

[Chem. Pharm. Bull.]
[30(5)1674-1679(1982)]

Pyrrolo[1',2': 1,2]pyrazino[6,5-*c*]carbazoles. Synthèse et Étude des Spectres de Résonance Magnétique Nucleaire

JEAN-CHARLES LANCELOT, JEAN-MARIE GAZENGEL, SYLVAIN RAULT,
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 19 Octobre, 1981)

Synthesis of pyrrolo[1',2': 1,2]pyrazino[6,5-*c*]carbazole derivatives is described starting from 3-amino-4,6-dinitro-9-ethylcarbazole (1). 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 4,6-diamino-9-ethyl-3-(1-pyrrolyl) carbazole derivatives. ¹H nuclear magnetic resonance spectra are studied.

Keywords—pyrrole; pyrazine; carbazole; the Clauson-Kaas reaction; intramolecular cyclization; ¹H 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 l'accolement des pyrrolopyrazines ou des pyrrolodiazépines au thiophène,¹⁾ au benzothiophène ou au benzofuranne²⁾ ainsi que de celui de pyrroloquinoxalines au benzofuranne.³⁾ L'objet de cette publication concerne la synthèse de dérivés nouveaux de ce type, les pyrrolo[1',2': 1,2] pyrazino [6,5-*c*]carbazoles.

L'accès à ces hétérocycles est possible à partir de carbazoles portant des groupements aminés et nitrés en *ortho* ayant fait l'objet d'une publication antérieure.⁴⁾ L' amino-3-dinitro-4,6-éthyl-9-carbazole (1) qui est obtenu par nitration de l' amino-3-éthyl-9-carbazole se prête à la réaction de Clauson-Kaas⁵⁾ avec le diméthoxy-2,5-tétrahydrofuranne dans l'acide acétique pour conduire au dinitro-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (2). Celui-ci fournit, après réduction catalytique sous pression d'hydrogène en présence de Nickel de Raney la diamine (3) qui se prête à des réactions de cyclisation intramoléculaire conduisant aux pyrrolopyrazinocarbazoles.

La désamination de la diamine (3) est réalisable au moyen de l'acide nitreux et par chauffage dans l'éthanol au reflux. Elle donne l'éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (4) dont une synthèse univoque a été effectuée par mise en oeuvre de la réaction de Clauson-Kaas sur l' amino-3-éthyl-9-carbazole (5).⁴⁾ Engagée au reflux de l'acide formique, la diamine (3) se prête à une double formylation puis, au cours de la même réaction, à une cyclisation directe du groupement formamidé en 4 aboutissant au formamido-12-pyrrolopyrazinocarbazole (6). Le chauffage de celui-ci dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique provoque la déformylation pour former l'amine (9) qui est isolable sous forme de chlorhydrate (9a). La désamination subséquente avec l'acide nitreux dans l'éthanol au reflux permet d'accéder à l'éthyl-9-pyrrolopyrazinocarbazole (10).

D'une manière analogue, la réaction de l'acide acétique sur la diamine (3) conduit au dérivé diacétamidé (7) qui est isolable et qui se prête aussi à une réaction de cyclisation monomoléculaire à l'aide de l'oxychlorure de phosphore pour donner l'acétamido-12-méthyl-2-pyrrolopyrazinocarbazole (8).

Engagée avec le phosgène, la diamine (3) subit aussi une double réaction avec transformation du groupement aminé en 6 en isocyanate d'une part et cyclisation du groupement aminé en 4 en lactame pyrazinique d'autre part avec formation de l'isocyanate de l' amino-12-pyrrolopyrazinocarbazolone-2 (13). Ce dernier conduit à l'urée (14b) par chauffage avec la pipéridine ou aux carbamates (14c—g) par chauffage au reflux avec les alcools correspondants.

L'amine (**14a**) est accessible par hydrolyse alcaline de l'isocyanate (**13**) ou du carbamate d'éthyle (**14c**). Sa désamination au moyen de l'acide nitreux fournit la pyrrolopyrazinocarbazolone-2 (**15**).

