

[Chem. Pharm. Bull.]  
36(9) 3248—3252(1988)

## Synthèse de Méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines

JEAN-CHARLES LANCELOT,<sup>a</sup> MAX ROBBA,<sup>\*,a</sup> NGUYEN HUY DUNG,<sup>b</sup>  
et BERNARD VIOSSAT<sup>c</sup>

*Laboratoire de Chimie Thérapeutique,<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Minérale et Structurale,<sup>b</sup>  
U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen, 1, rue Vaubénard,  
14032 Caen, Cedex, France, et Laboratoire de Chimie Générale,  
U.F.R de Médecine et de Pharmacie,<sup>c</sup> 34, rue du Jardin  
des Plantes, 86034 Poitiers, Cedex, France*

(Reçu le 22 janvier, 1988)

The synthesis of 4-methyl pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines was described. The starting material, 2-amino-4-methyl-3-nitropyridine, was converted into pyrrolyl derivative by using 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in glacial acetic acid. Subsequent cyclization of the latter afforded the title compounds. The proton nuclear magnetic resonance spectra of the products was also studied.

**Keywords**—pyrrole; pyrazine; pyridine; intramolecular cyclization; <sup>1</sup>H-NMR

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques nouveaux à visée antinéoplasique, nous avons récemment décrit la synthèse de dérivés résultant de la fusion des pyrrolopyrazines ou des pyrrolodiazépines avec le thiophène,<sup>1)</sup> le benzothiophène ou le benzofuranne,<sup>2)</sup> le carbazole,<sup>3)</sup> la quinoléine,<sup>4)</sup> la pyrazine<sup>5)</sup> et la pyridine.<sup>6,7)</sup> L'objet de cette publication porte sur la synthèse de dérivés nouveaux de ce type, les méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines.<sup>8)</sup>

L'accès à ces hétérocycles est possible à partir de l'amino-2 méthyl-4 nitro-3 pyridine (**1**)<sup>9)</sup> par la mise en oeuvre de la réaction de Clauson-Kaas.<sup>10)</sup> Le diméthoxy-2,5 tétrahydrofuranne dans l'acide acétique permet d'accéder à la méthyl-4 nitro-3 (pyrrolyl-1)-2 pyridine (**2**). Celle-ci fournit après réduction par de l'hydrazine hydratée en présence de Nickel de Raney l'amino-3 méthyl-4 pyrrolopyridine (**3**) qui est salifiable dans l'éther éthylique par l'acide bromhydrique gazeux et qui donne le bromure de méthyl-4 (pyrrolyl-1)-2 pyridinyl-3 ammonium (**4**). L'amine **3** engagée avec le chlorure de benzoyle donne le benzamide **5**. Soumise à l'action du phosgène, l'amine **3** permet l'accès à l'oxo-6 méthyl-4 pyridopyrrolopyrazine (**6**). La méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**7**) est obtenue à partir de l'amine **3** par chauffage à reflux de l'acide formique. La réaction de chlorodéshydroxylation effectuée au moyen de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine sur l'oxo-6 pyridopyrrolopyrazine **6** conduit à la chloro-6 méthyl-4 pyridopyrrolopyrazine (**8**). Le traitement de la chloro-6 pyrazine **8** par de l'hydrazine hydratée dans l'éthanol donne l'hydrazino-6 méthyl-4 pyridopyrrolopyrazine (**9**). Par chauffage à reflux dans l'oxychlorure de phosphore, le benzamide **5** fournit la méthyl-4 phényl-6 pyridopyrrolopyrazine (**10**). Afin d'obtenir des composés solubles dans l'eau, nous avons réalisé des réactions de protonation sur la méthyl-4 pyridopyrrolopyrazine (**7**) et sur la méthyl-4 phényl-6 pyridopyrrolopyrazine (**10**) au moyen de l'acide bromhydrique gazeux pour conduire aux monobromhydrates **11** et **12**. Le site de protonation a pu être déterminé par comparaison des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) des sels **11** et **12** par rapport aux bases **7** et **10**. En effet, il apparaît que la quaternarisation de l'azote N5 se traduit sur les spectres des sels par un

