

## Régiosélectivité de l'hydrogénation catalytique de quelques pyrido[2,3-*b*]pyrazines

JEAN-MARIE COSMAO, NOËL COLLIGNON ET GUY QUEGUINER

Laboratoire de Chimie Organique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen,  
B.P. 8, 76130 Mont Saint-Aignan, France

Reçu le 24 février 1982

JEAN-MARIE COSMAO, NOËL COLLIGNON ET GUY QUEGUINER. *Can. J. Chem.* **60**, 2785 (1982).

L'hydrogénation catalytique sur charbon palladié de quelques pyrido[2,3-*b*]pyrazines dans l'éthanol conduit à des mélanges de dérivés tétrahydrogénés-1,2,3,4 ou 5,6,7,8 sauf dans deux cas où elle est régiosélective: pour l'hétérocycle non substitué la réduction a lieu sur le cycle pyrazine; pour le dérivé diphenylé en -2,3 elle concerne le cycle pyridinique. Dans l'acide acétique pur, la réduction fournit uniquement les tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazines. L'étude particulière de la réduction de la diphenyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine en fonction de l'acidité du solvant et celle de quelques uns de ses dérivés di- et tétrahydrogénés suggère que cette sélectivité peut résulter de l'isomérisation d'espèces intermédiaires partiellement hydrogénées.

JEAN-MARIE COSMAO, NOËL COLLIGNON, and GUY QUEGUINER. *Can. J. Chem.* **60**, 2785 (1982).

Catalytic hydrogenation on palladium-carbon in ethanol of several pyrido[2,3-*b*]pyrazines leads to mixtures of the 1,2,3,4- and 5,6,7,8-tetrahydro derivatives except in two cases: the reduction of the nonsubstituted heterocycle takes place on the pyrazine ring and, in the case of the 2,3-diphenyl derivative, the pyridine ring is reduced. In pure acetic acid this reduction provides only 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazines. A study of the reduction of 2,3-diphenylpyrido[2,3-*b*]pyrazine and several di- and tetrahydro derivatives as a function of solvent acidity suggests that the observed selectivity could result from the isomerization of partially hydrogenated intermediates.

[Journal translation]

Poursuivant notre travail sur la réduction de composés hétéroaromatiques polyazotés (1, 2), nous avons plus particulièrement étudié l'hydrogénation catalytique de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine 1 et de quatre de ses dérivés substitués sur le noyau pyrazine 2-5.

Dans les années antérieures et parallèlement à nos travaux, de nombreuses recherches ont été consacrées à la réduction de cet hétérocycle (3). Les réductions par les hydrures complexes d'aluminium (4-6) ou de bore (1, 7, 8), par le chlorure de titane (9) lui ont été appliquées avec succès de même que la réduction électrochimique (10-13) et l'action des organométalliques (5, 14).

Les produits obtenus sont généralement les dérivés tétrahydrogénés-1,2,3,4, sauf dans deux cas (7, 13) où la réduction du noyau pyridine est observée; d'ailleurs, dans ce dernier cas les auteurs obtiennent un mélange de composés réduits sur l'un ou l'autre cycle et montrent que la réduction du cycle pyridine résulte en réalité de l'isomérisation du dérivé dihydrogéné-1,4 en dérivé dihydrogéné-5,8.

Au cours de ces travaux, l'hydrogénation catalytique n'est utilisée que de façon très ponctuelle (6, 13) et n'a fait l'objet d'aucune étude systématique. Nous avons choisi d'utiliser cette méthode pour la réduction des pyrido[2,3-*b*]pyrazines et nous nous sommes particulièrement intéressés à la régiosélectivité de la réaction, dont nous avons montré qu'elle était sous l'étroite dépendance de deux facteurs principaux: la présence de substituants sur

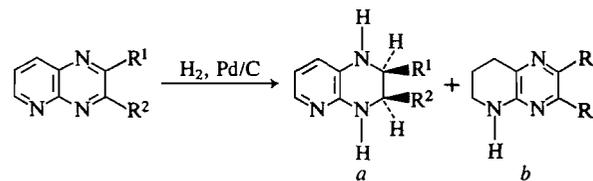
le cycle pyrazine d'une part et l'acidité du solvant réactionnel d'autre part.

### Résultats et discussion

Dans ce travail, nous nous sommes limités à l'emploi du catalyseur commercial: charbon palladié à 10%, l'hydrogénation étant conduite à pression atmosphérique et température ambiante, jusqu'à volume d'hydrogène absorbé constant.

#### I. Réduction comparée de quelques pyrido[2,3-*b*]pyrazines dans l'éthanol ou l'acide acétique

Dans les conditions opératoires définies ci-dessus, l'hydrogénation catalytique de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine 1 et de ses dérivés: méthyl-3 2, diméthyl-2,3 3, phényl-3 4 et diphenyl-2,3 5 conduit exclusivement aux dérivés tétrahydrogénés correspondants *a* ou *b* ou au mélange des deux (schéma 1). Le rendement chimique global est



- 1, 1a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H  
 2, 2a, 2b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 3, 3a, 3b R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 4, 4a, 4b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 5, 5a, 5b R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

SCHÉMA 1

0008-4042/82/222785-07\$01.00/0

©1982 National Research Council of Canada/Conseil national de recherches du Canada

quantitatif. Lorsqu'ils sont en mélange, les dérivés *a* et *b* sont facilement séparables par chromatographie liquide sur alumine (l'éluant est le chloroforme).