L'amine (**3**) se prête également à des doubles réactions avec le benzaldéhyde et avec l'acide nitreux. Le benzaldéhyde dans l'éthanol au reflux forme une base de Schiff sur le groupement aminé en 6 alors que l'imine en 4 se prête à une cyclisation monomoléculaire aboutissant au benzylidèneamino-12-dihydro-1,2-phényl-2-pyrrolopyrazinocarbazole (**12**). Le traitement de l'amine (**3**) par le nitrite de sodium en milieu chlorhydrique fournit le double sel de diazonium qui, par un chauffage modéré, permet à la fois la désamination du groupement en 6 et la cyclisation du groupement en 4 pour conduire à l'éthyl-9-pyrrolotriazinocarbazole (**11**).

L'étude des spectres de RMN qui sont analysables au premier ordre confirme la structure de ces composés et permet l'attribution par la mesure des constantes de couplage.

Le spectre de l'éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (**4**) est constitué d'un système AA' BB' pyrrolique formé de deux triplets apparents situés à 7,31 ppm pour les protons α et à 6,23 ppm pour les protons β . Les protons du carbazole forment un système ABC (H-1, H-2, H-4) et un système ABCD (H-5, H-8, H-6, H-7) dans lequel le proton H-4 situé à 8,28 ppm est identifié par la présence d'une seule constante *méta* de 1,5 Hz, contrairement au proton H-5 situé à 8,18 ppm sur le signal duquel on mesure une constante *ortho* de 7,8 Hz et une constante

