

22. Aza-2-dienes-1,3

Partie 5

Préparation de *N*-aminoimidazoles, 3*H*-pyrroles, triazo[1,2,4] [1,5-*a*]pyrazines et imidazo[1,2-*a*]pyrazines

par Didier Legroux, Jean-Paul Schoeni, Christiane Pont et Jean-Pierre Fleury*

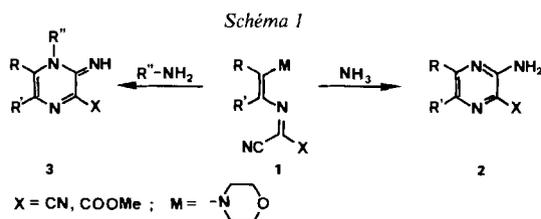
Laboratoire de Synthèse et de Photochimie Organiques (Unité Associée au CNRS), Ecole Nationale Supérieure de Chimie, F-68093 Mulhouse Cedex

(2.XII.86)

2-Aza-1,3-dienes. Access to *N*-Aminoimidazoles, 3*H*-Pyrroles, [1,2,4]Triazo[1,5-*a*]pyrazines, or Imidazo[1,2-*a*]pyrazines

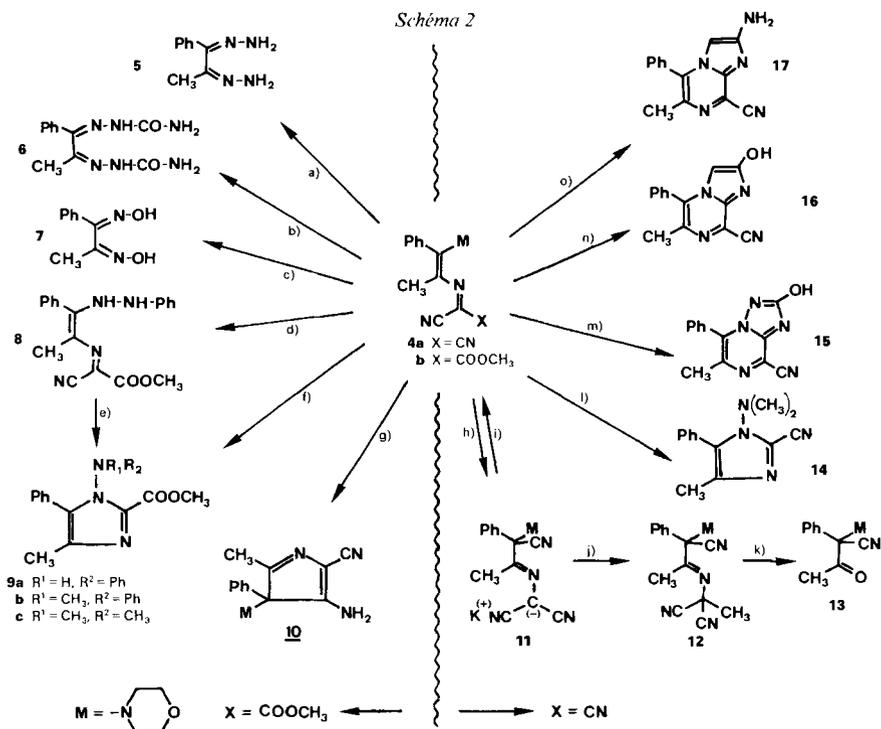
Nucleophilic attack of 5-(dialkylamino)-2-aza-1,3-diene-1,1-dicarbonitriles (or their 1-methoxycarbonyl analogous) by hydrazines or hydrazides gives substituted *N*-aminoimidazoles, [1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyrazines, or α -dihydrazino derivatives. With α -amino esters (or analogous), imidazo[1,2-*a*]pyrazines are produced. Addition of cyanide anions occurs also with formation of substituted 3*H*-pyrroles. Structures and rationalisation of this nucleophilic attack are discussed.

Nous avons précédemment montré [1] [2] que le traitement des azadiènes **1** par l'ammoniac ou les amines primaires (*Schéma 1*) conduit à des pyrazinecarbonitriles ou pyrazinecarboxylates de méthyle *ortho*-aminés ou à des iminopyrazine **3**. Ces pyrazines sont des intermédiaires utiles dans l'élaboration de squelettes ptéridines substitués de



façon régiospécifique. Dans le présent mémoire nous décrivons la réaction d'autres nucléophiles, hydrazines et hydrazides en particulier, réactifs qui conduisent à une série de systèmes hétérocycliques originaux. Cette réactivité est illustrée sur deux types d'azadiènes dérivant de la propiophénone (*Schéma 2*) et de la cyclohexanone (*Schéma 3*).

1. Réactivité de l'azadiène **4b (*Schéma 2*).**— Avec l'hydrazine, on constate une réaction rapide dans le MeOH à -20° et l'on isole un dérivé $C_9H_{12}N_4$ correspondant à la dihydrazone **5** du méthylphényl glyoxal. Nous interpréterons en fin de mémoire la forma-



- a) $\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{MeOH}$, -20° , 4 h.
 b) NH_2OH , $\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$, -20° , 4 h.
 c) $\text{NH}_2\text{CONHNH}_2$, HCl , $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$, 25° , 1 h.
 d) $\text{PhNHNH}_2/\text{MeOH}$, -10° , 2,5 h.
 e) MeOH , reflux, 1 h.
 f) $\text{PhN}(\text{CH}_3)_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50° , 24 h pour **9b**;
 $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 25° , 24 h pour **9c**.
 g) KCN/MeOH , 20° , 30 min.
 h) KCN/MeOH , 20° , 15 min.

- i) HCl 0,1N, 0° .
 j) $\text{CH}_3\text{I}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$.
 k) HCl 1N, 20° .
 l) $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2/\text{CHCl}_3$, 0° , 24 h.
 m) $\text{EtOOCNHNH}_2/\text{EtOH}$, reflux, 30 min.
 n) $\text{EtOOCCH}_2\text{NH}_2$, $\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{AcOEt}$, reflux, 30 min.
 o) NCCH_2NH_2 , $\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{AcOEt}$, reflux, 30 min.

tion de ce dérivé. Une réaction analogue est observée avec la semicarbazide et l'hydroxylamine: formation de la disemicarbazone **6** et de la dioxime **7** déjà décrites [3] [4]. Si l'on se souvient que l'azadiène **4b** est issu de la propiophénone (respectivement de son énamine), ce type de réaction représente une oxydation indirecte d'un groupe méthyle en position α d'une cétone.

