

## Synthèse des Dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles et de 11H-Pyrimidino[4,5-a]carbazoles

Jean-Marie GAZENGEL, Jean-Charles LANCELOT, Sylvain RAULT et Max ROBBA\*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen, 1, rue Vaubnérard, 14032-Caen, Cedex, France.  
Reçu le 25 novembre 1988

The synthesis of 6,11-dihydro-5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles (**10**) was achieved by cyclization of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-ones with triformamidomethane. The oxidation with potassium permanganate or manganese dioxide of 6,11-dihydro-5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles gave the 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles (**11**). The reactions of the pyrimidinocarbazole (**11a**) with organolithium compounds afforded 4-substituted derivatives (**20**, **21**). The structure of the derivatives was determined by proton nuclear magnetic resonance.

**Keywords** 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-one; 6,11-dihydro-5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole; 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazole; 3,4-dihydro-11H-pyrimidino[4,5-a]carbazole; <sup>1</sup>H-NMR; synthesis

La synthèse et l'étude physicochimique des dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles (**10**) et des 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles (**11**, **20**, **21**) ont été entreprises dans le cadre de nos travaux sur les structures polycycliques intercalables dans l'acide désoxyribonucléique.<sup>1,2)</sup> Ces dérivés potentiellement antinéoplasiques sont destinés à être évalués sur la Leucémie L1210 et sur la Leucémie P388. La méthode générale de synthèse retenue consiste à édifier le cycle pyrimidinique sur le carbazole préalablement aménagé.

La tétrahydro-1,2,3,4 carbazolone-1 (**2**) est accessible selon 3 voies.<sup>3-6)</sup> La première procède par oxydation du tétrahydrocarbazole **1** avec l'acide para-périodique suivant la méthode de Dolby.<sup>7)</sup> Une modification de cette méthode nous a permis d'isoler l'iodo-6 oxo-1 tétrahydrocarbazole<sup>2)</sup> (**3**), qui par hydrogénéation catalytique conduit à la carbazolone-1 **2** avec un rendement de 60%.

La méthode de Clemo et Felton<sup>8-10)</sup> fondée sur la synthèse générale indolique de Fischer conduit à la cétone **2** par chauffage pendant 2 h dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique de la phénylhydrazone de la cyclohexane-dione-1,2. Cette voie a permis également l'obtention des nitro-6 et des bromo-6 tétrahydro carbazolones-1<sup>4)</sup> (**4**, **5**): les dérivés **4** et **5** sont également accessibles par mise en oeuvre de substitutions électrophiles

effectuées sur la carbazolone-1 **2** au moyen du nitrate de potassium ou du brome. Les tétrahydrocarbazolones (**6-9**) N-substituées sont synthétisées par alkylation des carbazolones (**2**, **3**) correspondantes<sup>1-5)</sup> dans un mélange d'hydroxyde de sodium et d'acétone, l'agent utilisé étant le sulfate diméthyle ou le sulfate diéthylique. La structure des carbazolones (**3**, **4**, **5**) est confirmée par l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire.

La méthode de synthèse des pyrimidines selon Bredereck, Gompper et Geiger<sup>11)</sup> qui est basée sur la cyclisation des cétones avec le triformamidométhane<sup>11)</sup> constitue un procédé élégant que nous avons appliqué aux pyrimidino carbazoles. Elle a permis d'obtenir les tétrahydro-1,2,3,4 carbazolones-1 (**2-8**) avec des rendements de l'ordre de 20 à 60%. La réaction qui est catalysée par l'acide *p*-toluène sulfonique est effectuée en solution dans le formamide à 185 °C pendant 7 h. Nous avons ainsi pu accéder aux dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles (**10**, **12**, **13**). La réduction du groupement nitré en position  $\delta$  du pyrimidino carbazole **12** au moyen du Nickel de Raney en présence d'hydrate d'hydrazine fournit l'amino-8 dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (**14**) sous forme hydratée. Engagée avec l'anhydride acétique l'amine **14** conduit à l'acétamido-8 pyrimidino carbazole **15** qui est salifié en chlorhydrate **16** par action de l'acide chlorhy-

