidu est sublimé à 270°C sous 0,05 mmHg. Cristaux blancs, $F=300^{\circ}\text{C}$, $p=0,2\text{ g}$. Rendement: 45%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1705 (C=O). RMN DMSO-*d*₆ δ ppm: 6,81 (H-4); 6,56 (H-5); 8,15 (H-6); 9,16 (H-8); 7,56 (H-9); 8,81 (H-10); 7,91 (H-12); 9,16 (H-13); 12,16 (NH). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$: C, 65,45; H, 3,30; N, 25,43. Trouvé: C, 65,52; H, 3,40; N, 25,32.

Anisyl-4 dihydro-4,5 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (23)—Une solution de 1 g (0,0048 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) et de 0,65 g (0,0048 mol) de para-anisaldéhyde dans 50 cm^3 d'éthanol absolu est

portée 3 h et 30 min au reflux. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'hexane (50/50). Cristaux oranges, $F=108^{\circ}\text{C}$, $p=0,7\text{ g}$. Rendement: 45%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3230 (NH). Bandes principales à 1510, 1300, 1240, 1020, 825 et 710 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O:C}$, 77,04; H, 5,23; N, 12,84. Trouvé: C, 77,00; H, 5,22; N, 12,65.

Chlorure de (Pyridyl-1)-5 quinoléinyl-6 ammonium (24)—Dans une solution de 7 g (0,033 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) dans 150 cm^3 d'éther éthylique anhydre, on fait passer pendant 10 min un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes, $F=210^{\circ}\text{C}$, $p=6,5\text{ g}$. Rendement: 80%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 3290, 3180, 2600 et 1625 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$: C, 63,54; H, 4,92; Cl, 14,42; N, 17,10. Trouvé: C, 63,49; H, 4,98; Cl, 14,42; N, 17,06.

Bromure de (Pyridyl-1)-5 quinoléinyl-6 ammonium (25)—On ajoute à une solution de 7 g (0,033 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) dans 170 cm^3 d'éthanol absolu, 15 cm^3 d'acide bromhydrique fumant et le mélange réactionnel est abandonné 1 h à température ambiante. Le précipité formé est essoré, lavé avec 100 cm^3 d'éther éthylique anhydre puis recristallisé dans l'acétonitrile. $F=264^{\circ}\text{C}$ (déc.), $p=8,2\text{ g}$. Rendement: 86%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 3390, 3290, 3180, 2620 et 1615 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$: C, 53,82; H, 4,13; Br, 27,54; N, 14,48. Trouvé: C, 53,65; H, 4,12; Br, 27,62; N, 14,49.

Chlorure de 8H^+ -Dihydro-4,5 diméthyl-4,4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (26)—On porte au reflux pendant 1 h et 30 min. 1 g (0,0034 mol) du chlorure d'ammonium (24) dans 50 cm^3 d'acétone. Après refroidissement, le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux rouges, $F=256^{\circ}\text{C}$, $p=0,65\text{ g}$. Rendement: 68%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3200 (NH), 2670, 2540 (NH $^+$), bandes principales à 1615, 1550, 1410, 1315, 1240, 1110, 1030, 815 et 715 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$: C, 67,48; H, 5,30; Cl, 12,45; N, 14,75. Trouvé: C, 67,11; H, 5,47; Cl, 12,36; N, 14,64.

Bromure de 8H^+ -Dihydro-4,5 diméthyl-4,4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (27)—On opère comme précédemment à partir de 1 g (0,0034 mol) du bromure d'ammonium (25). Cristaux rouges, $F=270^{\circ}\text{C}$ (acétonitrile), $p=0,9\text{ g}$. Rendement: 80%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3220 (NH), 2700 (NH $^+$), bandes principales à 1620, 1515, 1420, 1320, 1245, 1145, 1035, 825 et 720 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$: C, 58,19; H, 4,82; Br, 24,19. Trouvé: C, 58,24; H, 4,71; Br, 24,24.