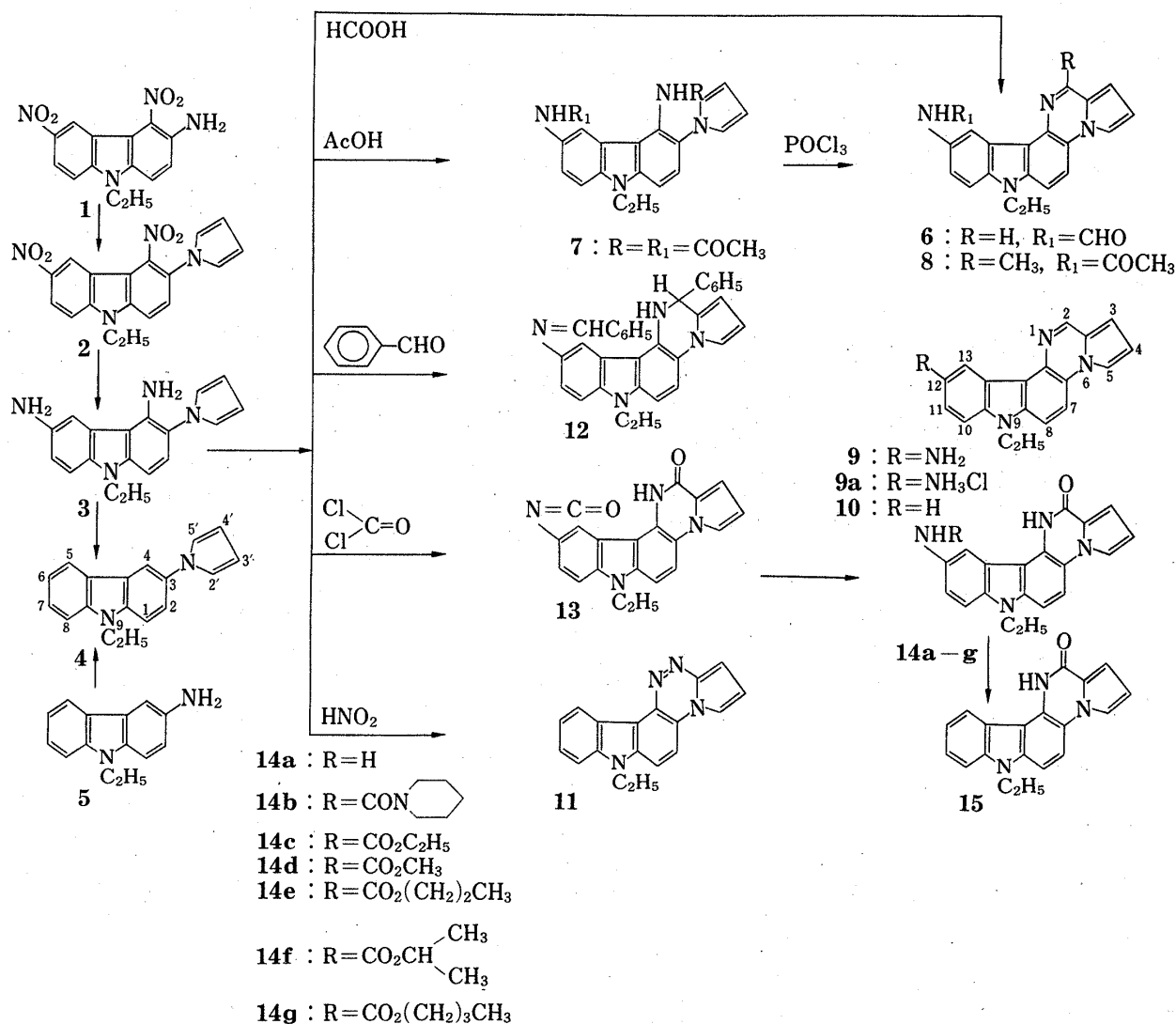


Tableau I

*mé*ta de 1,2 Hz. Ces résultats montrent que la substitution pyrrolique modifie peu le déplacement chimique des protons situés en *ortho* de la liaison d'assemblage et n'entraîne qu'un déblindage de ces protons voisin de 0,1 ppm. Les protons H-1 et H-2 sont coalescents et situés à 7,15 et 7,31 ppm. L'ambiguïté qui concerne ces deux protons peut être levée en comparant

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés du Carbazole

N°	δ H Pyrroliques				δ H Carbazoliques							δ Autres protons	
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-1	H-2	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8		
2	6.95	6.28	6.28	6.95	7.75	8.16	—	8.50	—	8.38	7.86	CH ₂ =4.61	CH ₃ =1.40
3	6.83	6.23	6.23	6.83	7.05	6.73	—	7.40	—	7.21	6.73	CH ₂ =4.23	CH ₃ =1.23
4	7.31	6.23	6.23	7.31	7.51	7.51	8.28	8.18	7.15	7.30	7.47	NH ₂ =4.63	
7	6.88	6.16	6.16	6.88	7.50	7.33	—	7.50	—	7.50	7.50	CH ₂ =4.40	CH ₃ =1.33
												(COCH ₃) ₂ =2.16 et 2.06	
												NH=9.86 et 9.73	

TABLEAU III. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés du Pyrrolopyrazinocarbazole