Avec la phénylhydrazine, l'attaque nucléophile s'arrête à l'intermédiaire d'addition-élimination **8**: cet hydrazino-azadiène possède des propriétés spectroscopiques (VIS, IR) analogues à celles de l'azadiène de départ [5]. Ce dérivé se cyclise rapidement avec perte d'1 mol de HCN en imidazole **9a**, seule structure compatible avec les propriétés spectroscopiques observées. Des imidazoles analogues **9b** et **c** sont obtenus avec des hydrazines *N*, *N*-disubstituées; mais dans ce cas, l'intermédiaire d'addition-élimination n'a pu être piégé du fait de son évolution rapide. Il s'ensuit que le milieu réactionnel contient de l'HCN, responsable d'une réaction secondaire avec l'azadiène **4b** non consommé et qui conduit au pyrrole **10**.

Ce même pyrrole **10** est effectivement obtenu en traitant l'azadiène **4b** par une solution méthanolique de KCN. Nous reviendrons ultérieurement sur le mécanisme de formation de cet hétérocycle.

2. Réactivité de l'azadiène 4a (Schéma 2). – L'azadiène dicyané **4a** possède une réactivité comparable à celle de son analogue méthoxycarbonylé **4b**. La présence d'un deuxième groupement cyano amène toutefois quelques différences intéressantes.

Ainsi le traitement par une solution méthanolique de KCN permet d'isoler un sel de potassium stable, mais qui n'a pu être purifié. Ses propriétés chimiques et les données spectroscopiques (3 bandes $\tilde{\nu}$ (CN), dont une pour un CN non conjuguée) sont compatibles avec une addition de CN^- sur C(4) du système azadiénique. Ce sel peut être méthylé et l'imine **12** résultante hydrolysée en une morpholinocyanohydrine **13**. Cette évolution confirme la position du substituant cyano dans le sel **11**. On peut signaler aussi que l'addition du cyanure est réversible puisqu'un traitement acide à 0° du sel **11** permet de revenir à l'azadiène **4a** de départ.

Avec la semicarbazide et la *N,N*-diméthylhydrazine, l'azadiène dicyané **4a** réagit comme son analogue méthoxycarbonylé **4b** (\rightarrow **6** et **14**, respectivement).

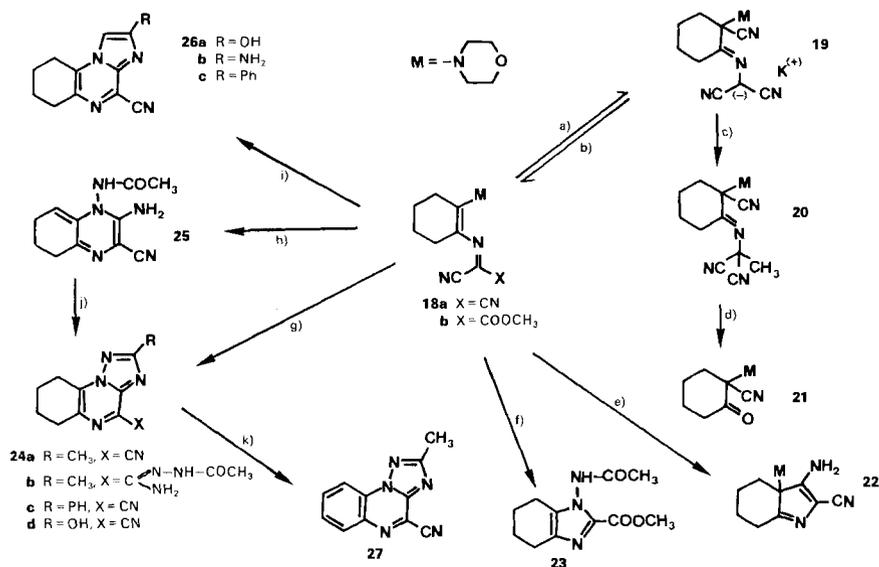
Enfin nous mentionnerons la réaction du carbazate d'éthyle qui conduit, au reflux de l'AcOEt, à la triazolopyrazine **15**. Sa structure découle de l'ensemble des données analytiques, et sa formation résulte apparemment de la cyclisation d'une iminopyrazine intermédiaire de type **3**, dont le substituant $\text{R}'' = \text{NHCOOEt}$ comporte un groupement électrophile susceptible de réagir avec la fonction imino. Ce résultat nous a incité à explorer le comportement d'autres nucléophiles porteurs de substituants susceptibles de conduire à des dérivés bicycliques: l'ester éthylique de la glycine et l'aminoacétonitrile. Effectivement, ces deux réactifs fournissent au reflux de AcOEt les imidazopyrazines **16** et **17**. Il apparait donc que la formation de dérivés bicycliques lors de la transamination des azadiènes par des dérivés azotés porteurs d'une fonction électrophile est une réaction très générale.

3. Azadiènes 18 dérivés de la cyclohexanone (Schéma 3). – Avec les azadiènes **18** nous avons montré la généralisation des hétérocyclisations observées pour les dérivés acycliques **4**, et nous avons mis en évidence quelques intermédiaires réactionnels intéressants.

Ainsi on observe sur le dérivé dicyané **18a** une addition réversible de CN^- : la position du substituant CN dans le sel **19** est à nouveau mise en évidence par méthylation (\rightarrow **20**) et hydrolyse en aminocyanohydrine **21**. Comme en série acyclique, l'addition de CN^- au dérivé méthoxycarbonylé **18b** ne s'arrête pas à l'intermédiaire salin, celui-ci évolue rapidement vers le tétrahydroindole **22**.