Dihydro-4,5 diméthyl-4,4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28)—0,5 g (0,0017 mol) de chlorure (26) ou du bromure (27) sont agités à 50°C pendant 1 h dans 40 cm^3 d'une solution saturé d'hydrogénocarbonate de sodium. Après refroidissement, la solution est extraite avec 100 cm^3 d'éther éthylique. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le solide résiduel est recristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole (50/50). Cristaux jaunes, $F=86^{\circ}\text{C}$, $p=0,3\text{ g}$. Rendement: 71%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1605, 1555, 1410, 1220, 1205, 1115, 1020, 930, 840 et 720 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 77,08; H, 6,06; N, 16,86. Trouvé: C, 77,10; H, 6,30; N, 16,79.

Chlorure de 8H^+ -Dihydro-4,5 carboxy-4 méthyl-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (29)—On porte au reflux 3 h, 1,5 g (0,0061 mol) de chlorure d'ammonium (24) et 0,59 g (0,0067 mol) d'acide pyruvique dans 100 cm^3 d'éthanol absolu. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, séchés et recristallisés dans le benzène. Cristaux marrons clairs, $F=240^{\circ}\text{C}$, $p=1,2\text{ g}$. Rendement: 63%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 2780 (NH $^+$), 1720 (C=O). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C, 60,09; H, 4,41; Cl, 11,08. Trouvé: C, 60,12; H, 4,36; Cl, 11,10.

Bromure de 8H^+ -Dihydro-4,5 benzyl-4 méthyl-4 pyrido[2,3-*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinium (30)—On porte au reflux 1 h et 30 min, 1 g (0,0034 mol) de bromure d'ammonium (25) et 0,5 g (0,0037 mol) de benzylméthylcétone dans 100 cm^3 d'éther anhydre. Après refroidissement, le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux rouges, $F=310^{\circ}\text{C}$, $p=1,2\text{ g}$. Rendement: 87%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 2650, 2560 (NH $^+$), bandes principales à 1625, 1405, 1220, 1050, 900, 815 et 745 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$: C, 65,02; H, 4,96; Br, 19,66. Trouvé: C, 65,10; H, 4,94; Br, 19,72.

Pyrido[2,3-*f*]pyrrolo[2,1-*c*]benzotriazine-1,2,4 (31)—Une solution de 1 g (0,0048 mol) d'amino-6 (pyrrolyl-1)-5 quinoléine (2) dans 50 cm^3 d'acide acétique à 10% dans l'eau est additionnée sous agitation par petites portions de 0,43 g (0,0062 mol) de nitrite de sodium. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le précipité est essoré, lavé avec 500 cm^3 d'eau, séché et sublimé à 180°C sous $0,05\text{ mmHg}$. Cristaux jaunes, $F=214^{\circ}\text{C}$, $p=0,7\text{ g}$. Rendement: 66%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: bandes principales à 1600, 1410, 1320, 1205, 1110, 930, 840, et 720 cm^{-1} . *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$: C, 70,89; H, 3,66; N, 25,44. Trouvé: C, 70,78; H, 3,59; N, 25,53.

References

- 1) a) S. Rault, M. Cugnon de Sevrin court et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980); b) S. Rault, Nguyen Huy Dung, M. Cugnon de Sevrin court et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 739 (1981); c) S. Rault, Y. Effi, M. Cugnon de Sevrin court et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, à paraître (1982); d) Y. Effi, J. C. Lancelot, S. Rault et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, à paraître (1983).
- 2) M. Cugnon de Sevrin court, H. El Khashef, S. Rault et M. Robba, *Synthesis*, **9**, 710 (1981).
- 3) S. Rault, M. Cugnon de Sevrin court, 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).
 - 5) S. Vomero, F. Chimenti, M. Artico et R. Giulano, *Il. Farmaco-Ed. Sc.*, **26**, 1052 (1971).
 - 6) a) N. Clauson-Kaas et Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 667 (1952); b) N. Elming et N. Clauson-Kaas, *ibid.*, **6**, 867 (1952).