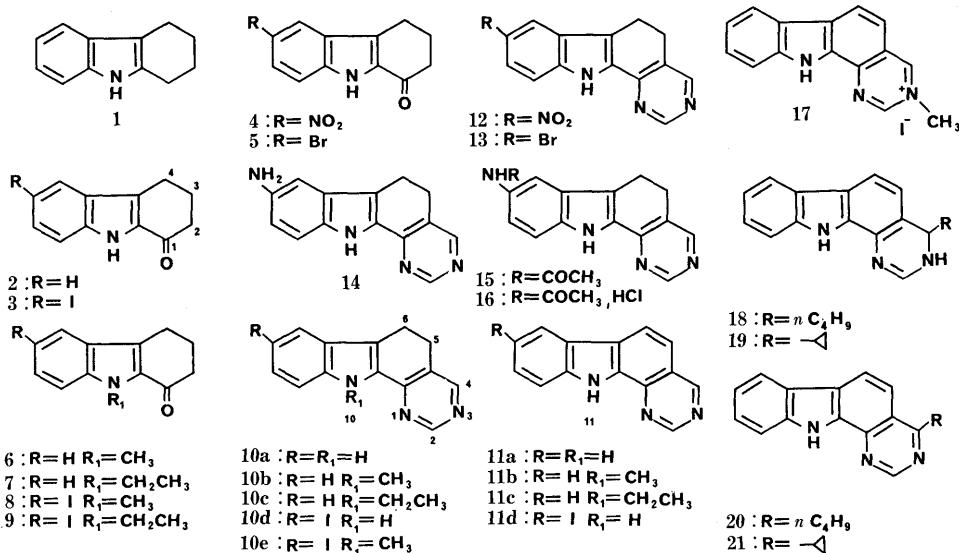


Fig. 1

drique concentré dans l'éthanol.

Les réactions d'oxydation des dihydropyrimidinocarbazoles **10** sont réalisables par action du bioxyde de manganèse en suspension dans le chloroforme ou par action du permanganate de potassium en solution dans l'acétone et conduisent à l'hétérocycle fondamental, le *11H*-pyrimidino[4,5-*a*]carbazole (**11a**) ainsi qu'aux *11H*-pyrimidino[4,5-*a*]carbazoles (**11b**, **11c**). Il faut cependant noter qu'il n'a pas été possible d'isoler à partir du dérivé iodé **10d**, le dérivé aromatique **11d** quelques soient les différentes réactions d'oxydation utilisées. La mise en œuvre des réactions des organolithiens effectuées sur le pyrimidinocarbazole **11a** fait ressortir la possibilité de substitution du cycle pyrimidinique 4. Les réactions réalisées avec le *n*-butyl-lithium et avec le cyclopropyllithium nous ont permis d'obtenir le *n*-butyl-4 pyrimidinocarbazole (**18**) ainsi que le cyclopropyl-4 pyrimidinocarbazole (**19**). Ces dérivés dihydrogénés sont sensibles aux réactions d'oxydation au moyen du permanganate de potassium dans l'acétone ce qui permet d'accéder aux structures aromatiques (**20**, **21**).

L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (RMN <sup>1</sup>H) des dihydro-6,11 pyrimidino carbazoles (**10**, **12**—**16**) permet l'attribution des protons benzéniques H7,

H8, H9 et H10 au moyen de la détermination des constantes de couplage (Tableau I). En ce qui concerne les protons pyrimidiniques H2 et H4, leur attribution a été faite en prenant en compte les travaux de Ogata et Gronowitz sur les pyrimidines<sup>12,13)</sup> et de Wagner et Jutz sur la tétrahydro-5,6,7,8, quinazoline et la dihydro-5,6 benzo(h) quinazoline<sup>14)</sup> qui font ressortir que les protons H2 situés entre deux azotes subissent le déblindage le plus important ( $\delta = 8,83$  à 9,36 ppm). L'analyse du spectre de RMN du sel **16** permet également de préciser le site de protonation qui est l'azote-3. En effet, d'une part on observe un déblindage des protons H2 ( $\Delta\delta + 0,10$  ppm) et H4 ( $\Delta\delta - 0,07$  ppm) et d'autre part, il apparaît un couplage entre les protons concernés ( $J_{2,4} = 0,9$  Hz).<sup>15)</sup>

