

## 110. Aza-2-diènes-1,3

## 4. Préparation et propriétés d'alkyl-1-pyrazone-imines et de leurs isomères

par Marc Lang<sup>1)</sup>, Alain Lacroix, Christiane Pont et Jean-Pierre Fleury\*

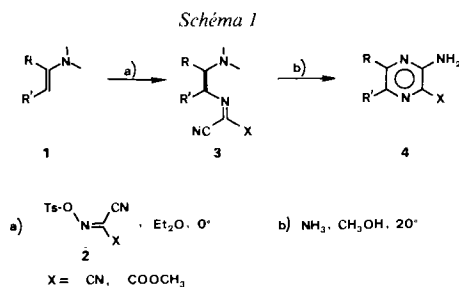
Laboratoire de Synthèse et de Photochimie Organiques (Unité Associée au CNRS), Ecole Nationale Supérieure de Chimie, F-68093 Mulhouse Cedex

(14.III.86)

**2-Aza-1,3-dienes. Synthesis and Properties of 1-Alkylpyrazone-imines and their Tautomers**

Treatment of 5-dialkylamino-1,1-dicyano-2-aza-1,3-dienes (or their 1-methoxycarbonyl analogues) with primary amines gives substituted 1-alkyl-3-cyano-(or methoxycarbonyl)-pyrazoneimines. Tautomeric behaviour, nucleophilic addition to imino function and spectroscopic data of these isomers are examined.

Nous avons précédemment décrit [1] une nouvelle voie d'accès à des pyrazines fonctionnalisées de façon régiospécifique. Ce procédé met en œuvre des énamines **1**, non substituées sur le carbone  $\beta$ ; leur réaction avec des dérivés isonitrosés **2** conduit dans des conditions douces à des azadiènes **3** qui réagissent avec l'ammoniac en fournissant les pyrazines substituées **4** (Schéma 1). Les poignées fonctionnelles (NH<sub>2</sub> et X) présentes peuvent servir ultérieurement à la formation d'un squelette ptéridine.



Nous décrivons ici la réaction des amines primaires sur des dérivés azadiéniques **3**: selon les substituants on aboutit à des pyrazones-imines, à leurs tautomères amino-2-alcoylidène-6 ou à des dérivés bicycliques résultant d'une addition nucléophile sur la fonction imine.

**1. Action des amines primaires sur les azadiènes 3.** – Le principe est illustré avec l'azadiène **5** issu de la propiophénone (Schéma 2): le traitement de ce dérivé par une solution alcoolique de méthylamine conduit à l'isolement d'un solide cristallisé de formule C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> correspondant à la substitution du reste morpholino par la méthylamine.

<sup>1)</sup> Adresse actuelle: Research Dept., Pharmaceutical Div., Ciba-Geigy, CH-4002 Basle.

Schéma 2

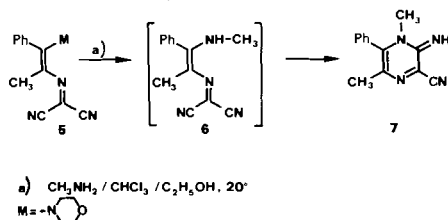
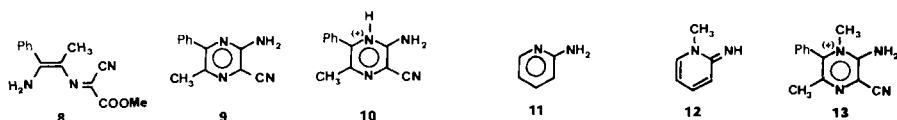


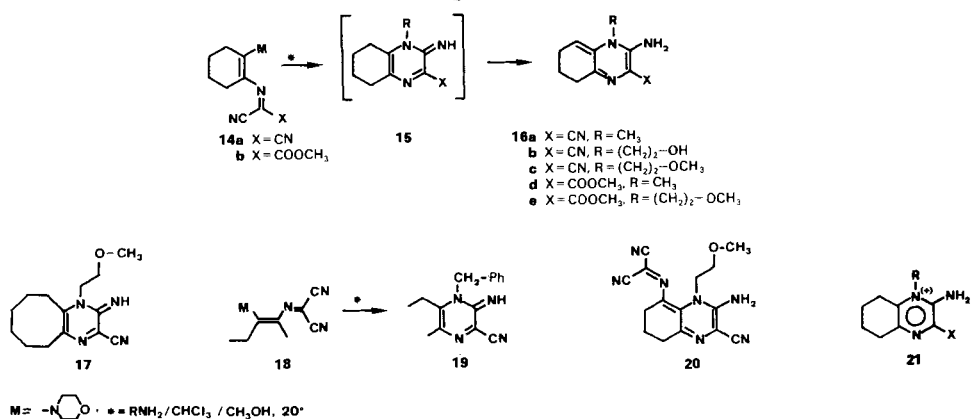
Tableau 1. Propriétés spectroscopiques d'azadiènes, de pyrazines et de pyridines substituées