N°	δ H Heterocycliques										δ Autres protons	
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	H-8	H-10	H-11	H-12	H-13		
6	9.08	6.98	6.98	8.46	8.46	7.70	7.70	7.70	—	8.46	NH=10.25, CH ₂ =4.50, CH ₃ =1.30	
8	—	6.96	6.83	8.40	8.25	7.75	7.51	7.75	—	8.98	NH=9.90, CH ₂ =4.50, CH ₃ =1.36, CH ₃ =2.83, COCH ₃ =2.08	
9	9.00	6.95	6.78	8.40	8.21	7.70	7.31	6.86	—	8.11	NH ₂ =4.80, CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.30	
9a	9.08	7.10	6.95	8.56	8.41	7.91	7.76	7.53	—	8.90	CH ₂ =4.53, CH ₃ =1.36, NH ₃ ⁺ =4.96	
10 ^{a)}	9.03	7.00	6.90	8.46	8.33	7.85	7.63	7.23 7.46	7.46 7.23	8.88	CH ₂ =4.53, CH ₃ =1.33	
11	—	7.40	7.20	8.50	8.26	7.61	7.61	7.61	7.61	8.90	CH ₂ =4.58, CH ₃ =1.36	
12	—	7.20	7.20	7.93	7.93	7.50	7.50	7.20	—	7.93	CH ₂ =4.33, CH ₃ =1.30, CH=8.73 et 8.43, NH=10.0, C ₆ H ₅ =7.93 et 7.50	
13	—	7.03	6.63	8.16	8.13	7.46	7.46	7.46	—	8.66	CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.30, NH=10.32	
14a	—	7.06	6.63	8.16	8.03	7.33	7.33	6.86	—	7.83	NH=9.63, NH ₂ =4.70, CH ₂ =4.46, CH ₃ =1.23	
14b	—	7.06	6.63	8.20	8.13	7.36	7.66	7.48	—	8.36	 =3.46 et 1.55 CH ₂ =4.40, CH ₃ =1.30, NH=9.80 et 9.35	
14c	—	7.06	6.63	8.18	8.11	7.43	7.51	7.51	—	8.58	CH ₂ =4.41, CH ₃ =1.30, CH ₂ =4.13, CH ₃ =1.30, NH=9.80 et 9.35	
14d	—	7.10	6.66	8.23	8.15	7.53	7.53	7.53	—	8.63	CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.33, CH ₃ =3.73, NH=9.43 et 9.93	
14e	—	7.05	6.63	8.21	8.13	7.45	7.48	7.48	—	8.58	CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.30, CH=4.91, (CH ₃) ₂ =1.30, NH=9.83 et 9.28	
14f	—	7.06	6.61	8.20	8.10	7.43	7.53	7.53	—	8.56	CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.30, (CH ₂) ₂ =1.66 et 4.06, CH ₃ =0.96, NH=9.8 et 9.33	
14g	—	7.05	6.63	8.16	8.10	7.43	7.51	7.51	—	8.58	CH ₂ =4.43, CH ₃ =1.28, (CH ₂) ₃ =4.11 et 1.56, CH ₃ =0.93, NH=9.8 et 9.33	
15	—	7.00	6.90	8.46	8.33	7.83	7.63	7.63 7.46	7.36 7.46	8.86	CH ₂ =4.53, CH ₃ =1.36, NH=10.13	

a) $J_{3,4}=3,3$ Hz; $J_{3,5}=1,8$ Hz; $J_{4,5}=2,5$ Hz; $J_{7,8}=9$ Hz; $J_{10,11}=8,4$ Hz; $J_{11,13}=1,8$ Hz; $J_{11,12}=8,10$ Hz; $J_{12,13}=7,8$ Hz; $J_{2,5}=0,7$ Hz.

ces déplacements chimiques avec ceux des protons H-7 situés respectivement à 6,73 ppm sur le spectre de la diamine (3) et 8,38 ppm dans celui du dérivé dinitré (2). Les spectres des nitrocarbazoles et des aminocarbazoles montrent que l'effet d'un groupement aminé se traduit par un blindage de 0,7 à 0,8 ppm des protons situés en *ortho* et celui d'un groupement nitré par un déblindage de 0,9 ppm.^{4,6,7} A partir de ces données, il convient d'attribuer la valeur de 7,15 ppm au proton H-6 et celle de 7,31 au proton H-7. En ce qui concerne les dérivés tétrasubstitués (2), (3) et (7), l'attribution des signaux des protons H-5, H-7 et H-8 est réalisée par la mesure des constantes de couplage. Pour celle des protons H-1 et H-2, nous avons considéré que l'effet produit par le substituant en 4 est plus marqué sur le proton H-2 situé en *méta* que sur le proton H-1 situé en *para*.

Dans le cas des pyrrolopyrazinocarbazoles, les protons pyrroliques H-3, H-4 et H-5 forment un système ABC constitué de 3 doublets de doublets où la mesure des constantes de couplage permet l'attribution des signaux; en outre, on relève dans le cas des dérivés (9a) et (10) un couplage à longue distance entre les protons H-2 et H-5 ($J_{2,5}=0,7$ Hz). L'attribution des protons H-10, H-11, H-12 et H-13, a été réalisée comme précédemment et l'ambiguïté concernant les protons H-7 et H-8 a été levée en considérant que le déblindage dû à l'effet du cycle doit être plus marqué sur le proton H-7 que sur le proton H-8.