L'analyse des spectres de RMN <sup>1</sup>H des *11H*-pyrimidino[4,5-*a*]carbazoles (**11**, **20**, **21**) a permis l'analyse de tous les protons benzéniques soit par irradiation sélective pour les protons H10, H7, H6, H5, H4 et H2 soit par mode "indor" pour les protons H8 et H9 et par la mesure de constantes de couplage (Tableau II). En ce qui concerne les pyrimidino carbazoles (**20**—**21**), les modifications des déplacements de H2 et de H5 confirment les structures proposées. Ainsi, le caractère électro donneur du groupement alkyle se traduit

TABLEAU I. Paramètres RMN Relatifs aux Dihydropyrimidinocarbazoles

N°	$\delta_H$ pyrimidiniques et indoliques						$\delta$ autres protons	Constantes de couplage (Hz)
	H2	H4	H7	H8	H9	H10		
<b>10a</b>	8,92	8,46	7,50	6,95	7,13	7,46	NH=11,75 CH <sub>2</sub> =2,96	$J_{H7-8}=7,72$ ; $J_{H7-10}=0,76$ ; $J_{H9-8}=6,60$ ; $J_{H9-10}=8,10$ ; $J_{H9-7}=1,36$ ; $J_{H8-10}=1,40$
<b>10b</b>	8,90	8,50	7,56	7,08	7,25	7,46	NCH <sub>3</sub> =4,20 CH <sub>2</sub> =2,96	
<b>10c</b>	8,95	8,50	7,56	7,03	7,23	7,48	NCH <sub>2</sub> =4,76 CH <sub>3</sub> =1,30 CH <sub>2</sub> =2,96	
<b>10d</b>	8,98	8,56	7,96		7,50	7,30	NH=12,00 CH <sub>2</sub> =3,05	
<b>10e</b>	9,36	8,93	8,08		7,63	7,38	NCH <sub>3</sub> =4,15 CH <sub>2</sub> =3,12	
<b>12</b>	8,95	8,56	8,51		8,01	7,48	NH=12,45 CH <sub>2</sub> =3,08	
<b>13</b>	8,90	8,48	7,75		7,28	7,28	NH=11,88 CH <sub>2</sub> =3,03	
<b>14</b>	8,83	8,43	6,60		6,60	7,13	NH=11,13 NH <sub>2</sub> =4,60 CH <sub>2</sub> =2,87	$J_{H7-9}=1,8$ $J_{H9-10}=9,00$
<b>15</b>	8,86	8,46	7,70		7,28	7,28	NH=11,60 NH=9,75 CH <sub>3</sub> =2,03 CH <sub>2</sub> =3,03	
<b>16</b>	8,96	8,53	7,86		7,23	7,23	NH=9,76 NH <sup>+</sup> =4,40 CH <sub>2</sub> =3,03	$J_{H2-4}=0,9$

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux Pyrimidinocarbazoles et Dihydro-3,4-pyrimidinocarbazoles