Nous reportons sur le Tableau 1, la composition exprimée en % et déterminée par  $\text{rnm } ^1\text{H}$ , des mélanges bruts de réduction lorsque le solvant réactionnel est l'éthanol ou l'acide acétique.

1. En milieu éthanolique l'hétérocycle **1** est réduit sélectivement du côté pyrazinique, comme avec les autres systèmes réducteurs.

Pour les dérivés substitués, la présence de groupements volumineux (alkyles ou aryles) sur le cycle pyrazine favorise la réduction du cycle pyridine. Ainsi dans le cas de **5**, obtient-on uniquement la diphényl-2,3 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[2,3-*b*]pyrazine.

Ces résultats sont à comparer à ceux de Braun et coll. (15–18) pour la série de la quinoléine, à ceux de Weitkamp (19) pour le naphthalène et à ceux de Fu *et al.* (20) pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Dans le cas de la quinoléine, Braun et coll. montrent que la présence de substituants sur le cycle pyridine conduit à des mélanges de produits réduits, les uns sur le cycle pyridine, les autres sur le cycle benzène.

Lors de l'hydrogénation d'alkylnaphtalènes et alkyltétrahydronaphtalènes, Weitkamp obtient aussi un mélange dans lequel le composé majoritaire est réduit sur le cycle non substitué.

Nos résultats en série pyrido[2,3-*b*]pyrazine concordent bien avec ces observations et nous proposons d'expliquer ce comportement par l'existence de deux réactions compétitives conduisant à l'un ou l'autre des dérivés tétrahydrogénés *a* ou *b*. Les vitesses respectives de ces deux réactions dépendraient non seulement de l'encombrement stérique des substituants, mais également de leur effet électronique, ainsi que de la nature du solvant.

2. En milieu acide acétique, par contre, nous obtenons toujours la réduction sélective du noyau pyrazine quels que soient la taille et le nombre des

substituants. Un effet analogue a déjà été mis en évidence lors de l'hydrogénation de la quinoléine et de l'isoquinoléine sur oxyde de platine (21–23): en milieu alcoolique la réduction concerne le cycle pyridine de la molécule, alors que dans les milieux très acides ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{HCl-MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CH}_3\text{COOH}$ ) la réduction du cycle benzénique est prépondérante.

Ces résultats nous ont incités à étudier l'influence de l'acidité du solvant dans le cas de la diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine avec laquelle nous observons un effet maximum sur l'orientation de la réduction en passant de l'éthanol à l'acide acétique.

## II. Influence de l'acidité du solvant sur la réduction de la diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine **5**

### II-1. Résultats

Pour couvrir un large domaine d'acidité, nous avons choisi la série des acides carboxyliques suivants: trifluoroacétique, formique, acétique et propionique. Ces acides sont utilisés à l'état pur comme solvant de réduction. Dans le cas de l'acide acétique nous avons testé également l'effet d'un cosolvant: le benzène. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2, où nous avons rappelé, à titre de comparaison, le résultat obtenu avec l'éthanol.

Avec les acides trifluoroacétique, formique et acétique, la réaction s'effectue sélectivement sur le cycle pyrazine. Le cas de l'acide propionique est intéressant puisqu'il constitue l'exemple-charnière où les deux réactions de réductions sont compétitives. Enfin l'adjonction (volume à volume) d'un cosolvant neutre comme le benzène à l'acide acétique inverse complètement l'orientation de la réduction par rapport à l'acide pur: ce comportement doit pouvoir être expliqué par la dimérisation bien connue des acides carboxyliques dans le benzène qui diminue fortement leur acidité apparente (24a).

En vue d'approfondir le rôle fondamental de l'acidité du solvant sur l'orientation de la réduction de **5**, il nous a paru important d'essayer de préciser d'abord le site de protonation de cet hétérocycle et

TABLEAU 1. Hydrogénation des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Substrat	Solvant			
	EtOH		AcOH	
	<i>a</i> %	<i>b</i> %	<i>a</i> %	<i>b</i> %
<b>1</b>	100	0	—*	—
<b>2</b>	40	60	100	0
<b>3</b>	20	80	100	0
<b>4</b>	40†	60	100	0
<b>5</b>	0	100	100	0

\* Dans ce cas les produits de réduction n'ont pu être isolés.

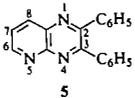
† Littérature (13): 4a/4b = 20:80.

TABLEAU 2. Hydrogénation de la diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine

Acide	$\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})$	% <b>5a</b> *	% <b>5b</b> *
$\text{CF}_3\text{COOH}$	0,23	100	0
$\text{HCOOH}$	3,74	100	0
$\text{CH}_3\text{COOH}$	4,76	100	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	4,87	55–60	35–40
$\text{CH}_3\text{COOH/benzène}$	—	0	100
EtOH	—	0	100

\* Les dosages sont effectués sur les spectres  $\text{rnm } ^1\text{H}$  des produits bruts de réaction. Les rendements bruts globaux sont quantitatifs.