Partie Expérimentale

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne, et au Banc Kofler. Les spectres infrarouge (IR) sont enregistrés dans le KBr sur Perkin Elmer 257 G. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (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.

Dinitro-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (2)—On chauffe au reflux pendant 1 heure 30 une solution de 14 g (0,046 mol) d' amino-3-dinitro-4,6-éthyl-9-carbazole (1) et 7 g (0,053 mol) de diméthoxy tétrahydrofurane dans 450 cm³ d'acide acétique. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris et agité dans 500 cm³ d'eau pendant 2 heures. Le précipité est essoré, lavé avec 100 cm³ d'hydroxyde de sodium à 2% puis à l'eau, séché et recristallisé dans l'acide acétique. Cristaux rouges foncés. $F=264^{\circ}\text{C}$. $p=13$ g. Rendement: 81%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1595, 1570, 1520, 1490, 1320, 1250, 1145, 1080, 900, 815, 750, 720. Anal. Calc. pour C₁₈H₁₄N₄O₄: C, 61,71; H, 4,02; N, 15,99. Trouvé: C, 61,93; H, 3,75; N, 15,60.

Diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3)—Une suspension de 15 g (0,043 mol) de dinitro-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (2) et de 5 g de Nickel de Raney dans 400 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à l'autoclave à 110°C sous une pression de 100 kg d'hydrogène pendant 1 heure 30. Après filtration du Nickel de Raney, l'éthanol est éliminé sous vide et le résidu est recristallisé dans l'eau. Cristaux marrons clairs. $F=96^{\circ}\text{C}$. $p=11$ g. Rendement: 90%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 3350, 1610 (NH₂). Anal. Calc. pour C₁₈H₁₈N₄: C, 74,45; H, 6,25; N, 19,30. Trouvé: C, 74,35; H, 6,32; N, 19,25.

Éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (4)—Méthode a: Une solution de 2 g (0,0072 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3) dans 100 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'acide chlorhydrique 6N est chauffée au reflux pendant 30 mn. On ajoute à cette température 1,49 g (0,021 mol) de nitrite de sodium dans 15 cm³ d'eau, et le mélange réactionnel est laissé au reflux pendant 3 heures. L'éthanol est éliminé sous vide et le résidu est trituré dans l'eau, essoré, séché puis sublimé à 120° sous 0,01 mm. $F=108^{\circ}\text{C}$. $p=1$ g. Rendement: 53%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1605, 1495, 1330, 1150, 1030, 825, 755. Anal. Calc. pour C₁₈H₁₆N₂: C, 83,04; H, 6,20; N, 10,76. Trouvé: C, 82,95; H, 6,30; N, 10,68.

Méthode b: On porte au reflux 5 g (0,023 mol) d' amino-3-éthyl-9-carbazole (5) et 3,03 g (0,023 mol) de diméthoxytétrahydrofurane dans 100 cm³ d'acide acétique pendant 1 heure. L'acide acétique est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans 400 cm³ d'eau et 15 cm³ d'hydroxyde de sodium à 20% pendant 30 min. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux beiges. $F=108^{\circ}\text{C}$. $p=1$ g. Rendement: 17%. Le spectre IR est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Diacétamido-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (7)—On chauffe au reflux pendant 1 heure 30, 2 g (0,0072 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3) dans 100 cm³ d'acide acétique. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite. Le résidu est trituré dans l'eau, essoré et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux blancs. $F=158^{\circ}\text{C}$. $p=1,3$ g. Rendement: 53%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3290, 3260 (NH), 1660, 1635 (C=O). Anal. Calc. pour C₂₂H₂₂N₄O₂: C, 69,59; H, 6,12. Trouvé: C, 69,60; H, 6,15.