N°	$\delta_H$ pyrimidiniques et carbazoliques								$\delta$ autres protons	Constantes de couplage (Hz)
	H4	H2	H5	H6	H7	H8	H9	H10		
<b>11a</b>	9,61	9,37	7,75	8,46	8,27	7,26	7,52	7,75	NH=12,70	$J_{H5-6}=8,36$ ; $J_{H7-10}=0,76$ ; $J_{H7-8}=7,72$ ; $J_{H7-9}=1,36$ ; $J_{H9-8}=6,60$ ; $J_{H9-10}=8,10$ ; $J_{H10-8}=1,40$
<b>11b</b>	9,56	9,30	7,68	8,43	8,28	7,26	7,55	7,68	NCH <sub>3</sub> =4,56	$J_{H5-6}=9,00$ ; $J_{H7-8}=7,8$ ; $J_{H10-9}=8,4$ ; $J_{H8-9}=7,2$ ; $J_{H9-7}=1,32$ ; $J_{H8-10}=1,20$
<b>11c</b>	9,61	9,36	7,76	8,46	8,30	7,30	7,55	7,76	CH <sub>2</sub> =5,21 CH <sub>3</sub> =1,41	
<b>17</b>	10,23	9,66	8,03	8,75	8,38	7,38	7,63	7,71	NH=13,06 CH <sub>3</sub> =4,35	$J_{H2-4}=1$
<b>18</b>	—	7,26	6,68	7,63	7,95	7,00	7,26	7,43	CH=4,73 NH=11,08; 7,63 CH <sub>2</sub> =1,30; 1,65 CH <sub>3</sub> =0,85	$J_{CH-H}=7,8$
<b>19</b>	—	7,23	6,83	7,65	7,93	7,03	7,23	7,40	CH=4,10 △=3,36; 1,16 NH=11,08; 7,65	
<b>20</b>	—	9,21	7,86	8,36	8,23	7,26	7,46	7,73	NH=12,51 CH <sub>2</sub> =1,41; 1,93 CH <sub>3</sub> =0,96	
<b>21</b>	—	9,10	8,10	8,40	8,23	7,26	7,46	7,66	△=3,06; 1,30 NH=12,46	$J_{H5-6}=8,40$

par un blindage de H<sub>2</sub> ( $\Delta\delta = -0,16$  ppm) dans le *n*-butyl-4-pyrimidinocarbazole (**20**). L'effet mésomère du groupement cyclopropyle explique de même le léger blindage de H<sub>2</sub>. ( $\Delta\delta = -0,27$  ppm) dans le cyclopropyl-4 pyrimidinocarbazole (**21**). L'activité antitumorale des pyrimidinocarbazoles qui a été déterminée sur la leucémie P 388 à l'Institut National du Cancer (N.C.I.) de Bethesda (Maryland, U.S.A.) n'a pas permis de déceler d'activité antinéoplasique.

### Partie Expérimentale

Les points de fusion sont pris au Bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres infrarouges (IR) sont relevés dans le bromure de potassium sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été mesurés à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390 et en solution dans le diméthyl sulfoxyde-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

**Procédé Experimental General de Synthèse des Dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazoles** Un mélange de *x* mol de tétrahydro-1,2,3,4 carbazolone-1, de 2,5 équivalents de triformamidométhane et de 0,5 équivalents d'acide *p*-toluène sulfonique dans *y* ml de formamide est chauffé à 185—190 °C pendant 7 h. La solution chaude est versée lentement dans *z* l'eau froide. Après 2 h d'agitation, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans un solvant approprié.

**Dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (10a)** Le dérivé est préparé à partir de 7,6 g (0,041 mol) de carbazolone-1 (**2**), 15,2 g (0,1 mol) de triformamidométhane et 4 g (0,023 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 9 ml de formamide. Cristaux jaunes (méthanol). F = 191 °C, p = 4,1 g, rendement = 38%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3100 (NH), bandes principales à 1580, 1325, 740. Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: C, 75,99; H, 5,01; N, 18,89. Trouvé: C, 76,01; H, 5,04; N, 18,83.

**Dihydro-5,6 methyl-11 pyrimidino[4,5-a]carbazole (10b)** Le dérivé est préparé à partir de 1 g (0,005 mol) de méthyl-9 carbazolone-1 (**6**), 2,42 g (0,016 mol) de triformamidométhane et 0,7 g (0,004 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 20 ml de formamide. Cristaux jaunes (méthanol). F = 118 °C, p = 0,6 g, rendement = 51%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1575, 1520, 1470, 1390, 1335, 860, 730. Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: C, 76,57; H, 5,57; N, 17,86. Trouvé: C, 76,73; H, 5,59; N, 17,73.

**Dihydro-5,6 methyl-11 pyrimidino[4,5-a]carbazole (10c)** Le dérivé est préparé à partir de 1 g (0,004 mol) d'éthyl-9 carbazolone-1 (**7**), 2,4 g (0,016 mol) de triformamidométhane et 0,7 g (0,004 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 20 ml de formamide. Cristaux jaunes (éthanol). F = 110 °C, p = 0,3 g, rendement = 26%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1570, 1560, 1510, 1475, 1390, 1350, 1220, 800, 750. Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>: C, 77,08; H, 6,06; N, 16,86. Trouvé: C, 77,05; H, 6,02; N, 16,78.