	IR $\nu(\text{CN})$ (intensité)	UV, $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ )		RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta(\text{ppm})/\text{TMS}$
		EtOH	HCl N/10	
5	2200–2180 (forte)	460 (34 000)	–	1,9 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ )
8	2190 (forte)	455 (31 500)	–	2,2 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ )
9	2240 (faible)	366 (11 900)	378 (10 000)	2,45 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ )
11	–	294 (3970)	300 (6300)	–
12	–	350 (3160)	303	–
7	2220 (faible)	437 (6700)	378 (13 430)	1,9 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ) 3,15 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ )



Pour trancher entre les structures azadiénique **6** ou cyclique **7**, nous avons comparé les propriétés spectroscopiques du dérivé  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$  à celles des substances **5** [2], **8**, **9**, **10** et **11** (Tableau 1). D'après le spectre UV/VIS en solution on conclut qu'une structure azadiénique **6**, qui devrait absorber vers 460 nm ( $\epsilon > 3 \times 10^4$ ) ne convient pas. Pour une structure cyclique **7** par contre l'effet bathochrome par rapport à l'aminopyrazine **9** ou hypsochrome par rapport au sel **13** est parallèle à ce que l'on observe pour le couple aminopyri-

Schéma 3

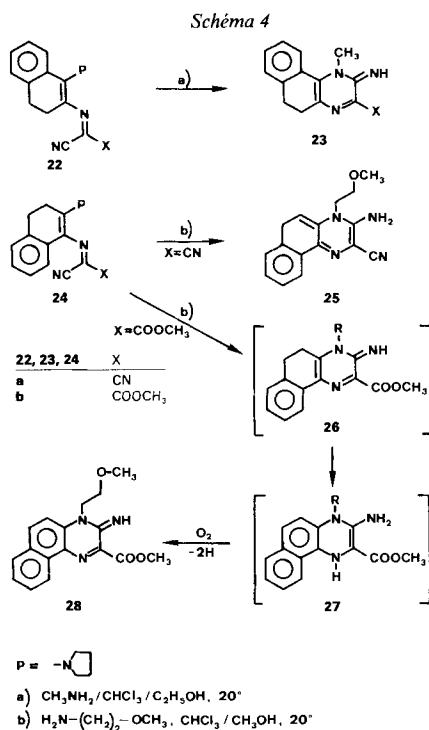


dine **11** – pyridone-imine **12** [3]. En <sup>1</sup>H-RMN le déplacement chimique du méthyle sur azote correspond à une structure aromatique de pyrazone-imine **7**. Enfin, à l'état solide la fréquence d'absorption νCN observée (> 2200 cm<sup>-1</sup> et d'intensité faible) confirme la structure cyclisée. La transamination des azadiènes **3** par les amines primaires à température ambiante conduit directement à des pyrazone-imines.

Le Schéma 3 illustre quelques variantes observées avec les azadiènes dérivant de cyclanones. Les azadiènes **14** issus de la cyclohexanone sont transaminés comme prévu, mais on isole le produit de structure cyclisée tautomère alcoylidène-6 **16** et non la pyrazone-imine **15**. Cette structure prédomine aussi bien en solution (proton vinylique, triplet à 4,8 ppm; λ<sub>max</sub> à 385 nm, ε = 3500) qu'à l'état solide (ν(CN) à 2175 cm<sup>-1</sup> et d'intensité forte d'un nitrile très conjugué; deux à trois bandes νNH<sub>2</sub> entre 3300 et 3200 cm<sup>-1</sup>).

Si les équilibres tautomères des hydroxy-2 pyridines ou de leurs analogues aminés ou méthylés sont bien connues [4], il existe peu de données concernant des hétérocycles possédant deux substituants pouvant entrer en compétition dans un équilibre prototropique. La formation du tautomère **16** montre que dans certains cas une structure alcoylidène peut être favorisée par rapport à la structure imino. Mais la nature des substituants joue un rôle prédominant. Ainsi l'analogue cycloocténique adopte la forme imino **17**, de même que le dérivé **19** obtenu par transamination de l'azadiène **18**.

Toutes ces pyrazone-imines ou leurs tautomères se trouvent en milieu acide sous la forme de sels de pyrazinium **21** caractérisée par une absorption vers 380 nm. Par ailleurs,

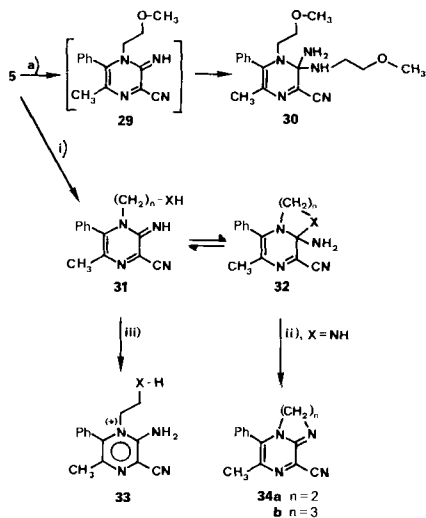


les tautomères alcoylidène-6 du type **16** se comportent comme des énamines et réagissent avec le dérivé isonitrosé **2** ( $X = \text{CN}$ ) en conduisant à des produits de structure diazotétraène (tels que **20**) avec une absorption dans le visible à 578 nm.