TABLEAU 3. Différences de déplacement chimique des carbones des pyrido[2,3-*b*]pyrazines **1** et **5** et de la quinoléine entre les solvants acides et neutres

Hétérocycle	Solvant	C2	C3	C4	C6	C7	C8
 5	HCOOH	4,3	4,4	—	-6,9	1	10,2
	CF <sub>3</sub> COOH	*	*	—	-7,9	1	10,3
	CH <sub>3</sub> COOH/benzène	0	0	—	-1	0	0,5
 1	CH <sub>3</sub> COOD	0,8	0,9	—	0	1	0,7
	HCOOH	2,4	2,6	—	-3,2	1,4	5,6
	CF <sub>3</sub> COOH	6,6	5,4	—	-5,6	2,1	11,8
 	CH <sub>3</sub> COOD†	-1,8	1,1	5,8	2,5	3,5	-4,5
	CF <sub>3</sub> COOH	-5,8	1,2	13,1	5	7,4	-8,5
	H <sub>2</sub> O/HCl‡	-5,5	1,6	11	3,7	5,5	-7,6

\*Non déterminé.

†CDCl<sub>3</sub> (25).‡Dans ce cas le solvant de référence n'est pas CDCl<sub>3</sub>, mais le mélange H<sub>2</sub>O/acétone (26).

de comparer sa basicité à celle de la quinoléine et des pyrido[2,3-*b*]pyrazines. Pour ce travail, nous avons fait appel à deux méthodes complémentaires: la résonance magnétique nucléaire du carbone-13 et la neutralisation par l'acide perchlorique.

#### II-2. Analyse des spectres de *rmn* <sup>13</sup>C

Pour des raisons de solubilité nous avons limité notre étude *rmn* <sup>13</sup>C de l'hétérocycle **5** aux milieux suivants: acide trifluoroacétique, acide formique et mélange acide acétique/benzène. À titre de comparaison nous avons également étudié les spectres de l'hétérocycle **1** et de la quinoléine.

Nous reportons nos résultats (Tableau 3) en donnant, pour chaque carbone analysé, la différence de déplacement chimique  $\Delta\delta$  entre la valeur mesurée dans le solvant acide et celle mesurée dans le deutériochloroforme:  $\Delta\delta = \delta_{\text{RCOOH}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$  (en ppm).

La quinoléine ( $pK_a = 4,45$  (27)) étant totalement protonée dans l'acide trifluoroacétique (28), l'analyse des mesures de *rmn* <sup>13</sup>C permet de conclure qu'elle l'est incomplètement dans l'acide acétique.

Pour la pyrido[2,3-*b*]pyrazine **1**, les faibles valeurs des  $\Delta\delta_i$  dans l'acide acétique conduisent à admettre que cet hétérocycle n'est pratiquement pas protoné dans ce solvant. Par contre, dans l'acide trifluoroacétique les  $\Delta\delta_i$  des carbones C6, C7 et C8 de **1** sont très voisins des  $\Delta\delta_i$  des carbones

C2, C3 et C4 de la quinoléine dans le même solvant: nous en déduisons que **1** est sans doute monoprotone sur l'azote N5 dans ce solvant. La possibilité d'une seconde protonation (sur N1 ou N4) semble à écarter car les  $\Delta\delta_i$  des carbones C2 et C3 sont voisins et positifs; de plus, le faible  $pK_a$  de **1** = 1,2 (29) n'est pas favorable à une diprotonation.

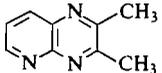
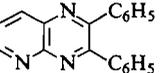
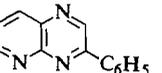
Les  $\Delta\delta_i$  de **1** dans l'acide formique sont intermédiaires entre ceux de l'acide acétique et ceux de l'acide trifluoroacétique: nous postulons, dans ce cas, l'existence d'un équilibre entre la base libre et sa forme monoprotonee sur N5.

En utilisant des arguments analogues pour la diphenyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine **5**, nos conclusions sont les suivantes: dans le mélange acide acétique/benzène (1:1), **5** n'est pas protoné; dans l'acide trifluoroacétique et dans l'acide formique, l'espèce prépondérante est la forme monoprotonee sur N5. Ce résultat tend à prouver que **5** est une base plus forte que **1**. Les mesures dans l'acide acétique pur n'ont pu être faites, mais il est probable, d'après les résultats précédents, que **5** est incomplètement protoné dans ce solvant.

#### II-3. Étude de la salification des pyrido[2,3-*b*]pyrazines par l'acide perchlorique dans l'acide acétique

Nous avons tracé les courbes de titrage potentiométrique (24b) (différence de potentiel entre l'électrode de verre et l'électrode de référence

TABLEAU 4. Potentiels de demi-neutralisation

Hétérocycle	Basicité décroissante					
						
$\Delta V_1$ (mV)	-198	-178	-118	-106	-94	-60

Hg|Hg<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>|LiCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> saturé|LiClO<sub>4</sub> 0,1 M dans CH<sub>3</sub>COOH anhydre) par l'acide perchlorique, des hétérocycles 1, 3, 4, 5, de la pyridine et de la quinoléine. L'allure générale des courbes et la mesure des potentiels de demi-neutralisation nous a permis de classer les molécules étudiées par ordre de basicité décroissante (Tableau 4).