La formation de triazoloquinoxalines **24** a été testée avec plusieurs hydrazides. Avec l'acétohydrazide, par exemple, la structure obtenue dépend des conditions opératoires et de la substitution de l'azadiène: avec le dérivé dicyané **18a**, on forme la quinoxaline **25** (AcOEt, 25°), la triazoloquinoxaline **24a** (AcOEt, reflux; \rightarrow **27** par l'action du Pd/C/décaldine à 160°) ou un produit d'évolution de cette dernière, l'amidrazone **24b** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 25°). Un solvant protique accélère donc considérablement la bicyclisation. Avec le dérivé méthoxycarbonylé **18b** et l'acétohydrazide, différentes évolutions sont possibles. Dans AcOEt au reflux, le mélange réactionnel est complexe: on observe une absorption à 380 nm (imino pyrazine type **25**), un deuxième maximum à 320 nm (pyrrole **22**) et un maximum à 280 nm (imidazole **23**). Dans le même solvant à 25°, on isole un sel provenant

Schéma 3



a) X = CN, KCN/MeOH, 20°, 45 min.

b) HCl 0,1N, 0°.

c) CH₃I/CH₃COCH₃, reflux.

d) HCl 5N, 0°.

e) X = COOCH₃, KCN/MeOH, 20°, 15 min.

f) X = COOCH₃, H₂NNHCOCH₃/AcOEt, 20°.

g) H₂NNHCOCH₃/AcOEt/reflux pour **24a** (X = CN); H₂NNHCOCH₃/CHCl₃/EtOH, 20° pour **24b**; H₂NNHCOCH₃/AcOEt, reflux pour

24c (X = CN); H₂NNHCOOEt/AcOEt, reflux pour **24d** (X = CN).

h) X = CN, H₂NNHCOCH₃/AcOEt, 20°.

i) X = CN, AcOEt au reflux 30 min, avec H₂NCH₂COOEt pour **26a**, H₂NCH₂CN pour **26b** et H₂NCH₂COPh pour **26c**.

j) AcOEt, reflux, 30 min.

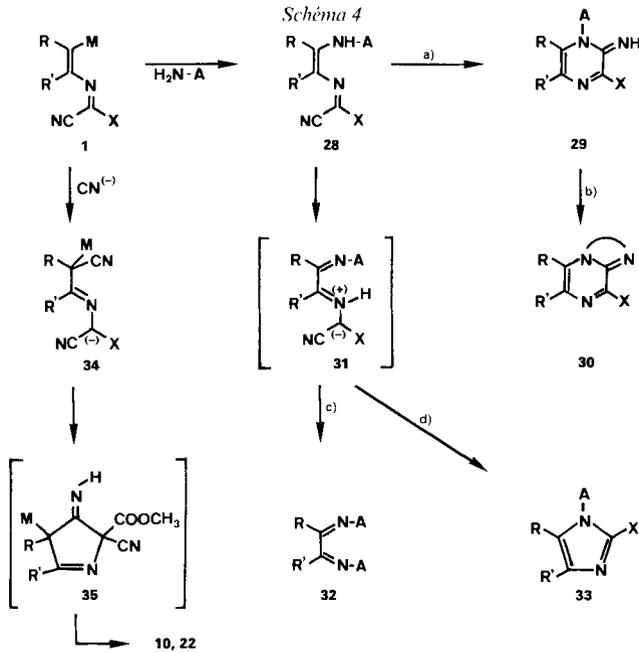
k) R = CH₃, X = CN, Pd/C/décane, 160°.

de la déprotonation [6] de l'azadiène **18b** par l'acétohydrazide. Ce sel évolue dans l'AcOEt au reflux vers l'imidazole **23**. Mais la formation HCN lors de cette cyclisation provoque à nouveau l'apparition de pyrrole **22**.

Alors qu'avec l'acétohydrazide la compétition entre les différentes voies réactionnelles est très apparente, le benzohydrazide et le carbazate d'éthyle réagissent de façon très sélective avec l'azadiène **18a** vers les triazoloquinoxalines **24c** et **24d**, respectivement.

Avec les α -amino-nitrile, -ester et -cétone, une bicyclisation analogue est observée au reflux de l'AcOEt. On isole les tétrahydroimidazoquinoxalines fonctionnalisées **26**; mais dans ce cas, ni le dérivé transaminé, ni l'iminopyrazine intermédiaire n'ont pu être mis en évidence ou isolés.

4. Conclusions. – De ce qui précède il apparaît que les azadiènes **1** sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse de toute une série de structures hétérocycliques: *N*-aminoimidazoles, 3*H*-pyrroles à fonctionnalité amino-4 carbonitrile-5, triazolo[1,5-*a*]pyrazines et imidazo[1,2-*a*]pyrazines fonctionnalisées. D'autres squelettes hétérocycliques sont vraisemblablement accessibles par la mise en œuvre de nucléophiles azotés analogues porteurs d'un centre électrophile. Dans le Schéma 4, nous proposons une tentative d'interprétation des diverses évolutions observées. Le premier intermédiaire



$\text{M} = \text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$; $\text{X} = \text{CN}, \text{COOCH}_3$; $\text{A} = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{NHCONH}_2, \text{NRPh}, \text{NHCOCH}_3, \text{NHCOPh}, \text{NHCOOEt}, \text{CH}_2\text{CN}, \text{CH}_2\text{COPh}, \text{CH}_2\text{COOEt}$.

a) AcOEt, 20°; $\text{A} = \text{NHCOCH}_3$, $\text{X} = \text{CN}$.

b) AcOEt, reflux; $\text{A} = \text{NHCOCH}_3, \text{NHCOPh}, \text{NHCOOEt}, \text{CH}_2\text{CN}, \text{CH}_2\text{COOEt}, \text{CH}_2\text{COPh}$ et $\text{X} = \text{CN}$; ou $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}, 20^\circ$.

c) $\text{CH}_3\text{OH}, -20^\circ$; $\text{A} = \text{NH}_2, \text{NHCONH}_2, \text{OH}$; $\text{X} = \text{CN}, \text{COOCH}_3$.

d) $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}, 25\text{--}50^\circ$; $\text{A} = \text{NPh}, \text{N}(\text{CH}_3)\text{Ph}, \text{N}(\text{CH}_3)_2$ et $\text{X} = \text{COOCH}_3, \text{CN}$; $\text{A} = \text{NHCOCH}_3$, $\text{X} = \text{COOCH}_3$.

postulé dans la réaction de nucléophiles azotés (hydrazines, hydrazides, amines substituées sur le C(α)) par une fonction électrophile) avec un azadiène **1** est un dérivé d'addition-élimination de type **28**. Mis à part le dérivé **8** (*Schéma 2*) issu de la phénylhydrazine, ces intermédiaires ne sont pas isolés et évoluent rapidement dans le milieu réactionnel.