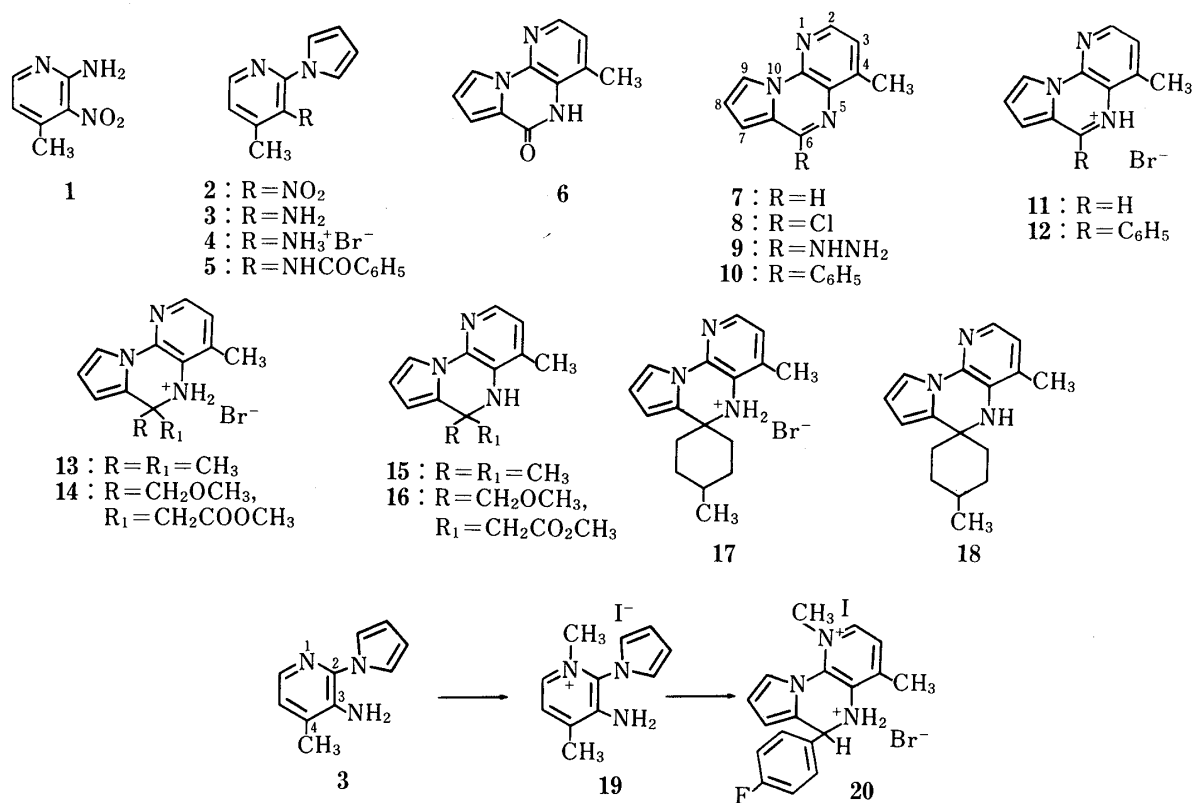


Fig. 1

TABLEAU I. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Méthylpyridine

N°	$\delta_{\text{H}}$ pyrroliques				$\delta_{\text{H}}$ pyridiniques		$\delta$ autres protons
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5	H-6	
2	7.00	6.26	6.26	7.00	7.50	8.56	$\text{CH}_3 = 2.36$
3	7.06	6.20	6.20	7.06	6.93	7.60	$\text{NH}_2 = 4.46$
4	7.06	6.13	6.13	7.06	7.26	7.66	$\text{CH}_3 = 2.16$
5	7.26	6.26	6.26	7.26	7.90	8.26	$\text{NH}_3^+ \text{Br}^- = 5.20$
19	6.83	6.26	6.26	6.83	7.53	8.03	$\text{CH}_3 = 2.16$ $\text{C}_6\text{H}_5 = 7.90, 7.50, 7.26$ $\text{NH} = 10.10$
							$\text{CH}_3 = 2.23, 3.46$ $\text{NH}_2 = 5.56$

Constantes de couplage  $J_{\text{H5}-\text{H6}} = 4,80 \text{ Hz}$ .

déblindage marqué des protons H6, H7, H8 et H9.