Le Schéma 4 mentionne le cas des azadiènes **22** et **24** dérivant des  $\alpha$ - et  $\beta$ -tétralones. Pour les premiers on obtient les pyrazone-imines **23**, la formation de tautomère n'étant pas prévisible. Dans le cas de l'azadiène **24a** ( $X = \text{CN}$ ) on isole le tautomère cyclique alcoylidène-6 **25**, comme en série cyclohexanique ( $^1\text{H-RMN}$ , UV/VIS, IR). Pour le dérivé méthoxycarbonylé **24b** par contre, l'analyse élémentaire et les données spectroscopiques du produit de réaction **28** montrent qu'une déshydrogénation spontanée accompagne la réaction de transamination-cyclisation conduisant à **26**, alors que l'analogue **23b** est parfaitement stable à l'air. On peut supposer que la pyrazone-imine **26** conduit à une forme tautomère **27** favorisée par la chélation du groupe  $\text{NH}_2$  et l'aromatisation du cycle voisin de la pyrazine. Ce tautomère possède une structure dihydro-1,4 pyrazine, analogue à celle de dihydroflavines, pour lesquelles Bruice [5] a mis en évidence la déshydrogénation spontanée par l'oxygène atmosphérique.

**2. Réactions d'amines primaires portant une autre fonction sur les azadiènes.** - L'action d'amines primaires portant une autre fonction sur l'azadiène **5** est résumée dans le Schéma 5. Nous évoquerons tout d'abord le cas de la méthoxy-2-éthylamine qui fournit avec l'azadiène **5** un dérivé  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5$  provenant manifestement de la réaction de deux équivalents d'amine avec une mole d'azadiène. L'ensemble des propriétés spectroscopiques de ce dérivé ( $\lambda_{\text{max}}$  à 328 nm,  $\epsilon = 10000$ ;  $\text{CH}_3\text{-C}$  à champ haut: 1,6 ppm;  $\nu(\text{CN})$  à  $2175\text{ cm}^{-1}$ , intense;  $\nu(\text{NH}_2)$   $3370$  et  $3230\text{ cm}^{-1}$ ) correspond à la structure **30**, provenant de l'addition nucléophile d'une deuxième molécule d'amine sur la pyrazone-imine intermé-

Schéma 5



- i)  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{XH}$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $20^\circ$   
 ii) xylène, reflux ( $140^\circ$ ), 48 h pour  $n=3$   
 $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ , reflux ( $90^\circ$ ), 48 h pour  $n=3$   
 iii)  $\text{HCl}$   $n/10$   
 a)  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$

		Equilibres $31 \rightleftharpoons 32$	
n	X	Structures observées	
		Etat en solution	
		solide	
2	0	<b>32a</b>	$\text{CDCl}_3$ , $37^\circ$ , $t_0$ : <b>32a</b>
			$\text{CDCl}_3$ , $37^\circ$ , 24 h: <b>32a + 31a</b> (~ 50:50)
			$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ : <b>32a + 31a</b> (~ 94:6)
2	NH	<b>32b</b>	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$ , $20^\circ$ : <b>32a</b>
			$(\text{D}_6)\text{DMSO}$ , $37^\circ$ : <b>32b</b>
2	N- $\text{CH}_3$	<b>32c</b>	$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ : <b>32b</b>
			$(\text{D}_6)\text{DMSO}$ , $37^\circ$ : <b>32c</b>
3	0	<b>31d</b>	$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ : <b>32c</b>
			$\text{CDCl}_3$ , $37^\circ$ : <b>31d</b>
3	NH	<b>32e</b>	$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ , 48 h: <b>31d + 32d</b> (41,5:58,5)
			$(\text{D}_6)\text{DMSO}$ , $37^\circ$ : <b>32e</b>
			$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ : <b>32e</b>
4	0	<b>31f</b>	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$ , $37^\circ$ : <b>31f</b>
			$\text{EtOH}$ , $20^\circ$ , 42 jours: <b>31f + 32f</b> (31:69)
4	NH	<b>32g</b>	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$ , $37^\circ$ : <b>32g</b>
			$\text{Acétone}$ , $20^\circ$ : <b>32g</b>
			$\text{MeOH}$ , $20^\circ$ (30 min): <b>31g + 32g</b> (21:79)

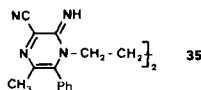
diaire **29**. Cette addition nucléophile est manifestement réversible puisque le dérivé **30** absorbe en milieu acide à 379 nm ce qui correspond à un cation pyrazinium de type **13**. Des additions nucléophiles semblables ont déjà été signalées sur des benzopyrimidone-imines [6].