Deux évolutions, quelquefois compétitives, sont observées à partir de l'intermédiaire **28**. L'une conduit à partir d'un conformère *s-cis* de **28** et par addition nucléophile sur la fonction carbonitrile à une iminopyrazine **29**; c'est l'évolution constatée avec les α -amino-cétones, -nitriles et -esters, analogue à celle des amines primaires déjà mentionnée antérieurement [2]. Ces iminopyrazines ne sont que rarement isolées: la formation de l'hétérocycle condensé **30** par attaque de la fonction imino sur le substituant électrophile est en général rapide.

Une autre évolution de **28** conduit aux dérivés **32** de dicétones ou aux imidazoles **33** observés avec les hydrazines, la semicarbazide ou aussi l'hydroxylamine. Le passage direct **28**→**32** ou **33** semble peu raisonnable. Nous proposons par conséquent un intermédiaire tautomère **31**, à fonctions hydrazono-iminio-methanide. Nous avons montré antérieurement [6] que de tels zwitterions sont stables et même isolables dans certains cas. Ce

zwitterion peut réagir avec une deuxième mol du réactif H_2N-A , si ce dernier est très nucléophile (NH_2NH_2 par exemple), ce qui conduit par addition-élimination au dérivé **32** d' α -dicétone. Le caractère très polaire du zwitterion **31** lui permet également une cyclisation de type 'endo-trig' [7] [8] en un dihydroimidazole qui s'aromatise en **33** par perte d'HCN.

Acétohydrazide, benzohydrazide et carbazate d'éthyle, pour lesquels on attendrait une évolution analogue en imidazole **33**, font apparemment exception. On peut penser que le dérivé transaminé **28** avec $A = NHCOR$ ou $NHCOOEt$ subit plus difficilement la tautomérie en **31** du fait d'une chélation du proton NH avec le substituant A. L'évolution vers l'imino-pyrazine devient à ce moment majoritaire. La réaction de l'acétohydrazide avec les azadiènes **18a** et **b** illustre la compétition entre la formation de l'imino-pyrazine **29** (et par conséquent des hétérocycles condensés **30**) et la tautomérie vers le zwitterion **31** (et par conséquent l'imidazole **33**): avec $X = CN$, la tautomérie est défavorisée et l'on observe uniquement le cycle condensé **24a**; avec $X = COOCH_3$, la tautomérie vers **31** et la formation de l'imidazole **23** deviennent majoritaire.

Notons également que la tautomérie et la cyclisation en imidazole **33** sont plus rapides que l'étape de transamination initiale, puisque l'HCN dégagé trouve encore de l'azadiène **1** non consommé sur lequel il s'additionne. Cette addition réversible d'HCN sur l'azadiène **1** représente une autre curiosité réactionnelle de ces structures très polaires. Pour $X = CN$, le sel **34** formé est stable par la suite de la délocalisation de la charge négative. Pour $X = COOCH_3$ par contre, ce sel **34** se cyclise spontanément par un processus de type 'exo-dig' [7]. L'intermédiaire cyclique **35** ainsi formé avec sa fonctionnalité de β -imino-ester conduit par une réaction de décarboxylation au 3*H*-pyrrole observé. Avec les hydrazines pour lesquelles l'intermédiaire **28** n'est pas isolable, les imidazoles **33** et les 3*H*-pyrroles deviennent alors concurrentiels.

Nous remercions la *Société Pharmuka SA*, Paris, pour le soutien matériel de ce travail et *M. Mercadal (Hoffmann-La Roche, SA, Bâle)* pour la détermination du spectre 1H -RMN à 400 MHz.

Partie expérimentale

Généralités. Préparation des azadiènes **4** et **18**, voir [1]. P.f.: tube capillaire, *Mettler FP5* ou *Kofler* (P.f. > 300°). UV (λ_{max} en nm (ϵ)): *Varian 635*. IR (cm^{-1}): *Perkin-Elmer 580B*. 1H - et ^{13}C -RMN: *Varian T60* ou *Bruker WP 400* et *Bruker WP 80*, resp.; déplacements chimiques δ en ppm par rapport au TMS, constantes de couplage J en Hz. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS et ont donné des valeurs exactes à $\pm 0,3\%$.

Méthyl-phénylglyoxal dihydrazone (5). A une suspension de 3,13 g (10 mmol) de **4b** dans 100 ml de MeOH on ajoute à -20° 20 ml d'hydrazine 1M dans le MeOH. Après 4 h, on évapore et reprend le résidu par 5 ml d' H_2O . On filtre l'hydrazone (1,5 g, 91%) et recristallise dans la ligroïne (70–100°). P.f. 128°. IR: 3400, 3280 et 3200 (NH_2), 1630 ($C=N$). 1H -RMN ($CDCl_3$): 2,1 (s, CH_3); 5,2 (s, NH_2); 6,7–7,4 (m, C_6H_5). Anal.: $C_9H_{12}N_4$.

Méthyl-phénylglyoxal disemicarbazone (6). A une suspension de 0,62 g (2 mmol) de **4b** dans 35 ml de MeOH on ajoute 0,44 g (4 mmol) de chlorhydrate de semicarbazide et agite pendant 3 h à 20°. Progressivement, **4b** passe en sol., et il apparaît un précipité jaune. Après disparition de **4b** (CCM) on filtre, rince le précipité au MeOH (0,37 g, 79%) et recristallise dans l' H_2O . P.f. 247° ([4]: 240°). UV (EtOH): 286 (34160).

La même semicarbazone **6** est obtenue à partir de **4a** (conditions opératoires identiques, temps de réaction 60 h).

Méthyl-phénylglyoxal dioxime (7). On procède comme pour **5** en utilisant une sol. de 1,4 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (20 mmol) et de 2 g d' ET_3N dans 20 ml de MeOH. On recueille 1,6 g (90%) de **7**. P.f. 240° ([3]: 239°).