Les dihydropyrazines substituées en position-6 **13**, **14** et **17** sont directement accessibles par cyclisation du bromhydrate **4**, soit avec l'acétone, le méthoxy-4 acétoacétate de méthyle ou la *para*-méthylcyclohexanone. Les bases libres, les dihydro-5, 6 pyrazines **15**, **16** et **18** sont libérées en milieu alcalin. Par traitement au moyen de l'iodure de méthyle, l'amine **3** permet l'accès à l'iodure de *N*-méthylpyridinium **19**. Ce dernier en présence de *para*-fluorobenzaldéhyde dans l'éthanol forme la base de Schiff qui se cyclise instantanément par addition d'acide bromhydrique 6N pour donner le bis-sel de pyridopyrrolopyrazine **20**. L'analyse des spectres de RMN de ces dérivés est réalisable au premier ordre et permet

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Méthylpyridopyrrolopyrazine

N°	$\delta$ heterocycliques						$\delta$ autres protons	Constantes de couplage (Hz)
	H-2	H-3	H-6	H-7	H-8	H-9		
6	7.96	7.13	—	6.93	7.03	8.06	NH = 10.72 CH <sub>3</sub> = 2.34	
7	8.26	7.36	8.83	7.00	6.90	8.26	CH <sub>3</sub> = 2.63	$J_{H3-H6} = 0.6$ $J_{H3-H2} = 4.8$ $J_{H7-H8} = 3.6$ $J_{H7-H9} = 1.50$ $J_{H8-H9} = 2.70$
8	8.33	7.36	—	6.90	7.00	8.33	CH <sub>3</sub> = 2.60	
9	8.00	7.16	—	6.66	7.03	8.13	CH <sub>3</sub> = 2.60 NH = 8.93 NH <sub>2</sub> = 4.60	
10	8.43	7.43	—	6.93	7.06	8.43	CH <sub>3</sub> = 2.53 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> = 8.00, 7.56	
11	8.16	7.16	8.90	7.16	6.80	8.33	CH <sub>3</sub> = 2.36 NH <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> = 7.33	
12	8.13	7.10	—	6.66	6.76	8.13	CH <sub>3</sub> = 2.33 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> = 7.66, 7.23	
13	7.60	7.10	—	6.06	6.26	7.60	CH <sub>3</sub> = 2.33 (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> = 1.53 NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> = 7.36	
14	7.70	7.06	—	6.20	6.33	7.70	CH <sub>2</sub> = 3.66, 2.96 CH <sub>3</sub> = 3.50, 3.26, 2.33 NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> = 7.36	
15	7.53	6.80	—	5.76	6.10	7.40	CH <sub>3</sub> = 2.20 (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> = 1.50 NH = 5.46	
16	7.73	6.96	—	6.23	6.33	7.63	CH <sub>2</sub> = 3.73, 2.96 CH <sub>3</sub> = 3.63, 3.40, 2.40 NH = 5.53	
17	7.70	7.03	—	6.03	6.26	7.50	NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> = 5.56 CH <sub>3</sub> = 2.36, 0.96 CH <sub>2</sub> = 1.80, 1.50	
18	7.60	6.83	—	5.96	6.16	7.40	NH = 4.83 CH <sub>3</sub> = 2.26, 0.93 CH <sub>2</sub> = 1.76, 1.41	
20	8.13	7.26	—	5.96	6.53	7.73	NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> = 7.06 CH <sub>3</sub> = 4.43, 2.43 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> = 7.43, 7.26	

l'attribution de tous les signaux. Essayés sur la leucémie L1210 chez la souris, les dérivés 7—18 et 20 n'ont pas montré d'activité significative.

#### Partie Experimentale

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés sur Perkin Elmer 257G (KBr). Les spectres de RMN ont été enregistrés à 90 MHz en solution dans le diméthyl sulfoxyde-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz.

**Méthyl-4 nitro-3 (pyrrolyl-1)-2 pyridine (2)**—On chauffe au reflux pendant 2 h une solution de 25 g (0,16 mol) d' amino-2 méthyl-4 nitro-3 pyridine (1) et de 20,16 g (0,16 mol) de diméthoxytétrahydrofurane dans 200 ml d'acide acétique. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite puis le résidu est agité dans 400 ml d'eau pendant 1 h et

extrait par 200 ml d'éther éthylique. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le précipité est recristallisé dans un mélange d'éther-hexane (3:2). Cristaux oranges,  $F=70^{\circ}\text{C}$ ,  $p=26\text{ g}$ . Rendement: 80%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 1600, 1530, 1480, 1100, 1080, 830, 745. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 59,10; H, 4,46; N, 20,68. Trouvé: C, 59,04; H, 4,53; N, 21,67.