Avec les amines primaires du type  $H_2N-(CH_2)_n-XH$  ( $n = 2, 3, 4$  et  $X = 0, NH, N-CH_3$ ) des additions nucléophiles analogues, mais intramoléculaires, sont observées. L'ensemble de la situation est résumé dans le tableau du *Schéma 5*: il faut distinguer la structure à l'état solide et les équilibres en solution en fonction du solvant, du nombre  $n$  de maillons méthyléniques et de l'hétéroatome  $X$ .

Ainsi on isole avec l'éthanolamine un produit de transamination solide dont la structure bicyclique **32a** ne fait pas de doute: absorption intense  $\nu(CN)$  à  $2175\text{ cm}^{-1}$ , trois bandes  $\nu(NH_2)$  à  $3300, 3230$  et  $3150\text{ cm}^{-1}$ . Dans des milieux dilués utilisés en spectroscopie UV/VIS on observe dans l'acétone le maximum à 330 nm attendu pour une telle structure bicyclique. Dans l'éthanol par contre, on constate à côté de l'absorption majoritaire à 333 nm un deuxième maximum d'intensité très faible à 435 nm. Ce dernier correspond à l'existence d'une forme ouverte **31a** minoritaire. Une équilibration analogue est observée par  $^1H$ -RMN dans  $CDCl_3$ .

Avec l' amino-3-propanol-1 et l' amino-4-butanol-1 les dérivés transaminés solides isolés possèdent une structure ouverte **31d** et **31f** ( $\nu(CN)$  vers  $2220\text{ cm}^{-1}$ , d'intensité faible. Les mêmes tautomères sont observés dans les solutions éthanoliques fraîchement préparées ( $\lambda_{max}$  à 439 nm); l'équilibre avec la forme bicyclique **32** ( $\lambda_{max}$  à 333 nm) s'établit lentement à  $20^\circ$ , en particulier pour le dérivé **31f**. On trouvera au *Tableau 3* quelques détails sur la position de l'équilibre et la vitesse d'équilibration. Néanmoins nous n'avons pu isoler les isomères cyclisés **32d** ou **32f** de ces solutions.

Pour les dérivés formés à partir de diamines seuls les tautomères bicycliques **32b**, **32c** et **32e** sont observés, aussi bien à l'état solide qu'en solution. Le caractère nucléophile plus prononcé de l'azote est très certainement à l'origine du déplacement de l'équilibre en faveur des tautomères bicycliques **32**. La transamination de l'azadiène **5** par la butanediamine-1,4 conduit à des mélanges réactionnels complexes contenant les tautomères **31g** et **32g**, accompagnés de la pyrazone-imine **35**. La proportion de ces composés dépend des conditions opératoires (solvant, mode d'addition des réactifs). Le tautomère cyclique **32g** peut être isolé à l'état solide; en solution méthanolique l'équilibration avec le tautomère **31g** est immédiate. La pyrazone-imine **35** a également été isolée à l'état solide, mais ne présente évidemment plus le phénomène de tautomérisation en milieu méthanolique.



Enfin signalons que tous les produits **31** ou **32** possèdent en milieu acide un maximum d'absorption vers 380 nm, qui correspond au cation pyrazinium **33**.

Par ailleurs les dérivés azotés **32b** et **32e** perdent facilement de l'ammoniac quand ils sont chauffés dans un solvant aprotique. On notera pour l'imidazo-pyrazine **34a** un effet bathochrome important de 60 nm par rapport à une pyrazone-imine normale, probablement dû à la planéité du système conjugué imposé par l'hétérocycle condensé. Des imidazo-pyrimidines analogues ont été décrites dans la littérature [7].

**3. Conclusion.** – Des alkyl-1-pyrazone-imines originales et substituées de façon régiospécifique sont facilement accessibles par transamination des dialkylamino-4 dicyano-1,1-aza-2-diènes-1,3 par les amines primaires. Différentes structures isomères sont possibles pour ces pyrazone-imines: tautomères amino-2-alcoylidène-6 pour certaines cyclohexenopyrazone-imines, isomères bicycliques provenant d'une addition nucléophile sur la fonction imine pour des *N*-alkylpyrazone-imines possédant un substituant nucléophile en position  $\omega$  du reste alkyle. La position de l'équilibre imine-dérivé bicyclique et la vitesse d'isomérisation dépendent de la longueur de la chaîne alkyle et du nucléophile qu'elle porte, du solvant et du pH. Toutes ces structures isomères sont caractérisées par des maximums d'absorption UV/VIS spécifiques. Nous examinerons ultérieurement l'utilisation de ces intermédiaires pour l'élaboration de squelettes de flavines ou de lumazines substituées en N(8).