**Dihydro-6,11 iodo-8 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (10d)** Le dérivé est préparé à partir de 10 g (0,032 mol) d'iodo-6 carbazolone-1 (**3**), 20 g (0,14 mol) de triformamidométhane et 2 g (0,012 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 200 ml de formamide. Cristaux jaunes (acétone). F = 230 °C, p = 4,1 g, rendement = 37%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3250 (NH), bandes principales à 1585, 1540, 790. Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>: C, 48,43; H, 2,90; I, 36,56. Trouvé: C, 48,55; H, 3,03; I, 36,39.

**Dihydro-5,6 iodo-8 methyl-11 pyrimidino[4,5-a]carbazole (10e)** Le dérivé est préparé à partir de 2 g (0,006 mol) d'iodo-6 méthyl-9 carbazolone-1 (**8**), 3 g (0,02 mol) de triformamidométhane et 0,5 g (0,004 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 50 ml de formamide. Le chauffage est maintenu à 180 °C pendant 24 h. Cristaux jaunes (éthanol). F = 246 °C, p = 0,5 g, rendement = 23%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : bandes principales à 1585, 790. Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>3</sub>: C, 49,87; H, 3,35; I, 35,13. Trouvé: C, 49,62; H, 3,35; I, 35,23.

**Dihydro-6,11 nitro-8 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (12)** Le dérivé est préparé à partir de 0,8 g (0,0035 mol) de nitro-6 carbazolone-1 (**4**), 1,6 g (0,011 mol) de triformamidométhane et 0,5 g (0,003 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 25 ml de formamide. Cristaux blancs (méthanol) F = > 290 °C, p = 0,4 g, rendement = 43%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3140 (NH), 1320 (NO<sub>2</sub>). Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 63,15; H, 3,79; N, 21,04. Trouvé: C, 63,25; H, 3,80; N, 22,10.

**Bromo-8 dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (13)** Le dérivé est préparé à partir de 2 g (0,0075 mol) de bromo-6 carbazolone-1 (**5**) de 4 g (0,028 mol) de triformamidométhane et de 1 g (0,0058 mol) d'acide *p*-toluène sulfonique dans 35 ml de formamide. Cristaux blancs (méthanol) F = 180 °C; p = 0,6 g, rendement = 26%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3250 (NH). Anal.

Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>: C, 56,00; H, 3,35; Br, 26,64. Trouvé: C, 55,89; H, 3,35; Br, 26,75.

**Amino-8 dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (14,Monohydrate)** 1,7 g (0,006 mol) de (**12**) est dissous dans 200 ml d'éthanol à 95 °C, on ajoute 3 g de Nickel de Raney et 3 ml d'hydrate d'hydrazine puis le mélange est porté au reflux pendant 4 h. La solution est filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes. F = 182 °C, p = 0,9 g, rendement = 63%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3440, 3380 (NH). Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: C, 66,12; H, 5,55; N, 22,04. Trouvé 66,25; H, 5,58; N, 22,04.

**Acetamido-8 dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (15)** On dissout à température ambiante 0,3 g (0,001 mol) de **14** dans 10 ml d'anhydride acétique et on agite 15 min. Le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. F = > 260 °C, p = 0,2 g, rendement = 71%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3290, 3120 (NH), 1660 (C=O), bandes principales à 1580, 1485, 1280, 800. Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: C, 69,05; H, 5,07; N, 20,13. Trouvé: C, 68,95; H, 5,10; N, 20,01.

**Chlorhydrate d'Acetamido-8 dihydro-6,11 5H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (16)** On agite à température ordinaire 0,15 g (0,0025 mol) de **15** dans 40 ml d'éthanol absolu, puis on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution est agitée 1 h. Le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux oranges. F = 265 °C (dec.); p = 0,1 g, rendement = 63%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3300, 3100 (NH), 2500, 2700 (NH<sup>+</sup>), 1660 (C=O). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 61,04; H, 4,80; Cl, 11,26. Trouvé: C, 61,10; H, 4,85; Cl, 11,30.