**Amino-3 méthyl-4 (pyrrolyl-1)-2 pyridine (3)**—Une suspension de 15 g (0,073 mol) de **2** et de 7 g de Nickel de Raney dans 700 ml d'éthanol absolu est chauffée 10 min au reflux. 35 ml d'hydrazine hydratée sont additionnés goutte à goutte en 2 h et le reflux est maintenu 4 h. Après filtration du Nickel de Raney, l'éthanol est éliminé sous vide et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Poudre blanche,  $F=86^{\circ}\text{C}$ ,  $p=8\text{ g}$ . Rendement: 63%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3420, 3300, 1610 ( $\text{NH}_2$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ : C, 69,34; H, 6,40; N, 24,33. Trouvé: C, 69,21; H, 6,42; N, 24,13.

**Bromure de Méthyl-4 (pyrrolyl-1)-2 pyridinyl-3 ammonium (4)**—On fait passer pendant 10 min, un courant d'acide bromhydrique gazeux dans une solution de 7 g (0,040 mol) de **3**, dans 100 ml d'éther éthylique anhydre. Le précipité formé est essoré, lavé avec 150 ml d'éther éthylique, séché et recristallisé dans un mélange éthanol-éther (20:80), poudre marron.  $F=40^{\circ}\text{C}$  (dec.),  $p=5\text{ g}$ . Rendement: 49%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : bandes principales à 3300, 3160, 2620. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$ : C, 47,26; H, 4,72; Br, 31,46. Trouvé: C, 47,30; H, 4,75; Br, 31,50.

**Benzoylamino-3 méthyl-4 (pyrrolyl-1)-2 pyridine (5)**—On agite à température ordinaire 2 h, une solution benzénique contenant 4 g (0,023 mol) de **3** avec 3,23 g (0,023 mol) de chlorure de benzoyle et 15 ml de triéthylamine. La solution est filtrée, concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther éthylique. Poudre jaune,  $F=148^{\circ}\text{C}$ ,  $p=4,3\text{ g}$ . Rendement: 68%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3160 ( $\text{NH}$ ); 1655 ( $\text{C}=\text{O}$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ : C, 73,97; H, 5,07; N, 15,21. Trouvé: C, 73,92; H, 5,10; N, 15,24.

**Dihydro-5,6 méthyl-4 oxo-6 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (6)**—On porte à reflux pendant 1 h dans 80 ml de toluène 4 g (0,023 mol) de **3** 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. Poudre blanche,  $F=264^{\circ}\text{C}$ ,  $p=2,7\text{ g}$ . Rendement: 59%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3200 ( $\text{NH}$ ); 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,40; H, 4,58; N, 21,15.

**Méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (7)**—On porte au reflux dans 45 ml d'acide formique, 2 g (0,011 mol) de **3** pendant 2 h 30. Après refroidissement, la solution est versée dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 40% puis agitée 1 h. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éther éthylique. Aiguilles blanches,  $F=122^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,6\text{ g}$ . Rendement: 57%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : bandes principales à 1600, 1460, 1340, 1270, 1045, 845, 775, 730. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$ : C, 72,11; H, 4,95; N, 22,94. Trouvé: C, 72,11; H, 4,94; N, 22,90.

**Hydrazino-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (9)**—On porte à reflux pendant 8 h dans 45 ml d'hydrazine hydratée, 1,5 g (0,0081 mol) de chloro-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**8**). Après refroidissement, la solution est versée dans 150 ml d'eau et agitée 20 min. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. Poudre blanche,  $F=232^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,9\text{ g}$ . Rendement: 52%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3260, 3180 ( $\text{NH}$ ,  $\text{NHNH}_2$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5$ : C, 61,95; H, 5,20; N, 32,85. Trouvé: C, 61,94; H, 5,15; N, 32,95.