Éthyl-9-formamido-12-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (6)—On porte au reflux pendant 1 heure 30, 1 g (0,0036 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3) dans 100 cm³ d'acide for-

mique. L'acide formique est évaporé sous pression réduite. Le résidu est trituré avec 30 g de glace, essoré, lavé abondamment avec de l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux jaunes. $F=293^{\circ}\text{C}$. $p=0,5$ g. Rendement: 42%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1670 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C, 73,16; H, 4,91; N, 17,06. Trouvé: C, 73,30; H, 4,79; N, 17,21.

Acétamido-12-éthyl-9-méthyl-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (8)—On chauffe au reflux pendant 45 mn. 1 g (0,0027 mol) d'acétamide (7) dans 50 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. L'excès d'oxychlorure de phosphore est éliminé sous vide et le résidu est trituré avec une solution aqueuse d'ammoniaque à 10%, essoré, lavé à l'eau, séché et sublimé à 260°C sous 0,01 mm. Cristaux jaunes clairs. $F=280^{\circ}\text{C}$. $p=0,3$ g. Rendement: 31%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280 (NH), 1635 (C=O). Anal. Calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: C, 74,03; H, 5,66; N, 15,72. Trouvé: C, 74,10; H, 5,52; N, 15,45.

Amino-12-éthyl-9-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (9)—On chauffe au reflux, 1 g (0,0030 mol) de formamido-12-pyrrolopyrazinocarbazole (6) dans 200 cm^3 d'éthanol contenant 30 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité de chlorhydrate d'amine est mis en suspension dans une solution d'hydroxyde de sodium 6 N pendant 30 mn., essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. $F=220^{\circ}\text{C}$. $p=0,6$ g. Rendement: 67%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1630, 1600 (NH_2). Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 75,97; H, 5,37; N, 18,66. Trouvé: C, 75,90; H, 5,34; N, 18,56.

Chlorhydrate (9a)—On chauffe au reflux 30 mn, 0,3 g de 9 dans 50 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N. On essore et recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes. $F=265^{\circ}\text{C}$. Rendement: 80%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320 (NH), 2850, 2600, 1625. Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4$: C, 67,75; H, 5,08; Cl, 10,52. Trouvé: C, 67,75; H, 5,10; Cl, 10,40.

Éthyl-9-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (10)—Méthode a: On porte au reflux, 1 g (0,0030 mol) de dérivé formamidé (6) dans 150 cm^3 d'éthanol et 30 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N. Après 1 heure 30 de reflux, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g (0,028 mol) de nitrite de sodium dissout dans 30 cm^3 d'eau. Puis, on poursuit le reflux 5 heures. Après refroidissement, le précipité est essoré, repris dans 100 cm^3 d'eau et extrait avec 500 cm^3 d'éther éthylique. La phase étherée est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis éliminée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes. $F=140^{\circ}\text{C}$. $p=0,4$ g. Rendement: 47%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1595, 1450, 1420, 1380, 1350, 1260, 1225, 1155, 1070, 930, 865, 790, 755, 720, 700. Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$: C, 79,97; H, 5,30; N, 14,73. Trouvé: C, 79,79; H, 5,29; N, 14,73.

Méthode b: On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 1 g (0,0029 mol) de chlorhydrate d'amine (9) et de 1 g (0,014 mol) de nitrite de sodium dans un mélange de 40 cm^3 d'eau et de 150 cm^3 d'éthanol absolu. On opère ensuite comme dans la méthode a. $F=140^{\circ}\text{C}$. $p=0,5$ g. Rendement: 61%. Le spectre IR est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Éthyl-9-pyrrolo[2',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-c]carbazole (11)—5 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N sont ajoutés à 40° à une solution de 1 g (0,0036 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3 carbazole (3) dans 50 cm^3 d'éthanol et 40 cm^3 d'eau. Après 30 mn. d'agitation à 40°C , on ajoute 0,5 g (0,0072 mol) de nitrite de sodium en solution dans 15 cm^3 d'eau. Après 1 heure 30 d'agitation à 40°C , on porte la solution pendant 4 heures au reflux. Après refroidissement et addition de 50 g de glace pilée la solution est neutralisée par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 2 N: Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché puis sublimé à 300°C sous 0,01 mm. Cristaux jaunes foncés. $F_{\text{déc.}}: 300^{\circ}\text{C}$. $p=0,4$ g. Rendement: 41%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1620, 1580, 1475, 1450, 1335, 1235, 1160, 1075, 820, 790 et 730. Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$: 75,50; H, 4,93; N, 19,57. Trouvé: C, 75,41; H, 4,90; N, 19,52.