Cyano-2-méthyl-4-phényl-5-(N'-phénylhydrazino)-5-aza-3-pentadiène-2,4-oate de méthyle (8). A une suspension de 3,13 g (10 mmol) de **4b** dans 100 ml de MeOH on ajoute à -10° une soln. de 1,1 g (10 mmol) de phénylhydrazine dans 25 ml de MeOH. Après disparition (CCM) de **4b** (2,5 h), on filtre: 2,6 g (80%) de **8**. P. f. (déc.) 145°. UV (EtOH): 454 (évolution de cette soln. en **9a**). IR: 3200 et 3150 (NH), 2150 (CN), 1645 (CO), 1560 (C=C). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,2 (s, CH₃); 3,7 (s, CH₃O); 6,2-7,4 (m, 2C₆H₅); 6,8, 9,2 (2s, NH). Anal.: C₁₉H₁₈N₄O₂.

Anilino-1-méthyl-4-phényl-5-imidazolecarboxylate-2 de méthyle (9a). On porte au reflux une sol. de 2,5 g (7,5 mmol) de **8** dans 80 ml de MeOH. Après 1 h, on filtre la soln. chaude, refroidit à 0° et filtre **9a** (1,6 g, 68%) qui a cristallisé. P. f. (déc.) 209,4°. UV (EtOH): 288 (18000), 231 (16150). IR: 1700 (CO), 1590 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,37 (s, CH₃C); 3,78 (s, CH₃O); 6,4-7,32 (m, 2C₆H₅); 7,6 (s, NH). ¹³C-RMN (CDCl₃): 13,96 (q, CH₃C); 52,04 (q, CH₃O); 127,65 (sm, C(5)); 132,7 (s, C(2)); 135,03 (sq, J = 6,4, C(4)); 158,80 (sq, J = 4,6, CO). Anal.: C₁₈H₁₇N₃O₂.

Méthyl-4-(N-méthylanilino)-1-phényl-5-imidazolecarboxylate-2 de méthyle (9b). A 3,13 g (10 mmol) de **4b** dissous dans 60 ml de CHCl₃ on ajoute à 20° une soln. de 1,28 g (10,5 mmol) de N-méthyl-N-phénylhydrazine dans 5 ml de MeOH. On chauffe à 50° pendant 1 h, évapore et reprend l'huile résiduelle par 5 ml de MeOH. L'imidazole précipité est filtré et recristallisé dans MeOH (0,57 g, 18%). Dans les eaux-mères on met en évidence le pyrrole **10** (voir ci-après). P. f. 181,7°. UV (EtOH): 286 (17620), 239 (19000). IR: 1725 (CO), 1600 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,4 (s, CH₃C); 3,33 (s, CH₃N); 3,78 (s, CH₃O); 6,36-7,4 (m, 2C₆H₅). ¹³C-RMN (CDCl₃): 13,78 (q, CH₃C); 40,06 (q, CH₃N); 51,81 (q, CH₃O); 127,56 (sq, J = 6, C(5)); 132,93 (s, C(2)); 134,76 (sq, J = 6,5, C(4)); 157,16 (sq, J = 4,6, CO). Anal.: C₁₉H₁₉N₃O₂.

Diméthylamino-1-méthyl-4-phényl-5-imidazolecarboxylate-2 de méthyle (9c). A 3,13 g (10 mmol) de **4b** dissous dans 60 ml de CHCl₃ on ajoute à 25° une soln. de 0,84 g (10,5 mmol) de N,N-diméthylhydrazine dans 5 ml de MeOH. On maintient à 25° pendant 24 h, évapore et reprend le résidu par 20 ml de CH₂Cl₂. Le pyrrole **10**, insoluble, est séparé par filtration et le filtrat, évaporé, est purifié par chromatographie 'flash' sur silice avec CHCl₃/MeCN/MeOH 19:15:2 (v/v): 0,43 g (17%). P. f. 127°. UV (EtOH): 290 (16920). IR: 1725 (CO), 1650 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,23 (s, CH₃C); 2,91 (s, CH₃N); 3,91 (s, CH₃O); 7,26 (s, C₆H₅). ¹³C-RMN (CDCl₃): 13,32 (q, CH₃C); 44,25 (q, J = 136,4, 3,7, (CH₃)₂N); 51,67 (q, CH₃O); 128,79 (sm, C(5)); 132,98 (s, C(2)); 133,62 (sq, J = 6,4, C(4)); 158,44 (sq, J = 4,6, CO). Anal.: C₁₄H₁₇N₃O₂.

Amino-4-méthyl-2-morpholino-3-phényl-3-H-pyrrolecarbonitrile-5 (10). A 1 g (3,2 mmol) de **4b** en suspension dans 25 ml de MeOH on ajoute à 20° une soln. de 0,25 g (3,8 mmol) de KCN dans 15 ml de MeOH. En 30 min, **4b** disparaît. On évapore, reprend le résidu par 5 ml d'H₂O et filtre **10** (0,83 g, 92%). Après recristallisation dans EtOH/H₂O, p. f. (déc.) 233°. UV (EtOH): 336 (4150), 250 (9120). IR: 3380 et 3220 (NH₂), 2200 (CN), 1670 (C=C). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 1,72 (s, CH₃C); 2,70 (m, 2CH₂N); 3,52 (m, 2CH₂O); 6,92 (s, NH₂); 7,25 (s, C₆H₅). ¹³C-RMN ((D₆)DMSO): 16,3 (q, CH₃); 47,2 (t, CH₂N); 67,1 (t, CH₂O); 83,77, 93,52 (2s, C(5), C(3)); 117,75 (s, CN); 127,36; 128,73; 129,37; 135,15 (C(arom.)); 162,8 (s, C(4)); 165,81 (sq, C(2)). Anal.: C₁₁H₁₈N₄O.