En conclusion, la pyridine et la quinoléine sont des bases fortes dans l'acide acétique, alors que les pyrido[2,3-*b*]pyrazines 1, 3, 4 et 5 sont des bases faibles, donc peu protonées dans ce solvant.

#### II-4. Interprétation partielle des résultats

Les mesures précédentes montrent qu'en solution dans l'acide acétique, la diphenyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5 n'est que partiellement protonée et que la protonation a lieu sur l'azote pyridinique. Les résultats concernant la réduction de 5 dans l'éthanol (ou le mélange acide acétique/benzène) et dans l'acide acétique pur pourraient s'interpréter par le schéma 2.

Dans le premier cas (milieu non protonant) la base libre est hydrogénée sur le cycle le plus riche en électrons (voie A), dans le second cas la concentration en espèces protonées est faible mais si on admet  $V_B \gg V_A$ , la voie B est prépondérante et le cycle réduit est également le plus riche en électrons. L'hypothèse d'une réduction plus rapide en milieu acide résulte d'un comportement général des hétérocycles azotés (30), mais l'acidité du solvant peut également accélérer l'étape ultérieure de désorption des espèces réduites.

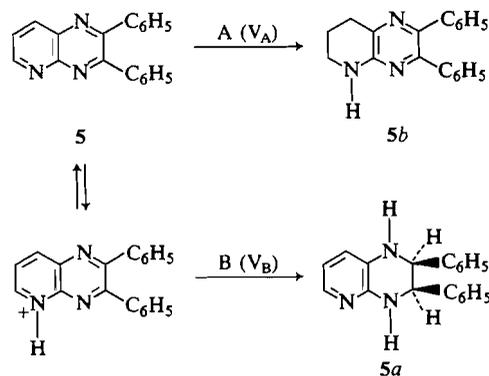


SCHÉMA 2

Cependant, lors de l'hydrogénation sur oxyde de platine du cycle benzénique de la quinoléine en milieu très acide, Vierhapper et coll. (21, 23, 31) notent que la présence d'une charge positive sur l'azote pyridinique n'est pas le facteur déterminant puisque l'hydrogénation de sels de quinolinium *N*-méthylés conduit aux dérivés tétrahydrogénés-1,2,3,4 dans l'éthanol et aux dérivés réduits sur le cycle benzénique, dans l'acide trifluoroacétique.

Vierhapper (31) suggère alors que l'activation du cycle benzénique pourrait résulter de la formation de complexes  $\pi$  ou  $\sigma$  avec le solvant.

Enfin, le mécanisme peut aussi faire intervenir des espèces intermédiaires partiellement réduites comme dans le cas de la réduction électrochimique (13). À ce propos, dans le cadre particulier de l'hydrogénation de la diphenyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine, nous nous sommes proposés d'étudier la réduction de quelques formes dihydrogénées de cet hétérocycle dont nous disposons au laboratoire et susceptibles d'être des intermédiaires réactionnels. Nous avons également envisagé les possibilités d'isomérisations des composés tétrahydrogénés-1,2,3,4 et -5,6,7,8.

#### III. Hydrogénation des formes partiellement réduites de la diphenyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5

Le composé 5b étant le produit de réduction de 5 dans l'éthanol, il était intéressant de le soumettre aux conditions d'hydrogénation dans l'acide acétique. Au bout de 24 heures (temps suffisant pour observer la réduction complète de 5 en 5a dans l'acide acétique), l'analyse du mélange réactionnel montre la présence de 5a et de 5b dans des proportions équivalentes.

Cet essai montre que la transformation de 5b en 5a est effective mais lente dans ces conditions. Il est donc peu probable que 5b soit un intermédiaire de la réaction  $5 \rightarrow 5a$  puisqu'il n'est pas détecté en fin de réaction (soit environ après 24 h d'hydrogénation).

Inversement, si nous soumettons 5a aux conditions de l'hydrogénation dans l'éthanol, nous n'observons aucune isomérisation ni absorption d'hydrogène après 24 h de réaction. Le dérivé 5b

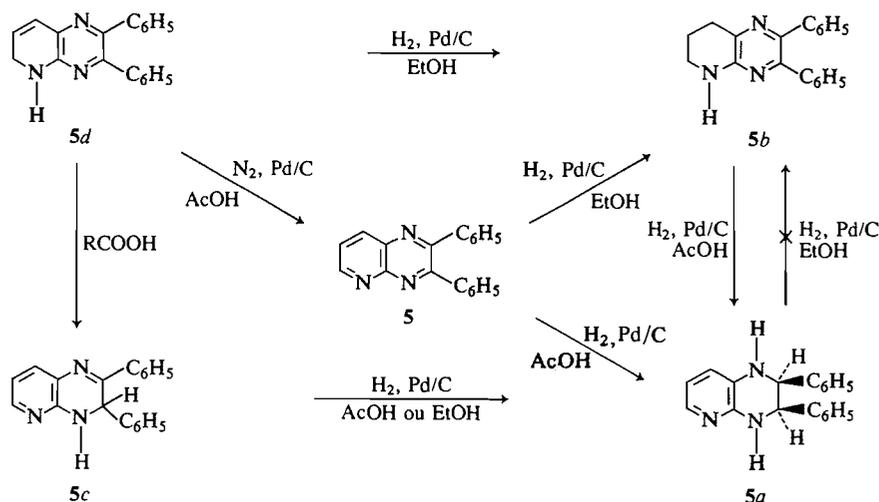


SCHÉMA 3

semble donc plus stable thermodynamiquement que le dérivé 5a.