**Iodure de Methyl-3 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazolium (17)** On dissout dans 3 ml de diméthylformamide à 50 °C, 0,2 g (0,9 mol) de **10a** et on ajoute 2,5 ml d'iodure de méthyle. Le mélange est laissé 3 h à 55 °C. Après refroidissement, le précipité est essoré, séché et recristallisé dans le méthanol. Cristaux jaunes. F = > 260 °C, p = 0,15 g, rendement = 46%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3160 (NH). Bandes principales à 1610, 1360, 1250, 1205, 995, 750. Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>: C, 49,88; H, 3,35; I, 35,13. Trouvé: C, 49,72; H, 3,79; I, 34,88.

**11H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (11a)** Méthode a: On dissout 17 g (0,077 mol) de dihydropyrimidinocarbazole **10a** dans 2 l de chloroforme. On ajoute 3 fois 102 g de bioxyde de manganèse. Le reflux est maintenu pendant 10 h. Après refroidissement, la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le méthanol. Cristaux jaune-clair. F = 218 °C, p = 11,5 g, rendement = 68%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3140 (NH), bandes principales à 1615, 1590, 1380, 1235, 900, 730. Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: C, 76,69; H, 4,14; N, 19,17. Trouvé: C, 76,64; H, 4,16; N, 19,10.

Méthode b: 81 g de permanganate de potassium sont mis en solution dans 4 l d'acétone à froid. On ajoute 10,8 g (0,049 mol) de dihydropyrimidinocarbazole **10a** puis on agite 12 h. Le bioxyde de manganèse est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et les filtrats sont évaporés sous pression réduite. Cristaux jaunes. F = 218 °C, p = 3,8 g, rendement = 35%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Méthode c: On dissout 4 g (0,018 mol) de dihydropyrimidinocarbazole **10a** dans 250 ml de cumène à température d'ébullition puis on ajoute 5 g de charbon palladié. Le chauffage est maintenu pendant 24 h. La solution est filtrée puis refroidie. Les cristaux jaunes sont essorés. F = 218 °C, p = 1 g; rendement = 25%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

**Methyl-11 pyrimidino[4,5-a]carbazole (11b)** On dissout 1 g (0,004 mol) de **10b** dans 100 ml de chloroforme. On ajoute 2 fois 6 g de bioxyde de manganèse, puis on chauffe au reflux 6 h. Après refroidissement, la solution est filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes. F = 138 °C, p = 0,6 g; rendement = 60%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1590, 1460, 1380, 1350, 740. Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: C, 77,23; H, 4,75; N, 18,02. Trouvé: C, 77,11; H, 4,72; N, 17,96.

**Ethyl-11 pyrimidino[4,5-a]carbazole (11c)** On utilise le même procédé expérimental que pour le dérivé **11b** à partir de 1 g (0,004 mol) de dihydro éthyl-11 pyrimidinocarbazole (**10**) dans 150 ml de chloroforme et 6 g de bioxyde de manganèse. Cristaux jaunes (éther éthylique). F = 154 °C, p = 0,5 g, rendement = 49%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : bandes principales à 1590, 1575, 1460, 1385, 1340, 805, 745. Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: C, 77,71; H, 5,30; N, 16,99. Trouvé: C, 77,56; H, 5,32; N, 16,93.

**N-Butyl-4 dihydro-4,11 3H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (18)** On additionne à 0 °C sous atmosphère d'azote, une solution de *n*-butyllithium préparée avec 1,01 g (0,146 mol) de lithium et 10 g (0,073 mol) de bromure de *n*-butyle dans 75 ml d'éther anhydre à une solution agitée de 1 g (0,0045 mol) de **11a** dans 300 ml d'éther anhydre et on poursuit l'agitation

à cette température pendant 2 h. Après hydrolyse, la phase éthérrée est décantée, lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs. F = 164 °C, p = 0,4 g, rendement = 32%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3380, 3120 (NH), bandes principales à 1605, 1560, 1505, 1460, 1425, 1350, 1230, 740. Anal. Calc. pour  $C_{18}H_{19}N_3$ : C, 77,94; H, 6,91; N, 15,15. Trouvé: C, 78,03; H, 6,89; N, 15,15.