**Méthyl-4 phényl-6 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (10)**—On chauffe à reflux 2 h, 35 ml d'oxychlorure de phosphore et 2 g (0,0072 mol) de **5**. Après refroidissement, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est trituré dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10%. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. Poudre jaune,  $F=133^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,9\text{ g}$ . Rendement: 51%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : bandes principales: 1560, 1460, 1240, 1060, 825, 750, 725. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$ : C, 78,74; H, 5,05; N, 16,21. Trouvé: C, 78,80; H, 5,03; N, 16,09.

**Bromure de 5*H*-Méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (11)**—On dissout 1 g (0,054 mol) de **7** dans 70 ml d'éther éthylique anhydre et on fait passer un courant d'acide bromhydrique gazeux pendant 5 min. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole, puis recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre jaune claire,  $F=264^{\circ}\text{C}$ ,  $p=1,1\text{ g}$ . Rendement: 77%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 2740, 2620, 2400 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{Br}^-$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$ : C, 50,02; H, 3,83; Br, 30,25. Trouvé: C, 50,04; H, 3,80; Br, 30,22.

**Bromure de 5*H*-Méthyl-4 phényl-6 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (12)**—On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé **11** à partir de 1 g (0,0040 mol) de **10** (éthanol),  $F=112^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,6\text{ g}$ . Rendement: 46%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3300, 2800, 2600 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{Br}^-$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$ : C, 60,01; H, 4,14; Br, 23,48. Trouvé: C, 60,10; H, 4,20; Br, 23,52.

**Bromure de 5*H*-Dihydro-5,6 diméthyl-6,6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (13)**—On porte au reflux pendant 2 h 2 g (0,0078 mol) de bromure d'ammonium **4** dans 60 ml d'acétone. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'éthanol. Poudre jaune,  $F=204^{\circ}\text{C}$ ,  $p=2,1\text{ g}$ . Rendement: 91%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3280, 2580, 2400 ( $\text{NH}$ ,  $\text{NH}^+$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$ : C, 53,02; H, 5,48; Br, 27,16. Trouvé: C, 53,10; H, 5,51; Br, 27,24.

**Bromure de 5*H*-Dihydro-5,6 carbométhoxy-6 méthoxyméthyl-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (14)**—On porte à reflux pendant 6 h, 2 g (0,0078 mol) de bromure d'ammonium **4** dans 100 ml d'éther éthylique et 1,36 g (0,0093 mol) de méthoxy-4 acétoacétate de méthyle. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'éthanol. Poudre rose,  $F=134^{\circ}\text{C}$ ,  $p=1,4\text{ g}$ . Rendement: 47%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$ : 3260, 2600, 2500 ( $\text{NH}$ ,  $\text{NH}^+$ ), 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3$ : C, 50,27; H, 5,27; Br, 20,90; N, 10,99. Trouvé: C,

50,32; H, 5,30; Br, 20,96; N, 10,87.

**Dihydro-5,6 diméthyl-6,6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (15)**—0,5 g (0,0017 mol) de bromure de **13** sont agités à 60 °C pendant 2 h dans 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de potassium. Après refroidissement, la solution est extraite par 100 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans un mélange éther-hexane (60 : 40). Cristaux jaunes,  $F = 72\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,2\text{ g}$ . Rendement: 44%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3280 (NH). Bandes principales à 1595, 1475, 1270, 1095, 820, 725. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ : C, 73,21; H, 7,09; N, 19,70. Trouvé: C, 73,30; H, 7,04; N, 19,68.

**Dihydro-5,6 carbométhoxyméthyl-6 méthoxyméthyl-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (16)**—On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé **15** à partir de 1 g (0,0026 mol) de bromure **14** (hexane). Cristaux jaunes,  $F = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,5\text{ g}$ . Rendement: 64%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3360 (NH), 1715 (C=O). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 63,77; H, 6,36; N, 13,95. Trouvé: C, 63,86; H, 6,40; N, 13,92.

**Bromure de 5H-Dihydro-5,6 spiro(méthyl-4 cyclohexane)-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (17)**—On porte à reflux pendant 4 h 2 g (0,0078 mol) de bromure d'ammonium **4** dans 60 ml d'éthanol absolu et 1,04 g (0,0093 mol) de méthyl-4 cyclohexanone. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre blanche,  $F = 212\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 2\text{ g}$ . Rendement: 74%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3320, 2520, 2400 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{Br}^-$ ), (NH). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_3$ : C, 58,62; H, 6,36; Br, 22,94. Trouvé: C, 58,63; H, 6,38; Br, 22,97.