L'hydrogénation de la dihydro-3,4 diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5c dans l'acide acétique (et aussi dans l'éthanol) conduit à la saturation spécifique du cycle pyrazine.

Le composé 5c pourrait donc être intermédiaire dans l'hydrogénation de 5 en milieu acétique. Le résultat obtenu dans l'éthanol montre par contre que 5c ne peut être un intermédiaire dans ce cas.

Dans l'acide acétique, l'hydrogénation de la dihydro-5,6 diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5d conduit à un mélange de 5a et 5b dans un rapport 5a/5b variable avec le temps de purge de l'installation.

Ce résultat curieux, nous a amenés à mettre en évidence les deux phénomènes suivants. (1) À 20°C dans l'acide acétique, en présence du catalyseur, mais en l'absence d'hydrogène, 5d s'aromatise très rapidement en 5 en libérant de l'hydrogène. (2) À 20°C dans l'acide acétique, en l'absence de catalyseur et d'hydrogène, 5d se transpose en 5c. La réaction est complète en 1 heure; à 30°C elle est complète en 5 minutes. Dans l'acide trifluoroacétique, la réaction est pratiquement instantanée.

Ces différentes observations peuvent expliquer le résultat de l'hydrogénation de 5d dans l'acide acétique: la transformation 5d → 5b qui semble normale doit résulter d'une réduction directe sans intermédiaire. Par contre la transformation surprenante a priori 5d → 5a peut s'interpréter par l'existence des intermédiaires 5c et(ou) 5 et la formation de ces intermédiaires peut intervenir pendant la phase préparatoire de l'opération (mise en solution, purge du réacteur), ce qui explique les variations des proportions en produits finaux.

En résumé, pour l'hydrogénation de la diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5 dans un acide carboxylique, nous pouvons faire intervenir les chemins réactionnels compétitifs suivants (schéma 3).

Dans l'hypothèse de l'existence des intermédiaires 5c et 5d ce schéma rend bien compte des résultats reportés sur le tableau 2: dans les acides purs, lorsque l'isomérisation 5d → 5c est rapide (R = CF<sub>3</sub>, H et CH<sub>3</sub>), 5a se forme exclusivement, lorsqu'elle est plus lente (R = Et), la transformation 5d → 5b devient compétitive. Dans l'éthanol et le mélange acide acétique/benzène, cette dernière réaction est prépondérante et 5b est le seul produit de réduction isolé.

### Partie expérimentale

Les spectres <sup>1</sup>H sont enregistrés à 60 MHz sur le spectromètre Varian T60 du service commun de mesures de physiques de l'I.N.S.C.I.R.; le solvant est le deutérochloroforme (CDCl<sub>3</sub>) et la référence interne le tétraméthylsilane (Me<sub>4</sub>Si); les abréviations suivantes sont utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, sex = sextuplet, mu = multiplet, m = massif. Les spectres <sup>13</sup>C sont enregistrés à 20,11 MHz sur le spectromètre Bruker WH 90 du centre de mesures physiques de l'Université de Rouen; les échantillons sont en solution dans le deutérochloroforme (CDCl<sub>3</sub>) ou dans les acides carboxyliques deutériés ou non. Ces solvants servent eux-mêmes de référence interne. Les spectres ir sont tracés sur Beckman Acculab TM (pastille KBr). Les points de fusion sont déterminés sur banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires (C, H, N Technicon) sont en accord avec les formules brutes à ± 0,3% près.

#### Synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Parmi les modes opératoires existants pour la préparation de ce dérivé, nous avons utilisé ceux de Boutte (32) 1, 2, Chekir (13) 3, et Vinot (6, 33) 4 et 5.

Pour le dérivé méthyl-3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 2, la position du substituant méthyle est établie sans ambiguïté par comparaison des différences des déplacements chimiques <sup>13</sup>C des

carbones des dérivés **1** et **2** (tableau 5) et de ceux de la quinoléine et de la méthyl-2 quinoléine (**25**) l'effet d'un substituant méthyle sur le déplacement chimique du carbone porteur est de +9 ppm par rapport au carbone de la molécule non substituée.

#### Hydrogénations des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Les hydrogénations sont effectuées dans un appareillage simple de laboratoire à pression et température ambiantes.

##### Hydrogénation en milieu alcoolique

Nous introduisons successivement dans le réacteur d'hydrogénation de 250 mL, une suspension de 300 mg de charbon palladié à 10% dans 25 mL d'éthanol puis  $10^{-2}$  mol d'hétérocycle et enfin 25 mL d'éthanol. Le réacteur est purgé par 3 L d'azote puis 3 L d'hydrogène. L'hydrogénation effectuée sous agitation magnétique est poursuivie jusqu'à volume d'hydrogène absorbé constant.