#### Partie expérimentale

Les points de fusion (F), non corrigés, ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil *Büchi*. Les spectres UV ( $\lambda_{\max}$  [nm] ( $\epsilon$ )) ont été obtenus sur un appareil *Cary 15* ou *Varian 635*. Les spectres d'absorption IR ( $\text{cm}^{-1}$ ), dispersion en pastilles KBr, ont été mesurés sur des appareils *Perkin-Elmer 21* ou *700*. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil *Varian A 60* ou *T 60* à 37°. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à la référence interne TMS. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, Division de Strasbourg. L'homogénéité des produits a été vérifiée par CCM sur gel de silice avec, en général, un éluant  $\text{CHCl}_3/\text{heptane}/\text{AcOEt}$  1:1:1. Les azadiènes **5**, **14a–b** et **22a–b** utilisés dans ce mémoire, sont décrits dans [2]; les azadiènes **24a** et **18** sont mentionnés dans [1].

*Cyano-2-(pyrrolidino-3-dihydro-1,2-naphthalèneimino-4)-2-acétate de méthyle (24b)*. A 4,6 g (16,3 mmol) de *O*-tosylisonitrosocyanacétate de méthyle dissous dans 300 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre on ajoute à 0° 6,5 g de pyrrolidino-3-dihydro-1,2-naphthalène en solution dans 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On laisse agiter pendant 12 h, filtre l'azadiène qui a précipité et lave le solide orangé à l'eau froide (3,5 g; Rdt 69,5%). On recristallise dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1,5 v/v). F 147° (déc.). UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 467 (28000). IR: 2175 (CN), 1700 (CO), 1530.  $^1\text{H-RMN}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 2,17, 3,05 (2m, 8 H, pyrrolidine), 3,92 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,21 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 7,39 (m, 4 H ar.). Analyse:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ .

*Imino-2-diméthyl-1,5-phényl-6-dihydro-1,2-pyrazinecarbonitrile-3 (7)*. A 1,5 g (5,3 mmol) d'azadiène **5** dissous dans 30 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhydre on ajoute sous agitation 0,19 g de  $\text{MeNH}_2$  (6 mmol) en solution éthanolique à 33%. Après 12 h à température ambiante on évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le produit brut ainsi obtenu (1,2 g; Rdt 97%) dans un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{heptane}$ . F 157°. UV (EtOH): 437 (6700). IR: 3320 (NH), 2220 (CN), 1605, 1595, 1550.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,9 (s,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ); 3,15 (s,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ); 7,28, 7,53 (2m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Analyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$ .

*Amino-2-méthyl-1-tétrahydro-1,5,6,7-quinoxalinecarbonitrile-3 (16a)*; méthode générale de transamination d'azadiènes par les amines primaires. A 1,24 g (5,1 mmol) d'azadiène **14a** dans 30 ml d'un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1) on ajoute sous agitation à température ambiante 0,213 g (7,2 mmol) de  $\text{MeNH}_2$ . Après 12 h on lave la phase organique avec de l'eau (20 ml), évapore les solvants sous pression réduite et recristallise le produit brut (0,662 g; Rdt 69%) ainsi obtenu dans EtOH absolu. Un mode opératoire identique a été utilisé pour la préparation des pyrazone-imines **16b–e**, **17**, **19**, **23**, **25** et **28** mentionnés aux Schémas 3 et 4. Les rendements de ces opérations et les caractéristiques des pyrazone-imines figurent au Tableau 2.

*Amino-2-(dicyanométhylidèneamino)-8-(méthoxy-2-éthyl)-1-tétrahydro-1,5,6,7-quinoxalinecarbonitrile-3 (20)*. A 1,06 g (5,25 mmol) d'*O*-tosylisonitrosomalnonitrile (**2**) (X = CN) dissous dans 100 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre, on ajoute 1 g (4,3 mmol) de quinoxaline **16c** et 0,34 g de pyridine anhydre. Après 6 h on filtre le précipité bleu intense, lave à l'eau froide et sèche (1,2 g; Rdt 91,5%). On recristallise l'azatétraène **20** dans EtOH absolu. F 224°. UV (EtOH): 584 (47000). IR: 3380–3330, 3160 (NH), 2200, 2180, 2170 (CN).  $^1\text{H-RMN}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 4,4 (m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,9 (m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,3 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Analyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$ .