**Cyclopropyl-4 dihydro-4,11 3H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (19)** On prépare sous atmosphère d'azote à -60 °C une solution de cyclopropyllithium dans 100 ml d'éther anhydre à partir de 1,14 g (0,0165 mol) de lithium et de 10 g (0,082 mol) de bromure de cyclopropyle. On ajoute une solution de 1 g (0,0045 mol) de **11a** dans 250 ml d'éther anhydre et on poursuit l'agitation pendant 2 h à 0 °C. La solution est hydrolysée avec 50 g de glace, la phase éthérrée est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes. F = 216 °C; p = 0,9 g rendement = 76%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3360, 3130 (NH), bandes principales à 1605, 1560, 1505, 1320, 1230, 750, 735. Anal. Calc. pour  $C_{17}H_{15}N_3$ : C, 78,13; H, 5,79; N, 16,08. Trouvé: C, 77,99; H, 5,77; N, 15,90.

**N-Butyl-4 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazole (20)** Une solution de 0,4 g (0,0014 mol) de **18** et de 0,7 g (0,0044 mol) de permanganate de potassium dans 50 ml d'acétone est agitée pendant 5 h. La solution est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'acétone. Cristaux jaunes. F = 156 °C, p = 0,2 g, rendement = 51%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3180 (NH), bandes principales à 1620, 1510, 1400, 1380, 1245, 885, 750. Anal. Calc. pour  $C_{18}H_{17}N_3$ : C, 78,51; H, 6,22; N, 15,26. Trouvé: C, 78,54; H, 6,40; N, 15,07.

**Cyclopropyl-4 11H-pyrimidino[4,5-a]carbazole** Une solution de 0,7 g (0,0026 mol) de **19** et de 1,1 g (0,006 mol) de permanganate de potassium dans 50 ml d'acétone est agitée pendant 5 h. La solution est filtrée,

concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux blancs, F = 178 °C, p = 0,5 g, rendement = 74%. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3200 (NH), bandes principales à 1620, 1535, 1505, 1410, 1360, 1320, 940, 745. Anal. Calc. pour  $C_{17}H_{13}N_3$ : C, 78,74; H, 5,05; N, 16,21. Trouvé: C, 78,73; H, 4,95; N, 15,99.

#### Bibliographie

- 1) a) J. C. Lancelot, J. M. Gazengel et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2652 (1983); b) *Idem, ibid.*, **32**, 452 (1984); c) *Idem, ibid.*, **32**, 902 (1984); d) *Idem, ibid.*, **35**, 425 (1987); e) *Idem, ibid.*, **35**, 1724 (1987).
- 2) M. Robba et N. Boutamine, *C. R. Acad. Sci. Ser. C*, **282**, 671 (1976).
- 3) J. A. Ballantine, C. B. Barrett, R. J. S. Beer, B. G. Boggiano, S. Eardley, B. E. Jennings et A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2227.
- 4) Y. Oikawa et O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **42**, 1213 (1977).
- 5) T. Okamoto et K. Shudo, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4533.
- 6) H. Iida, Y. Yuasa et C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **45**, 2938 (1980).
- 7) L. J. Dolby et D. L. Booth, *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 1049 (1966).
- 8) G. L. Bloink et K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1328.
- 9) H. Bergmann et R. Gierth, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **72**, 448 (1926).
- 10) G. R. Clemo et D. G. I. Felton, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 700.
- 11) a) H. Bredereck, R. Gompper et B. Geiger, *Chem. Ber.*, **93**, 1402 (1960); b) *Idem, ibid., Chem. Ber.*, **92**, 329 (1959).
- 12) M. Ogata, H. Watanabe, K. Tori et H. Kano, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 19.
- 13) S. Gronowitz, B. Norrman, B. Gestblom, B. Mathiassen et R. A. Hoffman, *Arkiv. Kemi.*, **22**, 65 (1964).
- 14) R. M. Wagner et C. Jutz, *Chem. Ber.*, **104**, 2975 (1971).
- 15) M. Robba, J.-M. Lecomte, M. Cugnon de Sevrincourt, *Tetrahedron*, **27**, 487 (1971).