Après 24 h de réaction, le catalyseur est éliminé par filtration sur un lit de Célite 545 de 3 cm d'épaisseur. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le dosage du produit brut est effectué sur le spectre  $\text{rnm } ^1\text{H}$ .

##### Hydrogénation en milieu acide carboxylique

Le processus utilisé est le même que pour l'hydrogénation en milieu alcoolique sauf en ce qui concerne le traitement final: le filtrat est refroidi dans la glace puis neutralisé par une solution de soude concentrée. La solution aqueuse obtenue est extraite par trois fois 50 mL de chloroforme et la phase organique est lavée par 10 mL d'une solution de chlorure de sodium saturée, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite.

##### Pyrido[2,3-*b*]pyrazine 1

L'hydrogénation de **1** en milieu alcoolique conduit avec un rendement quantitatif à un solide jaune pâle la tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine **1a** (**5**, **8**) pur en  $\text{rnm}$ . Ce dérivé recrystallise de l'éther (Rdt = 75%). Fusion: 128°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu_{\text{NH}}$ : 3430, 2940;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,42 (q, H6,  $J_{67} = 4,5$  Hz,  $J_{68} = 2$  Hz), 6,58 (q, H8,  $J_8 = 7,5$  Hz,  $J_{68} = 2$  Hz), 6,38 (q, H7,  $J_{67} = 4,5$  Hz,  $J_8 = 7,5$  Hz), 6,0 (m, NH), 4,05 (m, NH); 3,40 (m, 2H2 + 2H3).

##### Méthyl-3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 2

En milieu alcoolique nous obtenons un mélange (40:60) des dérivés tétrahydrogénés **2a** et **2b**. Nous avons séparé 500 mg de ce mélange sur une colonne d'alumine de 30 cm de longueur en éluant au chloroforme, nous avons obtenu 200 mg de chacun de ces composés à l'état pur.

L'hydrogénation en milieu acide acétique conduit uniquement au dérivé **2a**.

##### Méthyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 2a

Fusion: 123°C (benzène-héxane);  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3370, 3220;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,21 (q, H6,  $J_{67} = 4,5$  Hz,  $J_{68} = 2$  Hz), 6,60 (q, H8,  $J_{68} = 2$  Hz,  $J_8 = 7,5$  Hz), 6,35 (q, H7,  $J_{67} = 4,5$  Hz,  $J_8 = 7,5$  Hz), 5,4 (m, NH), 2,75–3,85 (m, 2H2 + H3), 1,18 (d, CH<sub>3</sub>,  $J = 6$  Hz).

##### Méthyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 2b

Fusion: 99–100°C (héxane);  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3250;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,57 (s, H2), 5,1 (m, NH), 3,43 (sex, 2 H6,  $J = 6$  Hz,  $J_{\text{H6-NH}} = 2$  Hz), 2,90 (t, 2H8,  $J = 6$  Hz), 2,3 (s, CH<sub>3</sub>), 2,03 (mu, 2 H7).

##### Diméthyl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 3

En milieu alcoolique nous obtenons un mélange (20:80) des dérivés tétrahydrogénés **3a** et **3b** que nous avons séparés par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant: chloroforme/benzène; Rdt **3b** = 55%).

En milieu acide acétique nous obtenons sélectivement le dérivé **3a** (Rdt = 75%).

##### cis-Diméthyl-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 3a (4, 34, 35)

Fusion: 111,5°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3230, 3380;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,50

(q, H6,  $J_{68} = 2$  Hz,  $J_{67} = 4,5$  Hz), 6,73 (q, H8,  $J_{68} = 2$  Hz,  $J_8 = 8$  Hz), 6,43 (q, H7,  $J_{67} = 4,5$  Hz,  $J_8 = 8$  Hz), 4,9 (m, NH), 3,55 (m, NH + H2 + H3), 1,14 (d, CH<sub>3</sub>,  $J = 6$  Hz), 1,10 (d, CH<sub>3</sub>,  $J = 6$  Hz).

##### Diméthyl-2,3 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 3b

Fusion: 114°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3260;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 4,9 (m, NH), 3,37 (sex, 2H6,  $J = 6$  Hz,  $J_{\text{H6-NH}} = 2$  Hz), 2,87 (t, 2H8), 2,33 (s, CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, CH<sub>3</sub>), 2,03 (mu, 2 H7).

##### Phényl-3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 4

En milieu alcoolique nous obtenons un mélange (35–40:60–65) des dérivés tétrahydrogénés **4a** et **4b** dont nous pouvons séparer une proportion importante de **4a** par recrystallisation dans le chloroforme puis par chromatographie sur alumine avec le chloroforme comme éluant, nous obtenons **4b** (Rdt **4a** = 25%, Rdt **4b** = 45%).

Le dérivé **4a** est obtenu sélectivement par hydrogénation dans l'acide acétique (Rdt = 80%).

##### Phényl-3 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 4a (13)

Fusion: 181°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3200, 3360;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,33 (m, H6 + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,70 (q, H8,  $J_{68} = 2$  Hz,  $J_8 = 7$  Hz), 5,3 (m, NH), 4,65 (q, H3,  $J = 3,5$  Hz,  $J = 7$  Hz), 3,4 (m, NH), 3,35 (m, 2H2).