*Amino-2-(méthoxy-2-éthyl)-1-(méthoxy-2-éthylamino)-2-méthyl-5-phényl-6-dihydro-1,2-pyrazinecarbonitrile-3 (30)*. A 2,8 g (10 mmol) d'azadiène **5** dissous dans 40 ml d'un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1) on ajoute à 20° 1,6 g (21 mmol) de méthoxy-2-éthylamine et on laisse réagir à cette température jusqu'à disparition de l'azadiène (12 h). On évapore sous pression réduite et reprend l'huile résiduelle par quelques gouttes d'éthanol. Après cristallisation

Tableau 2. *Pyrazone-imes obtenues par transamination des azadiènes*

Dérivé	Analyse	F [°C] <sup>a)</sup>	Rdt [%]	UV (EtOH) [nm] (ε)	IR [cm <sup>-1</sup> ]		<sup>1</sup> H-RMN	
					ν(CN)	ν(CO)	Solvant	δ[ppm]
16a	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	158 (EtOH)	69	381 (3300)	2175	–	(D <sub>6</sub> )DMSO	2,9 (s, CH <sub>3</sub> ); 4,7 (t, =CH)
16b	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	179 (EtOH)	81	–	2175	–	(D <sub>6</sub> )DMSO	3,55 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4,8 (t, =CH)
16c	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	137 (EtOH)	72	386 (3800)	2180	–	(D <sub>6</sub> )DMSO	3,55 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,25 (s, CH <sub>3</sub> O); 4,8 (t, =CH)
16d	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	212 (MeOH)	84	360 (4800)	–	1650	(D <sub>6</sub> )DMSO	2,97 (s, CH <sub>3</sub> N); 3,77 (s, CH <sub>3</sub> O); 4,74 (t, =CH); 6,8 (m, NH <sub>2</sub> )
16e	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	162 (MeOH)	90	371 (4300)	–	1650	(D <sub>6</sub> )DMSO	3,4 (s, CH <sub>3</sub> O); 3,77 (s, COOCH <sub>3</sub> ); 4,6 (t, =CH); 7,2 (m, NH <sub>2</sub> )
17	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	138 (EtOH)	42	437 (6600)	2220	–	CDCl <sub>3</sub>	2,8 (m, 2 CH <sub>2</sub> -Ar); 3,3 (s, CH <sub>3</sub> O); 3,7, 4,2 (2t, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
19	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	114 (EtOH)	80	440 (6500)	2220	–	CDCl <sub>3</sub>	1,13 (t, CH <sub>3</sub> ); 2,2 (s, CH <sub>3</sub> ); 2,55 (q, CH <sub>2</sub> ); 5,3 (s, CH <sub>2</sub> N)
23a	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	203 (MeOH)	88	478 (11 700)	2220	–	CDCl <sub>3</sub>	2,77 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,73 (s, CH <sub>3</sub> N); 6,8 (m, NH)
23b	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	146 (EtOH)	98	479 (8300)	–	1700	CDCl <sub>3</sub>	2,83 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,8 (s, CH <sub>3</sub> N); 4,0 (s, CH <sub>3</sub> O); 6,4 (m, NH)
25	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	129 (EtOH)	92	443 (6300)	2180	–	(D <sub>6</sub> )DMSO	3,28 (s, CH <sub>3</sub> O); 3,7 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); CH <sub>2</sub> CH); 4,98 (t, =CH); 6,55 (m, NH <sub>2</sub> )
28	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	135 (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	75	440 (5600)	–	1710	CDCl <sub>3</sub>	3,33 (s, CH <sub>3</sub> O); 3,77, 4,93 (2t, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4,03 (s, COOCH <sub>3</sub> ); 7,5 à 9 (m, 6 H ar.); 7,7 (m, NH)

<sup>a)</sup> Solvant de recristallisation.

on filtre 2,3 g (68%) de produit brut que l'on recristallise dans un mélange heptane/CHCl<sub>3</sub> (10:1). F 136° (déc.). UV (EtOH): 328 (10000), UV (HCl N/10): 379 (8800). IR: 3370, 3230 (NH<sub>2</sub>); 2175 (CN). <sup>1</sup>H-RMN ((D<sub>6</sub>)DMSO): 1,6 (s, CH<sub>3</sub>); 3,18, 3,23 (2s, 2 CH<sub>3</sub>O); 2,8 à 3,6 (m, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,2 (m, NH<sub>2</sub>); 7,35 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Analyse: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

*Amino-8a-méthyl-6-phényl-5-tétrahydro-2,3,4,8a-oxazolo[3,2-a]pyrazinecarbonitrile-8 (32a)* (méthode générale de transamination des azadiènes par les amines primaires portant une autre fonction). A 2,8 g (10 mmol) d'azadiène 5 dissous dans 50 ml de CHCl<sub>3</sub>, on ajoute sous agitation 6,25 g (10,2 mmol) d'aminoéthanol. Après 12 h à 20° on lave avec 2 × 10 ml d'eau, évapore le solvant sous pression réduite et reprend l'huile avec quelques gouttes de méthanol. On filtre, lave à l'éther et recristallise dans EtOH absolu.