Tricyano-1,1,4-méthyl-3-morpholino-4-phényl-4-aza-2-butène-2-ide-1 de potassium (11). A 2,8 g (10 mmol) de **4a** en suspension dans 50 ml de MeOH on ajoute à 20° sous agitation une soln. de 0,65 g (10 mmol) de KCN dans 50 ml de MeOH. Après 30 min, **4a** n'est plus détecté par CCM. On évapore et reprend l'huile résiduelle par 5 ml d'EtOH. On filtre: 2,9 g (84%) de **11** qui n'a pas été purifié. P. f. 217°. IR: 2270, 2200 et 2160 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 1,7 (s, CH₃C); 2,3-3,7 (2t, CH₂CH₂); 7,4 (m, C₆H₅). Anal. calc. pour C₁₇H₁₆KN₃O: K 11,3; tr.: 10,1. Le traitement de 0,5 g de **11** à 0° par 5 ml de HCl 0,1N fournit **4a** (CCM, UV (EtOH): 463).

Méthyl-2-morpholino-1-phényl-1-aza-3-pent-2-énetricarbonitrile-1,4,4 (12). A une sol. de 1,72 g (5 mmol) de **11** dans 150 ml d'acétone on ajoute 1 g (7 mmol) de CH₃I et chauffe au reflux pendant 2 h. Le solide obtenu après évaporation est lavé à H₂O et recristallisé dans EtOH (1,41 g, 88%). P. f. 162,4°. IR: 2950, 2870 et 2840 (CH), 2230 (très faible CN), 1650 (C=N), 1495 et 1450 (C₆H₅). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,25, 2,28 (2s, CH₃C); 2,33-3,0 (m, CH₂N); 3,83 (t, CH₂O); 7,5 (m, C₆H₅). Anal.: C₁₈H₁₉N₃O.

Morpholino-2-oxo-3-phényl-2-butane-nitrile (13). A une suspension de 0,5 g (1,56 mmol) de **12** dans 80 ml de EtOH à 90% on ajoute à 20° 40 ml de HCl 1N et agite pendant 12 h. Le milieu est alors homogène, et **12** n'est plus détecté en CCM. On ajoute une soln. aqueuse de NaHCO₃ (3 g/25 ml) et extrait par 3 × 100 ml d'Et₂O. Après séchage, on évapore la phase étherée et recueille 0,1 g (26%) de **13**. P. f. 142,1° (i-PrOH). IR: 3000, 2920 et 2860 (CH), 1720 (CO), 1485 et 1450 (C₆H₅). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,2 (s, CH₃); 2,56 (m, CH₂N); 3,8 (t, CH₂O); 7,5 (m, C₆H₅). Anal.: C₁₄H₁₆N₂O₂.

Diméthylamino-1-méthyl-4-phényl-5-imidazolecarbonitrile-2 (14). A 2,8 g (10 mmol) de **4a** dans 60 ml de CHCl₃ on ajoute goutte à goutte à 0° une soln. de 0,97 g (12 mmol) de N,N-diméthylhydrazine dans 5 ml de MeOH et laisse à 0° pendant 24 h. On évapore et reprend l'huile résiduelle par 5 ml de MeOH. On filtre les cristaux et recristallise dans MeOH (0,35 g, 16%). P. f. 125,9°. UV (EtOH): 279 (15200). IR: 2230 (CN), 1640 (C=C).

¹H-RMN (CDCl₃): 2,2 (*s*, CH₃C); 3,0 (*s*, CH₃N); 7,27 (*m*, C₆H₅). ¹³C-RMN (CDCl₃): 13,28 (*q*, CH₃C); 46,16 (*qq*, *J* = 136,9 et 4,1, CH₃N); 111,75 (*s*, CN); 116,81 (*s*, C(2)); 127,6 (*s*, C(5)); 128,1, 128,51, 129,7 et 132,02 (C(arom.)) 136,17 (*sq*, C(4)). Anal.: C₁₃H₁₄N₄.

Hydroxy-2-méthyl-6-phényl-5-triazolo[1,2,4] [1,5-a]pyrazinecarbonitrile-8 (15). A une suspension de 1,4 g (5 mmol) de **4a** dans 50 ml d'AcOEt, on ajoute 0,78 g (7,5 mmol) de carbazate d'éthyle et porte au reflux pendant 8 h. Après refroidissement, on filtre un solide jaune pâle (1,36 g; p. f. 255°; mélange *ca.* 1:1 de **15** et de son sel de morpholine). Ce solide est traité par 10 ml d'HCl 1N, filtré, lavé à l'H₂O (1,13 g, 90%) et recristallisé dans le dioxanne. P. f. 330°. UV (EtOH): 345 (15 600). UV (KOH 0,1N): 378. IR: 3100–2300 (OH), 2225 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,5 (*s*, CH₃); 7,6 (*s*, H(arom.)). Anal.: C₁₃H₉N₅O.

Hydroxy-2-méthyl-6-phényl-5-imidazo[1,2-a]pyrazinecarbonitrile-8 (16). A une suspension de 2,8 g (10 mmol) de **4a** dans 40 ml d'EtOH on ajoute 1,4 g (10 mmol) de chlorhydrate de glycinate d'éthyle et 1 g d'Et₃N et porte au reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on ajoute 5 ml d'AcOH, filtre et lave le précipité à l'EtOH (1,41 g, 60%). Recristallisation dans le dioxanne. P. f. (déc.) 285°. UV (EtOH): 335 (9700), 235 (14700). IR: 2225 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,25 (*s*, CH₃); 6,7 (*s*, HC=); 7,6 (*m*, C₆H₅). Anal.: C₁₄H₁₀N₄O.

Amino-2-méthyl-6-phényl-5-imidazo[1,2-a]pyrazinecarbonitrile-8 (17). A une suspension de 2,8 g (10 mmol) de **4a** dans 40 ml d'EtOH on ajoute 1 g (11 mmol) de chlorhydrate d'aminocétonitrile et 1 g d'Et₃N et porte au reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on filtre et recristallise dans le dioxanne (1,4 g, 59%). P. f. 276°. IR: 3480, 3300 et 3210 (NH₂), 2240 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO-CDCl₃): 2,35 (*s*, CH₃); 6,75 (*s*, HC=); 7,6 (*m*, C₆H₅). Anal.: C₁₄H₁₁N₅.