**Dihydro-5,6 spiro(méthyl-4 cyclohexane)-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (18)**—On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé **15** à partir de 1,4 g (0,0040 mol) de bromure **17**. (Ether éthylique). Poudre jaune,  $F = 164\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 0,7\text{ g}$ . Rendement: 69%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3400 (NH). Bandes principales à 1600, 1275, 1125, 825, 790, 720. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ : C, 76,37; H, 7,92; N, 15,72. Trouvé: C, 76,40; H, 7,84; N, 15,85.

**Iodure d'Amino-3 diméthyl-1,4 (pyrrolyl-1)-2 pyridinium (19)**—On ajoute à 3 g (0,017 mol) de **3** dans 70 ml d'acétone 4 ml d'iodure de méthyle et on laisse la solution au repos 24 h. Les cristaux rouges sont essorés, lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux rouges clairs,  $F = 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 4,8\text{ g}$ . Rendement: 89%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3520, 3430, 3290 ( $\text{NH}_2$ ). Bandes principales à 1610, 1480, 1310, 1110, 1070, 1020, 830, 750. *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ : C, 41,92; H, 4,47; I, 40,26. Trouvé: C, 41,86; H, 4,50; I, 40,28.

**Bromhydrate de 5H-et Iodure de Méthyl-1 dihydro-5,6 parafluorophényl-6 méthyl-4 pyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinium (20)**—On porte à reflux pendant 1 h, 2 g (0,0063 mol) de **19** et 0,78 g (0,0063 mol) de parafluorobenzaldéhyde dans 60 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement, on additionne 12 ml d'acide bromhydrique à 40% dans l'acide acétique et on poursuit l'agitation 3 h. Le précipité est essoré, lavé à l'éthanol puis à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux beiges,  $F = 248\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 1,9\text{ g}$ . Rendement: 64%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3240, 2800, 1615 (NH,  $\text{NH}^+$ ,  $\text{Br}^-$ ). *Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFIN}_3$ : C, 43,05; H, 3,61; Br, 15,91; I, 25,27. Trouvé: C, 43,25; H, 3,62; Br, 16,02; I, 25,31.

Nous exprimons nos remerciements à Monsieur T. Tabka qui a effectué les essais biologiques dans le Laboratoire de Cancérologie du Centre François Baclesse du professeur J. Y. Le Talaer, 14000 Caen.

### Bibliographie

- 1) a) S. Rault, M. Cugnon de Sevracourt, N. H. Dung, et M. Robba, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 643; b) S. Rault, M. Cugnon de Sevracourt, et M. Robba, *Heterocycle*, **12**, 1009 (1979); c) *Idem, ibid.*, **14**, 651 (1980); d) *Idem, J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 739 (1981).
- 2) M. Cugnon de Sevracourt, H. El. Khashef, S. Rault, et M. Robba, *Synthesis*, **9**, 710 (1981).
- 3) 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.*, **32**, 4447 (1984).
- 4) J. C. Lancelot, S. Rault, N. H. Dung, et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3160 (1983).
- 5) J. C. Lancelot, D. Ladurée, et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3122 (1985).
- 6) J. C. Lancelot, D. Ladurée, H. El. Kashef, et M. Robba, *Heterocycles*, **23**, 909 (1985).
- 7) a) J. C. Lancelot, S. Rault, D. Ladurée, et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2798 (1985); b) *Idem, ibid.*, **33**, 4242 (1985); c) *Idem, ibid.*, **33**, 4769 (1985).
- 8) J. C. Lancelot, D. Ladurée, et M. Robba, Colloque de Chimie Organique Fine et Industrielle de l'Ouest (I.R.C.O.F de Haute Normandie), Rouen, avril 1987.
- 9) a) L. N. Pino et W. S. Zehrung, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3154 (1955); b) D. M. Besly et A. A. Goldberg, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2448.
- 10) a) N. Clauson-Kaas et Z. Tyle, *Acta. Chem. Scand.*, **6**, 667 (1952); b) N. Elming et N. Clauson-Kaas, *ibid.*, **6**, 867 (1952).