Tableau 3. Dérivés issus de la transamination de l'azadiène 5 par des amines portant une autre fonction

n	X	Dérivé	Analyse	F [°C] <sup>a)</sup>	Rdt [%]	IR [cm <sup>-1</sup> ] ν(CN)	<sup>1</sup> H-RMN		UV [nm]	
							Solvant	δ [ppm] <sup>b)</sup>	Solvant	λ <sub>max</sub> (ε)
2	O	<b>31a</b> <sup>c)</sup>	–	–	–	–	–	–	EtOH <sup>d)</sup>	435 (–)
		<b>32a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	165 (EtOH)	65	2180	CDCl <sub>3</sub> <sup>e)</sup>	1,92 (s, CH <sub>3</sub> ); 3,4–4 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 4,73 (m, NH <sub>2</sub> )	Acétone EtOH <sup>d)</sup> HCl N/10	330 (5330) 333 (–) 379 (13 200)
2	NH	<b>32b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	204 (EtOH)	76	2150	(D <sub>6</sub> )DMSO	1,9 (s, CH <sub>3</sub> ); 3,4 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 6,25 (m, NH <sub>2</sub> )	EtOH HCl N/10	341 (4180) 378 (11 300)
2	NCH <sub>3</sub>	<b>32c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	186 (EtOH)	87	2175	(D <sub>6</sub> )DMSO	1,85 (s, CH <sub>3</sub> ); 2,2 (s, N–CH <sub>3</sub> ); 2,85–3,3 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 6,4 (m, NH <sub>2</sub> )	EtOH HCl N/10	343 (5000) 378 (13 300)
3	O	<b>31d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	124 (CCl <sub>4</sub> )	89	2230	CDCl <sub>3</sub>	1,57 (m, CH <sub>2</sub> ); 1,85 (s, CH <sub>3</sub> ); 3,45, 3,9 (2t, CH <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> N); 5,63 (m, OH, NH)	EtOH HCl N/10	438 (665) <sup>f)</sup> 378 (12 900)
		<b>32d</b> <sup>c)</sup>	–	–	–	–	–	–	EtOH <sup>g)</sup>	342 (–)
3	NH	<b>32e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	194 (EtOH)	95	2175	(D <sub>6</sub> )Acétone	1,75 (s, CH <sub>3</sub> ); 2,85 (m, 2 CH <sub>2</sub> N); 5,5 (m, NH <sub>2</sub> )	EtOH HCl N/10	349 (5200) 378 (12 800)
4	O	<b>31f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	140 (CCl <sub>4</sub> )	90	2220	(D <sub>6</sub> )DMSO	1,8 (s, CH <sub>3</sub> ); 3,2 (t, NCH <sub>2</sub> ); 3,66 (t, CH <sub>2</sub> O); 4,39 (m, OH); 6,9 (m, NH)	EtOH	439 (7450) <sup>h)</sup>
		<b>32f</b> <sup>c)</sup>	–	–	–	–	–	–	EtOH <sup>i)</sup>	333 (–)
4	NH	<b>31g</b> <sup>c)</sup>	–	–	–	–	–	–	MeOH	434 (9300)
		<b>32g</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	187 <sup>k)</sup> (EtOH)	47	2175	(D <sub>6</sub> )DMSO	1,9 (s, CH <sub>3</sub> ); 3,45 (m, 2 CH <sub>2</sub> N); 6,18 (m, NH <sub>2</sub> )	Acétone MeOH <sup>j)</sup> HCl N/10	346 (5300) 345 (–) 378 (12 250)

a) Solvant de recristallisation.

b) Les protons C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ne sont pas mentionnés. Ils apparaissent sous forme d'un signal fin (phényle non conjugué) vers 7,45 ppm pour les structures cycliques **32**, sous forme de deux massifs (phényle conjugué) pour les structures ouvertes **31**.

c) Non isolé à l'état solide.

d) Rapport **32a/31a** = 94: 6 après 1 h à 20°.

e) Spectre mesuré après dissolution. Après 24 h dans CDCl<sub>3</sub> deux pics méthyle à 1,92 ppm (**32a**) et 1,83 ppm (**31a**) d'intensité voisine.

f) Mesure effectuée après dissolution (absence λ<sub>max</sub> à 342 nm).

g) Rapport **32d/31d** = 41,5: 58,5 après 48 h à 20°.

h) Mesure effectuée après dissolution (absence λ<sub>max</sub> à 333 nm).

i) Rapport **32f/31f** = 69: 31 après 6 semaines à 20°.

j) Rapport **32g/31g** = 79: 21 après dissolution.

k) Le solide incolore devient rouge à 170° et fond ensuite.

Un mode opératoire identique a été utilisé pour la préparation des imidazo[1,2-*a*]pyrazines **32b** (avec l'éthylènediamine) et **32c** (avec la *N*-méthyléthylènediamine) et la pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine **32e** (avec la propanediamine-1,3). Les rendements de ces opérations et les caractéristiques de ces dérivés bicycliques figurent au Tableau 3.