##### Phényl-3 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 4b (6)

Fusion: 166°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3210;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 8,10 (s, H2), 7,83 (m, 2H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7,37 (m, 3H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 5,4 (m, NH), 3,33 (sex, 2H6,  $J = 6$  Hz,  $J_{\text{H6-NH}} = 2$  Hz), 2,90 (t, 2H7,  $J = 6$  Hz, 2,03 (mu, 2H8).

##### Diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5

L'hydrogénation catalytique de **5** en solution alcoolique nous permet d'obtenir quantitativement le diphényl-2,3 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[2,3-*b*]pyrazine **5b** (**6**) que nous purifions par recrystallisation dans l'alcool ou le cyclohexane (Rdt = 80%). Fusion: 185°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3250;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,25 (m, 10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,6 (m, NH), 3,27 (sex, 2H6,  $J = 5,5$  Hz,  $J_{\text{H6-NH}} = 3$  Hz), 3,0 (t, 2H8,  $J = 6$  Hz), 2,05 (mu, 2H7).

L'hydrogénation catalytique de **5** dans l'acide acétique conduit à la *cis*-diphényl-2,3 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine **5a** (**6**) que nous pouvons recrystalliser dans le mélange alcool-eau (2:3) (Rdt = 75%). Fusion: 206°C;  $\text{ir} (\text{cm}^{-1})$   $\nu_{\text{NH}}$ : 3240, 3415;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  (ppm): 7,53 (q, H6,  $J_{67} = 5$  Hz,  $J_{68} = 2$  Hz), 6,93 (H8 + 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,5 (q, H7,  $J_{67} = 5$  Hz,  $J_8 = 7,5$  Hz), 5,37 (m, NH), 4,77 (m, H2 + H3), 4,03 (m, NH).

##### Synthèse des dihydro diphényl-2,3 pyrido[2,3-*b*]pyrazines 5c et 5d<sup>1</sup>

##### Diphényl-2,3 dihydro-3,4 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5c (15)

À une suspension de **5** (2,7 g, 0,01 mol) dans l'acide acétique glacial (50 mL) refroidi au bain de glace, nous ajoutons en 1 heure, le tétrahydroborate de potassium (1,62 g, 0,03 mol) par petites portions en maintenant la température entre 0 et 15°C.

<sup>1</sup>L'analyse thermique différentielle de ce produit, montre qu'il y a absorption d'énergie vers 144°C mais que la fusion s'effectue à 185°C.

<sup>2</sup>Nous avons observé une variation importante du déplacement chimique des protons H6 de 3 ppm en solution saturée (70 mg dans 400 mg de solvant) à 3,3 ppm en solution diluée (10 mg dans 400 mg). L'effet sur les protons H8 est pratiquement nul et très faible pour les protons H7 (inférieur à 0,1 ppm).

Ces deux remarques<sup>1,2</sup> nous incitent à penser qu'il doit exister des liaisons hydrogène préférentielles entre ces molécules en solution, ce qui provoque une cristallisation dans un système métastable.

<sup>3</sup>La synthèse de ces dérivés fait partie d'un travail sur la réduction des pyrido[2,3-*b*]pyrazines par les hydrures métalliques qui est actuellement en cours.

TABLEAU 5. Résonance magnétique nucléaire  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

	C2	C3	C6	C7	C8	C9	C10
$\delta$	146,6	157,0	153,2	123,7	137,5	135,4	150,2
$\Delta(\delta_2 - \delta_1)$	+0,3	+9	-1,3	-2	-1,3	-3,2	-1,4
	C3	C2	C8	C7	C6	C10	C9
$\Delta(\delta_{\text{MeQ}} - \delta_{\text{Q}})^*$	+1	+8,6	-0,8	-0,0	-0,9	-0,4	-1,8

\*Q = quinoléine; MeQ: méthyl-2 quinoléine (25).

Nous laissons 3 heures à température ambiante. Nous hydrolysons par la glace pilée (20 g), puis alcalinisons par une solution de soude concentrée. Le mélange est extrait au chloroforme (3 fois 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse (2 fois 10 mL) saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le produit obtenu est solubilisé dans le minimum de chloroforme et reprécipité par 10 mL d'éther éthylique. On obtient ainsi 1,8 g (Rdt = 66%) de **5c** que l'on peut recristalliser dans le méthanol ou un mélange benzène-hexane. Fusion: 205°C; ir ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{NH}}$ : 3210; rnm  $^1\text{H}$  (ppm): 7,20-8,10 (m, H6 + H8 + 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,70 (q, H7,  $J_{6,7} = 5 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,8} = 7,5 \text{ Hz}$ ), 5,92 (s, H3), 5,75 (m, NH).