Benzylidèneamino-12-dihydro-1,2-éthyl-9-phényl-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (12)—On chauffe au reflux pendant 2 heures 30, 1 g (0,0036 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3) et 0,76 g (0,0072 mol) de benzaldéhyde dans 100 cm^3 d'éthanol absolu. Après refroidissement, le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes. $F=178^{\circ}\text{C}$. $p=0,2$ g. Rendement: 13%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1625, 1600, 1510, 1480, 1380, 1160, 1030, 895, 810, 765 et 700. Anal. Calc. pour $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4$: C, 82,37; H, 5,62; N, 12,01. Trouvé: C, 82,31; H, 5,60; N, 12,20.

Dihydro-1,2-éthyl-9-isocyanato-12-oxo-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (13)—On chauffe au reflux pendant 1 heure, 7 g (0,025 mol) de diamino-4,6-éthyl-9-(pyrrolyl-1)-3-carbazole (3) dans 50 cm^3 de phosgène en solution à 20% dans le toluène. La solution est ensuite refroidie à 50°C , l'excès de phosgène est éliminé en faisant passer un courant d'azote dans le mélange réactionnel pendant 30 mn. Le précipité est essoré, séché puis recristallisé dans le diméthyl sulfoxyde. Cristaux jaunes foncés. $F=327^{\circ}\text{C}$. $p=5,4$ g. Rendement: 67%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3275 et 3140 (NH), 2260 (NCO), 1655 (CO). Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 70,16; H, 4,12; N, 16,37. Trouvé: C, 70,35; H, 4,20; N, 16,40.

Amino-12-dihydro-1,2-éthyl-9-oxo-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (14a)—Méthode a: On chauffe au reflux pendant 3 heures, 1 g de carbamate d'éthyle (14c) dans 200 cm^3 d'hydroxyde de sodium à 40%. La solution est refroidie et neutralisée à pH 7 par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique dilué. Le précipité est essoré, séché puis sublimé à 280°C sous 0,05 mm. Cristaux gris. $F_{\text{déc.}}: 390^{\circ}\text{C}$, $p=0,4$ g. Rendement: 50%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3390, 3320 et 3130 (NH), 1660 (CO). Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C, 72,13; H, 5,10; N, 17,71. Trouvé: C, 72,35; H, 5,15; N, 17,45.

Méthode b: On porte au reflux pendant 5 heures, 1 g d'isocyanate (13) dans 200 cm^3 d'hydroxyde de sodium 10 N. Après refroidissement, le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. $F_{\text{déc.}}$:

390°C. $p=0,7$ g. Rendement: 78%. Le spectre IR est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Dihydro-1,2-éthyl-9-N-pipéridylcarbonylamino-12-oxo-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (14b)
Une solution de 1 g (0,0031 mol) d'isocyanate (13) et de 0,255 g (0,0031 mol) de pipéridine dans 100 cm³ de benzène anhydre est chauffée au reflux pendant 2 heures 30. Après refroidissement, les cristaux sont essorés et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux marrons clairs. $F=285^{\circ}\text{C}$. $p=0,4$ g. Rendement: 34%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (NH), 1650 (C=O). Anal. Calc. pour C₂₅H₂₅N₅O₂: C, 67,50; H, 6,44; N, 17,89. Trouvé: C, 67,42; H, 6,40; N, 17,92.