Dicyano(cyano-2-morpholino-2-cyclohexylidènamino)méthylide de potassium (19). A 2,44 g (10 mmol) de **18a** en suspension dans 50 ml de MeOH on ajoute à 20° sous agitation une soln. de 0,65 g (10 mmol) de KCN dans 50 ml de MeOH. Après 45 min, on évapore et reprend l'huile résiduelle par 5 ml d'EtOH. On filtre le sel incolore et lave à l'EtOH (2,7 g, 90%). P. f. (déc.) 110°. IR: 2280, 2220 et 2170 (CN), 1640 (C=N). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 1,6 (*m*, CH₂CH₂); 2,0–2,4 (*m*, 2 CH₂C); 2,4 (*t*, 2 CH₂N); 3,6 (*t*, 2 CH₂O).

Le traitement de 0,5 g de **19** par 5 ml de HCl 0,1N à 10° fournit **18a** (CCM, UV).

(Cyano-2-morpholino-2-cyclohexylidènamino)-1-éthane dicarbonitrile-1,1 (20). A une soln. de 3,1 g (10 mmol) de **19** dans 150 ml d'acétone on ajoute 2 g (14 mmol) de CH₃I et chauffe au reflux pendant 2 h. On évapore, lave le résidu à l'H₂O et recristallise dans EtOH (2,28 g, 80%). P. f. 180°. IR: 2300 et 2280 (CN), 1660 (C=N). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,8–3 (*m*, (CH₂)₄); 2,2 (*s*, CH₃); 2,1 (*t*, 2 CH₂N); 3,7 (*t*, 2 CH₂O). Anal. C₁₅H₁₉N₅O.

Morpholino-1-oxo-2-cyclohexanecarbonitrile (21). On agite 2,85 g (10 mmol) de **20** avec 20 ml de HCl 5N à 0° pendant 1 h. Puis on neutralise le milieu par addition de NaHCO₃. Il précipite 1,7 g (83%) de **21** que l'on recristallise dans H₂O/MeOH 1:1. P. f. 142°. IR: 2280 (CN), 1740 (CO). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,7–2,9 (*m*, (CH₂)₄, 2 CH₂N); 3,8 (*t*, 2 CH₂O). Anal.: C₁₁H₁₆N₂O₂.

Amino-3-tétrahydro-4,5,6,7-morpholino-3a-3aH-indolecarbonitrile-2 (22). A une suspension de 2,77 g (10 mmol) de **18b** dans 75 ml de MeOH on ajoute 0,7 g (12 mmol) de KCN en soln. dans 50 ml de MeOH. On laisse réagir à 25° pendant 30 min, évapore et reprend le résidu par 20 ml d'H₂O. Le solide incolore recueilli (2,1 g, 86%) est recristallisé dans l'i-PrOH. P. f. 252°. UV (EtOH): 324 (4570). IR: 3380 et 3220 (NH₂), 2940, 2860 et 2820 (CH₂), 2190 (CN), 1720, 1620 et 1560. ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 0,93 (ddd, H_{ax}-C(4)); 1,27 (*m*, H_{ax}-C(6)); 1,42 (*d*, H_{eq}-C(5)); 1,65 (*q*, H_{ax}-C(5)); 2,0 (*m*, H_{eq}-C(6)); 2,30 (*m*, 2 H-C(7), CH₂N); 2,45 (*d*, H_{eq}-C(4)); 2,50 (*m*, CH₂); 3,52 (*m*, 2 CH₂O); 6,95 (*s*, NH₂); *J*(4_{ax}, 4_{eq}) ≈ *J*(4_{ax}, 5_{ax}) = 14; *J*(4_{ax}, 5_{eq}) = 3. ¹³C-RMN ((D₆)DMSO): 18,96, 27,93, 28,95, 31,84 (4_t, C(4), C(5), C(6), C(7)); 45,6 (2 *t*, 2 CH₂N); 66,75 (2 *t*, 2 CH₂O); 74,88 (*s*, C(3a)); 92,34 (*s*, C(2)); 118,15 (*s*, CN); 154,93, 169,34 (2 *s*, C(3), C(7a)). Anal.: C₁₃H₁₈N₄O.

Acétamido-1-tétrahydro-4,5,6,7-1H-benz-1,3-imidazole, carboxylate-2 de méthyle (23). A une suspension de 5,54 g (20 mmol) de **18b** dans 180 ml d'AcOEt on ajoute à 20° 1,48 g (20 mmol) d'acétylhydrazide. Après 2 h d'agitation, on filtre le solide jaune vif précipité (5,7 g; UV (EtOH): 404; sel de **18b** déprotoné). Ce sel est chauffé pendant 1,5 h dans 100 ml d'AcOEt au reflux. Après évaporation, on reprend l'huile résiduelle par 20 ml d'H₂O et filtre le solide incolore (2,95 g; UV des eaux-mères: 380 nm). Ce produit brut est recristallisé dans le xylène (0,9 g, 20%). Dans les eaux-mères de la recristallisation on met en évidence, à côté de **23**, le pyrrol **22** caractérisé par son absorption UV à 320 nm. **23**: p. f. 156,4°. UV (EtOH): 280 (12942). IR: 3400 et 3250 (NH), 1730 et 1690 (CO), 1470. ¹H-RMN ((D₆)acétone): 1,8 (*m*, CH₂CH₂); 2,0 (*s*, CH₃CO); 2,45 (*m*, 2 CH₂-C=); 3,8 (*s*, CH₃O); 10,02 (*s*, NH). Anal.: C₁₁H₁₃N₃O₃ · H₂O.

Tétrahydro-6,7,8,9-méthyl-2-triazolo[1,2,4] [1,5-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (24a). Une suspension de 4,88 g (20 mmol) de **18a** et de 1,98 g (26 mmol) d'acétylhydrazide dans 180 ml d'AcOEt sont portés au reflux pendant 30 min. On évapore et reprend l'huile résiduelle par EtOH/H₂O 80:20 à chaud. Au refroidissement, **24a** cristallise (3,1 g, 73%). P. f. 108,3°. UV (EtOH): 327 (9200). IR: 2240 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,0 (*m*, CH₂CH₂); 2,6 (*s*, CH₃); 3,0–3,32 (*m*, 2 CH₂-C=). Anal.: C₁₁H₁₁N₅.