(Hydroxy-4-butyl)-1-imino-2-méthyl-5-phényl-6-dihydro-1,2-pyrazinecarbonitrile-3 (**31f**). A 2,8 g (10 mmol) d'azadiène **5** dissous dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ , on ajoute à 25° sous agitation 0,91 g (10,2 mmol) d' amino-4-butanol-1. Après 36 h l'azadiène a disparu. On évapore le solvant et cristallise l'huile résiduelle par addition d'EtOH.

Le dérivé **31d** est obtenu de façon identique. Les rendements et caractéristiques sont résumés au *Tableau 3*.

Amino-10a-méthyl-8-phényl-7-hexahydro-1,2,3,4,5,10a-pyrazino[1,2-a]diazépine-1,3-carbonitrile-10 (**32g**). A 0,97 g (11 mmol) de butanediamine-1,4 dissous dans 25 ml de MeOH, on ajoute à 20° une solution de 2,8 g (10 mmol) d'azadiène **5** dans 25 ml de  $\text{CHCl}_3$ . On laisse réagir pendant 4 h. ( $\lambda_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$  du milieu réactionnel: 346 nm minoritaire et 445 nm majoritaire), puis évapore le solvant sous pression réduite. A l'huile résiduelle on ajoute 5 ml d'EtOH absolu. Le tautomère cyclisé **32g** cristallise lentement ( $-20^\circ$ ), est filtré et lavé à  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,32 g; Rdt 47%). Les eaux-mères contiennent essentiellement de la pyrazone-imine **35**. Par recristallisation dans l'EtOH absolu on obtient l'isomère **32g** incolore (caractéristiques au *Tableau 2*).

Tétraméthylène-1,1'-bis(imino-2-méthyl-5-phényl-6-dihydro-1,2-pyrazinecarbonitrile-3) (**35**). A 1,4 g (5 mmol) d'azadiène **5** dissous dans 15 ml de  $\text{CHCl}_3$  on ajoute 0,36 g (3,6 mmol) de butanediamine-1,4 dans 15 ml de  $\text{CHCl}_3$ . On laisse réagir 24 h à 20° (disparition de l'azadiène en CCM,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) du milieu: 446 nm). On lave avec  $2 \times 10$  ml d'eau, évapore le solvant sous pression réduite et reprend l'huile résiduelle par 8 ml de AcOEt. La pyrazone-imine **35** qui précipite (1 g; Rdt 84%) est recristallisée dans AcOEt. F 193° (déc.). UV (EtOH): 438 (13450). IR: 3320 (NH), 2220 (CN), 1600.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,8 (s, 2  $\text{CH}_3$ ); 3,5 (m, 2  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6 (m, 2 NH); 7,4 (2 massifs, 10 H ar.). Analyse:  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8$ .

Méthyl-6-phényl-5-dihydro-2,3-imidazo[1,2-a]pyrazinecarbonitrile-8 (**34a**). Une solution de 0,31 g (1,3 mmol) d'imidazopyrazine **32a** dans 30 ml de xylène est portée au reflux pendant 48 h (dégagement  $\text{NH}_3$ ). Puis on évapore au tiers du volume initial et refroidit à  $-20^\circ$ . Le dérivé **34a** qui précipite est filtré (0,2 g; Rdt 73%) et recristallise dans EtOH absolu. F 198°. UV (EtOH): 495 (3170), UV (HCl N/10): 418 (8120). IR: 2220 (CN).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,85 (s,  $\text{CH}_3$ ); 3,8 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 7,4 (m, 5 H ar.). Analyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$ .

Méthyl-7-phényl-6-dihydro-3,4,2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidinecarbonitrile-9 (**34b**). Une solution de 0,325 g (1,3 mmol) de pyrazinopyrimidine **32b** dans 30 ml de diméthoxy-1,2-éthane est portée au reflux pendant 3 jours. On évapore sous pression réduite et cristallise l'huile résiduelle dans EtOH absolu (0,25 g; Rdt 78%). F 176°. UV (EtOH): 454 (5100). IR: 2220 (CN).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_6$ acétone): 1,8 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,75–1,85 (m,  $\text{CH}_2$ ); 3,4 (m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 7,5 (m, 5 H ar.). Analyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$ .

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Lang, J. P. Schoeni, Ch. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 793.
- [2] J. P. Schoeni, J. P. Fleury, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 671.
- [3] L. C. Anderson, N. Seger, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 340.
- [4] J. Elguero, C. Harzin, A. R. Katritzky, P. Linda, 'The Tautomerism of Heterocycles', Eds. A. R. Katritzky et A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1976, chap. 2.
- [5] T. C. Bruice, 'Flavins and Flavoproteins', Proceedings of the Fifth International Symposium, Eds. T. P. Singer, Elsevier Scient. Pub., Amsterdam, 1976, p. 248.
- [6] G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natzuki, Y. Tominaga, G. Maseda, *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 44.
- [7] M. Yanai, S. Takeda, T. Baba, K. Kitawaga, *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 1503.