Dihydro-1,2-éthyl-9-oxo-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazolyl-12-carbamate d'Ethyle (14c)—On chauffe au reflux pendant 3 heures 30, 2 g (0,0061 mol) d'isocyanate (13) dans 500 cm³ d'éthanol absolu. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, séchés puis recristallisés dans l'éthanol. cristaux beiges. $F=276^{\circ}\text{C}$. $p=1,6$ g. Rendement: 42%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 3260 (NH), 1725, 1650 (C=O). Anal. Calc. pour C₂₂H₂₀N₄O₃: C, 68,03; H, 5,19; N, 14,53. Trouvé: C, 68,10; H, 5,15; N, 14,50.

Les autres carbamates (14d—f) sont préparés de façon analogue à (14c) par chauffage de l'isocyanate (13) avec les alcools correspondants.

14d: $F=265^{\circ}\text{C}$ (méthanol). Rendement: 62%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 3280 (NH), 1740, 1650 (CO). Anal. Calc. pour C₂₁H₁₈N₄O₃: C, 67,37; H, 4,85; N, 14,97. Trouvé: C, 67,11; H, 4,71; N, 14,93.

14c: $F=272^{\circ}\text{C}$ (acétonitrile). Rendement: 51%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3405, 3265 (NH), 1700, 1650 (CO). Anal. Calc. pour C₂₃H₂₂N₄O₃: C, 68,64; H, 5,50; N, 13,92. Trouvé: C, 68,52; H, 5,40; N, 13,62.

14f: $F=298^{\circ}\text{C}$ (acétonitrile). Rendement: 40%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3410, 3270 (NH), 1720 et 1645 (CO). Anal. Calc. pour C₂₃H₂₂N₄O₃: C, 68,64; H, 5,50; N, 13,92. Trouvé: C, 68,49; H, 5,52; N, 13,92.

14g: $F=280^{\circ}\text{C}$ (acétonitrile). Rendement: 40%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3410, 3250 (NH), 1705 et 1650 (CO). Anal. Calc. pour C₂₄H₂₄N₄O₃: C, 69,21; H, 5,81; N, 13,45. Trouvé: C, 69,10; H, 5,80; N, 13,44.

Dihydro-1,2-éthyl-9-oxo-2-pyrrolo[1',2':1,2]pyrazino[6,5-c]carbazole (15)—On chauffe au reflux une solution de 0,5 g (0,0016 mol) d'amine (14a) dans 150 cm³ d'éthanol et 30 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N. On laisse 1 heure 30 à cette température et on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g (0,014 mol) de nitrite de sodium dans 40 cm³ d'eau, puis on poursuit le reflux 5 heures. On essore l'insoluble, puis on extrait le filtrat avec 3 fois 500 cm³ d'éther éthylique. La phase étherée est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et éliminée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. $F=216^{\circ}\text{C}$. $p=0,2$ g. Rendement: 44%, sublimable à 180°C sous 0,01 mm. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3270 (NH), 1650 (C=O). Anal. Calc. pour C₁₉H₁₅N₃O: C, 75,73; H, 5,02; N, 13,95. Trouvé: C, 75,52; H, 5,10; N, 13,84.

Références

- 1) a) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, Nguyen Huy Dung et M. Robba, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 643; b) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Hétérocyces*, **12**, 1009 (1979); c) *Idem, ibid.*, **14**, 651 (1980); d) *Idem, J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 739 (1981).
- 2) M. Cugnon de Sévricourt, H. El Khashef, S. Rault et M. Robba, *Synthesis*, **9**, 710 (1981).
- 3) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, D. Ladurée et M. Robba, *Synthesis*, **8**, 561 (1979).
- 4) J.C. Lancelot, J.M. Gazengel et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1281 (1981).
- 5) a) N. Clauson-Kaas, Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 667 (1952); b) N. Elming, N. Clauson-Kaas, *ibid.*, **6**, 867 (1952).
- 6) N.I. Baranova, L.N. Pushkina et V.I. Shishkina, *Zh. Obshch. Khim.*, **14**, 192 (1978).
- 7) J.L. Bernier, J.P. Henichart, C. Vacher et R. Houssin, *J. Org. Chem.*, **45**, 1493 (1980).