#### Diphényl-2,3 dihydro-5,6 pyrido[2,3-b]pyrazine 5d

À une solution de **5** (5,66 g, 0,02 mol) d'acide acétique (5,4 g, 0,09 mol) dans du benzène sec (100 mL), nous ajoutons en maintenant la température inférieure à 10°C, le tétrahydroborate de potassium (1,62 g, 0,03 mol) par petites portions sous bonne agitation. Nous laissons 2 heures à température ambiante puis portons à 35°C pendant 30 min. Après un traitement analogue au précédent nous isolons 4,2 g (Rdt = 76%) de **5d** que l'on peut recristalliser dans l'alcool. Fusion: 209°C; ir ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{NH}}$ : 3230; rnm  $^1\text{H}$  (ppm): 7,23 (m, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,47 (sex, H8,  $J_{6,8} = 2 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,8} = 10 \text{ Hz}$ ), 6,17 (m, NH), 5,78 (mu, H7,  $J_{7,8} = 10 \text{ Hz}$ ,  $J_{6,7} = 4 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H7-NH}} = 2 \text{ Hz}$ ), 4,0 (mu, 2H6,  $J_{6,7} = 4 \text{ Hz}$ ,  $J_{6,8} = 2 \text{ Hz}$ ).

#### Remerciements

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur P. Granger et le Docteur S. Chapelle pour les spectres rnm  $^{13}\text{C}$  et leur précieux conseils dans ce domaine ainsi que M. et J. P. Salaun pour leur collaboration à l'étude de la protonation des pyrido[2,3-b]pyrazines.

- J. M. COSMAO, N. COLLIGNON et G. QUEGUINER. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 973 (1979).
- J. M. COSMAO. Thèse de Docteur-Ingénieur, Université de Rouen, 1.9.81.
- G. W. H. CHEESEMAN et R. F. COOKSON. *Condensed pyrazines. The chemistry of heterocyclic compounds*. Vol. 35. Wiley-Interscience, New York, 1979, p. 524.
- R. C. DESELMs et S. MOSHER. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3762 (1960).
- D. BOUTTE, G. QUEGUINER et P. PASTOUR. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **273**, 1529 (1971).
- N. VINOT et P. MAITTE. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3100 (1973).
- D. BOUTTE, G. QUEGUINER et P. PASTOUR. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **275**, 1645 (1971).

\*Après échange D<sub>2</sub>O.

- R. C. BUGLE et R. A. OSTERYOUNG. *J. Org. Chem.* **44**, 1719 (1979).
- J. ARMAND, K. CHEKIR et J. PINSON. *J. Heterocycl. Chem.* **17**, 1237 (1980).
- K. B. WIBERG et T. P. LEWIS. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7154 (1970).
- J. ARMAND, K. CHEKIR, J. PINSON et N. VINOT. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **281**, 547 (1975).
- J. ARMAND, K. CHEKIR, J. PINSON. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **284**, 391 (1977).
- J. ARMAND, K. CHEKIR et J. PINSON. *Can. J. Chem.* **56**, 1804 (1978).
- N. VINOT et P. MAITTE. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 251 (1976).
- J. V. BRAUN, A. PETZOLD et J. SEEMAN. *Ber.* **55**, 3779 (1922).
- J. V. BRAUN, W. GMELIN et A. SCHULTHEISS. *Ber.* **56**, 1338 (1923); **56**, 1347 (1923).
- J. V. BRAUN, W. GMELIN et A. PETZOLD. *Ber.* **57**, 382 (1924).
- J. V. BRAUN et G. LEMKE. *Ann. Chem.* **478**, 176 (1930).
- A. W. WEITKAMP. *Adv. Catal.* **18**, 1 (1968).
- P. P. FU, H. M. LEE et R. G. HARVEY. *J. Org. Chem.* **45**, 2797 (1980).
- F. W. VIERHAPPER et E. L. ELIEL. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2256 (1974).
- J. Z. GINOS. *J. Org. Chem.* **40**, 1191 (1975).
- F. W. VIERHAPPER et E. L. ELIEL. *J. Org. Chem.* **40**, 2729 (1975).
- G. CHARLOT et B. TREMILLON. *Les réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus*. Gauthier-Villars, Paris, 1968 (a) p. 162; (b) pp. 213-219.
- JA-AN SU, E. SIEW, E. V. BROWN et S. L. SMITH. *Org. Magn. Reson.* **10**, 122 (1977).
- P. VAN DE WEIJER, H. THUISSE et D. VAN DER MEER. *Org. Magn. Reson.* **8**, 187 (1976).
- G. JONES. *Quinolines. The chemistry of heterocyclic compounds*. Vol. 32. Wiley-Interscience, New York, 1977.
- R. PASTOR, J. MUSSO et A. CAMBON. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3009 (1973).
- A. ALBERT et G. B. BARLIN. *J. Chem. Soc. C*, 5737 (1963).
- M. FREIFELDER. *Practical catalytic hydrogenation*. Wiley-Interscience, New York, 1971.
- M. HONEL et F. W. VIERHAPPER. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1933 (1980).
- D. BOUTTE. Thèse de Docteur-Ingénieur, Université de Rouen, 8 juillet 1972.
- N. VINOT et P. MAITTE. *C. R. Acad. Sci. Ser. C*, **275**, 681 (1972).
- R. A. ARCHER et H. S. MOSHER. *J. Org. Chem.* **32**, 1378 (1967).
- K. WINTERFELD et M. WILDERSOHN. *Arch. Pharm.* **303**, 1002 (1970).