N'-Acétyl-tétrahydro-6,7,8,9-méthyl-2-triazolo[1,2,4] [1,5-a]quinoxalinecarboxamidrazone-4 (**24b**). On traite 2,44 g (10 mmol) de **18a** dans 100 ml de CHCl₃/MeOH 9:1 par 1,8 g (24 mmol) d'acétohydrazide. En 3 h à 20°, **18a** est consommé. On évapore à 60°. Le solide gris verdâtre est repris par 20 ml d'H₂O, filtré, lavé au MeOH (1,6 g, 57%) et recristallisé dans le DMF. P. f. 227,6° UV (EtOH): 342. IR: 3470, 3380 et 3200 (NH), 1670 et 1645 (C=X). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,0 (m, CH₂CH₂); 2,5 (s, CH₃); 2,7 (s, CH₃CO); 3,2 (m, 2 CH₂-C=). Anal.: C₁₃H₁₇N₇O.

Dans les eaux-mères de filtration du produit brut, on observe une absorption UV à 326 nm, vraisemblablement due à la présence du nitrile analogue à l'imidazole **23**.

Méthyl-2-triazolo[1,2,4] [1,5-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**27**). On chauffe 2,13 g (10 mmol) de **24a** et 4,32 g de Pd/C à 10% dans 180 ml de décaline à 185° pendant 8 h et sous bonne agitation. Puis on filtre le catalyseur à chaud et refroidit le filtrat à -10°. On filtre **27** (100 mg, 20%) et recristallise dans le CHCl₃. Sublime à 210°. UV (CHCl₃): 320. IR: 2240 (très faible CN), 1610, 1540, 1510, 1472. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,78 (s, CH₃); 7,88 (d-quint., ³J = 8, ⁴J = 2, H-C(7), H-C(8)); 8,3, 8,5 (2 dd, H-C(6), H-C(9)). Anal.: C₁₁H₇N₅.

Acétylamino-1-amino-2-tétrahydro-1,5,6,7-quinoxalinecarbonitrile-3 (**25**). On agite à 20° 2,44 g (10 mmol) de **18a** dans une soln. de 0,99 g (13 mmol) d'acétohydrazide dans 90 ml d'AcOEt. Progressivement, **18a** disparaît, puis des cristaux jaune pâle précipitent. On filtre après 1 h (1,8 g, 78%). La recristallisation n'est pas possible, tout traitement thermique en soln. (AcOEt au reflux par ex.), s'accompagne d'une cyclisation rapide en **24a**. La quinoxaline **25** est uniquement caractérisée par son UV/VIS (EtOH): 380.

Tétrahydro-6,7,8,9-phényl-2-triazolo[1,2,4] [1,5-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**24c**). On opère comme pour **24a** en engageant 2,9 g (21 mmol) de benzohydrazide. L'huile résiduelle est cristallisée dans le DMF (4,3 g, 79%). P. f. 254°. UV (EtOH): 332 (9200). IR: 2240 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,05 (m, CH₂CH₂); 3,05, 3,3 (2 m, 2 CH₂-C=); 7,5 (m, 2 H_o, H_p); 8,35 (m, 2 H_m). Anal.: C₁₆H₁₃N₅.

Tétrahydro-6,7,8,9-hydroxy-2-triazolo[1,2,4] [1,5-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**24d**). On opère comme pour **24a** en engageant 3,27 g (21 mmol) de carbazate d'éthyle. Le résidu obtenu après évaporation du solvant (sel de morpholinium de **24d**) est traité par 25 ml d'HCl 1N, filtré, lavé (H₂O, EtOH), puis recristallisé dans le dioxanne (3,6 g, 84%). P. f. (déc.) 270°. UV (EtOH): 337 (8600). IR: 3340 (OH), 2225 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2 (m, CH₂CH₂); 3,0, 3,15 (2 m, CH₂-C=); 7,3 (s, HC=). Anal.: C₁₀H₉N₅O.

Tétrahydro-6,7,8,9-hydroxy-2-imidazo[1,2-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**26a**). On chauffe 2,44 g (10 mmol) de **18a**, 1,55 g (11 mmol) de chlorhydrate de glycinate d'éthyle et 2,5 ml d'Et₃N dans 300 ml d'AcOEt au reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on filtre, lave à EtOH (1,72 g, 70%) et recristallise dans le dioxanne. P. f. (déc.) 285°. UV (EtOH): 334 (9600), 230 (19400). IR: 3200-2300 (OH), 2230 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 2,7 (m, CH₂CH₂); 2,95 (m, 2 CH₂-C=); 7,3 (s, HC=). Anal.: C₁₁H₁₀N₄O.

Amino-2-tétrahydro-6,7,8,9-imidazo[1,2-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**26b**). On opère comme pour **26a** en engageant 1 g (11 mmol) de chlorhydrate d'acétoacétonitrile (1,37 g, 56%). Recristallisation dans le dioxanne. P. f. 252°. UV (EtOH): 345 (9000), 220 (22800). IR: 3390, 3320 et 3220 (NH₂), 2225 (CN). ¹H-RMN ((D₆)DMSO): 1,9 (m, CH₂CH₂); 2,8 (m, 2 CH₂-C=); 6,95 (s, HC=). Anal.: C₁₁H₁₁N₅.

Tétrahydro-6,7,8,9-phényl-2-imidazo[1,2-a]quinoxalinecarbonitrile-4 (**26c**). On opère comme pour **26a** en engageant 1,9 g (11 mmol) de chlorhydrate d'(aminoacéto)phénone (1,95 g, 71%). Recristallisation dans le DMF. P. f. 227°. UV (EtOH): 345 (11600), 252 (26400). IR: 2240 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,0 (m, CH₂CH₂); 2,9 (m, 2 CH₂-C=); 7,4 (m, 2 H_o, H_p); 8,05 (m, H_m); 8,6 (s, HC=). Anal.: C₁₇H₁₄N₄.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Lang, J. P. Schoeni, C. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 793.
- [2] M. Lang, A. Lacroix, C. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1025.
- [3] G. Avogadro, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 546.
- [4] L. V. Auwers, *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *526*, 130.
- [5] J. P. Schoeni, J. P. Fleury, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 671.
- [6] J. P. Fleury, J. P. Schoeni, D. Clérin, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2018.
- [7] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [8] F. M. Menger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1013.